

**Aus der klinischen Abteilung des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum**

**Untersuchungen zur Magenentleerung fester Nahrungsmittel mit Hilfe
des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bei asymptomatischen Typ 1 Diabetikern
mit labilen und stabilen Blutglukosewerten sowie
bei Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Dr. med. dent. Matthias Karallus

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A.
Dekan

Referent: Prof. Dr. Ziegler

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. vom Dahl

Meinen lieben Eltern

Verzeichnis der Abkürzungen:

AUC	Area under the curve
BGI	Blood Glucose Index
BMI	Body Mass Index
DTPA	Diethyltriaminpentaacetat
E/I-Quotient	Expirations-/Inspirations-Quotient
E-I-Differenz	Expirations-/Inspirations-Differenz
GEC	Gastric emptying coefficient
GIP	Gastric inhibitory peptide
GMBG	Geometrisches Mittel der Blutglukose
HbA _{1c}	Glykosyliertes Hämoglobin
HBGI	High blood glucose index
HPLC	High pressure liquid chromatographie
HRV	Herzfrequenzvariabilität
KADN	Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie
LBGI	Low blood glucose index
Max	Maximum

MBG	Mean blood glucose
MDBG	Mean deviation of blood glucose
MDFBG	Mean deviation factor of blood glucose
min	Minuten
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
R-R	Herzschlagintervall
SD	Standarddeviation
t_{asc}	Anstiegszeit der Magenentleerung
t_{lag}	Lag-Phase der Magenentleerung
$t_{1/2}$	Halbwertszeit der Magenentleerung
t_{lat}	Latenzzeit der Magenentleerung
TDS	Temperaturdiskriminationsschwelle
VK	Variationskoeffizient
VWS	Vibrationswahrnehmungsschwelle

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung

- 1.1 Pathogenese der diabetischen Gastroparese
 - 1.1.1 Beeinflussung der Magenentleerung durch akute metabolische Faktoren
- 1.2 Klinische Befunde
- 1.3 Diagnostik von Magenentleerungsstörungen
 - 1.3.1 Verfahren zum Ausschluss organischer Ursachen
 - 1.3.2 Bildgebende Verfahren
 - 1.3.2.1 Bildgebende Verfahren ohne Strahlenbelastung
 - 1.3.2.2 Bildgebende Verfahren mit Strahlenbelastung
 - 1.3.3 Nicht-bildgebende Verfahren
 - 1.3.3.1 nichtinvasiv
 - 1.3.3.2 invasiv
- 1.4 Rolle der diabetischen Gastroparese als Ursache für Stoffwechsellabilität

2. Fragestellung

3. Patienten und Methoden

- 3.1 Patienten
- 3.2 Methoden
 - 3.2.1 ^{13}C -Oktansäure-Atemtest
 - 3.2.2 Augenfundusuntersuchung
 - 3.2.3 Kardiovaskuläre autonome Funktionstests
 - 3.2.4 Periphere Nervenfunktion
- 3.3 Statistische Methoden
 - 3.3.1 MDFBG
 - 3.3.2 M-Value
 - 3.3.3 Blood glucose index (BGI)

4. Ergebnisse

4.1 Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, eingeteilt in ein Kollektiv mit stabiler ($n = 42$) bzw. labiler Stoffwechsellage ($n = 42$)

4.1.1 Einteilung anhand des MDFBG

4.1.2 Einteilung anhand des M-Value

4.1.3 Einteilung anhand des Blood-Glucose-Index

4.2 Vergleich von 64 frischmanifesten Typ 1 Diabetikern mit 43 gesunden Kontrollpersonen

4.3 Korrelationen nach Pearson

4.4 Häufigkeit der pathologisch verlängerten Magenentleerung

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Lebenslauf

9. Abstract

1. Einleitung

1.1 Pathogenese der diabetischen Gastroparese

Die diabetische Gastroparese ist eine schwerwiegende Komplikation des Diabetes, die mit erheblicher physischer Beeinträchtigung, postprandialen Hypoglykämien und Einschränkung der Lebensqualität einhergehen kann. Das klinische Bild der „Gastroparesis diabeticorum“ wurde bereits 1958 durch Kassander beschrieben.³² Die Pathophysiologie der gestörten Magenentleerung bei Diabetikern ist jedoch bislang nicht endgültig geklärt. Leider fehlen noch immer standardisierte nichtinvasive Untersuchungsmethoden, weshalb über den natürlichen Verlauf und die Prognose dieser Erkrankung wenig bekannt ist.⁵⁸

Der diabetischen Gastroparese liegt eine funktionelle Störung der neuralen Kontrolle von Motilität, Sekretion, Resorption und Perzeption im Magen-Darm-Trakt zugrunde. In einigen Studien wurden als wichtigste Ursache für eine Magenentleerungsstörung bei Diabetikern Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems im Rahmen einer autonomen Neuropathie postuliert.^{1, 21, 31, 58}

Die Gastroparese wird weitgehend als Manifestation der diabetischen autonomen Neuropathie angesehen, da sie häufig bei Langzeitdiabetikern mit peripherer und autonomer Neuropathie nachgewiesen wird^{7, 60} und die Funktionsstörungen denen von vagotomierten Patienten ähneln.² Dieser monokausale Zusammenhang zwischen Gastroparese und autonomer Neuropathie wird allerdings durch verschiedene Befunde relativiert. So ließen sich in einer morphologischen Untersuchung bei Patienten mit diabetischer Gastroparese keine Veränderungen des abdominalen Vagusnerven oder intramuraler Nervengeflechte nachweisen.⁸⁰ Zeuzem et al. dagegen wiesen darauf hin, dass bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie sehr wohl auch histologische Veränderungen nachgewiesen werden können.⁸²

Buyschaert et al. stellten außerdem nur eine mäßige Korrelation zwischen dem Grad der Magenentleerungsstörung und anderen neuropathischen Organmanifestationen, wie zum Beispiel der kardiovaskulären autonomen Neuropathie, fest.⁷ Neben möglichen irreversiblen autonomen Funktionsstörungen können akute, reversible metabolische Einflüsse

(Hyperglykämie, Hypoglykämie), ein erhöhter Insulinspiegel und diätetische Faktoren (Fettanteil der Nahrung, kohlenhydratreiche Ernährung) die Magenentleerung signifikant beeinflussen.^{22, 31, 56}

Weiterhin ist bisher wenig Gesichertes über den Einfluß gastrointestinaler Hormone auf Motilitätsstörungen bei Diabetikern bekannt. Bei diabetischer Gastroparese wurde in mehreren Studien ein erhöhter Motilinspiegel im Plasma beschrieben, ohne dass die pathogenetische Bedeutung dieses Befundes geklärt ist.³³ Da bei Typ 2 Diabetikern sogar eine beschleunigte Magenentleerung für Flüssigkeiten beschrieben wurde, ist das Bild der möglichen gastrointestinalen Funktionsstörungen bei Diabetes mellitus viel komplexer, als bisher angenommen.^{31, 47, 54}

1.1.1 Beeinflussung der Magenentleerung durch akute metabolische Faktoren

Erhöhte Blutglukosespiegel können sowohl bei Diabetikern^{22, 61} als auch bei gesunden Personen⁴² zu einer verzögerten Entleerung fester und flüssiger Nahrungsbestandteile führen. Einige Studien fanden jedoch keine Korrelation zwischen Blutglukose und Magenentleerung bei Typ 1- und Typ 2 Diabetikern^{35, 53, 79}, während Dao et al. eine durch Hyperglykämie verursachte Magenentleerungsverzögerung zwar für Typ 1 Diabetiker, nicht aber für Typ 2 Diabetiker nachweisen konnten.¹⁸ Sicherlich spielen hier auch Unterschiede im Patientenkollektiv und im Studiendesign eine Rolle.

