

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

Untersuchung des Glucosestoffwechsels nach Nieren-/Pankreastransplantation:

Langzeitanalyse verschiedener Stoffwechselfparameter sowie

Prüfung der kontinuierlichen subkutanen Glucosemessung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Frischholz

aus

Weiden i. d. Opf.

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Florian Löhe
Prof. Dr. Matthias Siebeck

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christoph Dieterle

Dekan: Prof. Dr. Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR , FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis..... 3

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 5

Abkürzungsverzeichnis 6

1. Einleitung..... 6

2. Grundlagen..... 6

 2.1 *Pankreastransplantation* 6

 2.1.1 Einführung..... 6

 2.1.2 Operationstechniken und Komplikationen 6

 2.1.3 Transplantat- und Patientenüberleben 6

 2.1.4 Diabetische Langzeitkomplikationen und Lebensqualität nach Transplantation..... 6

 2.1.4.1 Diabetische Nephropathie..... 6

 2.1.4.2 Diabetische Retinopathie 6

 2.1.4.3 Diabetische Neuropathie..... 6

 2.1.4.4 Störungen der Mikrozirkulation..... 6

 2.1.4.5 Makroangiopathie 6

 2.1.4.6 Lebensqualität..... 6

 2.2 *Stoffwechselveränderungen nach Pankreastransplantation*..... 6

 2.3 *Kontinuierliche subkutane Glucosemessung*..... 6

 2.3.1 Einführung..... 6

 2.3.2 Technologien 6

3. Patienten, Methoden und Versuchsdurchführung..... 6

 3.1 *Patientenkollektiv*..... 6

 3.2 *Methoden*..... 6

 3.2.1 Klinische Daten 6

 3.2.2 Venöse Blutglucosebestimmung 6

 3.2.3 Insulinwerte 6

 3.2.4 HbA_{1c}..... 6

 3.2.3 Nüchternblutglucose und oraler Glucosetoleranztest 6

 3.2.5 Insulinsekretionsparameter 6

 3.2.6 Insulinresistenz- und -sensitivitätsparameter..... 6

 3.3 *Kontinuierliche subkutane Glucosemessung mit GlucoDay®*..... 6

 3.3.1 Beschreibung des Gerätes und der praktischen Anwendung 6

 3.3.2 Auswertung der Daten 6

 3.3.3 Funktionsprinzip der Mikrodialysetechnik..... 6

 3.3.4 Aufbau und Funktionsprinzip des Biosensors 6

 3.4 *Versuchsdurchführung* 6

 3.4.1 Langzeitanalyse verschiedener Stoffwechselfparameter..... 6

 3.4.2 Test eines neuen Tools: kontinuierliche subkutane Glucosemessung 6

 3.5 *Statistik*..... 6

 3.5.1 Deskriptive Statistik 6

 3.5.2 Regression und Korrelation..... 6

 3.5.3 Univariate Varianzanalyse (ANOVA)..... 6

 3.5.4 Mann Whitney U-/ Kruskal Wallis-Test..... 6

 3.5.5 Clarkes Error Grid Analyse 6

4. Ergebnisse..... 6

 4.1 *Langzeituntersuchungen*..... 6

 4.1.1 Klinische Daten 6

 4.1.2 Nüchternblutglucose..... 6

4.1.3 HbA _{1c}	6
4.1.4 Oraler Glucosetoleranztest.....	6
4.1.5 Insulinsekretion	6
4.1.6 Insulinresistenz.....	6
4.1.7 Vergleich komplette versus segmentale Pankreastransplantation.....	6
4.2 Kontinuierliche subkutane Glucosemessung und venöse Tagesprofile	6
4.2.1 Ergebnisse venöse Blutglucoseabnahmen	6
4.2.1.1 Venöse Tagesprofile	6
4.2.1.2 Orale Glucosetoleranztests mit Argininstimulation	6
4.2.2 Ergebnisse Gerätemessung	6
4.2.3 Vergleich der venösen Referenzwerte mit der Gerätemessung	6
4.2.4 Auswertung Fragebogen und Tagebuch	6
5. Diskussion	6
5.1. <i>Glucosestoffwechsel nach Transplantation</i>	6
5.1.1 Analyse verschiedener Parameter zum Glucosestoffwechsel	6
5.1.1.1 Nüchternblutglucose und HbA _{1c}	6
5.1.1.2 Glucosewerte im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests	6
5.1.1.3 Venöse Tagesprofile und kontinuierliches Monitoring.....	6
5.1.1.4 Insulinsekretion und Insulinresistenz.....	6
5.1.2 Vergleich komplette versus segmentale Pankreastransplantation.....	6
5.2. <i>Monitoring nach Pankreastransplantation: CGMS</i>	6
5.2.1 Kontinuierliches Glucosemonitoring allgemein	6
5.2.2 Möglichkeiten des kontinuierlichen Glucosemonitorings	6
5.2.3 Probleme und Einschränkungen	6
5.2.4 Kontinuierliches Glucosemonitoring nach Nieren-/Pankreastransplantation	6
5.3 <i>Kritische Anmerkungen</i>	6
5.3.1 Schwierigkeiten der Langzeituntersuchung.....	6
5.3.1 Anmerkungen zu den Patientenzahlen bei der kontinuierlichen Glucosemessung	6
6. Zusammenfassung.....	6
Literaturverzeichnis.....	6
Anhang.....	6
<i>GlucosDay[®]-Messwerte und venöse Referenzwerte aller Patienten im Tagesverlauf:</i>	6

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

[Abb. 1]: Operationstechniken Pankreastransplantation, aus Henne-Bruns 2003, [26].....	6
[Abb. 2]: GlucoDay [®] -Gerät, aus GlucoDay [®] -Benutzerhandbuch, [92]	6
[Abb. 3]: Insertion der Mikrodialysefaser, aus GlucoDay [®] -Benutzerhandbuch, [92]	6
[Abb. 4]: Tragetasche und Gurt, aus GlucoDay [®] -Benutzerhandbuch, [92].....	6
[Abb. 5]: Aufbau der Mikrofaser, aus Maran 2002, [93].....	6
[Abb. 6]: Schematischer Aufbau des Gerätes, aus Maran 2002, [93]	6
[Abb. 7]: Error Grid Diagramm, Beispiel.....	6
[Abb. 8]: BMI [kg/m ²] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation.....	6
[Abb. 9]: Kreatinin [U/ml] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 10]: Nüchternblutglucose [mg/dl] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 11]: HbA _{1c} [%] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 12]: AUC Insulin [µU/ml x min] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 13]: Nüchterninsulin [µU/ml] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 14]: Matsuda de Fronzo Index 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 15]: HOMA-IR 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]	6
[Abb. 16]: Venöses Tagesprofil von Patient 1 als Beispiel	6
[Abb. 17]: Venöse Tagesprofile aller Patienten (N=7)	6
[Abb. 18]: Histogramm venöse Tagesprofile	6
[Abb. 19]: Verlauf der Blutglucose während des kombinierten OGTTs mit Argininbelastung	6
[Abb. 20]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 1	6
[Abb. 21]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 2	6
[Abb. 22]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 3	6
[Abb. 23]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 4	6
[Abb. 24]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 5	6
[Abb. 25]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 6	6
[Abb. 26]: GlucoDay [®] -Messung, Patient 7	6
[Abb. 27]: Box-Whiskers-Plots' der Gerätemesswerte aller Patienten (N=7).....	6
[Abb. 28]: Histogramm aller Messwerte der 7 Patienten	6
[Abb. 29]: GlucoDay [®] -Messwerte und venöse Referenzwerte, Patient 6	6
[Abb. 30]: GlucoDay [®] -Messwerte und venöse Referenzwerte, Patient 2	6
[Abb. 31]: GlucoDay [®] -Messwerte und venöse Referenzwerte während des OGTTs, Pat. 1	6
[Abb. 32]: GlucoDay [®] -Messwerte und venöse Referenzwerte während des OGTTs, Pat. 2	6
[Abb. 33]: GlucoDay [®] -Messwerte und venöse Referenzwerte während des OGTTs, Pat. 6	6
[Abb. 34]: Box-Whiskers-Plots' der venösen Messwerte und der Gerätemesswerte	6
[Abb. 35]: Box-Whiskers-Plot der Differenzen zwischen Gerätemesswert und Referenzwert (N=65).....	6
[Abb. 36]: Scatterplot mit Auftragung der Gerätemesswerte gegen die venösen Referenzwerte	6
[Abb. 37]: Error Grid Analyse.....	6
[Abb. 38]: Diagramm Insertionsschmerz und Tragekomfort	6

[Tab. 1]: Kontraindikationen für eine Transplantation	6
[Tab. 2]: Immunsuppression initial und zuletzt (N=14)	6
[Tab. 3]: Immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der Messung	6
[Tab. 4]: Patientendaten Langzeitstudie und CGMS-Testung.....	6
[Tab. 5]: Glucosetoleranz [%] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation.....	6
[Tab. 6]: AUC Insulin und früher Insulinanstieg 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD] ..	6
[Tab. 7]: Segmentale versus Ganzorgantransplantation [x ± SD]; Signifikanzen: ^a p<0,05; ^{aa} p<0,01.....	6
[Tab. 8]: Venöse Tagesprofile aller Patienten (N=7).....	6
[Tab. 9]: Ergebnisse des oralen Glucosetoleranztests	6
[Tab. 10]: GlucoDay [®] -Messwerte aller Patienten (N=7).....	6
[Tab. 11]: Alle GlucoDay [®] -Messwerte der Patienten (N=3231)	6
[Tab. 12]: Venöse Referenzwerte und jeweils zugehörige Gerätemesswerte (N=65)	6
[Tab. 13]: Abweichung der Gerätemesswerte vom venösen Vergleichswert [%].....	6
[Tab. 14]: Auswertung der Error Grid Analyse.....	6

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA: Analysis of Variance; Varianzanalyse

AUC: Area Under the Curve; Fläche unter dem Kurvenverlauf

BMI: Body Mass Index

CGMS: Continuous Glucose Monitoring System; kontinuierliches Glucosemesssystem

DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial

DGT: diabetische Glucosetoleranz

GH: Growth Hormone

HOMA: Homeostatic Model Assessment

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry

IGT: Impaired/eingeschränkte Glucosetoleranz

IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus

IPTR: International Pancreas Transplant Registry

NGT: normale Glucosetoleranz

NIDDM: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus

OGTT: oraler Glucosetoleranztest

UNOS: United Network of Organ Sharing

WHO: World Health Organization

1. Einleitung

Der Diabetes mellitus stellt heute eine der bedeutendsten Volkskrankheiten nicht nur in den Industrienationen dar. Schätzungen zu Folge sind derzeit weltweit circa 150 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt. Sowohl für den Diabetes mellitus Typ 1 als auch für den Typ 2 ist seit Jahren eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten, so dass sich die Anzahl der Diabeteskranken bis zum Jahr 2025 im Vergleich zu heute verdoppeln könnte [1].

Die Krankheit stellt mit ihren schwerwiegenden Spätkomplikationen wie Mikro-, Makroangiopathie und Neuropathie nicht nur eine erhebliche Belastung für die Betroffenen dar, sondern bringt für unsere Gesellschaft ein schweres sozioökonomisches Problem mit sich. So entstehen neben einer starken Einschränkung an Lebensqualität für die Patienten auch enorme Kosten für unser Gesundheitssystem durch die zahlreichen Spätkomplikationen und Therapieerfordernisse [2].

Zwei groß angelegte randomisierte Interventionsstudien konnten in beeindruckender Weise zeigen, wie durch strikte Blutglucosekontrolle das Auftreten von Langzeitkomplikationen vermindert werden kann [3, 4]. Doch selbst durch die intensivierete Insulintherapie mit häufigen kapillären Blutglucosemessungen ist eine normnahe Blutglucoseregulung, begrenzt durch das Auftreten von Hypoglykämien, langfristig nicht möglich [3, 5].

Die Pankreastransplantation dagegen kann zumindest gemäß Routinetests wie HbA_{1c}-Wert oder Nüchternblutglucosebestimmung einen annähernd physiologischen Glucosestoffwechsel wieder herstellen [6, 7]. Noch gibt es nur wenige Studien über die Langzeitfunktion des Pankreastransplantates.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei einem ausgewählten Patientenkollektiv die Langzeitfunktion des Pankreastransplantates über einen Zeitraum von 15 Jahren zu beurteilen. Die nach einem prospektiv angelegten Studienprotokoll erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert. Es wurden neben Nüchternblutglucose und HbA_{1c}-Wert als weitere Möglichkeiten zur Beurteilung der Transplantatfunktion Glucosebelastungstests durchgeführt sowie verschiedene Insulinsekretions- und –resistenzparameter bestimmt. Mittels dieser Parameter konnte sowohl die Transplantatfunktion des Einzelnen im Zeitverlauf analysiert werden, als auch ein interindividueller Vergleich angestellt werden.

Diese heute üblichen Tests wie Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes oder sporadische kapilläre Blutglucosemessungen können nur begrenzt Auskunft über tatsächliche Tages- und Nachtverläufe der Blutglucosekonzentration geben. Daher sind nur ungenaue Aussagen über physiologische oder pathologische Schwankungen der Blutglucose möglich. So gibt es nur

wenige Informationen über den tatsächlichen Glucoseverlauf bei Gesunden und ebenso wenig bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten nach Pankreastransplantation.

Diese diagnostische und prognostische Lücke sollen nun zunehmend Geräte zur kontinuierlichen Glucosemessung füllen. Derartige Geräte, basierend auf unterschiedlichen Messprinzipien, werden seit mehreren Jahren von verschiedenen Herstellern auf dem Markt angeboten. Obwohl sie bereits breit in der Klinik eingesetzt werden, gibt es noch Zweifel an der Messgenauigkeit und den Funktionsprinzipien der kontinuierlichen Glucosemesssysteme [8]. Bislang werden diese Geräte in erster Linie bei Diabetikern angewendet. Möglicherweise ergeben sich hier auch für Pankreastransplantierte neue Perspektiven zur Verlaufskontrolle.

So wurde zusätzlich als neues Tool zur Transplantatfunktionseinschätzung ein kontinuierliches Glucosemessgerät getestet. Es sollte geprüft werden, inwieweit sich die kontinuierliche subkutane Glucosemessung zur detaillierteren Beurteilung der Pankreastransplantatfunktion eignet und Möglichkeiten sowie Limitationen dieser Messsysteme aufgezeigt werden.

Zudem erhielt man als weitere Möglichkeit zur Beurteilung des Glucosestoffwechsels nach Nieren-/Pankreastransplantation ein lückenloses Glucoseprofil über 24 Stunden mit eventueller Detektion unbemerkter Hypo- und Hyperglykämien im Tages- und Nachtverlauf.

2. Grundlagen

2.1 Pankreastransplantation

2.1.1 Einführung

Die erste Pankreastransplantation erfolgte als kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation 1966 in Minneapolis durch Richard Lillehei und William D. Kelly [9]. In Deutschland wurde die erste Bauchspeicheldrüse 1979 im Klinikum Großhadern in München von Walter Land verpflanzt [10].

Nach Berichten des IPTR (International Pancreas Transplant Registry) waren bis Ende des Jahres 2004 weltweit über 23000 Transplantationen durchgeführt worden, davon über 17000 in den USA [11]. Auch wenn keine aktuelleren Daten des IPTR vorliegen, sind es mittlerweile sicherlich mehr als 25000 Pankreastransplantationen weltweit.

In Deutschland wurden bis Ende 2007 insgesamt 2564 Pankreastransplantationen vorgenommen. Im Jahr 2007 waren es 139 in 21 verschiedenen Transplantationszentren. Bei einem Großteil hiervon handelte es sich um simultane Nieren-/Pankreastransplantationen [10].

Bei Typ 1 Diabetikern stellt die Pankreastransplantation die einzige Möglichkeit dar, den Glucosestoffwechsel annähernd zu normalisieren, und so die Gefahr von diabetischen Langzeitschäden zu stoppen oder zu verringern [12-14]. Gerade für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und terminalem Nierenversagen gilt die simultane Nieren-/Pankreastransplantation heute als Therapie der Wahl [15]. Die Nierentransplantation stellt für diese Patienten die einzige Chance dar, Unabhängigkeit von der Dialyse zu erlangen und zudem die deutlich erhöhte Mortalität zu reduzieren. Eine immunsuppressive Therapie mit ihren Risiken und Nebenwirkungen ist dann unumgänglich. Durch die simultane Einpflanzung eines neuen Pankreas und die damit verbundene Normalisierung des Glucosestoffwechsels kann das Überleben der Transplantatniere wesentlich verbessert werden [16]. So ist die Indikation prinzipiell bei jedem Typ 1 Diabetiker mit (prä-)terminaler Niereninsuffizienz zu stellen, solange keine Kontraindikationen vorliegen [Tab. 1]. Die Indikation zur singulären Pankreastransplantation ist wesentlich strenger zu stellen, da hier die immunsuppressive Therapie nur zum Schutz des Pankreastransplantats eingenommen wird.

Kontraindikationen für eine Transplantation

- Alter < 18 Jahre oder > 50/55 Jahre
 - schwere Makroangiopathie
 - schwere Herzerkrankung
 - schwere respiratorische Insuffizienz
 - aktive Infektion
 - psychiatrische Erkrankungen
 - Drogen-, Alkoholabusus
 - Malignome (bis 3-5 Jahre nach kompletter Remission)
 - Adipositas
 - mangelnde Kooperationsbereitschaft oder –fähigkeit des Patienten
-

[Tab. 1]: Kontraindikationen für eine Transplantation

Neben der Prüfung von Ausschlusskriterien und der allgemeinen Bedingungen für eine Transplantation ist eine sorgfältige Erfassung bereits bestehender diabetischer Spätkomplikationen durchzuführen. Hierunter fallen die diabetische Retino- und Neuropathie sowie makroangiopathische Veränderungen an peripheren, kardialen und zentralen Gefäßen. Nur so kann eine korrekte Indikationsstellung erfolgen und perioperative Risiken für den Patienten minimiert werden.

2.1.2 Operationstechniken und Komplikationen

Bei der Nieren-/Pankreastransplantation werden die Spenderorgane heterotop intraperitoneal in die rechte, bzw. linke Fossa iliaca eingesetzt (Niere meist links, Pankreas rechts) und mit den jeweiligen Iliakalgefäßen anastomosiert. Die eigenen Organe des Empfängers bleiben hierbei unangetastet an Ort und Stelle [14].

Ursprünglich wurde nur ein Pankreassegment bestehend aus Corpus und Schwanz verpflanzt und mit einer Dünndarmschlinge anastomosiert, wobei es hier gehäuft zu Nahtinsuffizienzen kam. Bessere Ergebnisse konnten, auch auf Grund einer vorteilhafteren Durchblutungssituation, mit der Übertragung eines vollständigen Pankreasorgans erzielt werden [17].

Das größte und noch nicht vollständig gelöste Problem bei der Pankreasübertragung stellt auf Grund seiner hohen autodigestiven Potenz das exokrine Pankreassekret dar.

Bei der segmentalen Transplantation wurde das Pankreasgangsystem ligiert oder verödet, um so den exokrinen Anteil des Pankreas auszuschalten [12]. Die bei der Okklusionsmethode

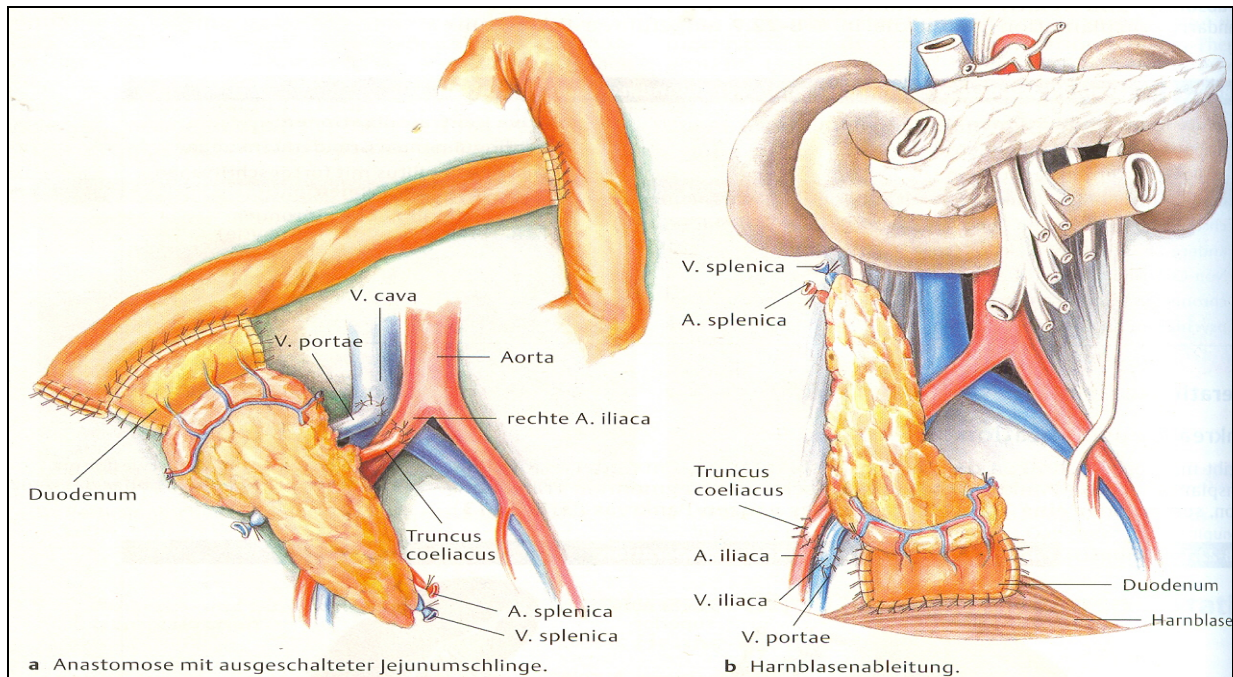
auf tretenden zahlreichen postoperativen Komplikationen wie Pankreatitiden oder Fistelbildungen zwangen zur Suche nach anderen Möglichkeiten.

Nghiem und Corry etablierten 1987 die Duodenalsegmenttechnik, bei der das anliegende Duodenumstück am Spenderpankreas belassen wird und zur weiteren Anastomisierung dient.

Bei der von Sollinger et al. eingeführten und bis Mitte der neunziger Jahre noch gebräuchlichsten Technik der Blasendrainage leitet man das exokrine Sekret in die Blase ab, früher direkt, heute unter Zwischenschaltung des belassenen Duodenuminterponates [18, 19] [Abb. 1]. Von Vorteil ist das einfache Monitoring des exokrinen Anteils des transplantierten Pankreas durch die Bestimmung von Urinlipase und -amylase. Ebenso können Transplantatbiopsien zur Diagnostik chronischer Abstoßungsreaktionen relativ unkompliziert im Rahmen von Zystoskopien vorgenommen werden. Problematisch sind bei dieser Technik allerdings die in 50 – 73 % der Fälle (je nach Studie) auftretenden urologischen Komplikationen wie schwere, rezidivierende Harnwegsinfektionen, Harnröhrenstrikturen, Prostatitiden oder Harnblasenkarzinome [20-22]. Ebenso kann durch den Bicarbonatverlust über die Blase eine substitutionsbedürftige metabolische Azidose entstehen [23]. Die genannten Komplikationen machen in circa 20 – 25 % der Fälle eine zweite Operation mit Umwandlung in enterale Drainageverfahren notwendig [20, 24].

Letztere Technik stellt heute vor allen bei kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation die Methode der Wahl dar. Hierbei wird das am Spenderpankreas belassene Duodenumstück mit einer Jejunalschlinge des Empfängers anastomosiert [Abb. 1]. Der exokrine Pankreassaft wird so physiologischerweise in den Darm drainiert [15]. Hierbei kann es zu Anastomosenlecks mit konsekutiver eitriger Peritonitis sowie selten zu Ulzerationen in der Duodenalschleimhaut kommen [24].

Nach aktuellen UNOS- (United Network for Organ Sharing) und IPTR-Daten unterscheiden sich Enteral- und Blasendrainage weder bezüglich der Einjahresüberlebensrate des Pankreastransplantates noch der des Nierentransplantates signifikant [25].



[Abb. 1]: Operationstechniken Pankrestransplantation, aus Henne-Bruns 2003, [26]

Der venöse Transplantatabfluss erfolgt meist systemisch in die Iliakalvenen. Bei dieser Drainagetechnik, deren Anwendung bei der Blasendrainage auf Grund der kurzen Distanzen der Spendergefäße obligat ist, wird der First-pass Effekt der Leber umgangen. Es kommt zu einer peripheren Hyperinsulinämie [27]. Bei der enteralen Drainage besteht heute die physiologische Möglichkeit des venösen Transplantatabflusses in die Portalvene mit niedrigeren systemischen Insulinspiegeln [15]. Der Anteil der portalvenösen Drainage in den USA für das Jahr 2001 betrug 22 % [28]. Es ist jedoch nicht geklärt, ob der portale Abfluss Vorteile für die Patienten bringt, beziehungsweise ob der systemische Abfluss mit Nachteilen verbunden ist. Das Einjahrestransplantatüberleben scheint bei beiden Verfahren gleich zu sein [25].

Eine kürzlich veröffentlichte prospektive Langzeitstudie über acht Jahre von Petruzzo et al. konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen portaler und systemischer Drainage bezüglich Patienten- und Transplantatüberleben feststellen. Die systemische Drainage war allerdings mit einer etwas höheren Pankrestransplantatverlust- und Transplantatthromboserate verbunden [29].

Trotz verbesserter Operationstechniken ist die perioperative Komplikationsrate bei simultaner Nieren-/Pankrestransplantation höher als bei alleiniger Nierentransplantation [15]. Gefürchtete Komplikationen sind primäre Transplantatvenenthrombosen,

Abstoßungsreaktionen, Refluxtransplantatpankreatitis, sowie Anastomosen- und Nahtinsuffizienzen mit konsekutiven Blutungen oder eitrigen Peritonitiden [24].

Schließlich können sich wie bei jeder Form von Organtransplantation aus der lebenslang notwendigen Immunsuppression schwerwiegende Probleme wie opportunistische Infektionen (z.B. Cytomegalievirus, Pneumocystis carinii) oder Malignome ergeben [30, 31].

2.1.3 Transplantat- und Patientenüberleben

Zu Beginn der Pankreastransplantation bestanden auf Grund der zahlreichen Komplikationen noch starke Zweifel am Nutzen dieses Therapieverfahrens für die multimorbiden Patienten. Durch Verbesserungen der Operationstechnik und dank neuer Möglichkeiten der Immunsuppression kann die Nieren-/Pankreastransplantation heute gute Ergebnisse erzielen. Die kombinierte Nieren-/Pankreastransplantation weist bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mellitus trotz des höheren Operationsrisikos [32] bessere Langzeitergebnisse auf als die alleinige Nierentransplantation. Auf lange Sicht sind die Überlebensraten sowohl der Patienten, als auch die der transplantierten Nieren besser [16]. La Rocca et al. beispielsweise fanden in einer groß angelegten Studie eine Siebenjahresüberlebensrate von 77 % bei Patienten nach simultaner Nieren-/Pankreastransplantation im Vergleich zu nur 56 % bei denen nach alleiniger Nierentransplantation [33]. Gerade die kardiovaskuläre Sterberate war nach alleiniger Nierentransplantation signifikant höher. Ähnlich positive Studienergebnisse konnten durch mehrere Arbeitsgruppen bestätigt werden [34-36]. Diese Tatsache ist vermutlich Folge der langfristigen Normalisierung des Glucosestoffwechsels. Bezüglich des Überlebens des implantierten Pankreas werden nach kombinierter Nieren-/Pankreastransplantation auch bessere Ergebnisse erzielt als nach alleiniger Pankreastransplantation oder nach zweizeitiger Pankreas-/Nierentransplantation [11, 15].

2.1.4 Diabetische Langzeitkomplikationen und Lebensqualität nach Transplantation

Gemäß zahlreicher Studien normalisieren sich Blutglucosekonzentration und HbA_{1c} bei den meisten Patienten unmittelbar nach erfolgreicher Transplantation und bleiben über viele Jahre stabil [6, 7, 37, 38].

Wie wichtig eine euglykämische Stoffwechsellage in Hinblick auf diabetische Komplikationen ist, hat die bereits erwähnte DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) gezeigt [3].

Dennoch kann nicht immer ein völlig normaler Glucosestoffwechsel erreicht werden. Hier spielen vermutlich vor allem die nötige Immunsuppression mit ihren diabetogenen

Nebenwirkungen und andere bisher unbekannte Faktoren eine Rolle. Die unphysiologische Insulinableitung bei systemischer venöser Drainage dagegen ist hierfür nicht verantwortlich.

Die Auswirkungen der Nieren-/Pankreastransplantation auf diabetische Langzeitkomplikationen und Lebensqualität werden im Folgenden beschrieben.

2.1.4.1 Diabetische Nephropathie

Da das Risiko mikrovaskulärer Komplikationen im direkten Zusammenhang mit hohen Blutglucosekonzentrationen steht [3], könnten sich diese nach erfolgreicher Transplantation verbessern oder zumindest stabilisieren. Das Ziel der Nieren-/Pankreastransplantation ist es auch, erneute Schäden an der Transplantatniere zu verhindern.

Zeichen von diabetischer Nephropathie wie Basalmembranverdickungen oder mesangiale Proliferationen sind bei alleinigen Nierentransplantationen oder bei Pankreastransplantatverlust nach Nieren-/Pankreastransplantation nach spätestens fünf Jahren erneut zu beobachten [39, 40]. Nach erfolgreicher Nieren-/Pankreastransplantation dagegen wurde ein erneutes Auftreten diabetischer mikroangiopathischer Veränderungen an der Niere nicht beobachtet. Nach alleiniger Pankreastransplantation konnte nach fünf bis zehn Jahren sogar eine Rückbildung bereits bestehender renaler Veränderungen beobachtet werden [41, 42].