Auch bei erhöhten Insulinspiegeln wurde eine Verzögerung der Magenentleerung beschrieben.²⁰ Dies galt, wie auch bei der Hyperglykämie, sowohl für die postprandiale als auch für die interdigestive Motilität. Eine Hypoglykämie führt dagegen bei gesunden Personen und Typ 1 Diabetikern ohne Symptome einer autonomen Neuropathie zu einer Beschleunigung der gastrointestinalen Motilität.^{65, 66}

Auch die Menge der aufgenommenen Flüssigkeit und sportliche Betätigung haben Einfluß auf die Magenentleerungszeit. So stellten Mudambo et al. fest, dass zusätzliche Flüssigkeit bei der Nahrungsaufnahme die Magenentleerung beschleunigt. Dieser Effekt ist bei sportlicher Betätigung stärker ausgeprägt als in Ruhe.⁴⁹ Auch ist nach Mudambo et al. die Magenentleerung in Ruhe nach sportlicher Betätigung langsamer als davor.

1.2 Klinische Befunde

Es wird allgemein angenommen, dass Übelkeit, Erbrechen, postprandiales Völlegefühl und epigastrische Schmerzen klinische Leitsymptome für das Vorliegen einer Gastroparese sind. Die genannten Symptome können aber bei bis zu 50 % der Patienten mit Gastroparese nur in abgeschwächter Form auftreten oder völlig fehlen.^{31, 35} Bei Diabetikern mit Gastroparese konnte eine Funktionsstörung gastrointestinaler afferenter Nervenfasern durch die Messung viszeral evozierter Potentiale nachgewiesen werden.⁵⁵ Diese „viszerale afferente Neuropathie“ könnte, ähnlich wie die vermutlich durch Störungen der kardialen Nozizeption bedingte „stumme Ischämie“, die häufig beschriebene relative Symptomarmut gastrointestinaler Motilitätsstörungen bei diabetischer autonomer Neuropathie erklären.

Berücksichtigt man die hohe Prävalenz funktioneller gastrointestinaler Beschwerden in der Allgemeinbevölkerung, zeigen sich im Gegensatz zu früheren Studien nur bei Typ 2 Diabetikern statistisch signifikante Häufigkeitszunahmen für die Symptome „Übelkeit“ und „Obstipation“.⁵⁹ Weiterhin können laut Clouse et al. bei Diabetikern gastrointestinale Beschwerden Ausdruck einer psychosomatischen Störung im Rahmen der chronischen Erkrankung sein.¹³ Daher ist es nicht möglich, vom Vorhandensein gastrointestinaler Symptome auf das Vorliegen einer Gastroparese zu schließen.

Motilitätsstörungen des Magens mit verzögerter Nahrungspassage, Stase und Reflux können neben der klinischen Symptomatik zur Folge haben, dass feste Nahrungsbestandteile verzögert oder gar nicht zu einer Partikelgröße < 1mm zermahlen werden. Dadurch kann auch die Resorption von Tabletten erheblich verzögert werden.²⁵

1.3 Diagnostik von Magenentleerungsstörungen

Da kein enger Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Symptomen und einer Gastroparese besteht, ist eine nicht-invasive Screeningmethode dringend erforderlich. Als Goldstandard zur Messung der Magenentleerung gilt derzeit die unter 1.3.2.2 beschriebene Magenentleerungs-Szintigraphie. Sie erfordert jedoch ein aufwendiges Equipment. Außerdem sind aufgrund der Verwendung von Gamma-Strahlern z. B. Verlaufsuntersuchungen oder eine Anwendung bei diabetischen Schwangeren kaum möglich. Zur Diagnostik und Früherkennung der diabetischen Gastroparese besteht daher der Bedarf einer nichtinvasiven, einfach anwendbaren, beliebig oft wiederholbaren Methode, die hinreichend mit der Magenentleerungsszintigraphie korreliert.

Folgende Verfahren zur Diagnostik der Magenentleerungsfunktion stehen zur Verfügung:

1.3.1 Verfahren zum Ausschluss organischer Ursachen

1) Endoskopie

Mit Hilfe der Ösophagogastroduodenoskopie sollten vor der Anwendung von speziellen Funktionstests organische Ursachen, wie Tumorerkrankungen, entzündliche oder andere Veränderungen, ausgeschlossen werden.⁵⁶

2) Radiologie

Ebenfalls zum Ausschluss organischer Ursachen eignen sich radiologische Untersuchungen⁵⁶, wie zum Beispiel der Barium-Breischluck, der aber für die Diagnostik von Magenentleerungsstörungen eine niedrige Sensitivität aufweist. Diese Methode sollte deshalb heute primär nur noch zum Ausschluss organischer, nicht jedoch zur Diagnostik bzw. Quantifizierung von gastrointestinalen Motilitätsstörungen eingesetzt werden.

1.3.2 Bildgebende Verfahren

1.3.2.1 Bildgebende Verfahren ohne Strahlenbelastung

1) Sonographie

Durch Messung der Antrumfläche in der Aortomesenterialebene nüchtern und postprandial lässt sich nach Wedemann et al. die Magenentleerung für Flüssigkeiten bestimmen.⁷⁶ Campell et al. und Braden et al. wiesen in ihren Studien allerdings darauf hin, dass Diabetiker mit Entleerungsstörungen für feste Mahlzeiten noch eine normale Entleerung für flüssige Mahlzeiten haben können.^{5, 8} Für die Beurteilung der Magenentleerung fester Mahlzeiten ist nach Rathmann et al. die Sonographie aber wegen schlechter Darstellbarkeit (Schallschattenüberlagerung der Unterwand) und des hohen Zeitaufwandes als Screeninguntersuchung weniger geeignet.⁵⁸

Mit Hilfe der Duplex-Sonographie ist eine Beurteilung der antroduodenalen Motilität möglich^{27, 57}, die bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie signifikant gestört ist.³⁴ Ein definitives Urteil über die Brauchbarkeit der Duplex-Sonographie als potentielle Screeningmethode ist jedoch aufgrund der bisher relativ wenig verfügbaren Daten nicht möglich.⁵

2) Magnetresonanztomographie (MRT)

Anhand dieser Technik ist eine Erfassung sowohl der Magenentleerungsstörung als auch von morphologischen Veränderungen möglich.⁶⁸ Aufgrund der hohen Kosten ist sie für die klinische Routinediagnostik jedoch nicht geeignet.

1.3.2.2 Bildgebende Verfahren mit Strahlenbelastung

Magenentleerungsszintigraphie

Bei diesem von Griffith et al. entwickelten Verfahren, das derzeit als „Goldstandard“ zur Erfassung von Magenentleerungsstörungen gilt, nimmt der Patient nicht-resorbierbare

Radionuklide, in der Regel ^{111}In dium-DTPA (Diethyltriaminpentaacetat) zur Erfassung der Entleerung von Flüssigkeiten und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ chnetium-Albumin für feste Nahrungsbestandteile, mit einer Testmahlzeit ein. Danach wird die Radioaktivität im Magen dynamisch gemessen. Die aktuell aufgenommene Radioaktivität wird in einer Kurve als Prozentsatz der initialen Radioaktivität aufgetragen.^{24, 29} Durch die Verwendung zweier verschiedener Isotope kann die Entleerung der flüssigen und festen Bestandteile getrennt untersucht werden (Doppelisotopenmethode), was auch den Nachweis komplexer Entleerungsstörungen mit Beschleunigung der flüssigen und Verzögerung der festen Nahrungskomponenten ermöglicht.²⁹ Mit Hilfe mathematischer Formeln lassen sich jeweils Parameter wie die Halbwertszeit und die Lag-Phase berechnen.^{50, 81}

Damit ist die szintigraphische Untersuchung zur Diagnostik von Magenentleerungsstörungen prinzipiell geeignet. Sie weist jedoch mit der Strahlenbelastung und dem hohen technischen und finanziellen Aufwand bedeutsame Nachteile auf.

1.3.3 Nicht-bildgebende Verfahren

1.3.3.1 Nichtinvasive Methoden

1) ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

In letzter Zeit wurde zunehmend über die Möglichkeit der Messung der Magenentleerung für solide Nahrungsmittelbestandteile mit Hilfe eines Atemtests mit ^{13}C -Oktansäure berichtet.²³

Der Test basiert auf einer Desintegration der ^{13}C -Oktansäure-markierten festen Phase der Testmahlzeit bei Erreichen des Duodenums mit konsekutiver intestinaler Resorption, anschließendem Transport zur Leber und schließlich Oxidation von ^{13}C -Oktansäure zu $^{13}\text{CO}_2$. Das Auftreten von $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft wird durch die Geschwindigkeit der Beförderung der Speise vom Magen ins Duodenum bestimmt.²³

Die Vorteile des Tests ergeben sich aus der

1. fehlenden Strahlenbelastung,
2. beliebigen Wiederholbarkeit und
3. einfachen Anwendung.

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde von Ziegler et al. (1996) validiert, wobei sich im Vergleich zur Magenentleerungsszintigraphie eine hinreichende Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 86% für die Halbwertszeit der Magenentleerung bzw. für den sogenannten gastric emptying coefficient (GEC) sowie eine gute Tag-zu-Tag-Reproduzierbarkeit ergaben.⁸⁸ Maes et al. konnten zeigen, dass der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest sensitiv genug ist, um Veränderungen der Magenentleerung, wie sie durch prokinetisch wirksame Pharmaka induziert werden, nachzuweisen.⁴⁵

Wie in einigen Studien gezeigt werden konnte, korreliert der in der Ausatemluft gemessene Konzentrationsverlauf gut mit dem szintigraphisch ermittelten Magenentleerungsverlauf.^{23, 43, 44, 52, 88}

Die Reproduzierbarkeit von Testergebnissen des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests ist nach einer Studie von Choi et al. mit derjenigen der Szintigraphie vergleichbar.¹¹ Die intraindividuelle Reproduzierbarkeit weist nach Pfaffenbach et al. einen Variationskoeffizienten von 12% auf, wobei der Atemtest bei viertelstündigen Messintervallen eine wesentlich bessere Korrelation zur Magenentleerungsszintigraphie und ebenso bessere Reproduzierbarkeit aufweist als bei halbstündigen Messintervallen.⁵³ Noch bessere Ergebnisse wären nach Choi et al. zu erreichen, wenn der Test auf sechs Stunden verlängert würde.¹¹

2) ^{13}C -Acetat-Atemtest

Braden et al. (1995) berichteten über die Möglichkeit, mit dem ^{13}C -Acetat-Atemtest die Magenentleerung für Flüssigkeiten ebenfalls ohne Anwendung von Radioaktivität zu messen.^{4, 5} Im Gegensatz zur Oktansäure ist Acetat hydrophil und kann die flüssige Phase sowohl bei halbfesten als auch bei rein flüssigen Testmahlzeiten markieren. Bei diesem Test wird eine Testmahlzeit mit ^{13}C -Acetat verabreicht. Sowohl vor Einnahme der Mahl-

zeit als auch in den darauffolgenden 6 Stunden werden Atemproben gesammelt, in den ersten 2 Stunden in fünfminütigen Intervallen, danach alle 10 Minuten. Dabei korreliert der in der Ausatemluft gemessene Konzentrationsverlauf gut mit dem szintigraphisch ermittelten Magenentleerungsverlauf. Im Vergleich zur Magenentleerungsszintigraphie zeigte sich eine hinreichende Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 77,8% für die Halbwertszeit der Magenentleerung. Auch die intraindividuelle Reproduzierbarkeit des ^{13}C -Acetat-Atemtests stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen der Magenentleerungsszintigraphie überein,^{6, 38, 14, 15, 74} wobei unabhängig vom verwendeten Test die Reproduzierbarkeit bei flüssigen Testmahlzeiten schlechter ist als bei festen Mahlzeiten.^{15, 38}

3) Acetaminophen-Test

Acetaminophen wird erst nach Verlassen des Magens im Darm resorbiert und gelangt dann ins Blut. Die Kinetik der Acetaminophen-Plasma-Konzentration nach oraler Gabe von Acetaminophen ist proportional für die Entleerung der flüssigen Testmahlzeit.^{9, 12, 51} Die Methode ist allerdings sehr aufwendig. Zum Beispiel müssen in engen Abständen Blutproben entnommen werden.

4) Elektrogastrographie

Die mit der Motilität des Magens korrelierende myoelektrische Aktivität des Magens lässt sich mit Hilfe von Oberflächenelektroden am Abdomen ableiten.¹⁰ Bei der diabetischen autonomen Neuropathie wurden Abweichungen vom normalen basalen elektrischen Rhythmus, wie Tachygastrien, Bradygastrien oder völlig irreguläre Rhythmen, nachgewiesen.³⁰ Eine direkte Beurteilung der Magenentleerung ist mit diesem Verfahren nicht möglich.

1.3.3.2 Invasive Methoden

Manometrie

Bei dieser Untersuchung wird über konstant perfundierte Katheter der intraluminale Druck des Verdauungstraktes abgeleitet. Dabei können sowohl die Stärke als auch Muster der Kontraktionen während der Einnahme von Mahlzeiten und im Nüchternzustand festgestellt werden.⁵⁶ Die gastroduodenale Manometrie hat wichtige Erkenntnisse über die Veränderungen gastrointestinaler Motilitätsmuster bei autonomer Neuropathie ergeben, erscheint aber als invasive, hochspezialisierte Technik nicht zur breiten Routinediagnostik geeignet.⁵⁶

1.4 Rolle der diabetischen Gastroparese als Ursache für Stoffwechsellabilität

Es wird allgemein angenommen, dass bei fehlenden typischen Symptomen einer Gastroparese eine verzögerte Magenentleerung für eine anders nicht erklärbare Stoffwechsellabilität bei Typ 1 Diabetikern verantwortlich sein kann.⁴⁰ Deshalb wurde bei lange bestehendem insulinbedürftigen Diabetes mellitus mit ungeklärten Hypo- und Hyperglykämien der Ausschluss einer gastrointestinalen Neuropathie mit Magenentleerungsstörungen empfohlen.⁴⁰ Systematische Untersuchungen zur Verifizierung dieser Hypothese wurden jedoch bislang nicht durchgeführt.