2.1.4.2 Diabetische Retinopathie

Bezüglich der diabetischen Retinopathie sind leider keine vergleichbaren Erfolge durch Pankreastransplantation zu erzielen. Die Retinopathie ist zum Zeitpunkt der Operation meist schon sehr weit fortgeschritten, und beinahe alle Patienten haben bei Transplantation bereits eine oder mehrere Laserbehandlungen hinter sich. Durch die straffe Blutglucoseeinstellung nach Transplantation kann es ebenso wie bei der intensivierten Insulintherapie zunächst zu einer weiteren Verschlechterung der Retinopathie kommen [43, 44]. Auf lange Sicht jedoch kann vor allem bei Patienten mit präoperativ milden Veränderungen eine Stabilisierung oder sogar eine Verbesserung erreicht werden, wie mehrere Studien zeigen konnten. Es treten seltener Glaskörperblutungen auf, die Notwendigkeit weiterer Laserbehandlungen ist rückläufig, und die Sehschärfe verbessert sich im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation [45, 46].

2.1.4.3 Diabetische Neuropathie

Eine Neuropathie kann sowohl durch Diabetes mellitus als auch durch Urämie verursacht werden. So leiden beinahe alle Kandidaten für eine simultane Nieren-/Pankreastransplantation

unter mehr oder weniger stark ausgeprägten Symptomen sensorischer, motorischer und autonomer Nervenschädigungen. Auch nach alleiniger Nierentransplantation berichten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nach vier bis acht Jahren über eine Verbesserung der sensorischen und motorischen Neuropathie. Nach Nieren-/Pankreastransplantation scheint der Effekt jedoch größer zu sein [34, 47, 48]. Selbst nach zehn Jahren können noch Besserungen beobachtet werden [49]. Allerdings ist der Erfolg stark abhängig von der Schwere der Erkrankung vor Transplantation [50]. Müller-Felber et al. beispielsweise konnten in einer prospektiv angelegten Studie über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren bezüglich der klinischen Symptomatik der Neuropathie zwar keine signifikante Verbesserung nachweisen, fanden jedoch deutlich verbesserte Nervenleitgeschwindigkeiten [51].

Erfolge bezüglich der autonomen Neuropathie sind leider weniger deutlich und schwer zu quantifizieren. Einige Studien konnten jedoch eine Langzeitverbesserung der Herzschlagvariation, eine kürzere Magenentleerungszeit sowie eine bessere Hautwärmeregulation nach Nieren-/Pankreastransplantation zeigen. Auch profitieren viele Patienten von einer besseren Hypoglykämiewahrnehmung und –gegenregulation [34, 45, 52].

2.1.4.4 Störungen der Mikrozirkulation

Die diabetische Mikroangiopathie wird verursacht durch langjährige Hyperglykämie mit Endothel- und Gefäßnervenschädigung. Nach Nieren-/Pankreastransplantationen konnten in einigen Studien eine verbesserte transkutane Sauerstoffspannung sowie eine bessere Gefäßreaktivität und –integrität nachgewiesen werden [53]. Eberl et al. fanden mit Laserdoppleruntersuchungen eine deutliche Verbesserung der Mikrozirkulation vor allem in der Frühphase nach Pankreastransplantation [54]. Zwar wirkt sich die Langzeitnormalisierung des Blutglucosespiegels günstig auf die Mikrozirkulation aus, jedoch ergeben sich aus der nach Transplantation notwendigen dauerhaften Immunsuppression wiederum negative Effekte auf die Kapillaren.

2.1.4.5 Makroangiopathie

Gefäßerkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, aber auch bei Patienten nach Nieren- oder Nieren-/Pankreastransplantation. Da hier außer dem Glucosestoffwechsel viele andere Einflussfaktoren sowie der präoperative Gefäßstatus eine Rolle spielen, sind Aussagen über Verbesserungen der Krankheit nach Transplantation schwierig zu treffen.

Die Pankreastransplantation hat positiven Einfluss auf das Lipidprofil (LDL-, HDL-Cholesterin und Triglyzeride) als wichtigen Risikofaktor von Arteriosklerose [55]. Mehrere

Studien konnten zudem eine verminderte Carotis-Intima- und -Mediadicke zwei Jahre nach Transplantation zeigen [56, 57]. Andere Studien berichten über eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion mit verbesserter kardialer Ejektionsfraktion sowie höheren Spitzenfüllungs- und -auswurfraten nach simultaner Nieren-/Pankreastransplantation im Vergleich zu Patienten nach solitärer Nierentransplantation [58, 59]. Die Amputationsrate als Parameter peripherer Makroangiopathie kann einigen Studien zu Folge durch Pankreastransplantation nicht signifikant vermindert werden [60, 61]. Biesenbach et al. dagegen konnten ein besseres kardiovaskuläres Zehnjahresergebnis nach Nieren-/Pankreastransplantation im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation zeigen. Die Prävalenz von Veränderungen an großen Gefäßen und auch die Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Amputationen lagen in dieser Studie nach Nieren-/Pankreastransplantation niedriger [62].

Die Verbesserung der Makroangiopathie durch Verminderung der Risikofaktoren wird als Hauptgrund für die bessere Überlebenszeit angesehen.

2.1.4.6 Lebensqualität

Einer der wichtigsten Parameter in der Beurteilung von Transplantationserfolgen ist neben dem Langzeitüberleben vor allem die Lebensqualitätsverbesserung. Hier konnten diverse Studien zeigen, dass die Beseitigung der Urämie und so die Unabhängigkeit von der Dialyse die größte Lebensqualitätssteigerung nach Nieren-/Pankreastransplantation bewirken [63]. Mehrere Arbeiten konnten aber nachweisen, dass die zusätzliche Normalisierung des Glucosestoffwechsels mit Insulinunabhängigkeit durch das Pankreastransplantat zusätzliche Verbesserungen der Lebensqualität in verschiedenen Lebensbereichen bringt [64-66]. So gaben Typ 1 Diabetiker mit funktionierendem Pankreas beispielsweise in einer Studie eine höhere allgemeine Lebenszufriedenheit und Selbstständigkeit an und fühlten sich postoperativ gesünder als die Vergleichsgruppe mit gut funktionierender Niere aber Pankreasfunktionsverlust [65]. Hier sind sicher weitere Studien mit großen Fallzahlen nötig, um zu prüfen, ob die Verbesserung der Lebensqualität das zusätzliche Risiko einer Nieren-/Pankreastransplantation im Vergleich zur alleinigen Nierentransplantation aufwiegt [67].

2.2 Stoffwechseleränderungen nach Pankreastransplantation

Nach erfolgreicher Transplantation profitieren die Patienten vor allem von der euglykämischen Stoffwechsellage bei Unabhängigkeit von externer Insulinzufuhr. In mehreren Studien konnte dank der endogenen Insulinsekretion ein annähernd physiologischer

Glucosestoffwechsel mit normwertigen HbA_{1c}- und Nüchternblutglucosewerten gezeigt werden [6, 7, 38].

Hypoglykämien als ernste Komplikation und starke Lebensqualitätseinschränkung beim Diabetiker finden sich nach Transplantation nur noch in sehr milder Ausprägung ohne klinische Relevanz [68, 69]. Die gegenregulatorische Adrenalin- und GH-Ausschüttung bei Hypoglykämien allerdings bleibt auch nach Transplantation vermindert [70, 71].

Während sich Glukagonspiegel und hepatische Glucoseproduktion binnen drei Monaten nach Operation normalisieren [71, 72], konnte in mehreren Studien eine im Vergleich zum Gesunden eingeschränkte Glucosetoleranz nachgewiesen werden [6, 73]. Es werden hierfür unter anderem eine reduzierte Sekretionsleistung der beta-Zellen, eine chronische Transplantatschädigung, die notwendige Immunsuppression sowie eine vorliegende Insulinresistenz verantwortlich gemacht [73-75].

Auffallend bleibt die deutliche periphere Hyperinsulinämie [7, 76]. Hauptgrund hierfür ist sicherlich die Umgehung des portalvenösen Kreislaufes und so des First-pass Effektes in der Leber bei systemischer venöser Drainage des Pankreastransplantates. Mehrere Studien befanden zudem eine auffallende Insulinresistenz der extrahepatischen Gewebe als ursächlich [9, 74, 76]. Hierfür wiederum werden zum einen eine Down-Regulation der Rezeptoren durch die dauerhaft hohen Insulinspiegel im Blut [77, 78], zum anderen die nach Operation notwendige Immunsuppression verantwortlich gemacht [6, 7, 76, 77].

Insgesamt existieren nur wenige prospektive Studien zur langfristigen Transplantatfunktion sowie zu langfristigen Veränderungen des Glucosestoffwechsels nach Transplantation [38, 79].

2.3 Kontinuierliche subkutane Glucosemessung

2.3.1 Einführung

Auch wenn sich die Ergebnisse der Pankreastransplantation in den letzten Jahren deutlich gebessert haben und Komplikationen reduziert werden konnten, ist diese Therapieoption nicht für alle Patienten sinnvoll. Dies begründet sich vor allem mit erheblichen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie, der Verfügbarkeit geeigneter Spenderorgane und den hohen Kosten.

Seit Jahren wird an Möglichkeiten der beta-Zellersatztherapie geforscht. Hier sind neben der Pankreastransplantation die Inselzelltransplantation, sowie Stammzell- und Gentherapie zu nennen [80].

Eine weitere Alternative, den Glucosestoffwechsel bei Menschen mit Diabetes zu normalisieren oder zu optimieren, stellt das künstliche Pankreas dar. Hierunter versteht man ein System, das kontinuierlich die Glucosekonzentration bestimmt, und entsprechend automatisch ohne weiteres Eingreifen von außen dem Körper die erforderliche Menge Insulin zuführt. Bisher konnten getrennt die Komponenten für dieses sogenannte „closed loop“ System entwickelt werden: zum einen die Insulinpumpe, die kontinuierlich Insulin an das subkutane Gewebe abgibt, zum anderen Geräte zur kontinuierlichen Glucosemessung. Während die Insulinpumpen seit Jahren mit gutem Erfolg vor allem bei jungen Patienten mit schwer einzustellendem Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt werden, konnten mit den kontinuierlichen Glucosemessgeräten bisher nur widersprüchliche Ergebnisse erzielt werden [81, 82].

Die Anfänge der kontinuierlichen Glucosemessung liegen in den 70er Jahren [83]. Dank neuer Messtechniken, Kalibrierungsmöglichkeiten und Interpretationsansätze konnten einige Studien akzeptable Messreihen präsentieren. Im Folgenden sollen unterschiedliche technische Ansätze und Geräte präsentiert werden.

2.3.2 Technologien

Aktuell sind in Deutschland/Europa vier verschiedene Glucosemessgeräte zum kontinuierlichen Monitoring auf dem Markt [84]:

- GlucoDay[®] (Fa. A. Menarini Diagnostics, Florenz, Italien)
- CGMS[®] System Gold (Fa. Medtronic MiniMed, Northridge, USA)
- Guardian[®] REAL - Time (Fa. Medtronic MiniMed, Northridge, USA)
- FreeStyle Navigator[®] (Fa. Abbott Laboratories, Alameda, USA)

Die oben genannten Geräte bestimmen Blutglucose mit Hilfe unterschiedlicher Messmethoden minimalinvasiv aus der interstitiellen Flüssigkeit [85]. Die Bestimmung erfolgt hierbei enzymatisch oder über Mikrodialyseverfahren.

Gemessen wird in-situ mit einem subkutan implantierten Sensor oder aber mit einem externen Sensor, dem interstitielle Flüssigkeit beziehungsweise ein Mikrodialysat aus der interstitiellen Flüssigkeit zugeführt wird. Messort ist auf Grund der guten Zugänglichkeit das subkutane Fettgewebe an Arm oder Bauch.

Abhängig vom Gerätetyp erhält man alle ein bis zehn Minuten einen Messwert für einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden. Bei jedem Gerät sind unterschiedlich viele Kalibrierungen am Tag nötig. Bei einigen Produkten kann der aktuelle Glucosewert angezeigt werden, und

ein Alarm für Hypo- und Hyperglykämien aktiviert werden, so dass man hier die Therapiemaßnahmen flexibel nach den aktuell gemessenen Gerätemesswerten richten kann. Bei anderen ist die Messwerteinsicht erst retrospektiv am PC möglich, so dass allgemeine Trends bei Patienten erkannt und Therapieschemata angepasst werden können [86]. In Deutschland sind die oben genannten Geräte nur als sogenannte „Adjunktive“-Systeme zugelassen. Das bedeutet, die Patienten dürfen die angezeigten Messwerte nicht für die Anpassung ihrer Insulindosen verwenden [84].

Je nach Patientenprofil kann so ein bestimmtes Gerät ausgewählt werden.

In der vorliegenden Studie wurde das GlucoDay[®] verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Gerät, das minimalinvasiv nach dem Prinzip der Mikrodialyse misst. Es können kontinuierliche Messungen bis zu 48 Stunden vorgenommen werden, wobei eine einmalige Kalibrierung ausreichend ist. Die Daten können retrospektiv ausgewertet werden oder in Echtzeit eingesehen werden [86]. Weitere Details zum Messprinzip und zur Anwendung dieses Gerätes werden im Methodenteil unter Punkt 3.3 erläutert.

3. Patienten, Methoden und Versuchsdurchführung

3.1 Patientenkollektiv

Alle Untersuchungen erfolgten nach den Vorschriften der „good clinical practice“, und es lag eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten sowie das Einverständnis der Ethikkommission der Klinik vor. Im Übrigen zählen die hier durchgeführten Untersuchungen zu allgemein anerkannten und notwendigen Analysen im Stadium nach Transplantation.

Alle Studienpatienten, sowohl für die Langzeituntersuchung als auch für das kontinuierliche Monitoring, waren an einem Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt und hatten sich nach langjähriger Erkrankung mit Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz einer Nieren-/Pankreastransplantation unterzogen. Hauptbedingung für eine Aufnahme in die Studie war ein funktionierendes Pankreastransplantat. Patienten mit Transplantatfunktionsverlust und exogener Insulinbedürftigkeit wurden nicht untersucht.

Für die Langzeitbetrachtungen konnte der Stoffwechsel von 14 Patienten über je 15 Jahre nach Nieren-/Pankreastransplantation analysiert werden.

Zwischen 1982 und 1991 – also dem Zeitraum für die 15-Jahres-Follow-up Analyse – wurden im Klinikum Großhadern 106 simultane Nieren-/Pankreastransplantationen vorgenommen. Drei Patienten schieden im Verlauf aus (lost to follow-up). Bei den verbliebenen 103 Patienten lag das 15-Jahrespankreastransplantatüberleben bei 16 % (16 von 103 Patienten). Bei 14 dieser Patienten war eine Langzeiterhebung von Daten über 15 Jahre möglich, während zwei Patienten für die Studie verloren gingen. Somit wurden die Daten aller 14 erfolgreich Pankreastransplantatierten, die für dieses Langzeit-Follow-up zur Verfügung standen, ausgewertet.

Alle Patienten stellten sich im Rahmen der prospektiv angelegten Studie regelmäßig in der Transplantationsambulanz vor. Im Folgenden sind die Daten meist als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben [$x \pm SD$].

Es wurden sieben Frauen und sieben Männer untersucht. Das durchschnittliche Alter zum Transplantationszeitpunkt lag bei 37 ± 10 Jahre. Die Erstdiagnose Diabetes mellitus war im Mittel 22 ± 4 Jahre vor Transplantation gestellt worden, und die durchschnittliche Dialysedauer betrug 33 ± 10 Monate.

Bei sechs der Patienten war eine Blasendrainage vorgenommen worden und ein vollständiges Pankreas übertragen worden, während acht Patienten mit Okklusionstechnik operiert worden waren und ein segmentales Organ erhalten hatten. Bei allen Patienten lag eine systemische Drainage des endokrinen Pankreas vor mit Ableitung der Hormone in die Iliakalvenen.

Initial hatten alle 14 Patienten zur Immunsuppression Cyclosporin A und Methylprednisolon erhalten, zwölf von ihnen zusätzlich Azathioprin. Im Verlauf erhielt einer Mycophenolat-Mofetil. Azathioprin nahmen nach 15 Jahren nur noch acht der Patienten ein. Ein Steroidpräparat in niedriger Dosis nahmen zum Ende noch vier der Patienten ein. [Tab. 2]

<i>Immunsuppression</i>	<i>initial</i>	<i>zuletzt</i>
Cyclosporin A [%]	100	100
Azathioprin [%]	86	57
Steroide [%]	100	29
Mycophenolat-Mofetil [%]	0	7

[Tab. 2]: Immunsuppression initial und zuletzt (N=14)

Zur Evaluation eines CGMS als neues Monitoring-Tool wurden 10 Patienten untersucht. Das ausgewählte Patientenkollektiv für die CGMS-Messung setzte sich wie folgt zusammen:

Für eine Aufnahme in die Studie sollte die Transplantation mindestens drei Monate zurück liegen, damit die Patienten und ihre Transplantatfunktion als stabil eingestuft werden konnten. Auf Grund der aufwendigen Messung mit dem GlucoDay[®]-Gerät und der zahlreichen venösen Abnahmen über einen Zeitraum von 24 Stunden war ein stationärer Aufenthalt von mindestens 48 Stunden Bedingung. Akute schwere Erkrankungen stellten ebenso ein Ausschlusskriterium dar wie Untersuchungen wie Herzkatheter, MRT oder Angiographien im Rahmen der Testungen.

Bei einem Patienten musste wegen technischer Probleme in Form eines Mikrofaserrisses des Sensors im Subkutangewebe die Messung vorzeitig beendet werden. Bei zwei weiteren Patienten gab es Software-Probleme bei der Datenübertragung, so dass die Messergebnisse nicht wieder rekonstruierbar waren. So konnten diese Daten nicht verwertet werden, und die Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Die nachfolgenden Daten beziehen sich daher auf sieben Patienten.

Von den sieben untersuchten Patienten erklärten sich im Rahmen der Studie nur drei Patienten zusätzlich zu einem Glucosebelastungstest bereit, weshalb dieser nur bei drei durchgeführt werden konnte.

Auch hier wird meist Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben [$\bar{x} \pm SD$].

Es wurden vier Frauen und drei Männer untersucht. Die Studienpatienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation 40 ± 8 Jahre alt, zum Zeitpunkt der Messung zwischen 40 und 53 Jahre [$48 \pm 4,6$]. Die Diabetesdauer betrug zwischen 26 und 46 Jahre [$35,7 \pm 7,3$], die

Dialysedauer im Mittel 30 ± 17 Monate. Die Nieren-/Pankreastransplantation lag zum Messzeitpunkt durchschnittlich $7 \pm 3,3$ Jahre zurück. Bei drei Patienten war die Transplantation in Blasendrainagetechnik vorgenommen worden. Bei vier Patienten lag eine enterale Drainage des exokrinen Pankreas vor. Der venöse Transplantatabfluss erfolgte bei allen Patienten systemisch in die Iliakalvenen. An Immunsuppressiva wurden zum Untersuchungszeitpunkt unterschiedliche Kombinationen aus Cyclosporin A, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus, sowie von drei Patienten zusätzlich niedrig dosierte Steroide eingenommen [Tab. 3].

	<i>Pat. 1</i>	<i>Pat. 2</i>	<i>Pat. 3</i>	<i>Pat. 4</i>	<i>Pat. 5</i>	<i>Pat. 6</i>	<i>Pat. 7</i>
Cyclosporin A	-	-	-	+	-	-	+
Azathioprin	-	-	-	-	+	-	+
Mycophenolat-Mofetil	+	-	-	+	-	+	-
Tacrolimus	+	+	+	-	+	+	-
Steroide	-	-	+	+	-	-	+

[Tab. 3]: Immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der Messung

Der BMI (Body Mass Index) lag zum Zeitpunkt der Messung zwischen 18,6 und 28,4 kg/m² [$23,2 \pm 3,6$]. Der HbA_{1c}-Wert betrug aktuell zwischen 4,7 % und 5,9 % [$5,33 \pm 0,4$]. Bei drei Patienten (43 %) war im aktuellen oralen Glucosebelastungstest eine eingeschränkte Glucosetoleranz festgestellt worden, während bei vier (57 %) normwertige Testergebnisse vorlagen.

In der folgenden Abbildung sind die Merkmale beider Kollektive nochmals aufgeführt.

	Langzeitstudie	CGMS-Testung
N	14	7
Männlich/weiblich	7/7	3/4
Alter bei Transplantation (Jahre)	37 ± 10	40 ± 8
Diabetesdauer (Jahre)	22 ± 4	36 ± 7
Dialysedauer (Monate)	33 ± 10	30 ± 17
OP-Technik		
Ganzes Organ	6	7
- Blasendrainage	6	3

- enterale Drainage	0	4
Organsegment	8	0

[Tab. 4]: Patientendaten Langzeitstudie und CGMS-Testung

3.2 Methoden

3.2.1 Klinische Daten

An klinischen Daten wurden bei der Langzeitstudie der Serumkreatininwert sowie der Body Mass Index (BMI) je nach drei Monaten, einem Jahr, drei Jahren, fünf Jahren, zehn Jahren und 15 Jahren bestimmt.

Der BMI ist definiert als Körpergewicht [kg]/(Körpergröße [m])². Als normgewichtig gelten Werte zwischen 18,5 und 25 kg/m².

Das Serumkreatinin als Parameter für die Nierentransplantatfunktion wurde aus Heparin-Plasma bestimmt und in mg/dl angegeben. Hier gelten Werte < 1,1 mg/dl als normal. Der Wert wurde mittels der Jaffé-Reaktion für Serum und Plasma bestimmt. Bei dem Messinstrument handelt es sich um ein Gerät des Typs Cobas Integra 800[®] (Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

3.2.2 Venöse Blutglucosebestimmung

Nach gründlicher Desinfektion wurde eine Venenverweilkanüle in der Ellenbeuge, am Unterarm oder auf dem Handrücken gelegt. Es wurde auf kurze Stauungszeiten geachtet. Um Blutglucosestabilität zu erreichen, wurden Natriumfluorid-Röhrchen benutzt. Diese haben den Vorteil, dass die Proben über 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden können, ohne dass Glykolyse die Messwerte verfälscht. Die Analyse erfolgte mit einem Gerät vom Typ Cobas Integra 800[®] (Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Hierbei wurde als enzymatische Referenzmethode die Hexokinasereaktion genutzt.

3.2.3 Insulinwerte

Insulinwerte wurden durch einen Radioimmunoassay mittels des Wizard-Gamma-Counter[®] (Fa. PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Monza/Italien) bestimmt und in [μU/ml] angegeben (Insulin: Sensitivität 1 μU/ml, Variationskoeffizient 6 %).

3.2.4 HbA_{1c}

Beim HbA_{1c} handelt es sich um das Produkt einer Koppelung von Glucose an das N-terminale Valin der beta-Kette des Hämoglobins. Diese Glykosilierung des roten Blutfarbstoffes erfolgt

nichtenzymatisch und ist abhängig von der Glucosekonzentration im Blut sowie von der Überlebenszeit der Erythrozyten. So spiegelt das aktuelle HbA_{1c} den Glucosestoffwechsel der letzten drei Monate wieder und wird in der Diabeteskontrolle als Langzeitparameter verwendet. Der Wert wird angegeben als Anteil des HbA_{1c} am Gesamthämoglobin in Prozent. Das HbA_{1c} wird aus mit EDTA versetztem Vollblut standardisiert nach IFCC (International Federation of clinical chemistry) bestimmt [87].

Das Gesamthämoglobin wird hierbei kalorimetrisch gemessen. Das HbA_{1c} dagegen wird immunturbidimetrisch bestimmt. Beide Bestimmungen erfolgten mit einem Gerät vom Typ Cobas Integra 700[®] (Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). Aus dem Verhältnis der beiden Konzentrationen ergibt sich dann der endgültige HbA_{1c}-Wert in Prozent. Der Normbereich liegt für Nicht-Diabetiker je nach Methode zwischen 4 und 6 %.

3.2.3 Nüchternblutglucose und oraler Glucosetoleranztest

Vor der Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests (OGTT) sollten sich die Patienten drei Tage lang mit einer normalen Kohlenhydratzufuhr von 200 – 300 g täglich ernähren. Direkt vor Testbeginn war eine zwölfstündige Nahrungs- und Nikotinkarenz gewährleistet. Die immunsuppressiven Medikamente wurden erst nach dem Test eingenommen. Den Patienten wurde eine venöse Verweilkanüle gelegt und vor Versuchsbeginn venös Blut entnommen zur Bestimmung der Nüchternblutglucose. Anschließend wurden oral über drei bis vier Minuten 400 ml Glucoselösung Dextro-OGT[®] (Fa. Hoffmann-LaRoche AG, Mannheim) entsprechend 100 g Glucose gegeben und Blutentnahmen nach 30, 60, 120 Minuten getätigt. Alle Blutglucosebestimmungen erfolgten in dieser Studie aus Plasma/Serum. Die Proben wurden umgehend an das Labor weitergeleitet, und mit derselben Messmethode wie oben beschrieben verarbeitet.

Inzwischen werden üblicherweise nur noch 75 g Glucose verabreicht. Um eine Vergleichbarkeit mit früher durchgeführten OGTTs zu gewährleisten, wurde hier bewusst mit der früheren Standarddosis von 100 g Glucose gearbeitet. Gemäß den WHO-Kriterien wurde die Glucosetoleranz als normal eingestuft, wenn der Zweistundenwert unter 120 mg/dl lag (NGT). Von einer eingeschränkten (impaired) Glucosetoleranz geht man bei Werten zwischen 120 und 179 mg/dl aus (IGT). Ab einem Zweistundenwert von 180 mg/dl liegt eine diabetische Glucosetoleranz vor (DGT).

Bei den OGTTs während der CGMS-Messung wurden zusätzlich 120 Minuten nach Glucosegabe 250 ml 6%iger Argininlösung, entsprechend 15 g Arginin, infundiert. Diese Aminosäure verstärkt die glucoseinduzierte Insulinausschüttung und zeigt die maximale

Sekretionskapazität der transplantierten Bauchspeicheldrüse. Es erfolgten dann zusätzliche Blutglucosebestimmungen 125, 130, 140, 150 und 180 Minuten nach Glucosegabe.

3.2.5 Insulinsekretionsparameter

Die frühe Insulinsekretion während der ersten 30 Minuten des OGTTs stellt ein sehr gutes Maß zur Einschätzung der beta-Zellfunktion dar. Gerade diese Insulinsekretion scheint sehr wichtig für eine normale Glucosetoleranz zu sein und hat suppressierenden Einfluss auf die hepatische Glucoseproduktion. Der Insulinstieg während der ersten 30 Minuten wurde hierbei ins Verhältnis gesetzt zur jeweiligen Glucosekonzentrationsänderung. Es wurde jeweils die Differenz des 30-Minutenwertes und des Nüchternblutwertes bestimmt und der Quotient hieraus gebildet: $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ in [$\mu\text{U}/\text{ml}$][88].

Zwei weitere Parameter wurden zur Einschätzung der beta-Zellfunktion bestimmt. Die Messung der Gesamtinsulinsekretion erfolgte mit der Fläche unter dem Kurvenverlauf der Insulinsekretion (AUC: area under the curve) während des OGTTs [88]. Die Berechnung der AUC für die glucosestimulierte Insulinkonzentration zwischen Glucosegabe (0 Minuten) und dem 120-Minuten-Wert erfolgte mittels numerischer Integration anhand der Trapezmethode und wird in [$\mu\text{U}/\text{ml} \times \text{min}$] angegeben. Es wurde wie von Jensen et al. vorgeschlagen zudem die AUC Insulin zwischen 0 und 120 Minuten ins Verhältnis gesetzt zur entsprechenden AUC Glucose: $\text{AUC Insulin}/\text{AUC Glucose}$ [88].

3.2.6 Insulinresistenz- und -sensitivitätsparameter

Wie Jensen et al. zeigen konnten, stellt das Nüchterninsulin ein gutes Maß für die Insulinresistenz als wichtige Ursache für eine verminderte Glucosetoleranz dar und nimmt mit verminderter Glucosetoleranz zu.

Zur weiteren Quantifizierung der Insulinresistenz wurde das HOMA-Model (homeostatic model assessment) für Insulinresistenz verwendet (HOMA-IR):

$$\frac{\text{Nüchternblutglucose [mg/dl]} \times \text{Nüchternblutinsulin } [\mu\text{U/ml}]}{(22,5 \times 18)}$$

Dieses Model, das 1985 erstmals von Matthews et al. beschrieben wurde [89], ermöglicht eine Einschätzung der Insulinresistenz und beta-Zellfunktion an Hand der Nüchternblutglucose- und Nüchterninsulinwerte. Allard et al. beschreiben in einer großen Studie mit gesunden Kindern und Jugendlichen Werte unter drei als normal und Werte höher als vier als pathologisch [90]. Für Diabetiker oder Patienten nach Nieren-/Pankreastransplantation sind

keine speziellen Referenzbereiche festgelegt. Hier dient der Wert in erster Linie zum interindividuellen und intraindividuellen Vergleich im Zeitverlauf.

Zudem wurde der Matsuda de Fronzo Index aus Nüchtern- und mittleren Insulin- und Glucosewerten als weiterer Parameter für die Insulinsensitivität bestimmt [91]:

$$10000$$

$$\frac{10000}{[(\text{Nüchternblutglucose} \times \text{Nüchterninsulin}) / (\text{max. Blutglucose} \times \text{max. Insulin})]^2}$$

Verbindliche Referenzbereiche werden hier nicht angegeben. Es können auch hier Vergleiche zwischen oder innerhalb verschiedener Gruppen oder eine Analyse im Langzeitverlauf erfolgen.

3.3 Kontinuierliche subkutane Glucosemessung mit GlucoDay®

Um einen umfassenden Überblick über die Durchführung einer kontinuierlichen Glucosemessung geben zu können, sollen hier zunächst der Aufbau und die praktische Anwendung des Gerätes beschrieben werden. Anschließend wird das Vorgehen bei der Auswertung der Messdaten erklärt. Zuletzt soll das Funktionsprinzip des Gerätes mit Mikrodialysetechnik und Biosensor erläutert werden.