Darüber hinaus sprechen einige Studien gegen diese allgemeine Annahme. So konnten Lyrenas et al. bei 15 instabilen Langzeit-Typ 1 Diabetikern keine Verzögerung der Magenentleerung für Flüssigkeiten im Vergleich mit 19 Kontrollpersonen nachweisen.⁴¹

Auch Schade et al. untersuchten bei 30 sehr labilen Diabetikern mit extremen Blutzuckerschwankungen in Form von häufigen hyper- und hypoglykämischen Episoden die Gründe für die Stoffwechsellabilität.⁶² Dabei diagnostizierten sie nur bei zwei dieser Patienten (6,7%) eine Gastroparese als Ursache für diese extremen Blutzuckerschwankungen.

Sollten bei insulinbehandelten Patienten mit labiler Stoffwechsellage mit Hilfe des ¹³C-Oktansäure-Atemtests gehäuft Magenentleerungsstörungen nachgewiesen werden kön-

nen, würde sich der Test als Screeninguntersuchung bei gastrointestinal asymptomatischen labilen Typ 1 Diabetikern eignen.

Darüber hinaus ist nicht bekannt, ob bereits frühzeitig im Verlauf des Typ 1 Diabetes, d.h. unmittelbar nach Diagnosestellung, Störungen der Magenentleerung vorliegen können. Sollte dies der Fall sein, würde sich der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest als Screeninguntersuchung bereits unmittelbar nach Diagnosestellung des Diabetes anbieten.

2. Fragestellung

- 1) Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Magenentleerung zwischen Typ 1 Diabetikern mit stabilen bzw. labilen Blutglukosewerten?

- 2) Lassen sich mit Hilfe des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes Magenentleerungsstörungen nachweisen?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In diese Studie wurden nach ausführlicher Aufklärung 64 neu diagnostizierte Typ 1 Diabetiker, 84 Patienten mit längerfristig bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 ohne gastrointestinale Symptome und 63 gesunde Kontrollpersonen aufgenommen. Die Diabetiker waren alle entweder stationäre oder ambulante Patienten des Deutschen Diabetesforschungsinstitutes.

Einschlusskriterien waren

- 1) Typ 1 Diabetiker ohne gastrointestinale Symptome
- 2) Diabetesdauer bei den frischmanifesten Diabetikern < 6 Monate, bei den anderen Diabetikern > 6 Monate

Ausschlusskriterien waren:

- 1) Neuropathie anderer Genese (z. B. Alkoholabusus oder urämische Neuropathie), Medikamente mit potentielltem Einfluß auf das periphere Nervensystem, Vitamin-B₁₂-Mangel
- 2) Gastrointestinale Symptome während des letzten Monates vor der Untersuchung
- 3) Therapie mit Prokinetika (z. B. Metoclopramid, Domperidon, Cisaprid, Erythromycin)
- 4) Akute Magenerkrankungen (z. B. Ulcus, Gastritis)
- 5) Schwere Lebererkrankungen (z. B. Zirrhose)
- 6) Ketoazidose bis zu 2 Wochen vor der Untersuchung
- 7) Blutglukose < 70 mg/dl und > 280 mg/dl und / oder Ketonurie vor Beginn der Untersuchung

Die klinischen Merkmale der untersuchten Patienten und der gesunden Kontrollen sind jeweils für die einzelnen Kollektive in den Tabellen im Ergebnisteil dargestellt.

Um die frischmanifesten Diabetiker mit gesunden Kontrollen vergleichen zu können, wurde die Kontrollgruppe durch Ausschluss der ältesten Personen an das Durchschnittsalter der frischmanifesten Diabetiker angepasst.

Die Einteilung der Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monaten in ein Kollektiv mit stabiler und ein Kollektiv mit labiler Stoffwechsellage erfolgte anhand der drei Parameter MDFBG (mean deviation factor of blood glucose), M-Value und BGI (blood glucose index), die unter 3.3 beschrieben werden.

3.2 Methoden

3.2.1 ^{13}C -Oktansäure-Atemtest

Der ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde nach dem von Ghoo et al. beschriebenen Verfahren durchgeführt.²³

Die Testmahlzeit bestand aus einem Rührei, 2 Scheiben Weißbrot, 5 Gramm Margarine und 150 ml Wasser (42% Kohlenhydrate, 18% Protein, 40% Fett = 250 Kcal, entsprechend 2 Broteinheiten). Bei der Zubereitung wurde das Eigelb vom Eiweiß getrennt. Mit einer Pipette wurde dem Eigelb 100 μl ^{13}C -Oktansäure (1- ^{13}C , 99%; Promochem, Wessel, Deutschland) zugefügt und mit dem Eigelb verrührt. Eigelb und Eiweiß wurden getrennt gebraten, aber zusammen serviert.

Etwa eine halbe Stunde vor Einnahme der Testmahlzeit, die zwischen 7,45 Uhr und 8,30 Uhr erfolgte, injizierten sich die insulinbehandelten Patienten wie üblich Insulin, wobei die Dosis der aktuellen Blutglukose und der Kalorienmenge der Testmahlzeit angepasst wurde.

Während der vierstündigen Testperiode blieben die Testpersonen in einem Zimmer bei ungestörter Atmosphäre sitzen. Beginnend mit einer Atemprobe vor Einnahme der Test-

mahlzeit atmeten die Patienten in der ersten Stunde alle 10 Minuten, in den darauffolgenden 3 Stunden alle 15 Minuten in einen Aluminiumbeutel (Tecobag; Tesseraux Container, Bürstadt) in der ihnen vor dem Test demonstrierten Weise.

Die Atemproben wurden mit Hilfe der Infrarotspektroskopie (Wagner Analysetechnik, Worpswede) analysiert. Dafür wurden die Atemproben mit Hilfe eines Pumpsystems direkt aus den Beuteln in das Untersuchungssystem (Küvetten) gepumpt, wobei pro Einzelmessung etwa 300 ml Atemluft benötigt wurden. In speziellen Meßküvetten wurde in einem zweikanaligen ($^{13}\text{CO}_2$, $^{12}\text{CO}_2$) System die Lichtabsorption mit Hilfe von Mikro-phondetektoren (Lehrer-Luft-Typ) separat kontinuierlich gemessen.