3.3.1 Beschreibung des Gerätes und der praktischen Anwendung

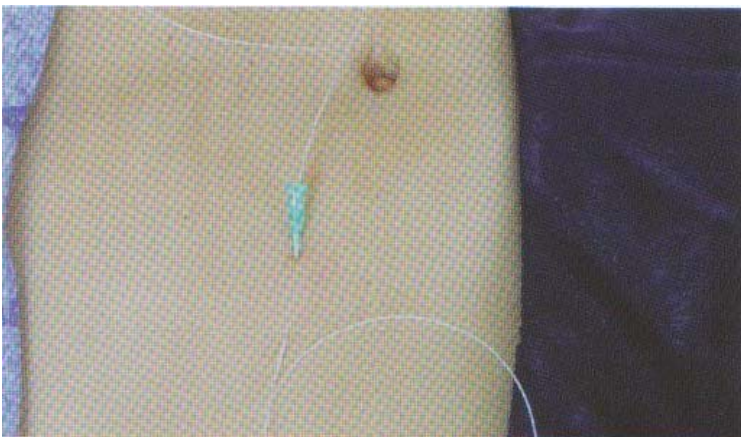
Bei dem GlucoDay®-Gerät (Fa. A. Menarini Diagnostics, Florenz, Italien) handelt es sich um einen 245 g schweren Apparat mit Plastikgehäuse, der mit einer neun Volt Batterie oder einem Netzstecker betrieben werden kann. Das Gerät besteht aus einer programmierbaren Pumpe, dem Biosensor, einem zu- und einem abführenden Nylonschlauch jeweils mit Nadel-Adapter für Spüllösung und Abfallbeutel sowie zwei Nylonschläuchen zum Anschließen der Messfaser. Die Digitalanzeige und die Tasten dienen zum Einstellen des Gerätes [Abb. 2]. Von der Digitalanzeige können die Uhrzeit, der Pumpendruck, die Batteriespannung, die Messwerte als Stromstärke [nA] oder nach Eichung auch als Glucosekonzentration [mg/dl] abgelesen werden. Es besteht auch die Möglichkeit, für die Dauer der Messung die Echtzeitwertangabe zu unterdrücken. Mit Hilfe der Tastatur kann die gewünschte Funktion wie z.B. Biosensor Check, Start der Messung oder auch Stand-by Modus ausgewählt und die Uhrzeit eingestellt werden. In der vom Hersteller für jeden Patienten steril verpackten Messeinheit befinden sich neben Batterie und frischen Lösungsbeuteln die Mikrofaser mitsamt Katheter und Nadel sowie ein Tragegurt.



[Abb. 2]: GlucoDay[®]-Gerät, aus GlucoDay[®]-Benutzerhandbuch, [92]

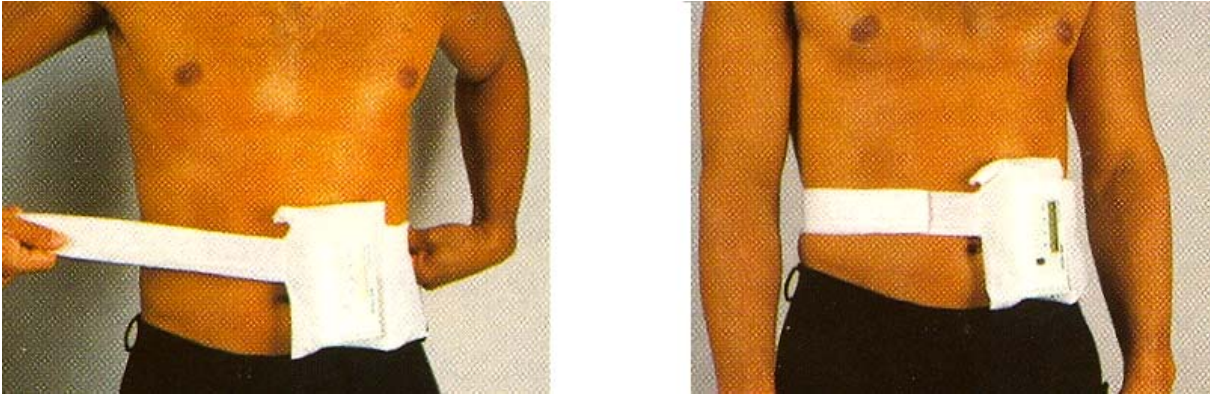
Nach Durchführung des Biosensor-Checks mit der dafür vorgesehenen Kontrolllösung wurde ein neuer Plastikbeutel mit Perfusionslösung sowie ein frischer Beutel für die Abfallprodukte an das Gerät angehängt und eine frische Batterie eingesetzt.

Die Mikrodialysefaser wurde unter sterilen Bedingungen mit Hilfe der Insertionsnadel und des Teflon-Katheters in das periumbilikale Fettgewebe eingebracht [Abb. 3]. Hierbei wurde eine soweit beurteilbar unversehrte Stelle am Bauch ausgewählt.



[Abb. 3]: Insertion der Mikrodialysefaser, aus GlucoDay[®]-Benutzerhandbuch, [92]

Die beiden Enden der Faser wurden mit Hilfe von Nylonschläuchen an Pumpe und Biosensor angeschlossen. Die Faser und der Schlauch wurden an der Insertionsstelle beidseits mit Pflastern fixiert. Nun wurde am Gerät die exakte Uhrzeit eingestellt, und die Messung gestartet. Schließlich wurde dem Patienten das Gerät mit den Beuteln in der dafür vorgesehenen Tasche mit Gürtel und Halsgurt angelegt [Abb. 4]. Nach Beendigung der Messung wurde das Gerät abgenommen und die Mikrofaser entfernt.



[Abb. 4]: Tragetasche und Gurt, aus GlucoDay®-Benutzerhandbuch, [92]

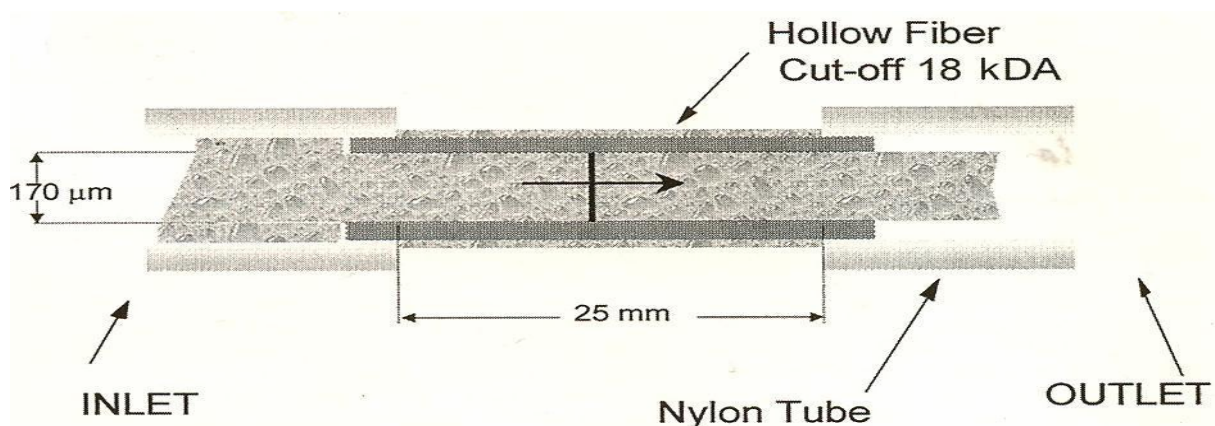
3.3.2 Auswertung der Daten

Nach Ende der Messung und Abnahme des Gerätes wurden mit Hilfe eines Adapter-Kabels die Daten direkt vom Gerät in den PC eingelesen. Hierzu musste vorher das vom Hersteller dafür vorgesehene Programm installiert werden. Es erscheint dann tabellarisch das Datum der Messung mit den einzelnen Messzeiten und jeweiligen Stromstärken in Nanoampere (nA). Zusätzlich sind Perfusionsdruck in Hektopascal (hPa) und Batteriestärke aufgezeichnet.

Es kann nun direkt im GlucoDay®-Programm kalibriert werden, oder aber wie in der vorliegenden Studie die Daten in das Microsoft®Excel-Programm übertragen, und hier weiter bearbeitet werden. Die Messdaten wurden je auf den ersten venös bestimmten Glucosewert geeicht. In beiden Programmen kann die Glucosekonzentration über die Zeit in einem Diagramm aufgetragen werden.

3.3.3 Funktionsprinzip der Mikrodialysetechnik

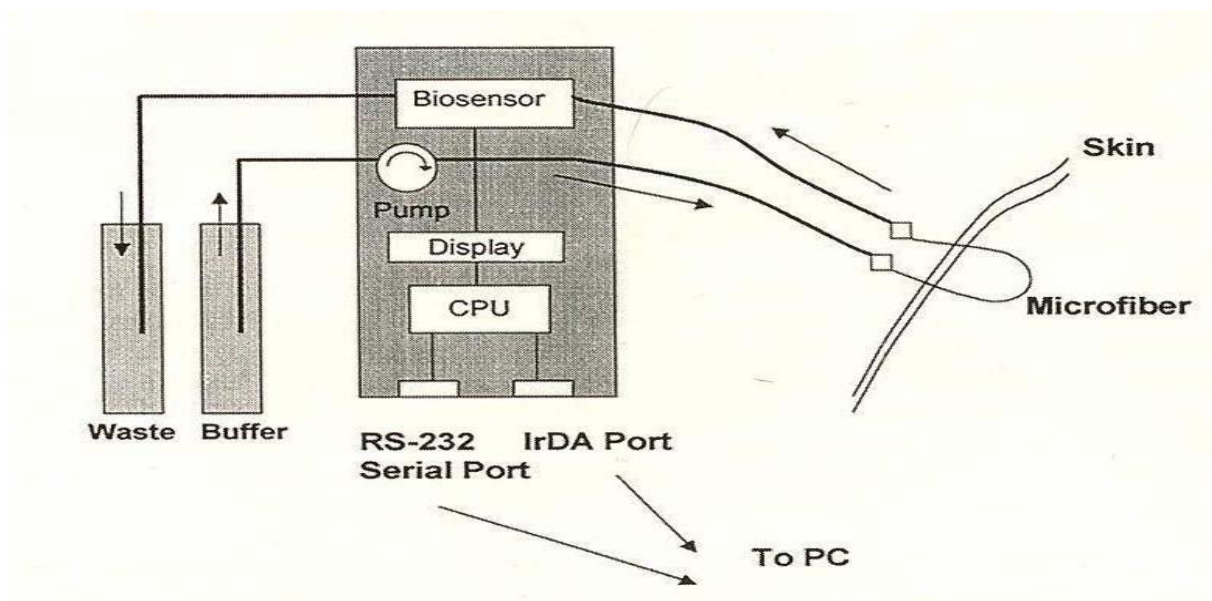
Das in der Studie verwendete kontinuierliche Glucosemesssystem basiert auf dem Prinzip der Mikrodialyse. Die subkutan gelegene Mikrodialysefaser verfügt über eine semipermeable Membran [Abb. 5].



[Abb. 5]: Aufbau der Mikrofaser, aus Maran 2002, [93]

Mit Hilfe einer programmierbaren peristaltischen Pumpe wird die Spülflüssigkeit mit einer Flussrate von $10\mu\text{l}/\text{min}$ durch den Nylonschlauch und die Mikrofaser gepumpt. Bei dieser Perfusionslösung handelt es sich um eine isotone, glucosefreie Flüssigkeit (Dulbeccos Lösung mit Natrium-Benzoesäure als Konservierungsmittel), so dass die Gewebsglucose entlang des Konzentrationsg

Promotradienten aus der interstitiellen Flüssigkeit über die Membran der Faser in die Spülflüssigkeit diffundieren kann. Die so mit Glucose angereicherte Perfusionslösung gelangt zur Messung in den Biosensor und von dort in den Beutel für Abfallprodukte [Abb. 6]. Der Biosensor liefert alle drei Minuten einen Messwert.



[Abb. 6]: Schematischer Aufbau des Gerätes, aus Maran 2002, [93]

3.3.4 Aufbau und Funktionsprinzip des Biosensors

Der amperometrische Glucosesensor des GlucoDay[®]-Gerätes basiert auf einer enzymatischen Umsetzung des Substrates Glucose durch die Glucose-Oxidase-Reaktion und anschließendem elektrochemischen Nachweis.

Der Biosensor besteht aus einer Platinelektrode beschichtet mit drei Membranen: eine mit dem immobilisierten Enzym Glucose-Oxidase bestückte Membran, eine Zellulose-Acetat- und eine Polycarbonat-Membran.

Die Glucose-Oxidase katalysiert folgende Reaktion:



Das H_2O_2 wird unter Elektronenabgabe an der Platinelektrode wie folgt chemisch umgesetzt:



Das zur Oxidation notwendige Anodenpotential liegt im Bereich von 600 mV gegen eine Silberchloridelektrode. Je Molekül Wasserstoffperoxid und somit auch je Molekül Glucose werden zwei Elektronen freigesetzt.

Da an der Arbeitselektrode ein definiertes Elektrodenpotential anliegt, kann der durch diese Reaktion entstehende Stromfluss gemessen werden. Die im Nanoampere-Bereich liegenden Stromstärkenänderungen zwischen Platin- und Silberchloridelektrode werden aufgezeichnet und gespeichert. Sie sind proportional zu der Glucosekonzentration, die die Messzelle erreicht hat.

Mit Hilfe einer einmaligen Kalibrierung durch einen venösen Referenzwert ist so die quantitative Glucosebestimmung aus der interstitiellen Flüssigkeit möglich.

3.4 Versuchsdurchführung

3.4.1 Langzeitanalyse verschiedener Stoffwechselfparameter

Der Glucosestoffwechsel und somit die Transplantatfunktion von 14 Patienten wurde über einen Zeitraum von 15 Jahren prospektiv regelmäßig untersucht. Je drei Monate, ein Jahr, drei, fünf, zehn und 15 Jahre nach Transplantation stellten sie sich im Klinikum Innenstadt zu einer Reihe von Untersuchungen vor. Die Patienten fanden sich morgens nüchtern und ohne Medikamenteneinnahme ein. Es wurden die aktuellen BMI-, HbA_{1c} - und Serumkreatinin-Werte erhoben. Bei einem standardisierten oralen Glucosebelastungstest mit 100g Glucoselösung wurden Blutglucose und Seruminsulin bei 0 (Nüchternblutwerte), 30, 60 und 120 Minuten bestimmt. Die Werte wurden in Microsoft[®]Excel gesammelt und ausgewertet. Es erfolgte eine intraindividuelle Analyse über die Zeit ebenso wie ein interindividueller Vergleich der Werte und der Werteentwicklung.

3.4.2 Test eines neuen Tools: kontinuierliche subkutane Glucosemessung

Am Untersuchungstag wurde den Patienten wie oben beschrieben der Glucosesensor angelegt und eine intravenöse Verweilkanüle gelegt. Das Messgerät blieb über 24 Stunden durchgehend aktiviert unverändert am Patienten. Die Anzeige am Gerät war hierbei ohne Echtzeitwertangaben, so dass die Patienten den aktuell vom Gerät gemessenen Blutglucosewert nicht sehen, und somit keinen Einfluss darauf nehmen konnten. Pro Patient

wurden parallel venöse Blutglucosetagesprofile mit sechs bis sieben Abnahmen erstellt. Es wurde je ein Nüchternblutglucosewert bestimmt, sowie eine Abnahme vormittags, ein bis zwei Abnahmen im Laufe des Nachmittages, eine früh- und eine spätabendliche und schließlich eine nächtliche venöse Messung zwischen zwei und drei Uhr durchgeführt. Bei drei Patienten konnte zusätzlich am Untersuchungstag ein oraler Glucosetoleranztest mit Argininstimulation durchgeführt werden, und dessen Ergebnisse mitverwertet werden. Für den exakten Vergleich mit den GlucoDay[®]-Daten wurde der Zeitpunkt der venösen Blutentnahme von der Uhrzeitangabe des Gerätes notiert, um geringfügige Zeitdifferenzen zu vermeiden.

Die Patienten nahmen am normalen Klinikalltag mit Untersuchungen, Visiten, Essen und Besuchen teil. Sie nahmen ihre Mahlzeiten zwar zu definierten Zeiten ein, ansonsten lebte jeder individuell seinen Klinikablauf. Ziel der Studie war, die Alltagstauglichkeit der kontinuierlichen Glucosemessung und den Glucosestoffwechsel der einzelnen Patienten unter möglichst „normalen“ Lebensbedingungen zu erfassen, soweit der tägliche Stationsablauf dies zuließ. Die Patienten waren angehalten, für den Zeitraum der Untersuchung Tagebuch zu führen mit Angaben zu Aktivitäten, Mahlzeiten und sonstigen Besonderheiten. Besonders auf gefühlte Hypo- oder Hyperglykämien sollte geachtet werden.

Nach circa 24 Stunden wurde das Gerät vorschriftsmäßig abgenommen, und die Daten unverzüglich in das GlucoDay[®]-Programm auf den Rechner übertragen. Zum weiteren Auswerten und Bearbeiten wurden die GlucoDay[®]-Daten in Microsoft[®]Excel-Dateien konvertiert.

Die Patienten wurden zur Schmerzhaftigkeit der Mikrofaserinsertion sowie zum Tragekomfort befragt. Es wurde auf einer linearen Analogskala von eins bis fünf (nicht schmerzhaft bis extrem schmerzhaft, sowie nicht störend im Alltag bis sehr störend) bewertet, sowie zusätzliche Kommentare und Anregungen festgehalten.

Die Evaluation des Glucosemessgerätes mit transplantierten Patienten stand nicht im Zusammenhang mit finanziellen Interessen.

3.5 Statistik

Alle Daten wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik ausgewertet. Für den Vergleich zwischen Gerätemessung und venöser Messung wurden eine lineare Regressionsanalyse nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate, sowie eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Um die klinische Bedeutung der Unterschiede zwischen den Gerätemesswerten und den venös ermittelten Werten zu erfassen, wurde zudem die Error Grid Analyse nach Clarke hinzugezogen [94, 95]. Zusätzlich wurden zur Analyse der Daten die univariante

Varianzanalyse (ANOVA) sowie die Rangsummentests nach Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis verwendet.

Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Microsoft[®] Excel sowie dem Statistikprogramm SPSS 14,0[®].

3.5.1 Deskriptive Statistik

Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichungen [$x \pm SD$] dargestellt, häufig ergänzt durch Angabe von Spannweite, Minimum und Maximum.

Zur Veranschaulichung der Lage- und Streuungsmaße sowie der Verteilung der Werte wurden Box-Whiskers-Plots und Histogramme verwendet.

Die Box im Box-Whiskers-Plot wird durch das 25 % - und das 75 % - Quantil begrenzt. Innerhalb der Box wird der Median durch eine horizontale Linie markiert. Die Whiskers („Schnurrhaare“) werden nach oben und unten bis zum 10 % - beziehungsweise bis zum 90 % - Quantil gezeichnet. Extremwerte über diesen Bereich hinaus werden in Verlängerung der Whiskers als separate Punkte in das Diagramm eingezeichnet. 50 % aller Werte liegen so innerhalb des Bereiches, den die Box beschreibt, 80 % aller Werte innerhalb der Whiskers. So erhält man auf einen Blick eine gute Information über die Verteilung der gesamten Stichprobe.

In einem Histogramm wird die Häufigkeitsverteilung eines stetigen Merkmals graphisch dargestellt. Hierzu werden die Daten in geeignete Klassen unterteilt und in einem Diagramm aufgetragen. Es muss nach dem Prinzip der Vollständigkeit darauf geachtet werden, den gesamten Wertebereich abzudecken, sowie nach dem Prinzip der Unabhängigkeit Überschneidungen zu vermeiden. Die Flächen der einzelnen Rechtecke sind hierbei proportional zu den relativen Häufigkeiten innerhalb der Klassen. Da in dieser Studie jeweils gleichbreite Klassen gewählt wurden, lässt sich von der Höhe der Rechtecke auf die relativen Häufigkeiten in der jeweiligen Klasse schließen.

3.5.2 Regression und Korrelation

Die Regressionsanalyse wurde verwendet, um Werte eines quantitativen Merkmals aus einem anderen vorherzusagen. Hierbei werden zunächst die beiden Merkmale in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen. Es entsteht eine sogenannte Punktwolke. Die Regressionsgerade ist nun diejenige Gerade, die nach dem von C.F. Gauß formulierten Kriterium der kleinsten Quadrate am ehesten dem Gesamttrend aller Punkte entspricht. Der Regressionskoeffizient entspricht der Steigung dieser Geraden.

Anschließend wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet. Dieser beschreibt den Grad der linearen Abhängigkeit zweier Merkmale. Er kann nur Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Je näher r bei 1 liegt, desto enger schmiegt sich die Punktwolke an die Regressionsgerade. Je näher er bei 0 liegt, desto ausladender ist sie. Das Vorzeichen entspricht dem des Regressionskoeffizienten, und man kann hieran erkennen, ob die Gerade steigt oder fällt. Bei $r = 0$ verläuft die Gerade parallel zur x -Achse. Die Werte gelten in diesem Fall als unkorreliert. Bei $r = \pm 1$ liegen alle Punkte auf einer Gerade. Die Werte korrelieren zu 100% .

3.5.3 Univariate Varianzanalyse (ANOVA)

Um Änderungen der Transplantatfunktion in der Zeit von drei Monaten bis 15 Jahren nach Nieren-/Pankreastransplantation zu untersuchen, wurde eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Mit diesem statistischen Verfahren kann ermittelt werden, ob sich die Erwartungswerte der metrischen Zufallsvariablen in verschiedenen Gruppen unterscheiden. Es wird getestet, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen. So kann ermittelt werden, ob eine Gruppeneinteilung sinnvoll ist, bzw. ob sich die Gruppen signifikant unterscheiden oder nicht.

3.5.4 Mann Whitney U-/ Kruskal Wallis-Test

Für den Vergleich verschiedener Gruppen untereinander wurden der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis Test angewandt.

Beim Mann-Whitney-U-Test handelt es sich um einen Homogenitätstest. Er dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, ob also zwei unabhängige Verteilungen zur selben Grundgesamtheit gehören.

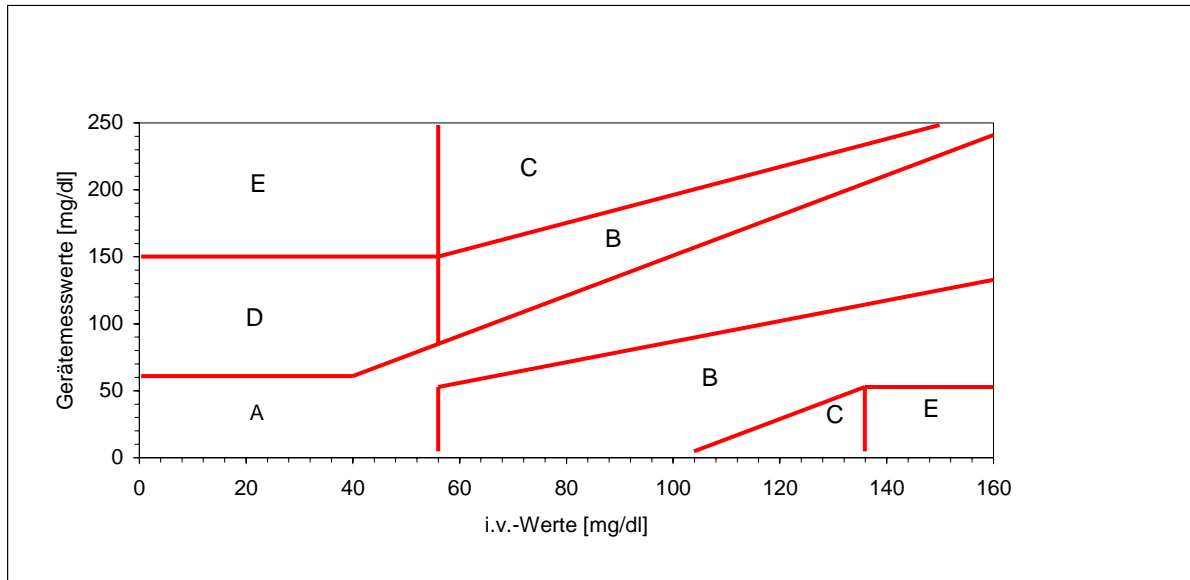
Für Querschnittsuntersuchungen von drei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis Test herangezogen. Mit diesem Rangsummentest wird verglichen, ob sich verschiedene unabhängige Stichproben bezüglich einer ordinalskalierten Variablen unterscheiden.

3.5.5 Clarkes Error Grid Analyse

Um die klinische Bedeutung von Messfehlern des Gerätes verglichen mit der Referenzmethode beurteilen zu können, wurde Clarkes Error Grid Analyse hinzugezogen. Sie dient dazu, das Gesundheitsrisiko vor allem in Hinblick auf sich aus den gemessenen Werten ergebenden Behandlungskonsequenzen für die Patienten einzuschätzen. In einem kartesischen Diagramm werden die venösen Referenzwerte auf der x - und die Gerätemesswerte auf der y -Achse aufgetragen. Die Diagonale beschreibt die exakte Übereinstimmung von Geräte- und

venöser Messung, während die Punkte über- bzw. unterhalb dieser Line eine Über- beziehungsweise Unterschätzung der wahren Werte darstellen.

Das Koordinatensystem ist wie nachfolgend veranschaulicht in fünf Zonen geteilt [Abb. 7].



[Abb. 7]: Error Grid Diagramm, Beispiel

In Zone A finden sich die Werte, die vom Referenzwert um weniger als 20 % abweichen oder die bei Referenzwerten im Bereich < 70 mg/dl ebenfalls im hypoglykämischen Bereich liegen. Die Behandlung gemäß diesen Messwerten wäre klinisch korrekt und ohne Risiko für den Patienten.

Ober- und unterhalb hiervon befinden sich die Zonen B mit den so genannten benignen Fehleinschätzungen. Die Abweichungen zwischen Geräte- und venöser Messung betragen hier mehr als 20 %, stellen aber bei entsprechender Behandlung kein ernsthaftes Gesundheitsrisiko für den Patienten dar.

Die Zonen A und B repräsentieren also die klinisch akzeptablen Messwerte.

In Zone C (Korrelationsfehler) liegende Werte könnten bei entsprechender Behandlung zu einem Anstieg der Blutglucose über 180 mg/dl bzw. zu einem Abfall unter 70 mg/dl führen.

Zone D (Untersuchungsfehler) führt zu gefährlichen Fehlbehandlungen.

In Zone E schließlich verhalten sich die Messwerte umgekehrt zu den wahren Werten, und eine entsprechende Behandlung wäre entgegengesetzt der tatsächlich angebrachten und somit für den Patienten fatal.

Nach allgemeinen Empfehlungen sollten bei kontinuierlichen Glucosesensoren mindestens 95 % der Messwerte in den Zonen A und B liegen und maximal 5 % in Zone C. Werte in den Zonen D und E sollten nicht vorkommen. [94, 95]

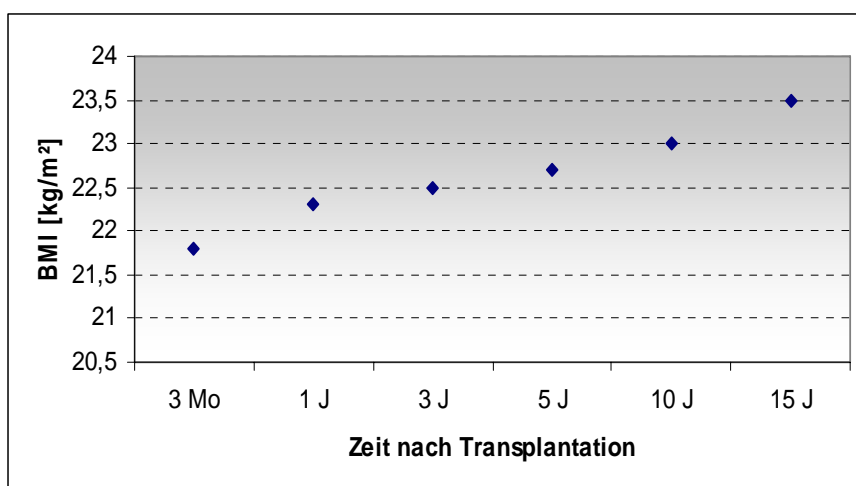
4. Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der prospektiven Studie mit den Stoffwechselanalysen über einen Zeitraum von 15 Jahren beschrieben, im Anschluss die Ergebnisse der kontinuierlichen Glucosemessung mit den Blutglucosetagesprofilen demonstriert. Die Werte werden meist in Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben [$x \pm SD$].

4.1 Langzeituntersuchungen

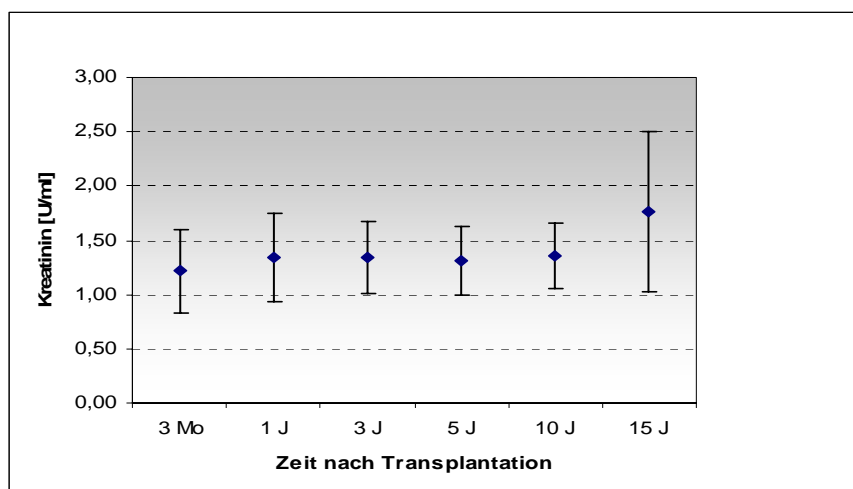
4.1.1 Klinische Daten

Der BMI lag drei Monate nach Transplantation durchschnittlich bei $21,8 \text{ kg/m}^2$. Im Verlauf zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme. Nach zehn Jahren erwies sich der Anstieg als signifikant im Vergleich zum Ausgangswert. Auch 15 Jahre nach Transplantation lag der BMI mit $23,5 \text{ kg/m}^2$ signifikant höher als drei Monate oder ein Jahr nach Operation [Abb. 8]. Dieser BMI-Verlauf kann eine Bedeutung bei einer eventuellen Insulinresistenz-Entwicklung haben.