Bei der Berechnung des Anstiegs von $^{13}\text{CO}_2$ in der Atemluft nach Aufnahme der ^{13}C -Oktansäure in der Testmahlzeit wurde eine endogene basale CO_2 -Produktion von 5 mmol / m² Körperoberfläche / min zugrundegelegt. Die Körperoberfläche wurde nach der Formel von Hayock et al. aus der Körpergröße und dem Gewicht berechnet.²⁸ Die Ergebnisse wurden als prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Veränderung pro Minute sowie als kumulativer Wert über eine Testdauer von 4 Stunden berechnet. Die um die Ausgangswerte (Delta-Werte) korrigierten Werte für die ^{13}C -Anreicherung im CO_2 der Atemluft bildeten die Grundlage für die diagnostische Bewertung des Atemtests. Außerdem wurde der Quotient von $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ als relativer Wert zum PeeDeeBelemnite Standard berechnet.¹⁷

Die beiden Hauptparameter der Magenentleerung wurden mit Hilfe der nicht-linearen Regressionsanalyse, die von Ghooos et al.²³ und Siegel et al.⁷¹ entwickelt wurden, berechnet.

$$1) \text{ Halbwertszeit } (t_{1/2}): \quad = (-1 / K) \ln (1 - 2^{-(1/B)}) - 66$$

$$2) \text{ Lag-Phase } (t_{\text{lag}}): \quad = (1 / K) \ln(b) - 66$$

beide Werte angegeben in Minuten (min).

Außerdem wurden nach Schommartz et al.⁶⁴ zwei weitere Parameter berechnet:

3) Latenzzeit (t_{lat}) = $1 / k (\ln (\beta) + 1 / \beta - 1)$: Zeit bis zum Schnittpunkt der Tangente durch den Krümmungspunkt mit der X-Achse, d.h. die initiale Verzögerung der kumulativen Exhalationskurve.

4) Anstiegszeit (t_{asc}) = $-1 / k (\ln (1 - 2^{-1/\beta}) + \ln(\beta) + 1 / \beta - 1)$: Intervall zwischen Latenzzeit und Halbwertszeit der Exhalationkurve.

Normwerte

Bei 61 gesunden Probanden [30 Männer und 31 Frauen zwischen 18 und 95 Jahren (Median: 40 Jahre), BMI 23,3 (17,4 - 44) kg/m²] wurden von Ziegler et al. Normbereiche der Halbwertszeit der Magenentleerung und der Lag-Phase des ¹³C-Oktansäure-Atemtests ermittelt.⁸⁷

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Parametern der Magenentleerung und dem Alter der Probanden. Folglich wurden altersunabhängige Normwerte als Mittelwert \pm 2 SD definiert.

Folgende Normwerte wurden errechnet:

$t_{1/2}$: $78,3 \pm 21,8$ min; Normbereich: 35 - 121 min, ($x \pm 2$ SD)

t_{lag} : $43,6 \pm 19,1$ min; Normbereich: 5 - 82 min. ($x \pm 2$ SD)

3.2.2 Augenfundusuntersuchung

Die Untersuchung des Augenfundus zur Diagnostik einer diabetischen Retinopathie (Tabellen im Ergebnisteil) erfolgte mit Hilfe der CR 3-45 NM-Kamera (Canon, Tokio, Japan).

3.2.3 Kardiovaskuläre autonome Funktionstests

Zur Diagnostik einer kardialen autonomen Neuropathie (siehe Tabellen Ergebnisteil) wurden bei allen Diabetikern mit einer Diabetesdauer > 6 Monate unter Verwendung des ProSci-Card-Systems (MediSyst, Linden) nach der durch Ziegler et al. beschriebenen Methodik kardiovaskuläre autonome Reflextests durchgeführt.⁸⁶ Dabei wurde die Anpassungsreaktion des systolischen Blutdrucks des Probanden nach dem Aufstehen aus der liegenden Position mit dem Dinamap 1846 SX-Blutdruckmonitor (Critikon, Norderstedt) aufgezeichnet und mit Normwerten verglichen, die an 120 gesunden Kontrollpersonen im Alter von 32 (15-67) Jahren erhoben wurden.

Zunächst wurde im Liegen über 5 Minuten die Herzfrequenz und der Variationskoeffizient (VK) der R-R-Intervalle^{3, 26, 48} in Ruhe gemessen. Danach folgte die Messung der Intervalle unter tiefer Respiration, wobei unter anderem die Differenz des längsten und des kürzesten Intervalles (E-I-Differenz) sowie der E/I-Quotient gemessen wurden.^{72, 73, 77} Danach mussten die Patienten aufstehen, und die R-R-Intervalle im Stehen wurden gemessen.^{85, 86} Zum Schluß wurden die R-R-Intervalle noch bei Durchführung eines Valsalva-Manövers gemessen, wobei die Patienten für 15 Sekunden gegen einen Widerstand ausatmen mussten.³⁹

Es wurden insgesamt jeweils 7 Tests durchgeführt. Wenn drei oder mehr dieser Tests pathologisch ausfielen, wurde eine kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN) angenommen.⁸⁵ Es wurde ein KADN-Score gebildet, indem die Anzahl der pathologischen Parameter durch die Anzahl der durchgeführten Tests geteilt wurde.

3.2.4 Periphere Nervenfunktion

Die klinisch-neurologische Untersuchung sowie die quantitative Erfassung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), der Temperatursensitivität und der Vibrationssensitivität wurden wie von Ziegler beschrieben durchgeführt.⁸³

Zur Diagnose einer peripheren diabetischen Neuropathie wurden diese 4 Untersuchungen herangezogen. Außerdem wurden die Symptome der peripheren diabetischen Neuropa-

thie (in Ruhe symmetrisch auftretende Schmerzen, Parästhesien und / oder Taubheitsgefühl im Bereich der unteren und / oder oberen Extremitäten) berücksichtigt.

Bei ≥ 2 pathologischen o.g. Untersuchungen ohne Symptome wurde eine asymptomatische oder bei zusätzlichem Vorliegen von Symptomen eine symptomatische periphere Neuropathie postuliert.

3.2.5 Klinische Chemie

Glykosyliertes Hämoglobin

Zur Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) wurde die HPLC-Methode unter Verwendung des Diamat-Analysesystems (Bio-Rad, München) verwendet. Bei 168 Nichtdiabetikern im Alter von 10-80 Jahren wurde ein Normbereich für das HbA_{1c} von 4,2-6,2 % des Gesamthämoglobins ermittelt.

Blutglukose

Sowohl vor dem Atemtest als auch in stündlichen Intervallen während des Testes wurde mit heparinisierten Kapillaren (20 Mikroliter) Blut gewonnen. Die Blutglukose wurde mit der Hexokinase Methode mit dem ACP 5040 Autoanalyzer (Eppendorf, Hamburg) gemessen.

Nierenfunktion

Die Albuminausscheidungsrate im Urin wurde mit Hilfe der kinetischen Nephelometrie (Array Protein System, Beckmann, Fullerton, Calif., USA) unter Verwendung von Proben aus dem 24h - Sammelurin bestimmt.

Serumkreatinin wurde mit der Paraaminophenazon (PAP) - Methode (Boehringer, Mannheim) gemessen.

3.3 Statistische Methoden

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der Varianzvergleich erfolgte mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben oder dem exakten Fisher-Test analysiert. Es wurde grundsätzlich ein zweiseitiges statistisches Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt.

Korrelationen zwischen Variablen wurden mit dem Spearman-Rank-Korrelationstest analysiert. Die Alternativhypothese wurde zweiseitig getestet.

Die graphische Darstellung der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven des Atemtests erfolgte mit Angabe des Standardfehlers.