[Abb. 8]: BMI [kg/m²] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation

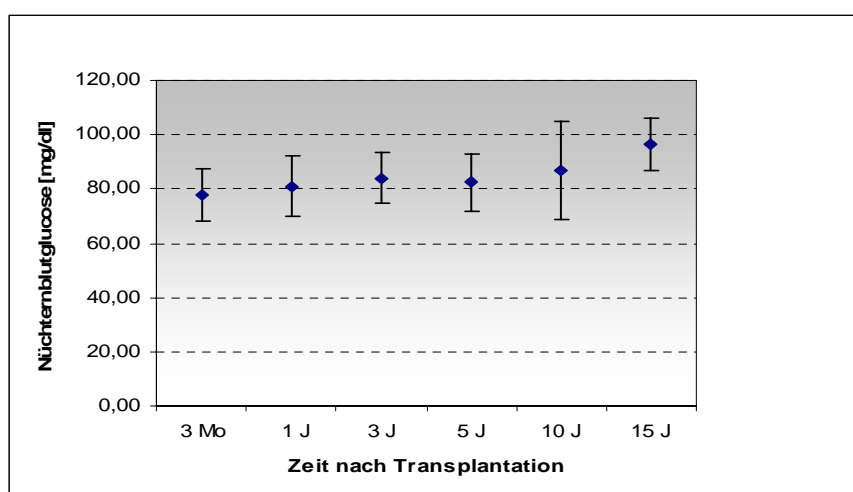
Das Serumkreatinin als Parameter für die Nierentransplantatfunktion stieg ebenfalls kontinuierlich von $1,2 \pm 0,4 \text{ mg/dl}$ auf $1,8 \pm 0,7 \text{ mg/dl}$ leicht an. Bei hoher Standardabweichung war die Zunahme hier jedoch statistisch nicht signifikant [Abb. 9].



[Abb. 9]: Kreatinin [U/ml] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [$\bar{x} \pm \text{SD}$]

4.1.2 Nüchternblutglucose

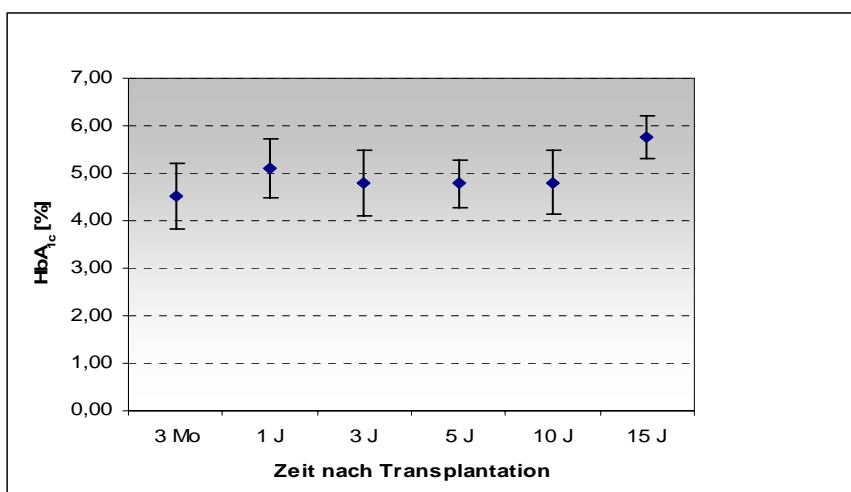
Bezüglich der Nüchternblutglucose konnte ein kontinuierlicher und deutlicher Anstieg vom Zeitpunkt der Transplantation bis 15 Jahre nach erfolgreicher Pankreastransplantation beobachtet werden. Drei Monate nach Transplantation lag die Nüchternblutglucose im Mittel bei 78 ± 10 mg/dl mit Einzelwerten zwischen 54 mg/dl und 92 mg/dl. Bereits nach drei Jahren erwies sich die Zunahme gegenüber dem Dreimonatswert als signifikant, ebenso nach zehn und 15 Jahren. Nach 15 Jahren fand sich eine Nüchternblutglucose mit einem Durchschnittswert von 96 ± 10 mg/dl bei einer Streuung zwischen 83 mg/dl und 112 mg/dl. Trotz des Anstiegs ist bemerkenswert, dass auch 15 Jahre nach Transplantation die meisten Nüchternblutglucosewerte im Normbereich lagen [Abb. 10].



[Abb. 10]: Nüchternblutglucose [mg/dl] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [$\bar{x} \pm \text{SD}$]

4.1.3 HbA_{1c}

Bei dem HbA_{1c}-Wert konnte eine leichte, jedoch nicht signifikante Zunahme bis zehn Jahre nach Transplantation festgestellt werden. Während drei Monate nach Transplantation ein Durchschnittswert von $4,5 \pm 0,7$ % mit einem Minimum von 4,1 % und einem Maximalwert von 5,8 % vorlag, zeigte sich nach zehn Jahren im Mittel ein minimaler Anstieg auf $4,8 \pm 0,7$ %. Bemerkenswert ist die dann gemessene signifikante Verschlechterung in den darauf folgenden fünf Jahren auf $5,7 \pm 0,5$ % mit Einzelwerten zwischen 5,0 % und 6,3 %. Bei vier von 14 Patienten (29 %) lag der Wert 15 Jahre nach Transplantation über der Normgrenze von 6 %, einem Wert, der nach der angewendeten Analytik als diabetisch zu bezeichnen ist [Abb. 11].



[Abb. 11]: HbA_{1c} [%] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]

4.1.4 Oraler Glucosetoleranztest

In den oralen Glucosebelastungstesten (100 g Glucose!) konnte bei 36 % der Patienten drei Monate nach Transplantation eine verminderte oder sogar diabetische Glucosetoleranz festgestellt werden. Dies hat sicherlich damit zu tun, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt noch relativ hohe Glucocorticoid-Dosen zur Immunsuppression erhielten.

Dann fiel bis zehn Jahre nach Operation eine deutliche Verbesserung der Glucosetoleranz auf. Es wurden sowohl nach einem als auch nach drei, fünf und zehn Jahren nur jeweils bei drei Patienten (21 %) eine verminderte Glucosetoleranz und bei keinem eine diabetische Glucosetoleranz nachgewiesen. In den folgenden fünf Jahren zeigte sich dann jedoch eine deutliche Verschlechterung der Glucosetoleranz mit einer gestörten Glucosetoleranz (Prädiabetes) bei neun von 14, also bei 64 % der Patienten. Eine diabetische Glucosetoleranz konnte auch nach 15 Jahren bei keinem nachgewiesen werden [Tab. 5].

<i>Glucosetoleranz [%]</i>	<i>normal (NGT)</i>	<i>gestört (IGT)</i>	<i>diabetisch (DGT)</i>
3 Monate nach OP	64,3	21,4	14,3
1,3,5,10 Jahre nach OP	78,6	21,4	0
15 Jahre nach OP	35,7	64,3	0

[Tab. 5]: Glucosetoleranz [%] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation

4.1.5 Insulinsekretion

Bezüglich der Insulinsekretion nach Glucosegabe konnte keine signifikante Änderung im Untersuchungszeitraum gemessen werden.

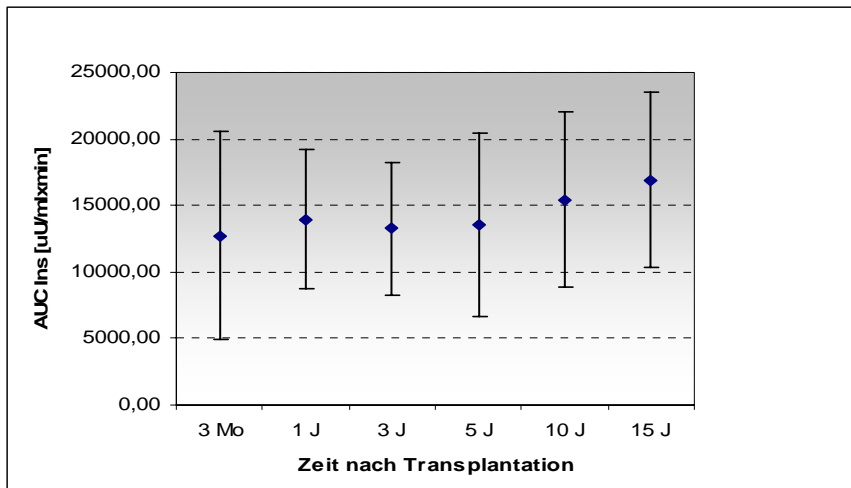
Die frühe Insulinsekretion auf Glucosegabe $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ lag nach 15 Jahren deutlich höher als nach drei Monaten oder einem Jahr. Die frühe Insulinsekretion ist ein wichtiger Parameter für eine intakte Glucosehomöostase. Die AUC Insulin als Maß für die Gesamtsekretion auf Glucosestimulus war nach drei Monaten oder einem Jahr jedoch vergleichbar [Tab. 6][Abb. 12].

Es zeigte sich, dass insgesamt bis 15 Jahre nach Transplantation keine signifikante Verschlechterung der Sekretionskapazität des Pankreastransplantates eingetreten ist.

Auf Grund der geringen Patientenzahl konnte aber kein aussagekräftiger Vergleich zwischen der Gruppe mit normaler Glucosetoleranz und der mit eingeschränkter Glucosetoleranz durchgeführt werden.

	<i>3 Monate</i>	<i>1 Jahr</i>	<i>3 Jahre</i>	<i>5 Jahre</i>	<i>10 Jahre</i>	<i>15 Jahre</i>
AUC Insulin ($\mu\text{U/ml} \times \text{min}$)	12735 ± 7822	13963 ± 5243	13276 ± 4988	13531 ± 6859	15452 ± 6611	16915 ± 6553
Früher Insulinstieg $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ ($\mu\text{U/ml}$)	178 ± 85	187 ± 116	216 ± 175	142 ± 86	207 ± 177	224 ± 154

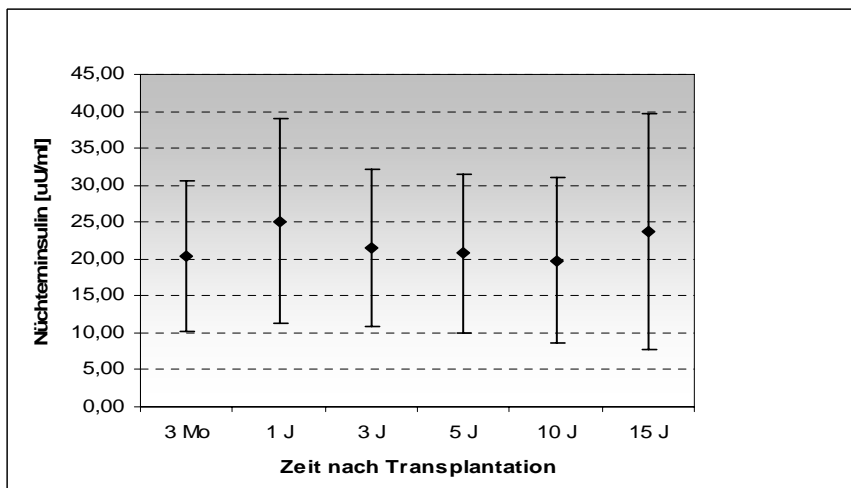
[Tab. 6]: AUC Insulin und früher Insulinstieg 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x \pm SD]



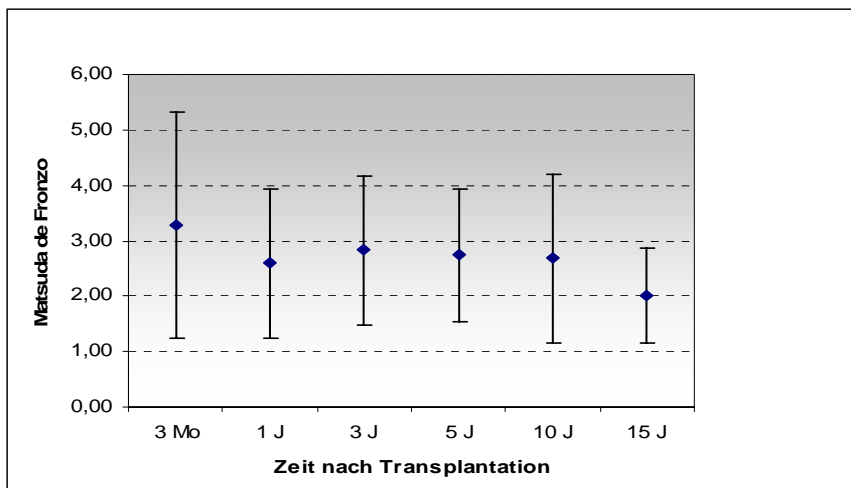
[Abb. 12]: AUC Insulin [$\mu\text{U}/\text{ml} \times \text{min}$] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [$x \pm \text{SD}$]

4.1.6 Insulinresistenz

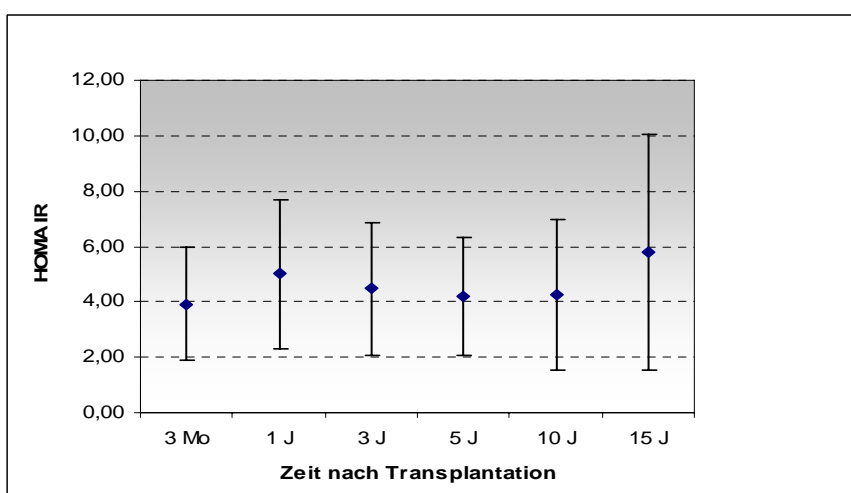
Der Matsuda de Fronzo Index und ebenso der HOMA Index als Parameter für Insulinresistenz zeigten sich über den Zeitraum von 15 Jahren stabil [Abb. 14][Abb. 15]. Es konnte sogar eine leichte, jedoch nicht signifikante Abnahme der Insulinresistenz festgestellt werden. Das Nüchterninsulin als weiterer Parameter zur Einschätzung der Insulinresistenz zeigte sich nach 15 Jahren sogar signifikant niedriger, und spricht somit ebenfalls für eine Abnahme der Insulinresistenz nach Transplantation [Abb. 13].



[Abb. 13]: Nüchterninsulin [$\mu\text{U}/\text{ml}$] 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [$x \pm \text{SD}$]



[Abb. 14]: Matsuda de Fronzo Index 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]



[Abb. 15]: HOMA-IR 3 Monate bis 15 Jahre nach Transplantation; [x ± SD]

4.1.7 Vergleich komplette versus segmentale Pankreastransplantation

Vergleicht man die Patienten mit segmentalem (signifikant geringere Inselzellmasse) und vollständig transplantiertem Pankreas bezüglich der verschiedenen Stoffwechselfparameter, so zeigten sich minimal bessere Nüchternblutglucose- und HbA_{1c}-Werte bei den Patienten mit vollständig transplantiertem Pankreas. Zudem wies die Ganzorgantransplantation bezüglich des 120min-Wertes im OGTT mit 123 ± 14 mg/dl vs. 132 ± 45 mg/dl ein signifikant besseres Ergebnis auf. Während nach 15 Jahren nur 25 % der Patienten mit einem segmentalen Transplantat eine normale Glucosetoleranz aufwiesen, waren es bei denen mit vollständigem Pankreastransplantat 50 %. Der Insulinstieg zeigte sich bei den Patienten mit Segmenttransplantation mit 169 zu 302 μ U/ml zu einem $p > 0,01$ signifikant niedriger als bei den Ganzorgantransplantierten. Das Serumkreatinin war bei letzteren ebenfalls mit 1,4 mg/dl

im Vergleich zu 2,0 mg/dl deutlich besser nach 15 Jahren als Hinweis für eine bessere Nierentransplantatfunktion nach vollständiger Pankreastransplantation [Tab. 7].

	<i>Segmental (N=8)</i>	<i>Vollständig (N=6)</i>
Nüchternblutglucose (mg/dl)	98 ± 11	94 ± 8
HbA _{1c} (%)	6 ± 0,4	5,5 ± 0,4
120 min Glucose (mg/dl)	132 ± 45	123 ± 14 ^a
normale Glucosetoleranz (%)	25	50
AUC Insulin (μU/ml x min)	16534 ± 7799	17526 ± 4649
Früher Insulinanstieg Δ I ₃₀ /ΔG ₃₀ (μU/ml)	169 ± 158	302 ± 124 ^{aa}
HOMA-IR	6,6 ± 5	4,7 ± 2
Matsuda de Fronzo	2,0 ± 1	2,0 ± 0,7
Serumkreatinin	2,0 ± 0,9 ^{aa}	1,4 ± 0,4

[Tab. 7]: Segmentale versus Ganzorgantransplantation [x ± SD]; Signifikanzen: ^a p<0,05; ^{aa} p<0,01

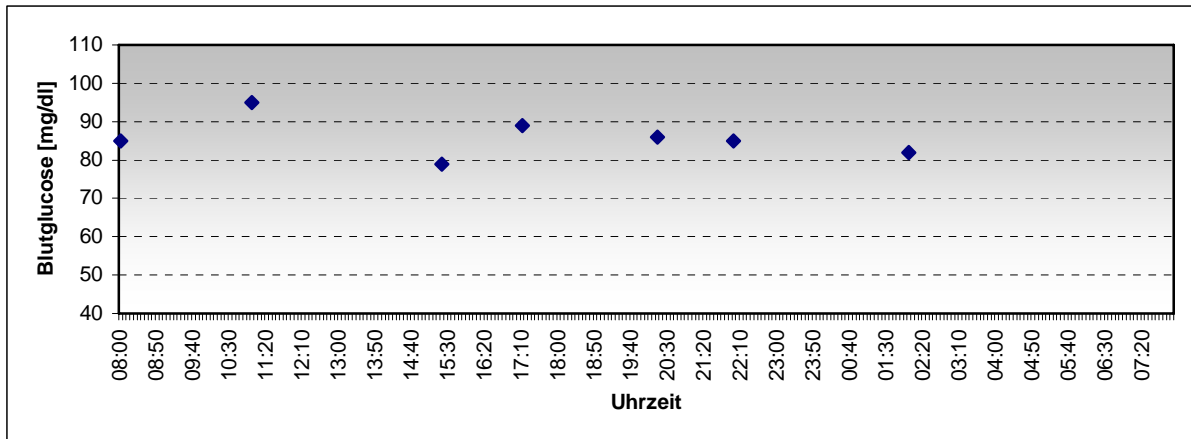
4.2 Kontinuierliche subkutane Glucosemessung und venöse Tagesprofile

4.2.1 Ergebnisse venöse Blutglucoseabnahmen

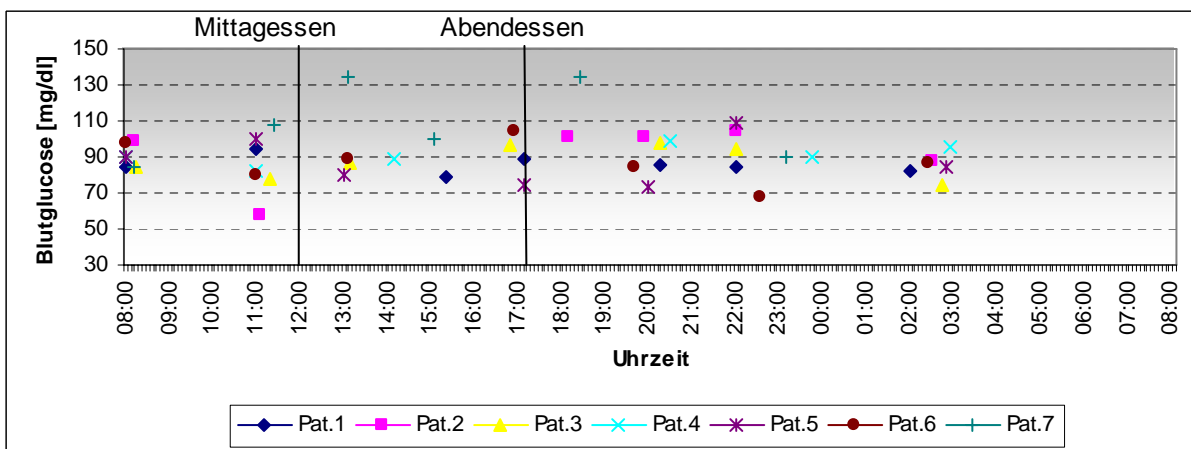
Zunächst sollen die venösen Tagesprofile beschrieben und ausgewertet werden, anschließend werden die Ergebnisse der am Untersuchungstag durchgeführten oralen Glucosetoleranztests präsentiert.

4.2.1.1 Venöse Tagesprofile

Von drei Patienten wurden sieben Werte, von vier Patienten sechs Werte im Tagesverlauf bestimmt, so dass insgesamt 45 venöse Referenzwerte zur Verfügung stehen. Im Folgenden wird ein typisches Beispiel einzeln, sowie alle gemessenen Blutglucosetagesprofile zusammen gezeigt:



[Abb. 16]: Venöses Tagesprofil von Patient 1 als Beispiel



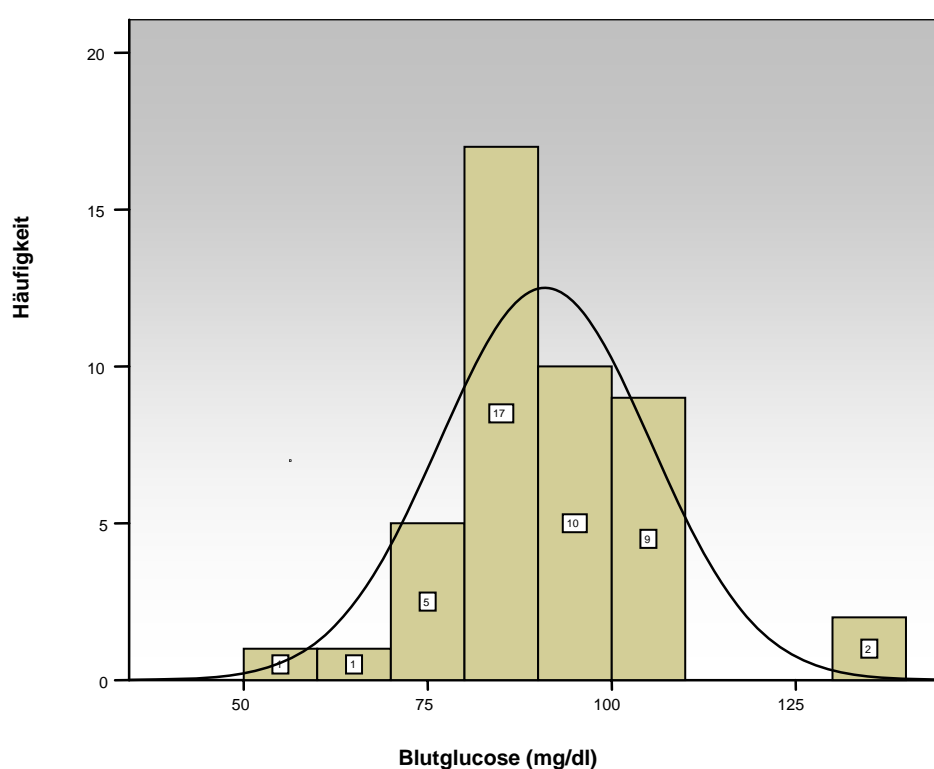
[Abb. 17]: Venöse Tagesprofile aller Patienten (N=7)

Alle Profile zeigten stabile Blutglucoseverläufe mit geringen Schwankungen innerhalb des Normbereiches. Insgesamt wurden 45 venöse Werte zwischen 58 mg/dl und 135 mg/dl [91 ± 14] bestimmt [Tab. 8]. Nur zwei Werte (4 %) lagen unter 70 mg/dl und zwei über 120 mg/dl. Die Mittelwerte schwankten zwischen 87 mg/dl und 109 mg/dl bei Spannweiten zwischen 17 mg/dl und 50 mg/dl. Der Median entsprach mit 89 mg/dl beinahe dem Mittelwert [Tab. 8]. Nächtliche Hypoglykämien wurden bei keinem Patienten beobachtet. Bei Patientin 7 wurden lediglich postprandial Werte von knapp über 130 mg/dl gemessen. Bei Patient 1 lag ein Wert unter 60 mg/dl am späten Vormittag vor.

Die venösen Tagesprofile, die als Referenzwerte für die nachfolgende Gerätemessung dienen, zeigten bei allen Patienten einen stabilen und normalen Blutglucoseverlauf.

	<i>N</i>	<i>Spannweite</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>
Pat.1	7	23	79	102	87	7
Pat.2	6	47	58	105	89	18
Pat.3	7	23	75	98	88	9
Pat.4	6	17	82	99	91	6
Pat.5	7	36	73	109	87	14
Pat.6	6	37	68	105	88	13
Pat.7	6	50	85	135	109	22
Gesamt/ Durchschnitt	45	77	58	135	91	14

[Tab. 8]: Venöse Tagesprofile aller Patienten (N=7)



[Abb. 18]: Histogramm venöse Tagesprofile

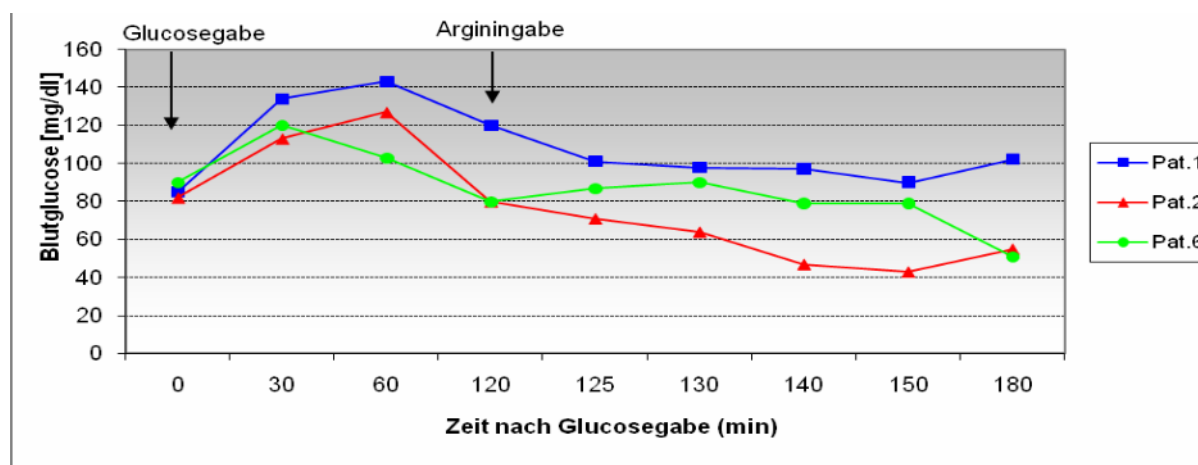
4.2.1.2 Orale Glucosetoleranztests mit Argininstimulation

Drei Patienten (1, 2 und 6) erklärten sich mit der Durchführung eines oralen Glucosetoleranztests am Untersuchungstag zusätzlich zu den Tagesprofilen bereit. So wurden bei diesen Patienten zusätzlich zu den oben beschriebenen noch neun weitere Werte unter Glucosebelastung und Argininstimulation bestimmt [Tab. 9].

Blutglucose [mg/dl] Minuten	Pat.1	Pat.2	Pat.6
0	85	82	90
30	134	113	120
60	143	127	103
120	120	80	80
125	101	71	87
130	98	64	90
140	97	47	79
150	90	43	79
180	102	55	51

[Tab. 9]: Ergebnisse des oralen Glucosetoleranztests

Patient 1 weist bei geringer Spannweite ein Minimum von 85 mg/ml und in der frühen Phase nach Glucosegabe einen Anstieg der Blutglucose bis 143 mg/dl auf. Bei Patient 2 dagegen fallen in der späten Phase niedrige Werte um 50 mg/dl auf. Patient 6 zeigt lediglich bei 180 Minuten einen Wert im hypoglykämischen Bereich bei sonst unauffälligem Verlauf [Tab. 9]. Bei einem Patienten konnte mit einem 120min-Wert von 120 mg/dl eine eingeschränkte Glucosetoleranz festgestellt werden. Alle drei zeigten den typischen Blutglucoseverlauf nach Glucosebelastung mit Anstieg in der ersten Stunde nach Bolusgabe und anschließendem Abfall [Abb. 19]. Es ergab sich kein Hinweis auf eine pathologische Glucosetoleranz.

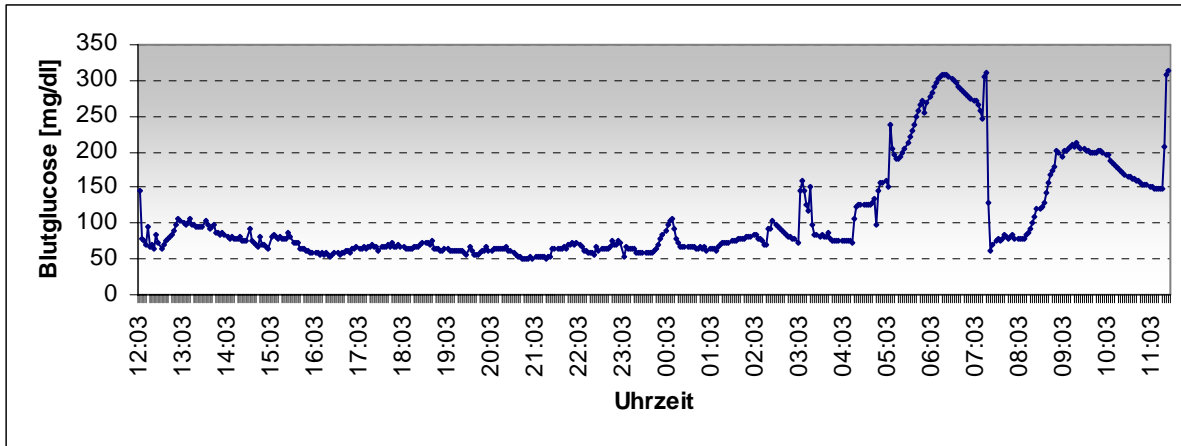


[Abb. 19]: Verlauf der Blutglucose während des kombinierten OGTTs mit Argininbelastung

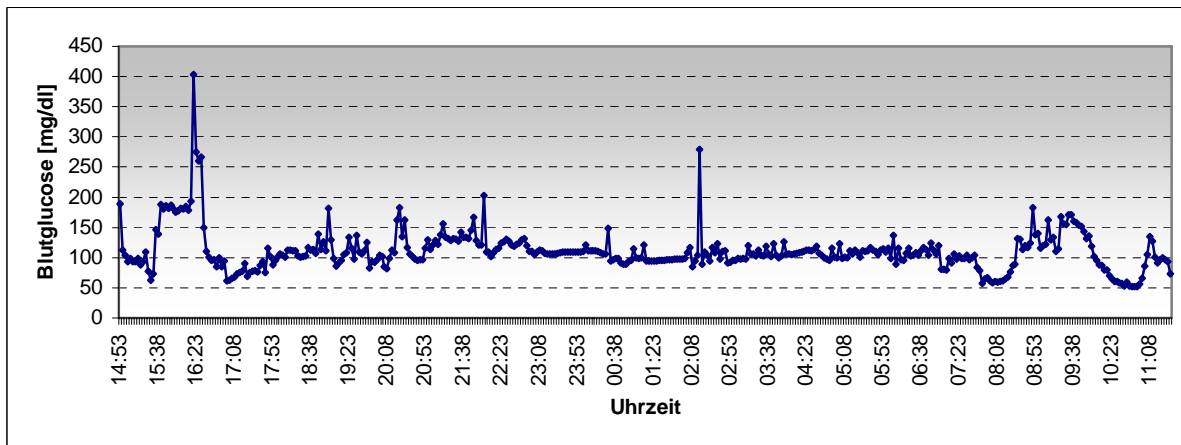
4.2.2 Ergebnisse Gerätemessung

Aus den sieben Messreihen ergaben sich je Patient zwischen 414 und 487 [462 ± 3] Werte. So konnten insgesamt 3231 Messwerte ausgewertet werden.

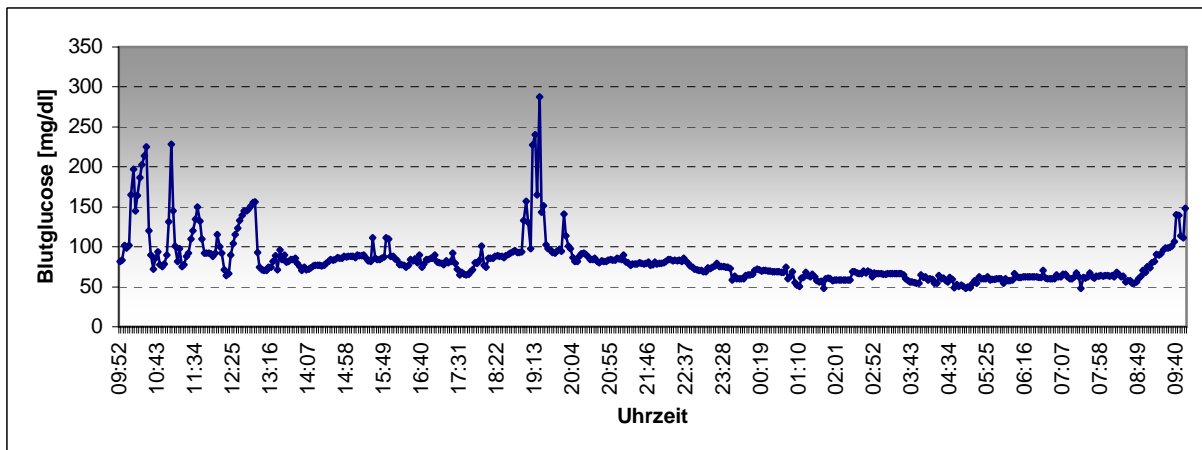
Zunächst werden die Ergebnisse der einzelnen Patientenmessungen separat beschrieben. Die Werte wurden jeweils im Zeitverlauf aufgetragen [Abb.20-26].



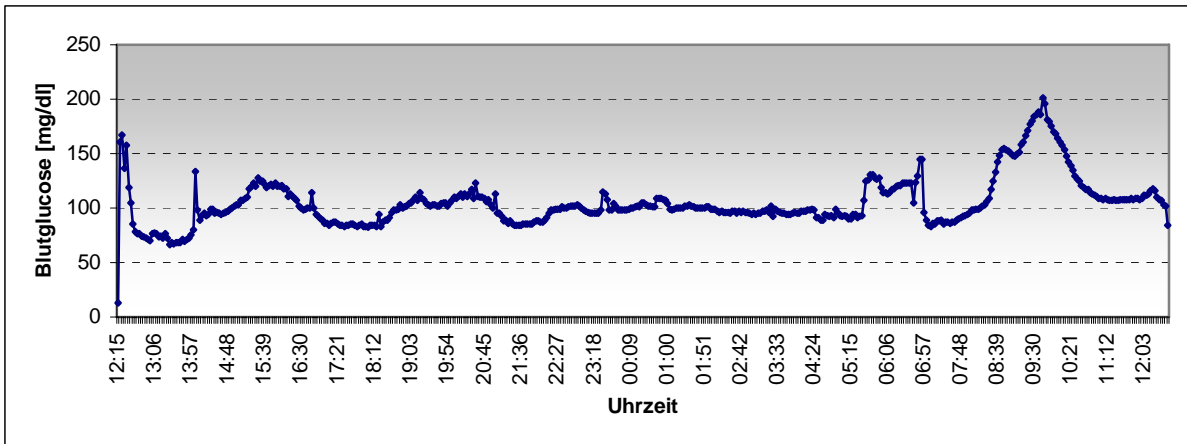
[Abb. 20]: GlucoDay[®]-Messung, Patient 1



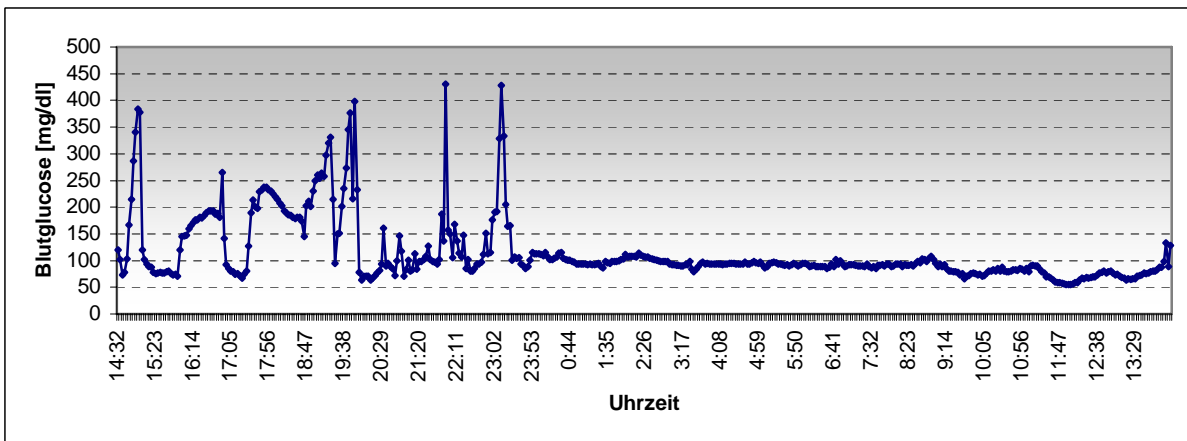
[Abb. 21]: GlucoDay[®]-Messung, Patient 2



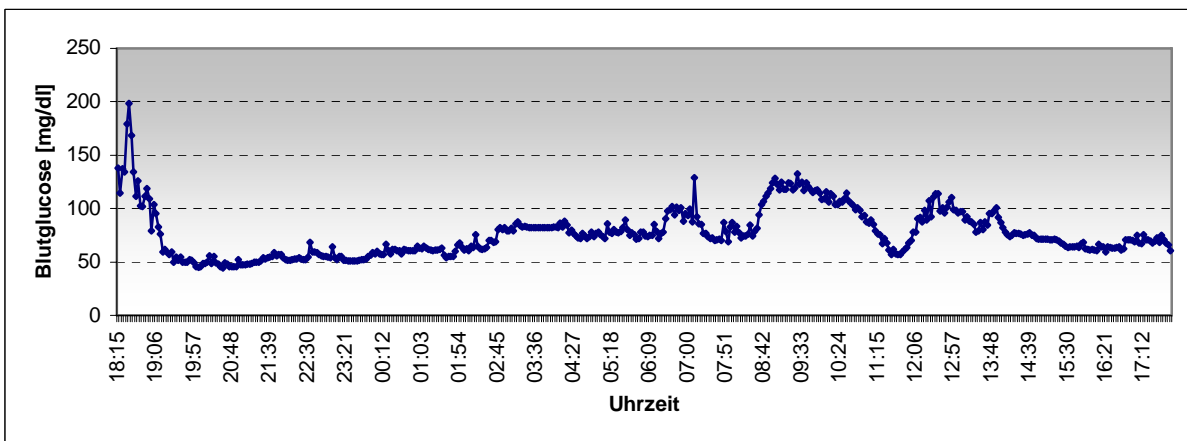
[Abb. 22]: GlucoDay[®]-Messung, Patient 3



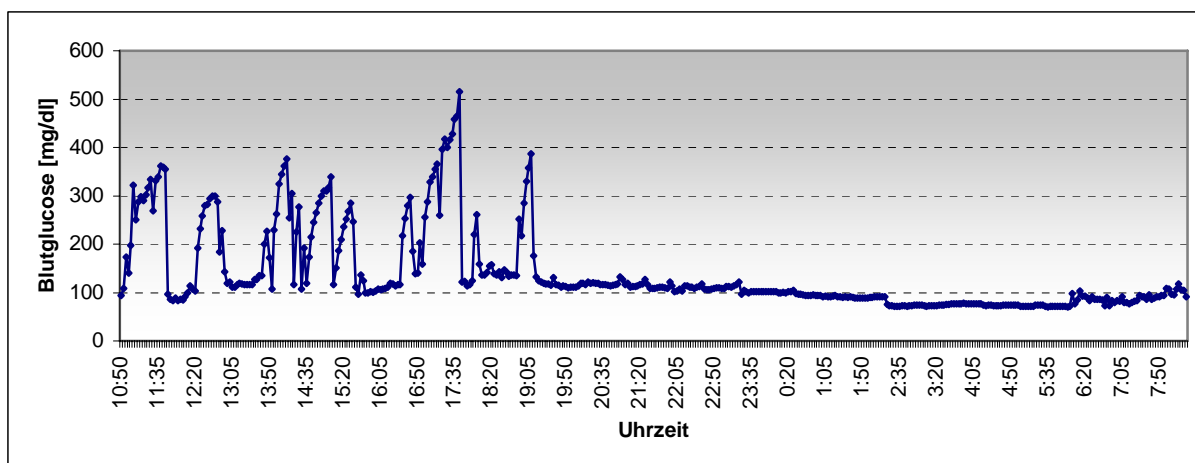
[Abb. 23]: GlucoDay®-Messung, Patient 4



[Abb. 24]: GlucoDay®-Messung, Patient 5



[Abb. 25]: GlucoDay®-Messung, Patient 6



[Abb. 26]: GlucoDay®-Messung, Patient 7

Während bei vier Patienten der Werteverlauf über die Zeit relativ gleichmäßig war, zeigten sich bei drei Patienten wie im zweiten Beispiel über einige Stunden stark schwankende, unregelmäßige Kurven mit Wertespitzen bis zu über 300 mg/dl. Für die restliche Zeit schienen die Messwerte auch bei diesen Patienten stabil zu sein. Das Gerät lieferte hier für den größeren Teil des Tages realistische Werte ohne größere Ausreißer.

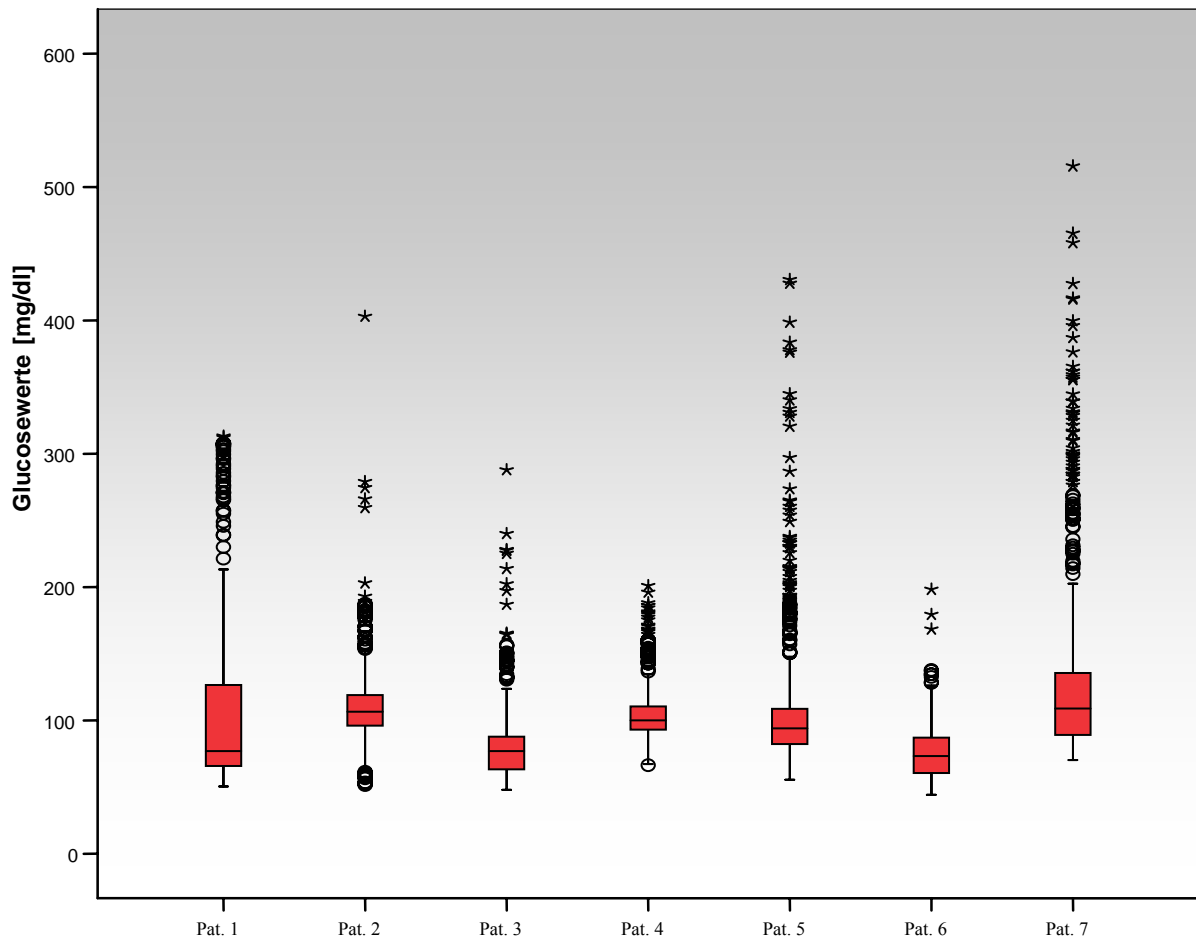
Die Ausreißer vor allem in den unrealistischen hyperglykämischen Bereichen bedingten deutliche Unterschiede in der Streuung der Werte. Es fielen Spannweiteunterschiede zwischen 135 mg/dl (Pat.4) und maximal 446 mg/dl (Pat.7) auf.

Die Mittelwerte variierten zwischen 81 ± 22 mg/dl (Pat.4) und 139 ± 85 mg/dl (Pat.7). Vier Patienten wiesen eine Spannweite von unter 300 mg/dl, drei Patienten von über 300 mg/dl. Allgemein bestand bei allen Patienten eine Tendenz zu Extremen im hyperglykämischen Bereich. Bei fünf Patienten lagen die Maxima deutlich über 200 mg/dl [Tab. 10].

		<i>Pat.1</i>	<i>Pat. 2</i>	<i>Pat. 3</i>	<i>Pat. 4</i>	<i>Pat. 5</i>	<i>Pat. 6</i>	<i>Pat. 7</i>
N		469	414	481	487	476	472	432
Mittelwert		108	111	82	105	114	77	139
SD		67	34	29	22	61	22	85
Spannweite		263	352	240	135	375	154	446
Minimum		51	52	48	66	56	44	70
Maximum		313	403	288	201	431	198	516
Perzentile	25	66	96	63	93	82	61	89
	50	77	107	77	100	94	73	109
	75	127	119	88	111	109	87	136

[Tab. 10]: GlucoDay®-Messwerte aller Patienten (N=7)

Dies ist besonders deutlich aus den Boxplotdiagrammen ersichtlich. Es imponieren vor allem Ausreißer nach oben, wobei keine Werte im hypoglykämischen Bereich zu finden sind. Der Großteil der Werte liegt innerhalb der „Boxes“ im euglykämischen Bereich [Abb. 27].



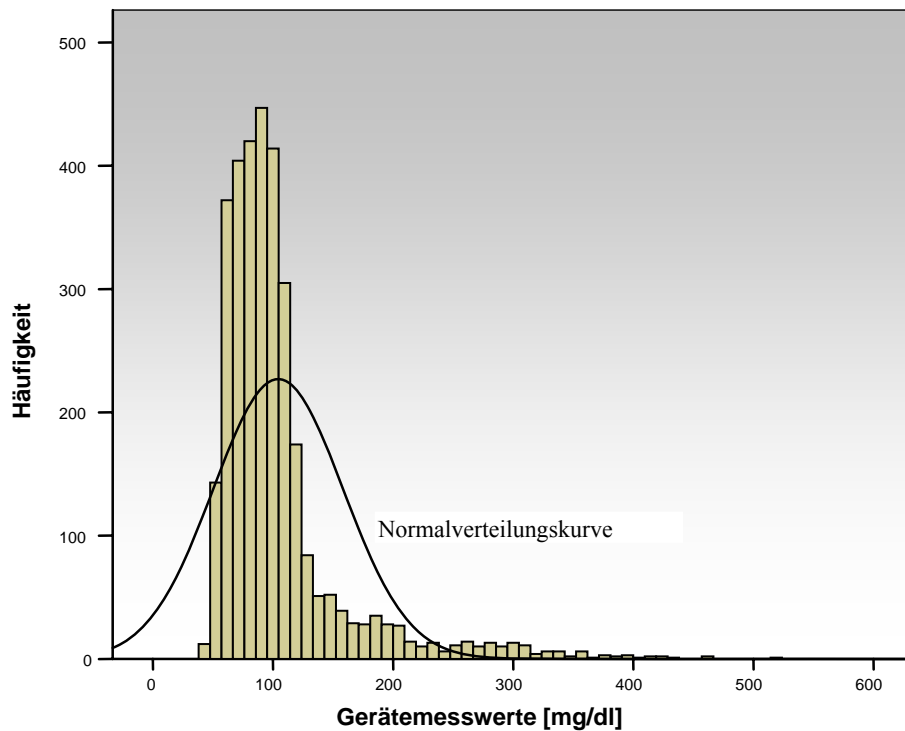
[Abb. 27]: Box-Whiskers-Plots' der Gerätemesswerte aller Patienten (N=7)

In Tabelle 9 werden die Messergebnisse aller Patienten demonstriert (N=3231). Die vom Gerät angegebenen Werte lagen bei einer Spannweite von 472 mg/dl zwischen 44 mg/dl und 516 mg/dl [104 ± 54] [Tab. 11].

Mittelwert		104
Standardabweichung		54
Spannweite		472
Minimum		44
Maximum		516
Perzentile	25	74
	50	92
	75	111

[Tab. 11]: Alle GlucoDay®-Messwerte der Patienten (N=3231)

Neunzig Prozent der Werte lagen im Bereich zwischen 50 mg/dl und 180 mg/dl und 50 % zwischen 73 mg/dl und 111 mg/dl. 6 % der Werte lagen über 200 mg/dl und nur 0,9 % unter 50 mg/dl. Auch hier imponieren die Extremwerte vor allem im hyperglykämischen Bereich, wie an dem nach rechts hin ausladenden Histogramm ersichtlich ist [Abb. 28].

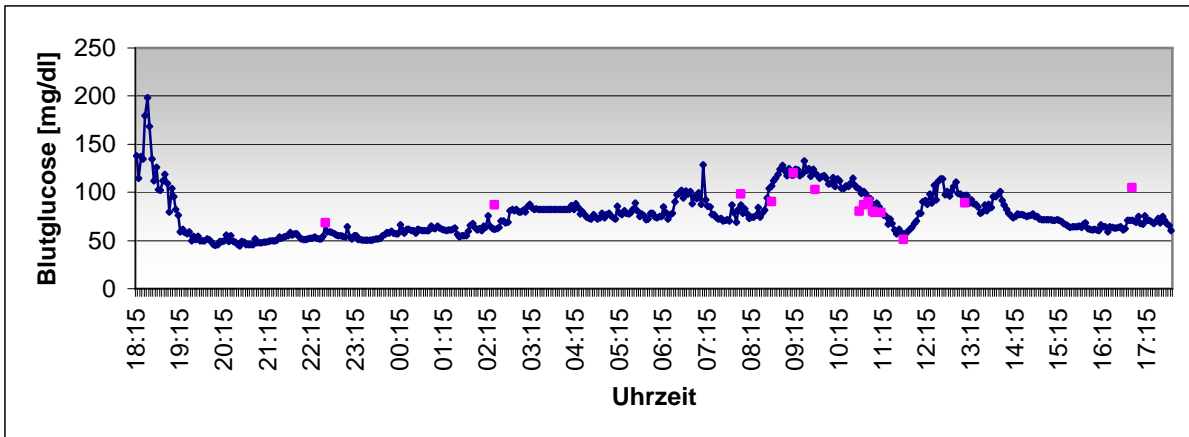


[Abb. 28]: Histogramm aller Messwerte der 7 Patienten

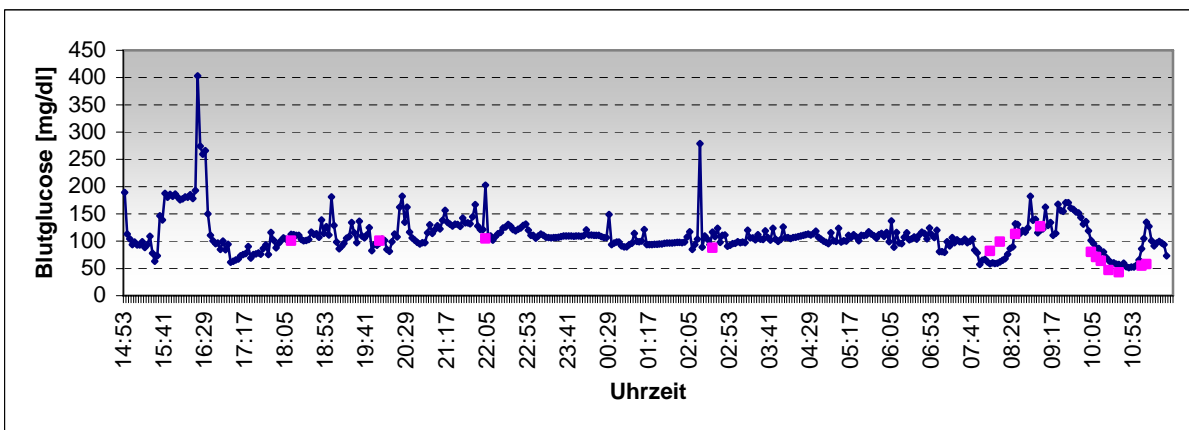
4.2.3 Vergleich der venösen Referenzwerte mit der Gerätemessung

Im Folgenden soll nun geprüft werden, inwieweit die Gerätemesswerte mit den venösen Referenzwerten übereinstimmen, wie verlässlich also das GlucoDay[®]-System für den Patienten ist.

Zuerst als Beispiel zwei typische Messkurven mit venösen Referenzwerten:

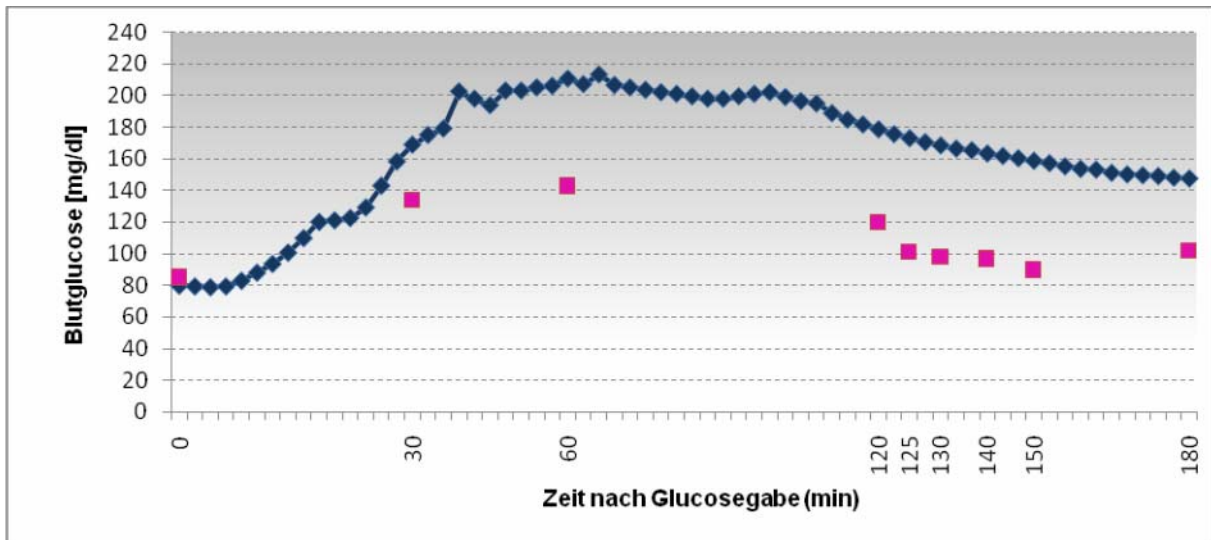


[Abb. 29]: GlucoDay®-Messwerte und venöse Referenzwerte, Patient 6

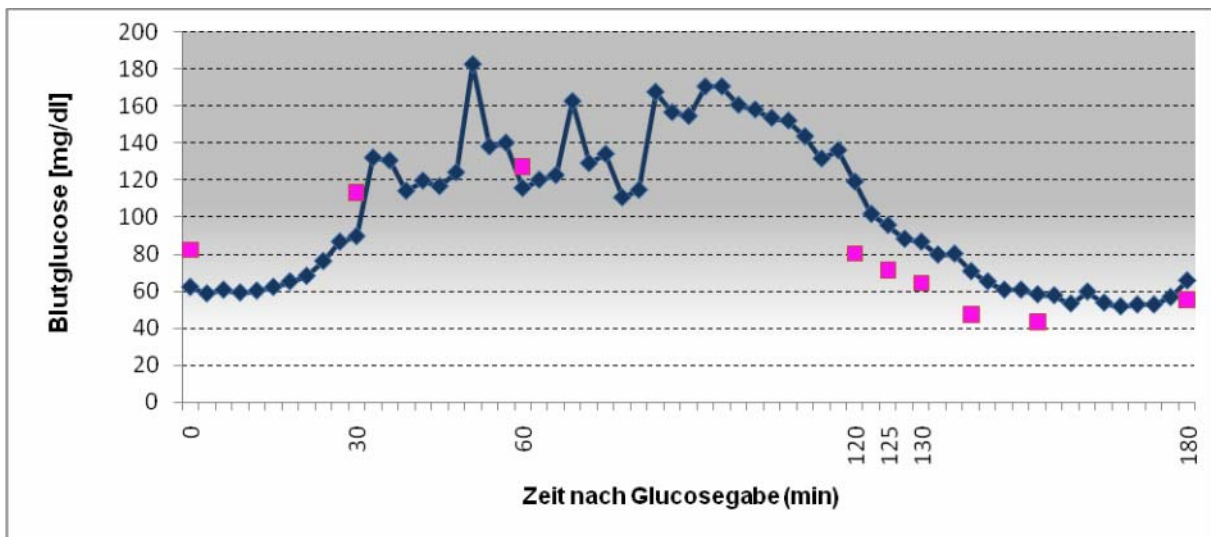


[Abb. 30]: GlucoDay®-Messwerte und venöse Referenzwerte, Patient 2

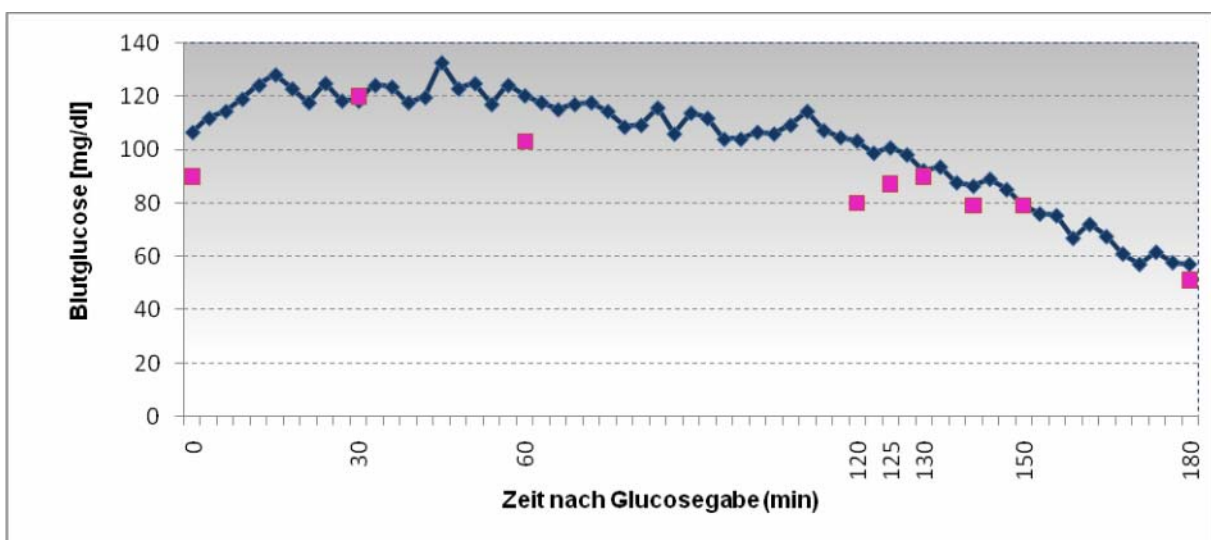
Als Eichwert für das Gerät diente jeweils der erste Wert aus den venösen Tagesprofilen, weshalb dieser nicht in den Vergleich einbezogen werden konnte. Die neun zusätzlichen Werte aus dem oralen Glucosetoleranztest wurden bei den drei Patienten als Referenzwerte zugelassen. Die Gerätemesswerte verglichen mit den venös bestimmten Werten während des OGTTs sind zur Veranschaulichung im Folgenden nochmals in separaten Diagrammen dargestellt [Abb. 31-33].