Zum Vergleich der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven des Atemtests wurde für jedes Kollektiv jeweils die Area Under the Curve (AUC) mit Hilfe der Formel

$$\text{AUC} = \frac{1}{2} \sum (t_{i+1} - t_i) \cdot (y_i + y_{i+1})$$

mit $n + 1$ Messungen y_i zu den Zeitpunkten $t_i (i=0, \dots, n)$ berechnet.⁴⁶

3.3.1 MDFBG

Die Typ 1 Diabetiker mit längerer Krankheitsdauer wurden anhand des von K. Dannehl (Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut) vorgeschlagenen mean deviation factor of blood glucose mit folgender Formel

$$\text{MDFBG} = \lg^{-1} \left(\frac{1}{n} \sum \lg \text{BG}_i - \frac{1}{n} \sum \lg \text{BG}_i \right)$$

in eine Gruppe mit jeweils stabiler bzw. labiler Blutzuckereinstellung eingeteilt. Dazu wurden bei jedem Patienten die 6 Blutzuckerwerte des Tagesprofils an 6 aufeinanderfolgenden Tagen vor Durchführung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests erhoben (36 Blutzucker-

ckerwerte pro Patient). Die Einteilung in die beiden Gruppen erfolgte durch Berechnung des Medians für den MDFBG (MDFBG = 1,4).

Der MDFBG ist ein Maß für die Streuung der Blutglukose im Blutzuckertagesprofil. Für die Beurteilung der Qualität der Stoffwechseleinstellung ist außerdem die Kenntnis des mittleren Blutzuckers wichtig, der durch die in der Literatur oft verwendeten MBG (mean blood glucose), das arithmetische Mittel der Blutglukose, angegeben wird.

Berechnung des MDFBG :

- 1) Zuerst wird die mittlere Blutglukose (mean blood glucose) ermittelt, wobei jeweils an 6 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils zu 6 Zeitpunkten der Blutzuckerwert erhoben wird.

$$\text{MBG} = 1/6 \sum \text{BG}_i \quad (\text{BG}_i = \text{Tagesprofilwerte der Blutglukose, } i = 1, \dots, 6)$$

Damit wird die Lage der Blutglukose im Tagesprofil ermittelt.

- 2) Die mean development of blood glucose wird gebildet anhand der Formel:

$$\text{MDBG} = 1/6 \sum | \text{BG}_i - 1/6 \sum \text{BG}_i |$$

Dies repräsentiert die Streuung der Blutzuckerwerte des Tagesprofils.

- 3) Durch Logarithmierung wird das geometrische Mittel der Blutglukose gebildet, da der Blutzucker typischerweise log-normalverteilt ist und somit erst durch Logarithmierung eine Gaussche Normalverteilung ermöglicht wird

$$\text{GMBG} = \lg^{-1} [1/6 \sum \lg \text{BG}_i]$$

- 4) Durch Anwendung der folgenden Formel erhält man schließlich nach De-logarithmierung den mean deviation factor of blood glucose:

$$\text{MDFBG} = \lg^{-1} [1/6 \sum | \lg \text{BG}_i - 1/6 \sum \lg \text{BG}_i |]$$

Nach Ermittlung des Medians für den MDFBG im Gesamtkollektiv der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate (n = 84) wurden stabile Blutglukosewerte durch einen MDFBG < 1,4 (n = 42) definiert, während ein MDFBG > 1,4 (n = 42) labile Blutglukosewerte anzeigte.

3.3.2 M-Value

Zum Vergleich wurde auch der von Schlichtkrull et al.⁶³ vorgeschlagene M-Value errechnet. Dem M-Value liegen ebenfalls 36 Blutzuckerwerte pro Patient, erhoben an 6 aufeinanderfolgenden Tagen (6 Blutzuckerwerte pro Tag), zugrunde.

Schlichtkrull et al.⁶³ unternahmen mit dem M-Value den Versuch, mit einem einzigen Wert sowohl die Stoffwechsellage als auch die Streuung der Blutglukose zu beschreiben, um damit auf eindimensionale Weise die Güte der Stoffwechseleinstellung zu bewerten. Damit sollte eine Beurteilung der Effektivität einer Diabetesbehandlung ermöglicht werden. Dabei wurde berücksichtigt, dass für eine gute Stoffwechseleinstellung nicht nur die Streuung, als Maß der Stabilität, wichtig ist, sondern auch die Lage, also die Höhe des Blutzuckers, in der sich die Streuung abspielt.

Um dies zu erreichen, wird der Berechnung des M-Value eine Mischung von Rechenformeln und empirisch bei 20 unterschiedlich eingestellten insulinabhängigen Diabetikern ermittelten und von 9 Behandlern nach Behandlungserfolg beurteilten Datensätzen zugrundegelegt.

Der M-Value ist nach Schlichtkrull et al. um so höher, je schlechter die Blutzuckereinstellung des Patienten ist. Bei gesunden Kontrollpersonen oder bei optimalem Therapieerfolg sollte der M-Value idealerweise einen Wert von 0 erreichen. Ein M-Value von 0-18 gilt nach Schlichtkrull als gute Blutzuckereinstellung, ein M-Value ab 32 als schlechte Blutzuckerkontrolle. Die dazwischenliegenden Werte sind als mäßige Blutzuckereinstellung zu beurteilen. Dabei definieren Schlichtkrull et al. eine ideale Blutzuckereinstellung als das Erreichen eines festgelegten Sollwertes (Idealwertes) von 100 mg/dl Blutglukose. Damit unterscheidet sich der M-Value in seiner Intention und seiner Konstruktion vom MDFBG, der ausschließlich die Streuung des Blutzuckers angibt.

Ein direkter Vergleich dieser beiden Parameter ist daher nicht sinnvoll.

Nach Ermittlung des Medians für den M-Value im Gesamtkollektiv der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate (n = 84) wurden stabile Blutglukosewerte durch einen M-Value < 29,41 (n = 42) definiert, ein M-Value > 29,41 (n = 42) zeigte einen labilen Glukosestoffwechsel an.

3.3.3 Blood glucose index (BGI)

Ein neuerer Parameter zur Beurteilung von Blutzuckervariabilität ist der von Kovatchev et al. (1998)^{36, 37} und Cox et al. (1994)¹⁶ beschriebene Blood Glucose Index. Dieser setzt sich zusammen aus dem Low Blood Glucose Index (LBGI), der die Wahrscheinlichkeit einer schweren Hypoglykämie in der Zukunft messen soll, und dem High Blood Glucose Index (HBGI) als Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Hyperglykämie in der Zukunft. Dabei wird jeweils in einem einzigen Wert sowohl die prozentuale Häufigkeit von hohen bzw. niedrigen Blutzuckerwerten als auch deren Ausmaß, als Abstand von einem empirisch festgelegten Mittelwert, erfasst, wobei beim HBGI nur die Werte oberhalb dieses Mittelwertes, beim LBGI nur die Blutzuckerwerte, die unter diesem empirisch festgelegten Mittelwert liegen, berücksichtigt werden. Da die Spanne der möglichen hyperglykämischen Werte um den nach klinischen Ergebnissen empirisch festgelegten Mittelpunkt sehr viel größer ist als die der möglichen hypoglykämischen Werte³⁶, werden

die Blutzuckerwerte nach einer Formel logarithmisch so transformiert, dass eine symmetrische Verteilung der Werte um den Mittelpunkt resultiert. Die Blutzuckerwerte erhalten, je nach Entfernung vom Mittelwert, einen „Rang“ zwischen 1 für wenig entfernt und 100 für maximal entfernt. Für die Transformation wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Transformierte Blutglukose} = 1.509 * ([\log \{BG\}]^{1,084} - 5,381)$$

wie von Kovatchev et al.(1997)³⁶ beschrieben. Dabei wird in der Formel der natürliche Logarithmus verwendet. Nach Addition der beiden Indices (LBGI und HBGI) ist also für den BGI theoretisch ein Wert zwischen 1 und maximal 200 (LBGI = 100 + HBGI = 100) möglich.