[Abb. 31]: GlucoDay[®]-Messwerte und venöse Referenzwerte während des OGTTs, Pat. 1



[Abb. 32]: GlucoDay[®]-Messwerte und venöse Referenzwerte während des OGTTs, Pat. 2

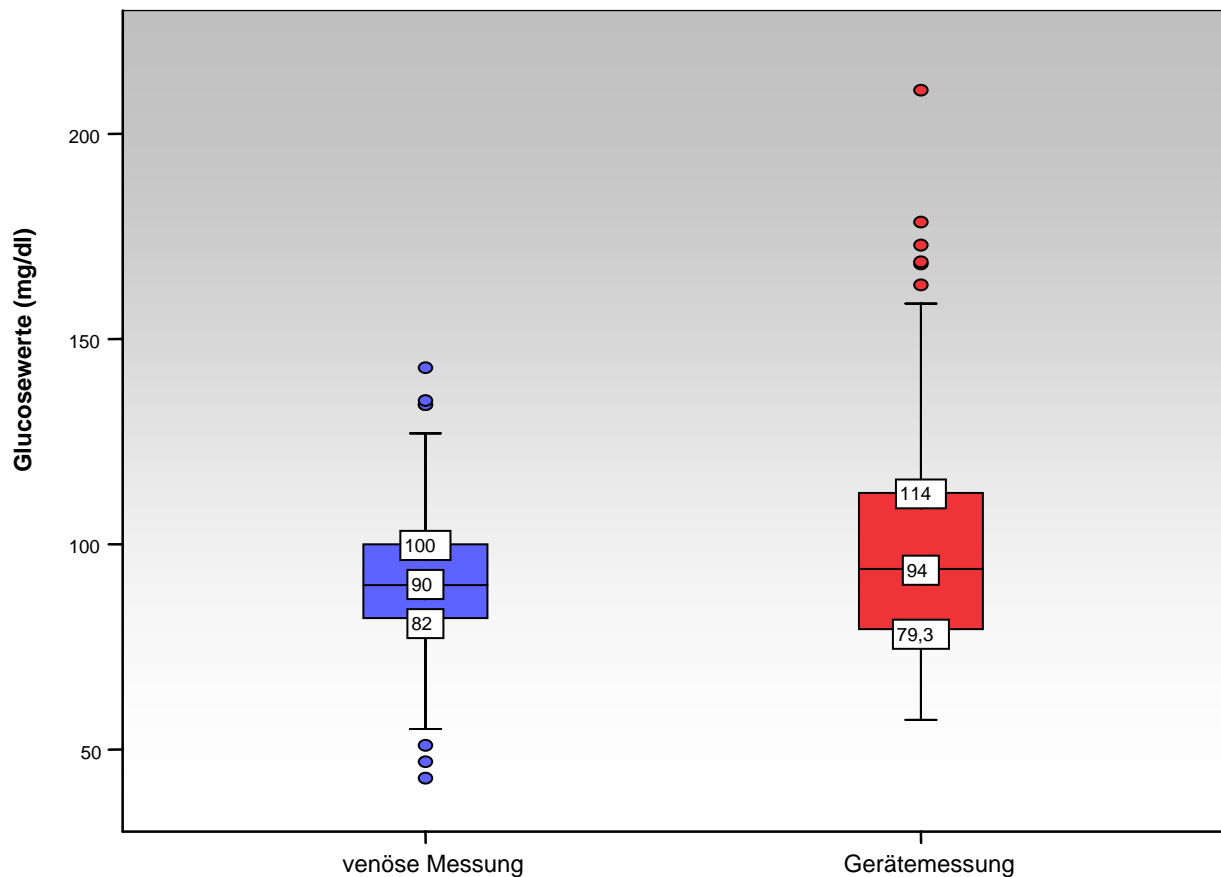


[Abb. 33]: GlucoDay[®]-Messwerte und venöse Referenzwerte während des OGTTs, Pat. 6

So ergaben sich für den Vergleich insgesamt 65 venöse Referenzwerte zwischen 43 mg/dl und 143 mg/dl [91 ± 20]. Bei den 65 entsprechenden Gerätemesswerten ergaben sich Werte zwischen 57 mg/dl und 211 mg/dl [101 ± 33] [Tab. 12]. Die Schwankungsbreite ist also bei der Gerätemessung deutlich größer mit vor allem zu hohen Messwerten, wohingegen die Mittelwerte lediglich um 10 % voneinander abweichen [Abb. 34].

	<i>N</i>	<i>Spannweite</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>
GlucoDay®	65	153	57	211	101	33
Venöse Werte	65	100	43	143	91	20

[Tab. 12]: Venöse Referenzwerte und jeweils zugehörige Gerätemesswerte (N=65)



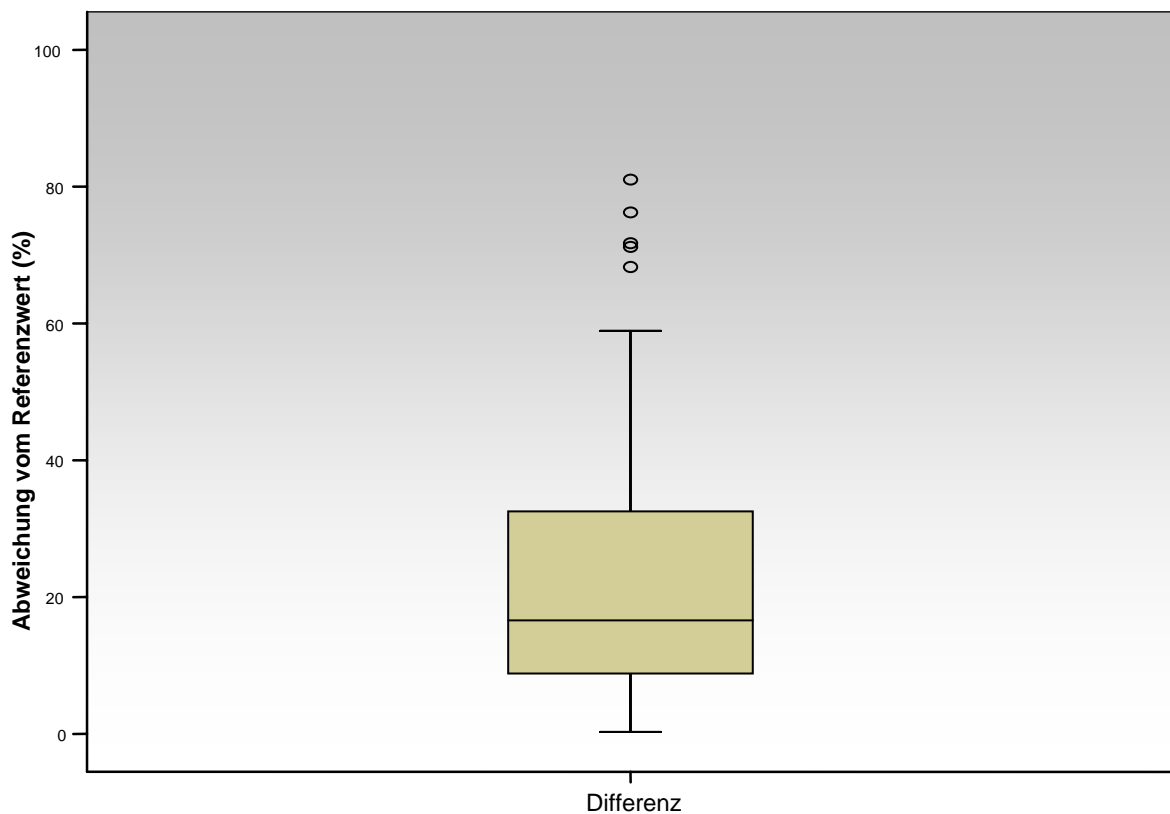
[Abb. 34]: Box-Whiskers-Plots' der venösen Messwerte und der Gerätemesswerte

Betrachtet man nun die einzelnen Differenzen zwischen venösen Referenz- und Gerätemesswerten, so fällt auf, dass in 65 % der Fälle der Gerätemesswert über dem venösen Wert lag und in nur 35 % darunter. 74 % der Wertepaare unterscheiden sich um weniger als 30 %, davon 34 % sogar um weniger als 10 %. Mehr als 50%ige Abweichungen vom

Referenzwert bestanden in nur 9 % der Fälle. Allerdings lagen vier Werte (6 %) um mehr als 70 % vom wahren Wert entfernt [Tab. 13].

Differenz x in % vom Referenzwert	n ($N=65$)	% von N
$x < 10$	22	34
$10 \leq x < 20$	16	25
$20 \leq x < 30$	10	15
$30 \leq x < 40$	6	9
$40 \leq x < 50$	4	6
$50 \leq x < 60$	2	3
$60 \leq x < 70$	1	1,5
$70 \leq x < 80$	3	5
$80 \leq x < 90$	1	1,5
$90 \leq x < 100$	0	0
Gesamt	65	100

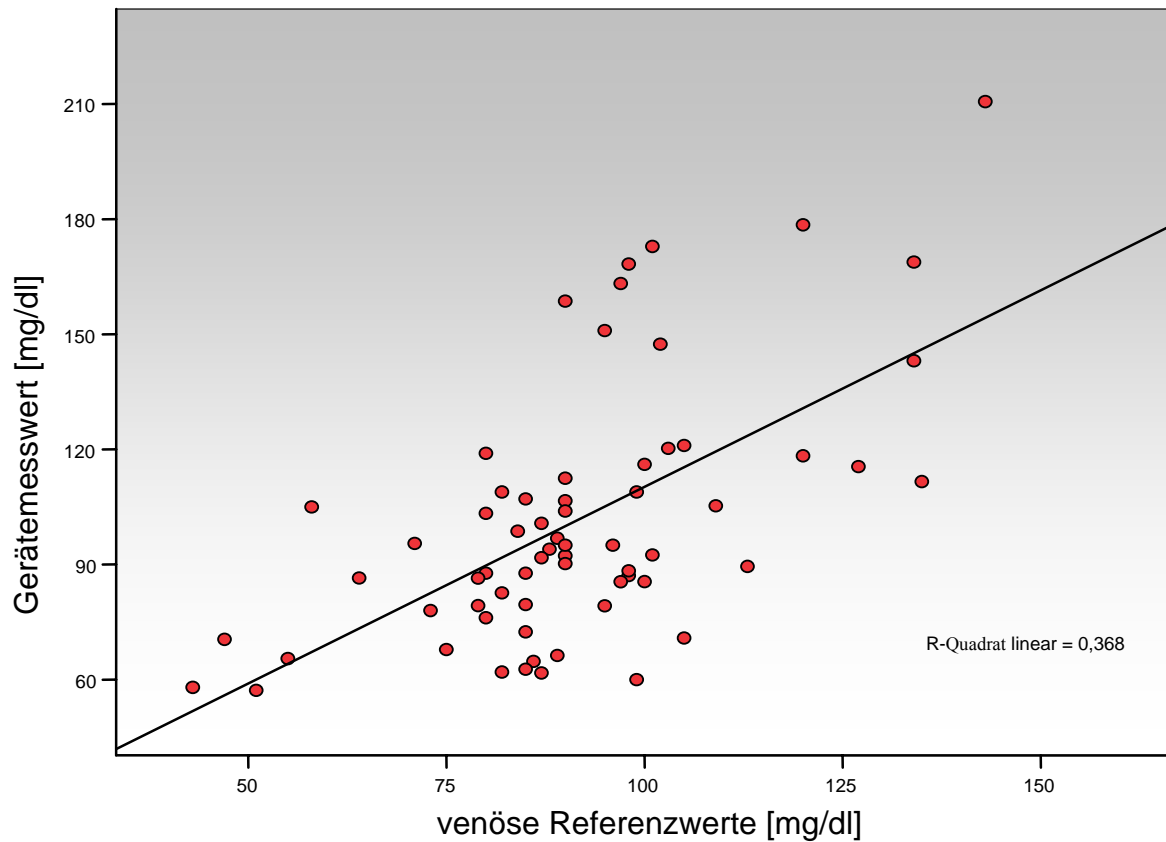
[Tab. 13]: Abweichung der Gerätemesswerte vom venösen Vergleichswert [%]



[Abb. 35]: Box-Whiskers-Plot der Differenzen zwischen Gerätemesswert und Referenzwert (N=65)

Trägt man die Werte gegeneinander auf, erhält man folgende Punktwolke mit entsprechender Regressionsgerade und einem Bestimmtheitsmaß $r^2 = 0,368$. Die Punkte liegen relativ weit gestreut um die Gerade [Abb. 36].

Bei einem Pearson'schen Korrelationskoeffizient von 0,606 ist die Korrelation der Geräte- und der venösen Messwerte auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant.



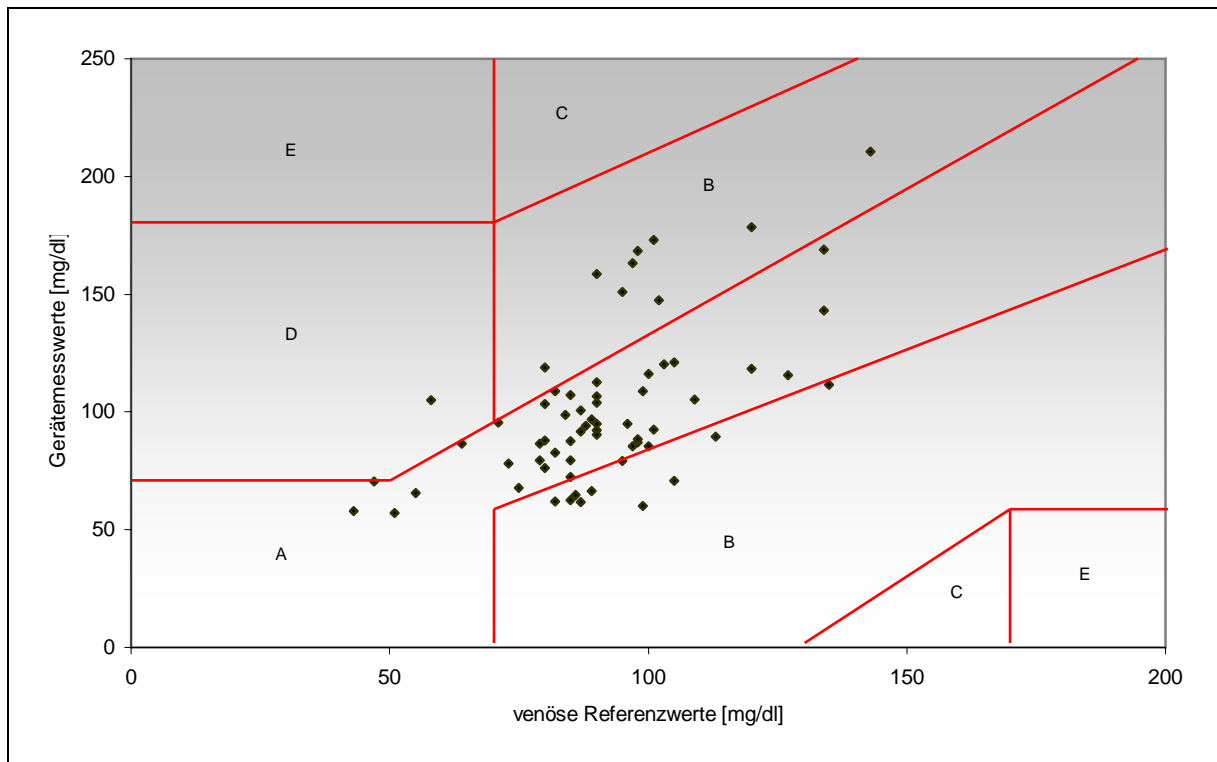
[Abb. 36]: Scatterplot mit Auftragung der Gerätemesswerte gegen die venösen Referenzwerte

In der Error Grid Analyse fallen knapp 68 % der Werte (44 Werte) in den A-Bereich, neun Werte in den oberen und zehn Werte in den unteren B-Bereich. Zwei Werte liegen in Bereich D, während C- und E-Bereichswerte nicht vorhanden waren.

[Abb. 37]. So war bei knapp 97 % der Messwerte die Abweichung vom Referenzwert im klinisch akzeptablen Bereich.

Bereich	<i>n</i>	% von <i>N</i> (<i>N</i> =65)
A	44	68
B	19	29
C	0	0
D	2	3
E	0	0
Summe	65	100

[Tab. 14]: Auswertung der Error Grid Analyse



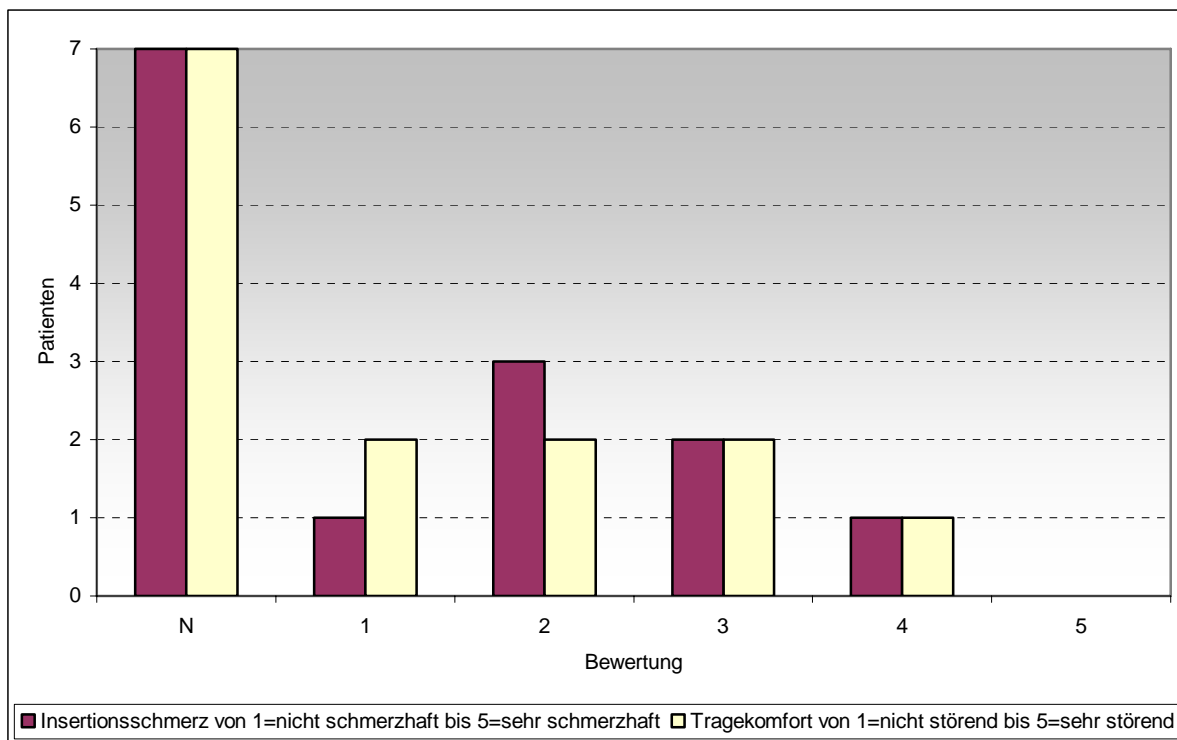
[Abb. 37]: Error Grid Analyse

4.2.4 Auswertung Fragebogen und Tagebuch

Insgesamt wurde das Gerät bezüglich Anlage und Tragekomfort eher positiv bewertet. Die Insertion der Mikrofaser mit Hilfe der Nadel und des Teflonkatheters wurde von vier Patienten als nicht schmerzhaft oder leicht unangenehm empfunden. Drei Patienten dagegen gaben leichten bis mäßigen Schmerz an. Bezüglich des Tragekomforts bewerteten vier Patienten das Gerät als nicht oder kaum störend, während drei Patienten sich in ihrem Alltagsleben beeinträchtigt fühlten [Abb. 38].

Als Kritikpunkte wurden die Größe des Gerätes sowie die Lautstärke der Pumpe genannt. Das Gerät erschien der Hälfte der Patienten als sehr groß, verglichen etwa mit Insulinpumpensystemen.

Auch der von der Firma bereitgestellte Tragegurt wurde als zu umständlich und als unangenehm auf der Haut beschrieben.



[Abb. 38]: Diagramm Insertionsschmerz und Tragekomfort

Bei Auswertung der Tagebücher ergaben sich bei allen Patienten „unauffällige“ Krankenhaustagesabläufe mit Mahlzeiten, Besuchen, Untersuchungen sowie Spaziergängen ohne besondere Vorkommnisse. Keiner der Patienten gab für den Zeitraum der Messung Hypo- oder Hyperglykämiesymptome oder sonstige Auffälligkeiten an.

Das Gerät wurde über 24 Stunden von den meisten Patienten gut akzeptiert. Bei keinem der Patienten trat eine Wundreaktion auf. Lediglich bei einer Patientin wurde eine leichte, nicht schmerzhaft serösblutige Sekretion bemerkt, die nach Entfernung der Faser jedoch unmittelbar stoppte.

Bei den drei Patienten, deren Daten nicht in die Studie einfließen, war es in einem Fall zum Riss der Mikrofaser nach wenigen Messstunden gekommen, so dass das Gerät hier frühzeitig entfernt werden musste, und die Messung nicht verwertbar war.

Bei den beiden anderen Patienten kam es zu einem Gerätefehler bei der Übertragung der Gerätemesswerte aus dem GlucoDay[®]-Programm in das Microsoft[®] Excel, so dass die beiden Messreihen nicht wieder rekonstruiert werden konnten, und daher ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

5. Diskussion

5.1. Glucosestoffwechsel nach Transplantation

In der vorliegenden Arbeit wurde der Glucosestoffwechsel nach Pankreastransplantation analysiert. Zum einen wurden Transplantatempfänger prospektiv bis 15 Jahre nach Transplantation untersucht, zum anderen wurde mit einem 24h-Blutglucoseprofil eine detaillierte Kurzzeitanalyse des Glucosestoffwechsels erhoben.

In der Langzeituntersuchung konnte eine stabile Pankreastransplantatfunktion bis zu 15 Jahre nach Transplantation nachgewiesen werden. Die Patienten waren alle insulinfrei und zeigten weitgehend normale Blutglucose- und HbA_{1c}-Spiegel im Langzeitverlauf nach Transplantation. Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein transplantiertes Pankreas über Jahre hinweg eine stabile und ausreichende Insulinsekretion gewährleisten kann. Eine derartige Langzeitbeobachtung nach Pankreastransplantation ist bisher nicht veröffentlicht worden.

5.1.1 Analyse verschiedener Parameter zum Glucosestoffwechsel

5.1.1.1 Nüchternblutglucose und HbA_{1c}

Nüchtern- und postprandiale (seltener) Glucose sowie der HbA_{1c}-Spiegel sind die üblichen Parameter zur Beurteilung des Glucosestoffwechsels und der Güte der Stoffwechseleinstellung bei Menschen mit Diabetes mellitus. Die Nüchternblutglucose ist der am besten standardisierte Stoffwechselformparameter und nimmt in der Diagnostik des Diabetes mellitus eine entscheidende Rolle ein. Der HbA_{1c}-Wert zeigt den durchschnittlichen Blutglucosespiegel der letzten zwölf Wochen an. Er ist der wichtigste Parameter zur Therapiekontrolle des Diabetes mellitus. Ein normales HbA_{1c} spiegelt jedoch nicht obligat durchgehend normale Blutglucosewerte wieder, sondern kann auch durch Hyper- und Hypoglykämien bedingt sein.

In der vorliegenden Arbeit lagen Nüchternblutglucose und HbA_{1c} als Routineparameter bis mehr als 15 Jahre im Normbereich. Jedoch fiel im Verlauf ein diskreter, aber signifikanter Anstieg auf, so dass von einer leichten Verschlechterung der Transplantatfunktion im Langzeitverlauf auszugehen ist. Dennoch zeigte sich mit einem HbA_{1c} < 6 % nach 15 Jahren und einer normwertigen Nüchternblutglucose eine bemerkenswert gute Funktion auf lange Sicht.

Auch andere Studien konnten zeigen, dass sich Blutglucosekonzentration und HbA_{1c}-Wert bei den meisten Patienten unmittelbar nach erfolgreicher Operation normalisieren und über viele

Jahre stabil bleiben [6, 7, 37, 38]. Robertson et al. beispielsweise konnten in einer kürzlich veröffentlichten Studie eine Langzeitnormalisierung der Blutglucosewerte nach Transplantation zeigen [96]. Im Vergleich dazu ist sowohl bei der intensivierten Insulintherapie als auch bei der Insulinpumpentherapie ein HbA_{1c} von unter 6 % langfristig nur erreichbar, wenn schwere Hypoglycämien in Kauf genommen werden. Kessler et al. beispielsweise zeigten im direkten Vergleich bei Patienten sechs Jahre nach Pankreastransplantation eine deutlich bessere Glucosekontrolle und –variabilität als bei Patienten mit Insulinpumpentherapie [97].

5.1.1.2 Glucosewerte im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests

Neben der Nüchternblutglucose gilt der Blutglucosespiegel im Rahmen eines OGTT als Standardinstrument bei der Diagnostik des Diabetes mellitus. Durch die Messung der Blutglucose vor und nach definierter Glucosebelastung ist der OGTT eine wertvolle Untersuchung der Glucosetoffwechselfunktion. Entsprechend des 120min-Glucosewertes wird die Glucosetoleranz als normal, gestört oder diabetisch eingestuft.

Obwohl alle Probanden zum Untersuchungszeitpunkt insulinfrei waren und normale Nüchternblutglucose- und HbA_{1c}-Werte hatten, konnten im OGTT bei einigen von ihnen pathologische Werte nachgewiesen werden. Im Verlauf kam es bei mehreren Patienten zu einer gestörten oder diabetischen Glucosetoleranz. Vor allem im Langzeitverlauf zehn und 15 Jahre nach Transplantation kam es zu einer Verschlechterung der Ergebnisse mit einer eingeschränkten oder diabetischen Glucosetoleranz bei 64 % der Patienten.

Auch andere Studien zeigten, dass nur 60 – 80 % der Patienten nach Nieren-/Pankreastransplantation unter Glucosebelastung trotz normwertigem HbA_{1c} eine normale Glucosetoleranz aufweisen [6, 73]. Bei venös verabreichter Glucose konnten in 80 – 90 % der Fälle normale Testergebnisse erzielt werden, während dies bei oraler Glucosegabe nur in 60 – 80 % der Patienten nachweisbar war. In der vorliegenden prospektiven Studie konnte eine stabile Glucosetoleranz bis zehn Jahre nach Transplantation gefunden werden. Dann jedoch ergab sich eine eingeschränkte Glucosetoleranz bei 62 % der Patienten. Hier bleibt zwar die mit 100 g höhere Glucosegabe zu beachten, aber die Verschlechterung im intraindividuellen Vergleich ist dennoch deutlich.

Landgraf et al. machen hierfür Inselzellverlust durch perioperative Störungen, chronische Transplantatschädigungen, die bereits beschriebene Hyperinsulinämie bei systemisch-venöser Drainage sowie die immunsuppressive Medikation verantwortlich [73]. Möglicherweise spielt hier auch der Verlust der neural gesteuerten feedback Regulation der Insulinsekretion durch das denervierte Transplantat eine Rolle [98].

5.1.1.3 Venöse Tagesprofile und kontinuierliches Monitoring

In den venösen Tagesprofilen wurde kein Wert unter 40 mg/dl und lediglich ein Wert unter 60 mg/dl gemessen. Ansonsten bewegte sich die Blutglucosekonzentration unter alltäglichen Klinikbedingungen dauerhaft im euglykämischen Bereich. Auch nachts konnten keine Auffälligkeiten wie unbemerkte Hypoglykämien beobachtet werden. Battezzati et al. beschreiben ein reduziertes, aber immer noch vorhandenes Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien nach Pankreastransplantation im Vergleich zur Insulintherapie [68].

Redmon et al. dagegen konnten in einer Studie mit umfangreichen venösen Blutglucosetagesprofilen einen ähnlich stabilen Blutglucosespiegel wie in der vorliegenden Arbeit nachweisen [69].

Die GlucoDay[®]-Messung konnte diesen stabil euglykämischen Blutglucoseverlauf ebenfalls bestätigen. Abgesehen von streckenweise beobachteten Fehlmessungen bewegte sich die Glucosekonzentration bei der Gerätemessung kontinuierlich in erstaunlich engen Grenzen.

Während Esmatjes et al. mit einem CGMS ein gehäuftes Auftreten von unerkannten nächtlichen Hypoglykämien nach Pankreastransplantation beschrieben, fanden Kessler et al. mit einem kontinuierlichen Glucosemesssystem wie in vorliegender Studie einen stabilen Glucosestoffwechsel mit deutlich weniger Schwankungen der Blutglucose und ohne nächtliche Hypoglykämien [97].

5.1.1.4 Insulinsekretion und Insulinresistenz

Die Verschlechterung von Nüchternblutglucose, HbA_{1c} und Glucosetoleranz ging nicht mit einer Reduktion der Insulinsekretion einher. Diese zeigte sich auch 15 Jahre nach Transplantation stabil. Stattdessen konnte bei der frühen und späten Phase der Insulinsekretion auf Glucosegabe ein zwar nicht signifikanter, aber dennoch kontinuierlicher Anstieg beobachtet werden. Diese Zunahme der Insulinsekretion wurde spät nach Transplantation beobachtet. Matte et al. zeigten eine Zunahme der Insulinausschüttung bis zu drei Jahre nach Transplantation [78]. Sie machten dafür eine progressive Zunahme der Insulinresistenz verantwortlich. Dies konnten die vorliegenden prospektiven Untersuchungen jedoch nicht bestätigen. Das Nüchterninsulin als Resistenzparameter zeigte weder eine signifikante Änderung noch einen bestimmte Tendenz im Zeitverlauf. Andere Parameter der Insulinresistenz (Matsuda de Fronzo, HOMA-IR) zeigten keine signifikante Änderung von drei Monaten bis 15 Jahre nach Transplantation. Es konnte lediglich eine leichte, nicht

signifikante Erhöhung der Insulinresistenz konstatiert werden, die möglicherweise im Zusammenhang mit dem nachgewiesenen signifikanten BMI-Anstieg steht.

Es gibt also keinen Hinweis auf einen progredienten Verlust der sekretorischen Kapazität des Pankreas. Dies ist von enormer Bedeutung in der Diskussion der Pankreastransplantation als Therapieoption in früheren Stadien des Diabetes mellitus. So konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass eine transplantierte Bauchspeicheldrüse nicht nur vorübergehend, sondern dauerhaft ausreichend Insulin produzieren kann.

Robertson beschrieb eine reziproke Beziehung zwischen Insulinsekretion und Glucosespiegel [96]. Jedoch zeigte unsere Studie keine zeitabhängige Reduktion der Sekretionskapazität als Erklärung für den zeitabhängigen Anstieg der Nüchternblutglucose und des HbA_{1c}.

Weshalb sich der Glucosemetabolismus trotz erhaltener Sekretionskapazität dennoch verschlechtert, bleibt zu klären.

Möglicherweise spielen hier stattdessen Faktoren wie bei der Genese des Diabetes mellitus Typ 2 eine Rolle. Übergewicht, Alter, körperliche Inaktivität sowie die chronische Einnahme von Immunsuppressiva mit diabetogenen Nebenwirkungen könnten bei Transplantierten eine Insulinresistenz fördern.

5.1.2 Vergleich komplette versus segmentale Pankreastransplantation

Die Ganzorgan-Pankreastransplantierten erzielten bezüglich HbA_{1c} und Nüchternblutglucose ein besseres Ergebnis nach 15 Jahren als die Patienten mit einem segmentalen Transplantat. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In den oralen Glucosetoleranztests ergab sich bei den segmental transplantierten Patienten ein signifikant höherer 120-Minutenwert. Nur 25 % der Segmentorgantransplantierten im Vergleich zu 50 % der Ganzorgantransplantierten zeigten nach 15 Jahren eine normale Glucosetoleranz. Die frühe Insulinsekretion im OGTT lag bei den Patienten mit vollständig transplantiertem Pankreas signifikant höher. Auch das Serumkreatinin als Parameter für die Nierenfunktion zeigte bei Patienten mit Pankreassegmenttransplantation ein signifikant schlechteres Ergebnis.

Eine offensichtliche Erklärung besteht darin, dass die Segmenttransplantationen in der Geschichte der Pankreastransplantation lange vor der Transplantation des Gesamtorgans vorgenommen wurden. Zu diesem Zeitpunkt lagen weniger Erfahrungen in der Transplantationsmedizin vor. Bessere operative Techniken, Optimierung der peri- und postoperativen Betreuung und maßgeschneiderte Immunsuppression sind einige Gründe für die besseren Ergebnisse der Pankreastransplantation in den vergangenen Jahren.

Zusätzlich bringt die Transplantation eines ganzen Pankreasorgans verglichen mit der früher üblichen segmentalen Organübertragung durchaus Stoffwechsellvorteile für den Patienten mit

sich. Wie auch in vorliegender Studie konnten Tarja et al. bei normwertigem HbA_{1c} eine signifikant schlechtere Glucosetoleranz bei den Patienten mit segmentalem Organ und Gangokklusion nachweisen [98]. Auch der frühe Insulinanstieg während des oralen Glucosetoleranztests zeigte sich in dieser Studie bei Segmentorgantransplantierten niedriger [98]. Saudeck et al. fanden zudem bei Patienten, die mit segmentaler Technik operiert worden waren, eine ausgeprägtere Insulinresistenz [99], welche jedoch von unseren Ergebnissen nicht wirklich bestätigt werden konnte.

5.2. Monitoring nach Pankreastransplantation: CGMS

Ein standardisiertes Protokoll zur langfristigen Überwachung der Transplantatfunktion gibt es nicht. Meist erfolgt das postoperative Monitoring durch vierteljährliche HbA_{1c}-Kontrollen und Bestimmung der Nüchternblutglucose. Nach klinischen Erfahrungen lässt sich häufig aus der Bestimmung des Kreatinins auf die Pankreastransplantatfunktion schließen. In vorliegender Arbeit konnte zwar ein leichter Anstieg des Kreatinins beobachtet werden, jedoch korrelierte dieser nicht mit der Verschlechterung der Glucosetoleranz. In einigen Zentren werden im Rahmen der Nachsorge alle sechs bis zwölf Monate zusätzlich orale Glucosetoleranztests durchgeführt [79]. Zu den regelmäßigen Stoffwechsel-Analysen sollte sich der Patient nach Pankreastransplantation anfänglich drei- bis viermal jährlich, später bei stabiler Transplantatfunktion ein- bis zweimal jährlich vorstellen.

Glucosebelastungstests können zusätzliche Erkenntnisse bringen und scheinen sensitiver zu sein. Hier ergaben sich in der vorliegenden Studie bereits bei noch normwertigen Routineparametern pathologische Werte. Orale Glucosetoleranztests scheinen so auch laut Pfeffer et al. ein sensitiverer Marker für Transplantatdysfunktion zu sein als die Bestimmung der Nüchternblutglucose [100]. Dennoch dürfte eine verminderte Glucosetoleranz nicht zwingend mit einem Transplantatverlust einhergehen.

Als weiteres Tool zum Monitoring der Glucose wurde in vorliegender Arbeit ein kontinuierliches Glucosemessgerät getestet mit der Frage nach Möglichkeiten und Limitationen dieser neuen Systeme im Einsatz nach Pankreastransplantation.

5.2.1 Kontinuierliches Glucosemonitoring allgemein

Um Unregelmäßigkeiten im Glucosehaushalt und eventuelle frühe Hinweise auf Transplantatdysfunktionen festzustellen, wurde die Verwendbarkeit eines kontinuierlichen Glucosemessgerätes bei Patienten nach Nieren-/Pankreastransplantation getestet.

Es sollte geprüft werden, ob diese Form des Glucosemonitorings im Vergleich zu sonst üblichen Kontrollen möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse und Vorteile für den Patienten bringt. Hinzu kommt die Frage, ob dieses Verfahren bereits soweit ausgereift ist, dass es routinemäßig eingesetzt werden kann. Noch existieren wenige kontrollierte, randomisierte Studien, die die klinischen Resultate dieser Messgeräte prüfen [101-105].

5.2.2 Möglichkeiten des kontinuierlichen Glucosemonitorings

Kontinuierliche Messgeräte liefern ein beinahe lückenloses Glucoseprofil für einen Zeitraum von bis zu drei Tagen. Statt nur wenigen punktuellen Werten, wie man sie bei kapillären Messungen im Rahmen eines intensivierten Glucosemonitorings erhält, können so Tagesverläufe mit an- oder absteigenden Trends eingesehen, und diese Informationen entsprechend diagnostisch und therapeutisch verwertet werden [86].

Änderungen der Blutglucosekonzentration nach Mahlzeiten, Anstrengungen, Insulininjektionen oder gerade auch nächtliche Hypoglycämien können so entdeckt werden [106]. Geräte mit Echtzeitangaben wie das GlucoDay[®] liefern zudem die Möglichkeit, ein Abdriften in Hypo- oder Hyperglykämien frühzeitig zu verhindern. Gekoppelt mit einer Alarmfunktion bei Grenzüberschreitungen der Werte kann präventiv interveniert, und die Werte des Patienten im Bestfall permanent im euglykämischen Bereich gehalten werden [86].

Die bisher wichtigste Indikation ist der Einsatz in der intensivierten Insulintherapie zur Erstellung und Optimierung von Therapieregimen. Wie wichtig eine straffe Kontrolle der Blutglucose und das Verhindern von Hyperglykämien bezüglich der Langzeitkomplikationen sind, zeigt die bereits oben erwähnte DCCT-Studie [3]. In zwei kontrollierten, randomisierten Studien konnte mit kontinuierlichem Glucosemonitoring und entsprechenden therapeutischen Konsequenzen das HbA_{1c} der an der Studie teilnehmenden Patienten signifikant gesenkt werden [102, 104].

Auch hypoglykämische Zustände sind für den Patienten nicht nur unangenehm bis lebensgefährlich, sondern führen möglicherweise auf lange Sicht durch die rezidivierende Unterversorgung des Gehirns mit Glucose zu geistigen Defiziten [5, 107].

So könnten insbesondere instabile insulinpflichtige Diabetiker, für die eine straffe Einstellung ohne das Auftreten von Hypoglykämien essentiell ist, von diesen Systemen enorm profitieren [86].

Bei insulinpflichtigen Diabetikern kommt als weiterer Vorteil hinzu, dass dem Patienten nach Implantation des Gerätes und Kalibrierung das mehrmals am Tag nötige, schmerzhaft

Fingerpieksen erspart bleibt. Somit könnte eine verbesserte Lebensqualität für Patienten mit Diabetes erreicht werden. Diese potentiellen Vorteile fallen bei nicht insulinpflichtigen Patienten nach Pankreastransplantation nicht ins Gewicht, da hier keine Notwendigkeit zu engem Selbstmonitoring und zur Insulintherapie besteht. Dafür können Informationen gewonnen werden, wie optimal eine Pankreastransplantation (z.B. denerviertes Organ ect.) den Blutglucosespiegel einstellen kann.

5.2.3 Probleme und Einschränkungen

Das GlucoDay[®]-Gerät ist noch relativ groß und unhandlich. Während andere Hersteller von kontinuierlichen Glucosemessgeräten mit ihren Produkten bereits Insulinpumpengröße erreicht haben, ist es bei dem Mikrodialysesystem noch nicht gelungen, kleinere Geräte herzustellen.

Speziell in dieser Studie wurde der von der Firma zur Verfügung gestellte Tragegurt als sehr umständlich und unangenehm beschrieben. Auch hier sind sicher Verbesserungen nötig. Die Insertion des Glucosemessfühlers wurde von einigen als schmerzhaft empfunden. Bei minimalinvasiven Geräten sind Wundreaktionen zwar selten, aber möglich. In vorliegender Studie wurde nur in einem Fall eine verstärkte, aber unproblematische Wundsekretion festgestellt.

Das größte Problem jedoch stellt trotz enormer technischer Verbesserungen in den letzten Jahren die noch immer vorhandene Messungenauigkeit sowie das häufige Auftreten von Artefakten dar. Auch gemäß dem Hersteller werden eher Trends als exakte Einzelwerte geliefert [86].

Zwar zeigten Studien sowohl mit dem GlucoDay[®]-Gerät als auch mit anderen kontinuierlichen Glucosemesssystemen zum Teil eine Korrelation von bis zu 0,9 mit Referenzmethoden [93, 108-110], allerdings konnten andere Studien zeigen, dass häufig falsch hohe beziehungsweise falsch niedrige Werte im Vergleich zur tatsächlichen Blutglucosekonzentration gemessen wurden. Vor allem im hypoglykämischen Bereich konnten in mehreren Studien Messungenauigkeiten festgestellt werden [81, 82, 111].

Auch in der vorliegenden Arbeit fielen deutliche Unterschiede zwischen Gerätemessung und Referenzmethode auf. Zwar lagen in der Error Grid Analyse 97 % der Werte im klinisch akzeptablen Bereich. Verschiedene Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen [93, 108-110]. In vorliegender Arbeit aber lag die Korrelation Labormesswerte versus GlucoDay[®]-Messung bei nur 0,606. Bei Maran et al. zum Beispiel lag die Korrelation bei 0,9, bei Garg et al. bei 0,88 [93, 110].

Noch bedenklicher jedoch war die hohe Anzahl an unrealistischen Werten vor allem im hyperglykämischen Bereich. Die vom Gerät gemessenen Werte lagen zum Teil über Stunden in Bereichen über 300 mg/dl. So ist bei dem insgesamt guten Abschneiden des Gerätes in der Error Grid Analyse zu beachten, dass in der Zeit, in der keine vergleichenden Referenzwerte zur Verfügung standen, die Gerätemessungen häufig zu hoch waren.

Hinzu kommt, dass die Ergebnisse während eines stationären Klinikaufenthaltes nicht unbedingt mit Daten im Alltagsleben vergleichbar sind.

Oben genannte Fehleinschätzungen der Blutglucose würden so nicht nur eine Fehlfunktion des transplantierten Pankreas unterstellen, sondern könnten bei insulinpflichtigen Patienten zu Insulinkorrekturen führen, die gefährliche Hypoglykämien provozieren könnten.

Während bei retrospektiver Auswertung der Messdaten durch den Arzt solche Ausreißer erkannt und aus der Wertung genommen werden können, stellt sich eine solche Unzuverlässigkeit der Messwerte bei Echtzeitangaben, eventuell noch gekoppelt mit einer Alarmfunktion, sehr problematisch dar. Bei Geräten mit Echtzeitangaben, deren Werte von Patienten im ambulanten Bereich zu Therapieentscheidungen herangezogen werden, könnten solche von den tatsächlichen Werten abweichende Angaben zu schweren Fehlbehandlungen führen. Der Patient würde somit verunsichert und gefährdet.

Bei Anwendung im ambulanten Bereich sollten die Patienten gut über Management und Therapie ihrer Krankheit informiert sein, die Anwendung des Gerätes intensiv trainiert haben und eine gute Compliance aufweisen [86]. Schließlich müssen die Patienten dazu angehalten werden, bei auffälligen Werten vor dem Ergreifen von Gegenmaßnahmen ihre Blutglucosewerte mit kapillären Messungen zu kontrollieren. Damit bleibt GlucoDay® vorerst ein Gerät für Diabeteszentren und Spezialisten.

5.2.4 Kontinuierliches Glucosemonitoring nach Nieren-/Pankreastransplantation

Ein Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob und wie Patienten nach Pankreastransplantation von CGMS profitieren können.

Auch nach Transplantation können Blutglucoseschwankungen mit hyper- aber auch hypoglykämischen Entgleisungen auftreten [112]. Zusätzlich könnten solche Langzeitmessungen bei routinemäßigem Einsatz in der Nachsorge eventuell Hinweise auf Unregelmäßigkeiten im Rahmen einer Transplantatdysfunktion geben.

In vorliegender Studie brachte das kontinuierliche Glucosemessgerät bei stoffwechselstabilen Patienten nach Pankreastransplantation jedoch keine zusätzlichen Erkenntnisse. Es bestätigte über weite Strecken normale Glucosewerte und konnte keine unerkannten Hypo- oder Hyperglykämien nachweisen.

Zu klären bleibt, ob die hohe Anzahl von fehlerhaften Messwerten wirklich durch Geräteartefakte entstanden ist, oder ob die Messwerte tatsächliche interstitielle Glucoseschwankungen widerspiegeln. Letzteres erscheint jedoch bei fehlenden klinischen Hinweisen als sehr unwahrscheinlich.

Nach weiteren technischen Verbesserungen wäre eine Verwendung für diese Patientengruppe jedoch durchaus denkbar. Ein Einsatz des Gerätes in der frühen postoperativen Phase könnte möglicherweise innerhalb von Minuten auf ein akutes Transplantatversagen hinweisen. Gerade hier, unter intensivmedizinischen Bedingungen, in denen ein sorgfältiges, engmaschiges Monitoring unabdingbar ist, könnten die Geräte ähnlich wie kontinuierliche Blutdruck- oder EKG-Geräte ein lückenloses Profil liefern und rechtzeitig auf Veränderungen hinweisen. Der Glucosestoffwechsel könnte in dieser schwierigen Phase optimal kontrolliert und gesteuert werden.

Kontinuierliche Glucosemessgeräte, die die Glucosekonzentration im interstitiellen Raum bestimmen, basieren auf der Annahme, dass der gemessene Wert mit der aktuellen Blutglucose korreliert. Seit langem untersucht man die verschiedenen Einflussfaktoren und die Dynamik von Veränderungen in den beiden Kompartimenten, um möglichst exakte Kalibrierungsalgorithmen zu entwickeln [113-116].

Hierbei wurden sowohl quantitative Unterschiede als auch zeitliche Verzögerungen zwischen Blutglucose und interstitiellen Konzentrationen festgestellt.

Diese Unterschiede könnten sowohl messtechnisch durch Messprinzip oder Kalibrierung bedingt sein, als auch durch physiologische Unterschiede in Glucoseaufnahme, -verbrauch, und -abgabe zwischen interstitiellem Gewebe, Zellen und Blut [117, 118]. So finden sich gerade bei Patienten mit länger vorbestehendem Diabetes mellitus nicht nur Lipodystrophien durch langjährige Insulininjektionen, sondern auch Störungen der Mikrozirkulation bei Mikroangiopathie.

In mehreren Studien wurde versucht, mit unterschiedlichen Messmethoden die wahren interstitiellen Glucoseverhältnisse zu bestimmen. So wurden elektrochemische Sensoren, Mikrodialyse- sowie transdermale iontophoretische Verfahren angewandt [114, 117, 119].

Aussedat et al. bemerkten am Rattenmodell mit Hilfe eines Glucosesensors, dass die interstitielle Glucosekonzentration während eines Blutglucoseanstiegs niedriger war als im Blut, während bei Blutglucoseabfall die Konzentrationen in beiden Kompartimenten ähnlich war [117]. Ähnliche Zusammenhänge stellten Moberg et al. mittels Mikrodialysetechnik fest [120].

Je nach Studie und Messtechnik wurden zeitliche Verzögerungen von Glucoseschwankungen zwischen zwei und 45 Minuten festgestellt. Zudem betrug die interstitielle Glucosekonzentration während Anstieg oder Abfall der Blutglucose zwischen 45 % und 75 % der Konzentration im Blut [121]. Bei dem in vorliegender Studie verwendeten GlucoDay[®]Gerät geht eine andere Studie bezüglich Konzentrationsänderungen von einer zeitlichen Verzögerung von nur zwei Minuten aus [93].

Hier sind sicher weitere Studien mit hohen Fallzahlen und verschiedenen Patientenkollektiven zur Optimierung nötig.

5.3 Kritische Anmerkungen

Als Hauptkritikpunkt der vorliegenden Arbeit kann die geringe Fallzahl in beiden Studienteilen angeführt werden. Im Folgenden wird die Problematik für beide Studienteile diskutiert.

5.3.1 Schwierigkeiten der Langzeituntersuchung

In der Langzeituntersuchung wurden sämtliche Patienten analysiert, bei denen zwischen 1982 und 1991 – also dem Zeitraum für die 15-Jahres-Follow-up Analyse – im Klinikum Großhadern simultane Nieren-/Pankreastransplantationen vorgenommen worden waren und deren Pankreastransplantatfunktion über 15 Jahre erhalten blieb. Die hier erhobenen Daten stellen also ein vollständiges Bild der 15-Jahresergebnisse des Transplantationszentrums Großhadern dar.

Dabei muss erwähnt werden, dass sich die Erfolgsquoten der Pankreastransplantation in den letzten Jahren durch eine Vielzahl von Gründen (OP-Erfahrung, -Techniken, besseres perioperatives Management der Patienten, neue Immunsuppressiva, ect.) wesentlich verbessert haben, und dass in der vorliegenden Arbeit Patienten analysiert wurden, die in der Anfangsphase des klinischen Pankreastransplantations-Programmes transplantiert wurden (Ersttransplantation 1979). Weltweit gibt es nur eine Studie, die über einen ähnlich langen Zeitraum die Langzeitfunktion des Pankreastransplantates untersuchte. Robertson et al. erfasste hier in den USA die Daten von 16 Patienten über 10-18 Jahre nach Transplantation [38].

Diese Tatsache ergibt sich aus der Schwierigkeit in der Langzeitbetreuung.

Bei Patienten nach Pankreastransplantation handelt es sich um Menschen mit einem extrem multimorbiden Status. Daher gibt es weltweit auch nur sehr wenige Studien mit kleinen Fallzahlen, die detailliert Fragen zu Stoffwechsellnormalisierung und dem Schicksal

diabetischer Komplikationen nach Organtransplantation untersuchen konnten. Es ergeben sich bei diesem Patientenkollektiv folgende Probleme:

Die Langzeittransplantatfunktion muss erhalten sein. Ein Transplantatverlust oder eine Retransplantation im Langzeitverlauf sind jedoch häufig. Weiter bestehen oft schwere gesundheitliche Probleme im Sinne von Komorbiditäten und Diabeteslangzeitfolgen, die enorme psychosoziale Belastungen mit sich bringen.

Ein weiterer entscheidender Faktor ist, dass die Patienten gerade in den Anfangsjahren der Transplantation, in denen es nur wenige Transplantationszentren gab, aus ganz Deutschland kamen, und dann oft andernorts weiter betreut wurden, ohne dass es möglich war, genauere Informationen über die Patienten zu erhalten. Hinzu kommt, dass die Krankenkassen mittlerweile nicht mehr -wie in den Anfangszeiten- die Reisekosten zu Nachuntersuchungen in das ursprüngliche Transplantationszentrum übernehmen und die Nachsorge nach Organtransplantation in Deutschland von Seiten der Krankenkassen nach wie vor nicht geregelt ist, was wissenschaftliche Langzeituntersuchung erheblich erschwert oder unmöglich macht.

Schließlich müssen sich die Patienten über lange Jahre regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen vorstellen. Eine derart hohe Compliance stellt ebenfalls einen limitierenden Faktor in der Langzeitbeobachtung dar.

Die Lösung dieses Problems kann nur eine enge Zusammenarbeit der verschiedenen Transplantationszentren sein, die bereit sind, in Multicenterstudien wissenschaftliche Fragen zu beantworten. Diese Bemühungen sind bisher fehlgeschlagen.

5.3.1 Anmerkungen zu den Patientenzahlen bei der kontinuierlichen Glucosemessung

Auch hier gibt es bezüglich Studienaufbau und Messgerät nur zwei vergleichbare Studien weltweit. Maran et al. untersuchte in einer Multicenterstudie mit insgesamt sieben beteiligten Zentren insgesamt 70 Typ 1 Diabetes-Patienten ohne Organtransplantation [93] und Esmatjes et al. studierten zwölf Patienten drei Jahre nach Pankreastransplantation [112].

Es ergaben sich bei den kontinuierlichen Blutglucosemessungen mit Hilfe des Glucoday[®] - Gerätes erhebliche Schwierigkeiten in der Rekrutierung von Patienten. Bedingungen waren ein funktionierendes Pankreastransplantat mit Insulinunabhängigkeit, sowie ein stationärer Aufenthalt über zwei Tage auf Grund der aufwendigen Messung mit regelmäßigen venösen Blutentnahmen (auch nachts), so dass Untersuchungen an ambulanten Patienten nicht möglich waren.

Wie schon oben angedeutet zahlen auch die Krankenkassen stationäre Nachsorgeuntersuchungen nicht mehr, eben so wenig wie die Anreise zum ursprünglichen Transplantationszentrum zur Nachsorge. Für die aufwendige Langzeitmessung durften die Transplantierten aber nicht akut krank sein, und keine aufwendigen Untersuchungen wie Herzkatheter, MRT oder ähnliches für den Untersuchungszeitraum geplant sein.

Dies sind die wesentlichen Gründe für die begrenzten Fallzahlen.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen Patienten nach Pankreastransplantation eine stabile Glucosehomöostase mit geringen Schwankungen. So kann über Jahre ein normwertiges HbA_{1c} erreicht, und somit das Risiko für diabetische Langzeitkomplikationen vermindert werden.

Beim kontinuierlichen Glucosemonitoring sind vor allem bezüglich der Messgenauigkeit weitere technische Verbesserungen notwendig. Auch sollten größere prospektive randomisierte Studien die Anwendbarkeit dieser Geräte in der Praxis untersuchen. Prinzipiell ist der Einsatz vor allem in der intensivierten Insulintherapie und der Insulinpumpentherapie interessant. Für Patienten nach Pankreastransplantation könnten derartige Systeme vor allem in der frühen postoperativen Phase genutzt werden. Ihre Anwendung in der Nachsorge scheint bei stoffwechselstabilen Patienten keine weiteren Vorteile zu bringen.

Literaturverzeichnis

1. King, H., Aubert, R.E., Herman, W.H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21, 1414-1431.
2. Liebl, A., Spannheimer, A., Reitberger, U., Gortz, A. (2002). Kosten für Spätkomplikationen bei Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland: Ergebnisse der CODE-2®-Studie. *Med Klin (München)* 97, 713-719.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329, 977-986.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352, 837-853.
5. Furlanetto, R.W. (2001). Hypoglycemia and the brain. *Diabetes Technol Ther* 3, 467-516.
6. Fernandez Balsells, M., Esmatjes, E., Ricart, M.J., Casamitjana, R., Astudillo, E., Fernandez Cruz, L. (1998). Successful pancreas and kidney transplantation: a view of metabolic control. *Clin Transplant* 12, 582-587.
7. Landgraf, R., Nusser, J., Riepl, R.L., Fiedler, F., Illner, W.D., Abendroth, D., Land, W. (1991). Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia* 34 Suppl 1, S61-67.
8. Heinemann, L., Koschinsky, T. (2002). Continuous glucose monitoring: an overview of today's technologies and their clinical applications. *Int J Clin Pract Suppl*, 75-79.
9. Kelly, W.D., Lillehei, R.C., Merkel, F.K., Idezuki, Y., Goetz, F.C. (1967). Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61, 827-837.
10. Kirste, G., Beck, T. (2007). Organtransplantation. Deutsche Stiftung Organtransplantation. URL: <http://www.dso.de/> (zuletzt abgerufen am 9.1.2009)
11. University of Minnesota, International Pancreas Transplant Registry at the University of Minnesota (2006). Total number of pancreas transplants. URL: http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports/2004_annual_report/total.html (zuletzt abgerufen am 9.1.2009)
12. Land, W., Landgraf, R., Illner, W.D. (1987). Clinical pancreatic transplantation using the prolamine duct occlusion technique - the Munich experience. *Transplant Proc* 19, 75.
13. Landgraf, R. (1996). Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 39, 1415-1424.
14. Dubernard, J.M., Sutherland, D.E. (eds.) (1989). International handbook of Pancreas Transplantation. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers.
15. Hopt, U.T. (2001). Wandel der Technik bei der Pankreastransplantation. *Zentralbl Chir* 126 Suppl 1, 46-49.
16. Organ Procurement and Transplantation Network (2007). Survival rates. URL: http://www.ustransplant.org/annual_Reports/current/default.htm (zuletzt abgerufen am 9.1.2009)
17. Nghiem, D.D., Corry, R.J. (1987). Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg* 153, 405-406.
18. Sollinger, H.W., Knechtle, S.J., Reed, A., D'Alessandro, A.M., Kalayoglu, M., Belzer, F.O., Pirsch, J. (1991). Experience with 100 consecutive simultaneous kidney-pancreas transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 214, 703-711.