Kovatchev empfiehlt zur Anwendung des BGI die Messung von 2-5 Blutzuckerwerten pro Tag über 4 bis 5 Wochen. Auf eine persönliche Anfrage gab Herr Kovatchev an, dass der BGI jedoch auch bei Verwendung unserer 36 Blutzuckerwerte, gewonnen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen, sinnvoll sei. Selbst bei Vorhandensein von Blutzuckerwerten eines einzigen Tages könne der BGI verwendet werden.

Nach Ermittlung des Medians für den BGI im Gesamtkollektiv der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate (n = 84) wurden stabile Blutglukosewerte durch einen BGI < 10,04 (n = 42) definiert, ein BGI > 10,04 (n = 42) zeigte einen labilen Glukosestoffwechsel an.

4. Ergebnisse

4.1 Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, eingeteilt in ein Kollektiv mit stabiler bzw. labiler Stoffwechsellage

4.1.1 Einteilung anhand des MDFBG

In **Tabelle 1** sind die klinischen Daten der anhand des MDFBG eingeteilten Kollektive mit stabiler und labiler Stoffwechsellage und einer Diabetesdauer > 6 Monate der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für die aufgeführten Variablen. Die Parameter der Magenentleerung zeigt **Tabelle 2**. Sowohl in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabilen Blutzuckerwerten als auch in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labilen Blutzuckerwerten war die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant verlängert ($p < 0,05$), die beiden Diabetikergruppen unterschieden sich untereinander jedoch nicht signifikant. Ähnlich waren die Ergebnisse sowohl bei t_{lag} als auch bei den beiden anderen Parametern der Magenentleerung, t_{asc} und t_{lat} , bei denen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diabetikergruppen zeigten.

Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionskurven sind in **Abbildung 1** dargestellt. Zwischen der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabiler Blutzuckereinstellung und der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labiler Blutzuckereinstellung wurde zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt. Hingegen waren die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionsraten nach 10 – 195 min. bei den Kontrollen signifikant höher als in den Diabetikergruppen (jeweils $p < 0,05$).

In **Tabelle 3** sind die Areas Under the Curve (AUC) der beiden Diabetikerkollektive den Kontrollen gegenübergestellt. Auch zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen ($p < 0,05$), bei denen die Area Under the Curve größer ist.

Die beiden Diabetikerkollektive unterscheiden sich untereinander hinsichtlich der Area Under the Curve nicht signifikant ($p = 0,27$).

Bezüglich der Blutglukose während des Atemtests wurden zwischen der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabiler Blutzuckereinstellung und der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labiler Blutzuckereinstellung keine signifikanten Unterschiede für den Blutzucker bei 0, 60, 120, 180 und 240 min. gefunden. (**Abbildung 2**)

Tabelle 1: Klinische Daten des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem MDFBG in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

	Kontrollen (n = 63)	MDFBG < 1,4 (stabil) (n = 42)	MDFBG > 1,4 (labil) (n = 42)
Alter (Jahre)	44,95 ± 21,99	39,43 ± 15,71	41,55 ± 18,17
Geschlecht (m/w)	30 / 33	26 / 16	22 / 20
BMI (kg/m²)	22,67 ± 4,29	24,12 ± 3,69	23,18 ± 2,66
Diabetesdauer (Jahre)	-	15,52 ± 12,50	18,60 ± 14,24
HbA_{1c} (%)	-	9,83 ± 1,96	9,10 ± 2,08
Insulindosis (IE/Tag)	-	48,3 ± 24,7	43,9 ± 14,4
Albuminurie* (µg/min)	-	5,0 (1,5-3815)	6,0 (2,0-3661)
Kreatinin (mg/dl)	-	0,83 ± 0,20	0,86 ± 0,28
Retinopathie	-	19/42 (45,2%)	19/42 (45,2%)
PNP	-	15/42 (35,7%)	15/42 (35,7%)
CAN	-	7/42 (16,7%)	8/42 (19%)

Mittelwert ± SD

*Albuminurie: Median (Min. – Max.)

Tabelle 2: Parameter der Magenentleerung des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem MDFBG in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

	Kontrollen (n = 63)	MDFBG < 1,4 (stabil) (n = 42)	MDFBG > 1,4 (labil) (n = 42)
t_{1/2} (min)	77,88 ± 20,67 77,0 (27,0 – 122,7)	109,33 ± 95,02* 85,3 (45,4 - 587,7)	118,93 ± 87,91* 93,2 (33,3 - 450,9)
t_{lag} (min)	44,00 ± 17,75 45,0 (-3,0 – 88,8)	73,50 ± 62,75* 55,7 (15,6 - 502,2)	73,54 ± 62,76* 55,9 (1,72 - 310,9)
t_{asc} (min)	114,16 ± 21,74 114,0 (40,0 – 157,0)	135,17 ± 81,05* 113 (62,0 - 483,0)	142,93 ± 82,93* 113,5 (50,0 - 449,0)
t_{lat} (min)	39,11 ± 13,02 38,0 (17,0 – 112,0)	53,12 ± 34,78* 45,0 (25,0 - 223,0)	55,36 ± 39,72* 43,0 (19,0 - 200,0)

Mittelwert ± SD und Median (Min. – Max.)

* **p < 0,05 vs Kontrollen**

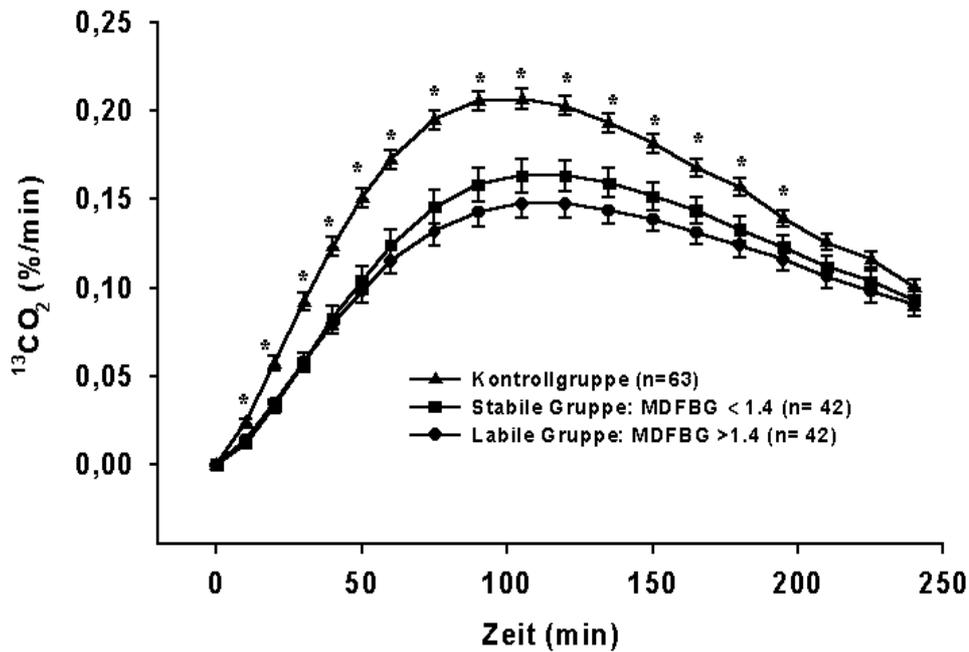


Abbildung 1: ¹³CO₂-Exhalationskurven des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem MDFBG in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