19. Sollinger, H.W., Stratta, R.J., D'Alessandro, A.M., Kalayoglu, M., Pirsch, J.D., Belzer, F.O. (1988). Experience with simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Ann Surg* 208, 475-483.
20. Del Pizzo, J.J., Jacobs, S.C., Bartlett, S.T., Sklar, G.N. (1998). Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br J Urol* 81, 543-547.
21. Hickey, D.P., Bakthavatsalam, R., Bannon, C.A., O'Malley, K., Corr, J., Little, D.M. (1997). Urological complications of pancreatic transplantation. *J Urol* 157, 2042-2048.
22. Orsenigo, E., Cristallo, M., Socci, C., Castoldi, R., Secchi, A., Colombo, R., Invernizzi, L., Fiorina, P., Naspro, R., Di Carlo, V. (2002). Urological complications after simultaneous renal and pancreatic transplantation. *Eur J Surg* 168, 609-613.
23. Schang, T., Timmermann, W., Thiede, A., Najarian, J.S., Sutherland, D.E. (1991). Detrimental effects of fluid and electrolyte loss from duodenum in bladder-drained pancreas transplants. *Transplant Proc* 23, 1617-1618.
24. Landgraf, R., and Land, W. (2003). Pankreastransplantation. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Edition. 290-297. H. Mehnert, E. Standl, K. Usadel, H. Häring (eds.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
25. Gruessner, A.C., Sutherland, D.E. (2005). Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 19, 433-455.
26. Henne-Bruns, D. (2003). Transplantation. In: *Chirurgie*. 2. Edition. p. 804. D. Henne-Bruns, M. Dürig, B. Kremer (eds.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
27. Diem, P., Abid, M., Redmon, J.B., Sutherland, D.E., Robertson, R.P. (1990). Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 39, 534-540.
28. Gruessner, A.C., Sutherland, D.E. (2001). Analysis of United States (US) and non-US pancreas transplants reported to the United network for organ sharing (UNOS) and the international pancreas transplant registry (IPTR) as of October 2001. *Clin Transpl*, 41-72.
29. Petruzzo, P., Lefrancois, N., Berthillot, C., Danjou, F., Contu, P., Cudas, R., Morelon, E., Dubernard, J.M., Martin, X., Badet, L. (2008). Impact of pancreatic venous drainage site on long-term patient and graft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 22, 107-112.
30. Secchi, A., Caldara, R., La Rocca, E., Fiorina, P., Di Carlo, V. (1998). Cardiovascular disease and neoplasms after pancreas transplantation. *Lancet* 352, 65; author reply 66.
31. London, N.J., Farmery, S.M., Will, E.J., Davison, A.M., Lodge, J.P. (1995). Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 346, 403-406.
32. Drognitz, O., and Hopt, U.T. (2003). Aktueller Stand der Pankreastransplantation: Indikation, operative Technik, Immunsuppression, Komplikationen und Ergebnisse. *Zentralbl Chir* 128, 821-830.
33. La Rocca, E., Fiorina, P., di Carlo, V., Astorri, E., Rossetti, C., Lucignani, G., Fazio, F., Giudici, D., Cristallo, M., Bianchi, G., Pozza, G., Secchi, A. (2001). Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 60, 1964-1971.
34. Tyden, G., Bolinder, J., Solders, G., Brattstrom, C., Tibell, A., Groth, C.G. (1999). Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 67, 645-648.
35. Ojo, A.O., Meier-Kriesche, H.U., Hanson, J.A., Leichtman, A., Magee, J.C., Cibrik, D., Wolfe, R.A., Port, F.K., Agodoa, L., Kaufman, D.B., Kaplan, B. (2001). The

- impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71, 82-90.
36. Smets, Y.F., Westendorp, R.G., van der Pijl, J.W., de Charro, F.T., Ringers, J., de Fijter, J.W., Lemkes, H.H. (1999). Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353, 1915-1919.
 37. Bolinder, J., Tyden, G., Tibell, A., Groth, C.G., Ostman, J. (1991). Long-term metabolic control after pancreas transplantation with enteric exocrine diversion. *Diabetologia* 34 Suppl 1, S76-80.
 38. Robertson, R.P., Sutherland, D.E., Lanz, K.J. (1999). Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 48, 1737-1740.
 39. Mauer, S.M., Goetz, F.C., McHugh, L.E., Sutherland, D.E., Barbosa, J., Najarian, J.S., Steffes, M.W. (1989). Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 38, 516-523.
 40. Osterby, R., Nyberg, G., Hedman, L., Karlberg, I., Persson, H., Svalander, C. (1991). Kidney transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Early glomerulopathy. *Diabetologia* 34, 668-674.
 41. Fioretto, P., Steffes, M.W., Sutherland, D.E., Goetz, F.C., Mauer, M. (1998). Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339, 69-75.
 42. Fioretto, P., Mauer, S.M., Bilous, R.W., Goetz, F.C., Sutherland, D.E., Steffes, M.W. (1993). Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 342, 1193-1196.
 43. Ulbig, M., Kampik, A., Thurau, S., Landgraf, R., Land, W. (1991). Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 229, 242-245.
 44. Sosna, T., Saudek, F., Dominek, Z. (1998). Effect of successful combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med* 141, 75-77.
 45. Landgraf, R., Nusser, J., Muller, W., Landgraf-Leurs, M.M., Thurau, S., Ulbig, M., Kampik, A., Lachenmayr, B., Hillebrand, G., Schleibner, S., et al. (1989). Fate of late complications in type I diabetic patients after successful pancreas-kidney transplantation. *Diabetes* 38 Suppl 1, 33-37.
 46. Koznarova, R., Saudek, F., Sosna, T., Adamec, M., Jedinakova, T., Boucek, P., Bartos, V., Lanska, V. (2000). Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 9, 903-908.
 47. Solders, G., Tyden, G., Persson, A., Groth, C.G. (1992). Diabetic neuropathy four years after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 24, 856.
 48. Kennedy, W.R., Navarro, X., Goetz, F.C., Sutherland, D.E., Najarian, J.S. (1990). Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 322, 1031-1037.
 49. Navarro, X., Sutherland, D.E., Kennedy, W.R. (1997). Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 42, 727-736.
 50. Allen, R.D., Al-Harbi, I.S., Morris, J.G., Clouston, P.D., O'Connell, P.J., Chapman, J.R., Nankivell, B.J. (1997). Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 63, 830-838.
 51. Muller-Felber, W., Landgraf, R., Scheuer, R., Wagner, S., Reimers, C.D., Nusser, J., Abendroth, D., Illner, W.D., Land, W. (1993). Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 42, 1482-1486.

52. Hathaway, D.K., Abell, T., Cardoso, S., Hartwig, M.S., el Gebely, S., Gaber, A.O. (1994). Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 57, 816-822.
53. Abendroth, D., Schmand, J., Landgraf, R., Illner, W.D., Land, W. (1991). Diabetic microangiopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreatic and kidney or solitary kidney transplantation. *Diabetologia* 34 Suppl 1, S131-134.
54. Eberl, N., Piehlmeier, W., Dachauer, S., Konig, A., Land, W., Landgraf, R. (2005). Blood flow in the skin of type 1 diabetic patients before and after combined pancreas/kidney transplantation. *Diabetes Metab Res Rev* 21, 525-532.
55. Larsen, J.L., Stratta, R.J., Ozaki, C.F., Taylor, R.J., Miller, S.A., Duckworth, W.C. (1992). Lipid status after pancreas-kidney transplantation. *Diabetes Care* 15, 35-42.
56. Larsen, J.L., Ratanasuwan, T., Burkman, T., Lynch, T., Erickson, J., Colling, C., Lane, J., Mack-Shipman, L., Lyden, E., Loseke, M., Miller, S., Leone, J. (2002). Carotid intima media thickness decreases after pancreas transplantation. *Transplantation* 73, 936-940.
57. Larsen, J.L., Colling, C.W., Ratanasuwan, T., Burkman, T.W., Lynch, T.G., Erickson, J.M., Lyden, E.R., Lane, J.T., Mack-Shipman, L.R. (2004). Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27, 1706-1711.
58. Fiorina, P., La Rocca, E., Astorri, E., Lucignani, G., Rossetti, C., Fazio, F., Giudici, D., di Carlo, V., Cristallo, M., Pozza, G., Secchi, A. (2000). Reversal of left ventricular diastolic dysfunction after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic uremic patients. *Diabetes Care* 23, 1804-1810.
59. Fiorina, P., La Rocca, E., Venturini, M., Minicucci, F., Fermo, I., Paroni, R., D'Angelo, A., Sblendido, M., Di Carlo, V., Cristallo, M., Del Maschio, A., Pozza, G., Secchi, A. (2001). Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type 1 diabetes. *Diabetes* 50, 496-501.
60. Knight, R.J., Schanzer, H., Guy, S., Fishbein, T., Burrows, L., Miller, C. (1998). Impact of kidney-pancreas transplantation on the progression of peripheral vascular disease in diabetic patients with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 30, 1947-1949.
61. Morrissey, P.E., Shaffer, D., Monaco, A.P., Conway, P., Madras, P.N. (1997). Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg* 132, 358-361; discussion 361-352.
62. Biesenbach, G., Margreiter, R., Konigsrainer, A., Bosmuller, C., Janko, O., Brucke, P., Gross, C., Zazgornik, J. (2000). Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia* 43, 231-234.
63. Piehlmeier, W., Bullinger, M., Nusser, J., Konig, A., Illner, W.D., Abendroth, D., Land, W., Landgraf, R. (1991). Quality of life in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients prior to and after pancreas and kidney transplantation in relation to organ function. *Diabetologia* 34 Suppl 1, S150-157.
64. Nakache, R., Tyden, G., Groth, C.G. (1989). Quality of life in diabetic patients after combined pancreas-kidney or kidney transplantation. *Diabetes* 38 Suppl 1, 40-42.
65. Zehrer, C.L., Gross, C.R. (1991). Quality of life of pancreas transplant recipients. *Diabetologia* 34 Suppl 1, S145-149.
66. Piehlmeier, W., Bullinger, M., Kirchberger, I., Land, W., Landgraf, R. (1996). Evaluation of the quality of life of patients with insulin-dependent diabetes mellitus

- before and after organ transplantation with the SF 36 health survey. *Eur J Surg* 162, 933-940.
67. Gross, C.R., Limwattananon, C., Matthees, B.J. (1998). Quality of life after pancreas transplantation: a review. *Clin Transplant* 12, 351-361.
 68. Battezzati, A., Bonfatti, D., Benedini, S., Calori, G., Caldara, R., Mazzaferro, V., Elli, A., Secchi, A., Di Carlo, V., Pozza, G., Luzi, L. (1998). Spontaneous hypoglycaemia after pancreas transplantation in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15, 991-996.
 69. Redmon, J.B., Teuscher, A.U., Robertson, R.P. (1998). Hypoglycemia after pancreas transplantation. *Diabetes Care* 21, 1944-1950.
 70. Kendall, D.M., Rooney, D.P., Smets, Y.F., Salazar Bolding, L., Robertson, R.P. (1997). Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 46, 249-257.
 71. Bolinder, J., Wahrenberg, H., Persson, A., Linde, B., Tyden, G., Groth, C.G., Ostman, J. (1991). Effect of pancreas transplantation on glucose counterregulation in insulin-dependent diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. *J Intern Med* 230, 527-533.
 72. Barrou, Z., Seaquist, E.R., Robertson, R.P. (1994). Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. *Diabetes* 43, 661-666.
 73. Landgraf, R., Müller-Felber, W., Piehlmeier, W., Dieterle, C. (2000). Impact of pancreas/islet transplantation on the course of diabetic complications. In: *Diabetes in the new millenium*. 356-364. Di Mario, U., Leonetti, F., Pugliese, G., Sbraccia, P., Signore, A. (eds.). Chichester/UK: John Wiley and Sons Inc.
 74. Christiansen, E., und MD (1999). *Metabolic consequences of successful simultaneous pancreas-kidney transplantation in humans*, Volume 7/3.
 75. Christiansen, E., Tibell, A., Volund, A.A., Holst, J.J., Rasmussen, K., Schaffer, L., Madsbad, S. (1997). Metabolism of oral glucose in pancreas transplant recipients with normal and impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2299-2307.
 76. Osei, K., Cottrell, D.A., Henry, M.L., Tesi, R.J., Ferguson, R.M., O'Dorisio, T.M. (1992). Minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in type 1 (insulin-dependent) diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetologia* 35, 676-680.
 77. Osei, K., Henry, M.L., O'Dorisio, T.M., Tesi, R.J., Sommer, B.G., Ferguson, R.M. (1990). Physiological and pharmacological stimulation of pancreatic islet hormone secretion in type I diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetes* 39, 1235-1242.
 78. Matte, J., Fery, F., Lankoande, C., Schinohoritis, P., De Pauw, L. (1995). Insulin secretion and glucose tolerance evolution in kidney-pancreas graft. *Transplant Proc* 27, 3073-3074.
 79. Dieterle, C.D., Arbogast, H., Illner, W.D., Schmauss, S., Landgraf, R. (2007). Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol* 156, 603-610.
 80. Dieterle, C., Brendel, M.D., Seissler, J., Eckhard, M., Bretzel, R.G., Landgraf, R. (2006). Therapie des Diabetes mellitus: Pankreastransplantation, Inselzelltransplantation, Stammzell- und Gentherapie. *Internist (Berl)* 47, 489-496, 498-501.
 81. Klonoff, D.C. (2004). The need for separate performance goals for glucose sensors in the hypoglycemic, normoglycemic, and hyperglycemic ranges. *Diabetes Care* 27, 834-836.

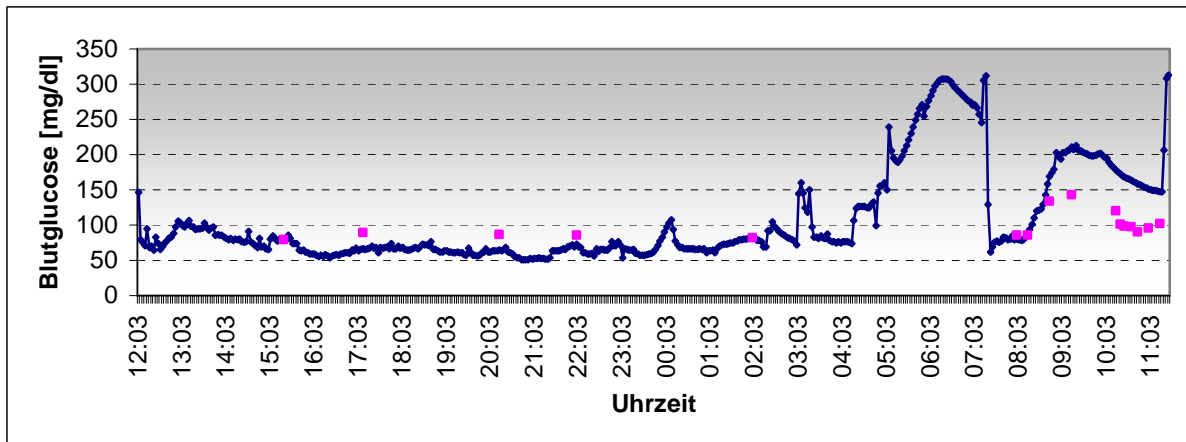
82. McGowan, K., Thomas, W., Moran, A. (2002). Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25, 1499-1503.
83. Pfeiffer, E.F. (1987). On the way to the automated (blood) glucose regulation in diabetes: the dark past, the grey present and the rosy future. XII Congress of the International Diabetes Federation, Madrid, 22-28 September 1985. *Diabetologia* 30, 51-65.
84. Heinemann, L. (2008). Zukünftige diagnostische Möglichkeiten: Kontinuierliche Glukosemessungen und deren Indikationen im Alltag. *MMW Fortschr Med* 150, 47-49.
85. Schnell, O., Walter, H. (2003). Insulinpumpentherapie, Glucosesensor und künstliche beta-Zelle. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 5. Edition. 281-289. H. Häring (ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
86. Klonoff, D.C. (2005). Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28, 1231-1239.
87. Kobold, U., Jeppsson, J.O., Dulffer, T., Finke, A., Hoelzel, W., Miedema, K. (1997). Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 43, 1944-1951.
88. Jensen, C.C., Cnop, M., Hull, R.L., Fujimoto, W.Y., Kahn, S.E. (2002). Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 51, 2170-2178.
89. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419.
90. Allard, P., Delvin, E.E., Paradis, G., Hanley, J.A., O'Loughlin, J., Lavallee, C., Levy, E., Lambert, M. (2003). Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem* 49, 644-649.
91. Matsuda, M., DeFronzo, R.A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22, 1462-1470.
92. A. Menarini Diagnostics. GlucoDay® Benutzerhandbuch. Florenz: A. Menarini Diagnostics.
93. Maran, A., Crepaldi, C., Tiengo, A., Grassi, G., Vitali, E., Pagano, G., Bistoni, S., Calabrese, G., Santeusano, F., Leonetti, F., Ribaud, M., Di Mario, U., Annuzzi, G., Genovese, S., Riccardi, G., Previti, M., Cucinotta, D., Giorgino, F., Bellomo, A., Giorgino, R., Poscia, A., Varalli, M. (2002). Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 25, 347-352.
94. 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.
95. Clarke, W.L., Anderson, S., Farhy, L., Breton, M., Gonder-Frederick, L., Cox, D., Kovatchev, B. (2005). Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using continuous glucose-error grid analysis. *Diabetes Care* 28, 2412-2417.
96. Robertson, R.P. (2004). Consequences on beta-cell function and reserve after long-term pancreas transplantation. *Diabetes* 53, 633-644.
97. Kessler, L., Passemard, R., Oberholzer, J., Benhamou, P.Y., Bucher, P., Toso, C., Meyer, P., Penfornis, A., Badet, L., Wolf, P., Colin, C., Morel, P., Pinget, M. (2002). Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic

- islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 25, 2256-2262.
98. Tajra, L.C., Martin, X., Benchaid, M., Dawhara, M., Lefrancois, N., Dubernard, J.M. (1998). Long-term metabolic control in pancreas transplant patients according to three techniques. *Transplant Proc* 30, 268-269.
 99. Saudek, F., Jedinakova, T., Adamec, M. (1998). Glucose tolerance and insulin sensitivity in pancreas transplant recipients: comparison of whole-organ and segmental transplantation. *Transplant Proc* 30, 248.
 100. Pfeffer, F., Nauck, M.A., Drognitz, O., Benz, S., von Dobschuetz, E., Hopt, U.T. (2003). Postoperative oral glucose tolerance and stimulated insulin secretion: a predictor of endocrine graft function more than 10 years after pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 76, 1427-1431.
 101. Chase, H.P., Kim, L.M., Owen, S.L., MacKenzie, T.A., Klingensmith, G.J., Murtfeldt, R., Garg, S.K. (2001). Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 107, 222-226.
 102. Chase, H.P., Roberts, M.D., Wightman, C., Klingensmith, G., Garg, S.K., Van Wyhe, M., Desai, S., Harper, W., Lopatin, M., Bartkowiak, M., Tamada, J., Eastman, R.C. (2003). Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 111, 790-794.
 103. Chico, A., Vidal-Rios, P., Subira, M., Novials, A. (2003). The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26, 1153-1157.
 104. Ludvigsson, J., Hanas, R. (2003). Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 111, 933-938.
 105. Tanenberg, R., Bode, B., Lane, W., Levetan, C., Mestman, J., Harmel, A.P., Tobian, J., Gross, T., Mastrototaro, J. (2004). Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 79, 1521-1526.
 106. Leitao, E., Kaushal, K., Gill, A., Vadgama, P. (2002). Advances in continuous in vivo glucose monitoring. *Diabet Med* 19 Suppl 5, 11-13.
 107. Rovet, J.F., Ehrlich, R.M. (1999). The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr* 134, 503-506.
 108. Djakoure-Platonoff, C., Radermercker, R., Reach, G., Slama, G., Selam, J.I. (2003). Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 29, 159-162.
 109. Gross, T.M., Bode, B.W., Einhorn, D., Kayne, D.M., Reed, J.H., White, N.H., Mastrototaro, J.J. (2000). Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2, 49-56.
 110. Garg, S.K., Schwartz, S., Edelman, S.V. (2004). Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27, 734-738.
 111. The Diabetes Research in Children Network (2004). Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care* 27, 722-726.
 112. Esmatjes, E., Flores, L., Vidal, M., Rodriguez, L., Cortes, A., Almirall, L., Ricart, M.J., Gomis, R. (2003). Hypoglycaemia after pancreas transplantation: usefulness of a continuous glucose monitoring system. *Clin Transplant* 17, 534-538.
 113. Lonroth, P., Jansson, P.A., Smith, U. (1987). A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol* 253, E228-231.

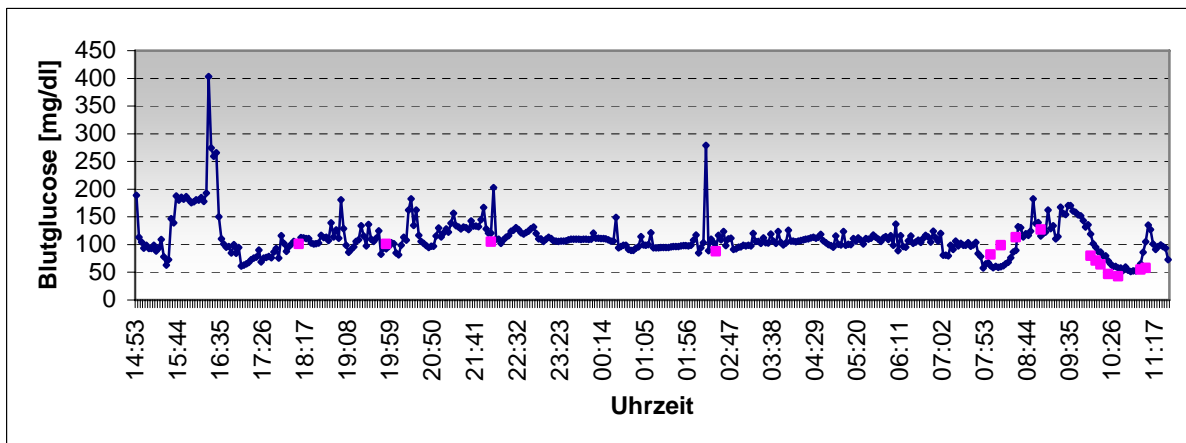
114. Sternberg, F., Meyerhoff, C., Mennel, F.J., Bischof, F., Pfeiffer, E.F. (1995). Subcutaneous glucose concentration in humans. Real estimation and continuous monitoring. *Diabetes Care* 18, 1266-1269.
115. Schmidt, F.J., Sluiter, W.J., Schoonen, A.J. (1993). Glucose concentration in subcutaneous extracellular space. *Diabetes Care* 16, 695-700.
116. Janle-Swain, E., Van Vleet, J.F., Ash, S.R. (1987). Use of a capillary filtrate collector for monitoring glucose in diabetics. *ASAIO Trans* 33, 336-340.
117. Aussedat, B., Dupire-Angel, M., Gifford, R., Klein, J.C., Wilson, G.S., Reach, G. (2000). Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278, E716-728.
118. Kulcu, E., Tamada, J.A., Reach, G., Potts, R.O., Lesho, M.J. (2003). Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care* 26, 2405-2409.
119. Wientjes, K.J., Vonk, P., Vonk-van Klei, Y., Schoonen, A.J., Kossen, N.W. (1998). Microdialysis of glucose in subcutaneous adipose tissue up to 3 weeks in healthy volunteers. *Diabetes Care* 21, 1481-1488.
120. Moberg, E., Hagstrom-Toft, E., Bolinder, J. (1997). Detection of hypoglycaemia by microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue. *Horm Metab Res* 29, 440-443.
121. Rebrin, K., Steil, G.M., van Antwerp, W.P., Mastrototaro, J.J. (1999). Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 277, E561-571.

Anhang

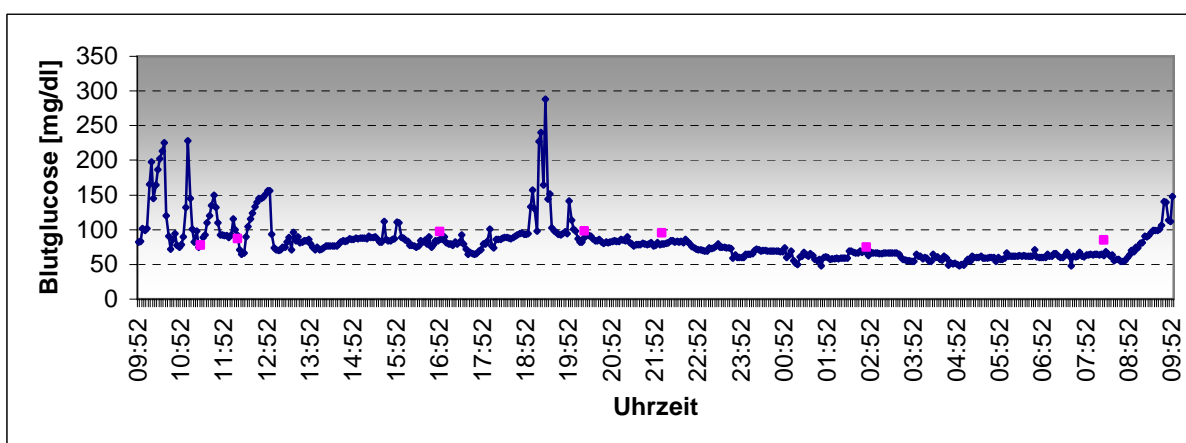
GlucosDay[®]-Messwerte und venöse Referenzwerte aller Patienten im Tagesverlauf:



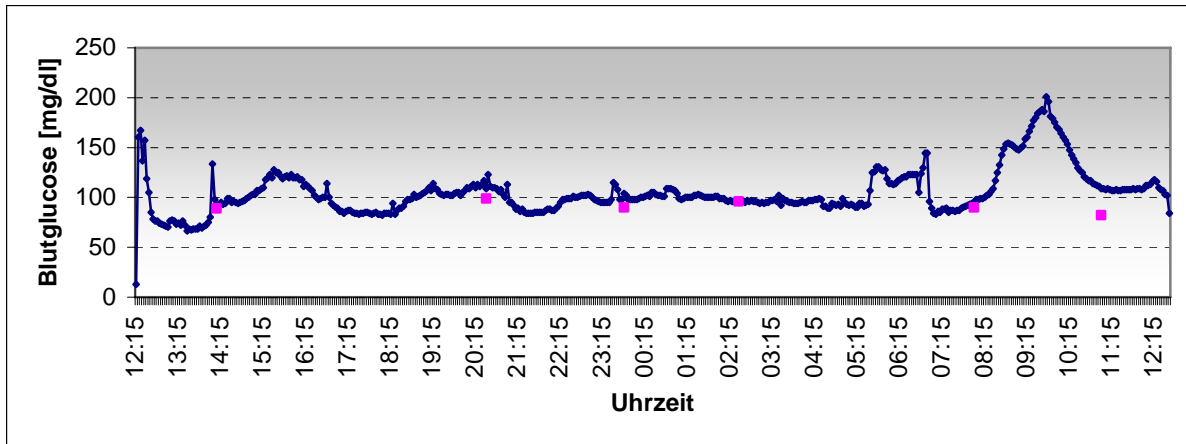
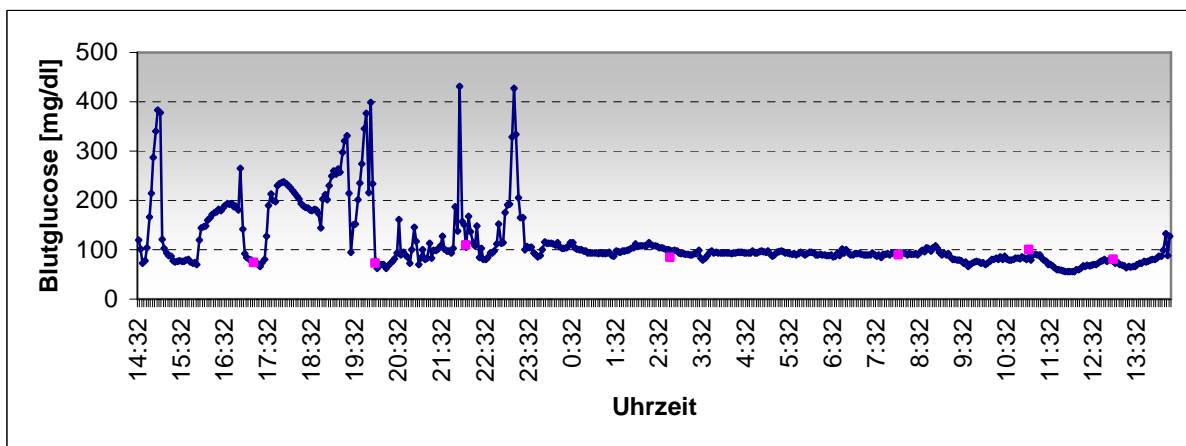
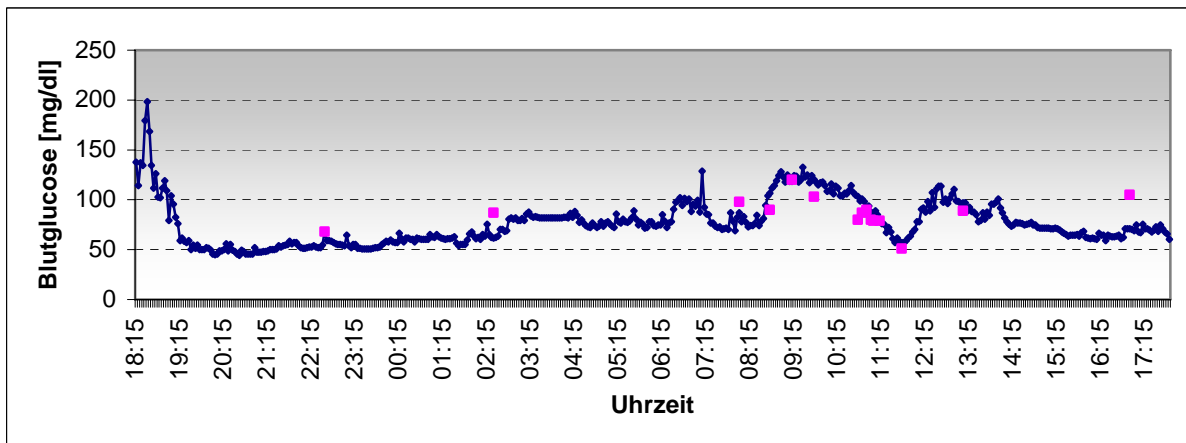
GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 1

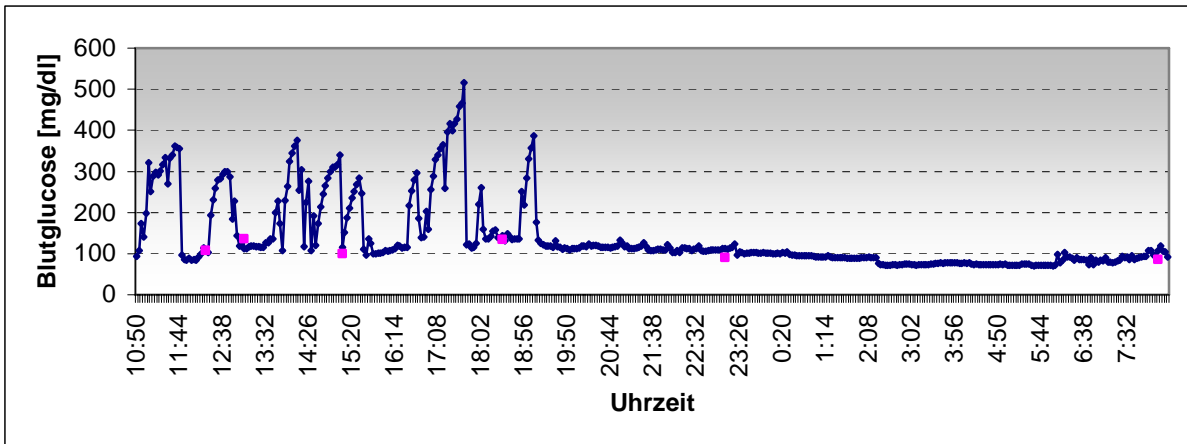


GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 2



GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 3

GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 4GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 5GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 6



GlucosDay[®]-Messwerte und Referenzwerte im Tagesverlauf, Patient 7

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Katharina Frischholz
Geboren: 28. August 1980 in Weiden i. d. Opf.
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Josef Frischholz
Berta Frischholz

Ausbildung, Weiterbildung und berufliche Tätigkeit

1987 – 1991 Grundschole Vohenstrauß
1991 – 2000 Augustinus-Gymnasium Weiden (Opf.)
Abschluss: Abitur (Note 1,0)
2000 – 2006 Studium der Humanmedizin an der LMU München
Abschluss: Staatsexamen (Note 1,83)
Seit 2007 Assistenzärztin in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Gastroenterologische Onkologie im Klinikum München
Bogenhausen