*p < 0,05 für Kontrollen vs MDFBG < 1,4 und > 1,4

Tabelle 3: Area Under the Curve (AUC: $x \pm SD$) für die ¹³CO₂-Exhalationskurven der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem MDFBG in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung, im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

MDFBG < 1,4 (n=42)	MDFBG > 1,4 (n=42)	Kontrollen (n = 63)
27,83 ± 9,22*	25,78 ± 7,71*	34,71 ± 7,31

* p < 0,05 vs Kontrollen

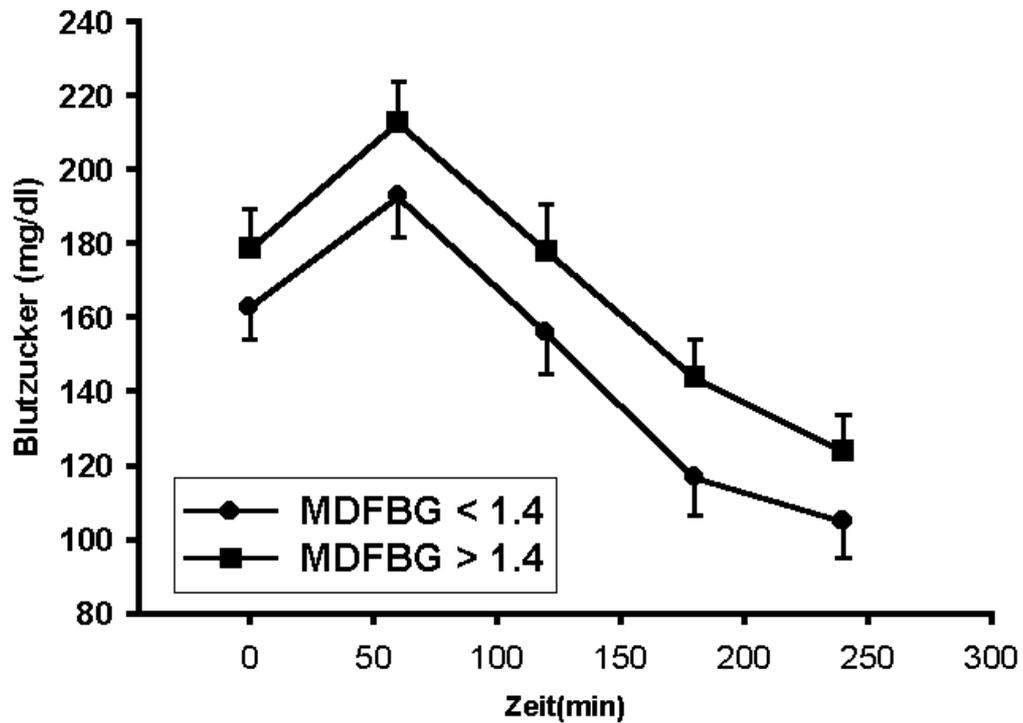


Abbildung 2: Blutglukose während des Atemtests bei Typ 1 Diabetikern mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem MDFBG in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

4.1.2 Einteilung anhand des M-Value

In **Tabelle 4** sind die klinischen Daten der anhand des M-Value eingeteilten Kollektive mit stabiler und labiler Stoffwechsellage und einer Diabetesdauer > 6 Monate der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Es fanden sich bis auf das Alter, das in dem Kollektiv mit stabiler Stoffwechsellage signifikant niedriger war als in den beiden anderen Kollektiven ($p < 0,05$), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für die aufgeführten Variablen. Die Parameter der Magenentleerung zeigt **Tabelle 5**. Sowohl in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabilen Blutzuckerwerten als auch in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labilen Blutzuckerwerten war die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant verlängert ($p < 0,05$), die beiden Diabetikergruppen unterschieden sich untereinander jedoch nicht signifikant. Ähnlich waren die Ergebnisse sowohl bei t_{lag} als auch bei den beiden anderen Parametern der Magenentleerung, t_{asc} und t_{lat} , bei denen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diabetikergruppen zeigten.

Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionskurven sind in **Abbildung 3** dargestellt. Zwischen der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabiler Blutzuckereinstellung und der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labiler Blutzuckereinstellung wurde mit Ausnahme der Werte nach 10 ($p = 0,013$) und nach 20 Minuten ($p = 0,034$), bei denen die labilen Typ 1 Diabetiker signifikant höher lagen, kein signifikanter Unterschied festgestellt. Hingegen waren die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionsraten nach 10 – 195 min. bei den Kontrollen signifikant höher als bei den Diabetikergruppen (jeweils $p < 0,05$).

In **Tabelle 6** sind die Areas Under the Curve (AUC) der beiden Diabetikerkollektive den Kontrollen gegenübergestellt. Auch zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen ($p < 0,05$), bei denen die Area Under the Curve größer ist.

Die beiden Diabetikerkollektive unterscheiden sich untereinander hinsichtlich der Area Under the Curve nicht signifikant ($p=0,35$).

Tabelle 4: Klinische Daten des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem M-Value in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

	Kontrollen (n = 63)	M-Value < 29,41 (n = 42)	M-Value > 29,41 (n = 42)
Alter (Jahre)	44,95 ± 21,99	36,52 ± 14,15*	44,45 ± 18,62
Geschlecht (m/w)	30 / 33	26/16	22/20
BMI (kg/m²)	22,67 ± 4,29	23,51 ± 3,12	23,79 ± 3,37
Diabetesdauer (Jahre)	-	14,26 ± 10,58	19,86 ± 15,36 ⁺
HbA_{1c} (%)	-	9,69 ± 2,11	9,22 ± 1,96
Insulindosis (IE/Tag)	-	44,59 ± 22,32	47,48 ± 17,94
Albuminurie (µg/min.)	-	5,5 (1,5–3661)	5,0 (2,0-3815)
Kreatinin (mg/dl)	-	0,86 ± 0,23	0,83 ± 0,27
Retinopathie	-	20/39 (51,3%)	18/41 (43,9%)
PNP	-	16/40 (40%)	14/39 (35,9%)
CAN	-	9/36 (25%)	6/34 (17,6%)

Mittelwert ± SD; Albuminurie: Median (Min. – Max.)

* p < 0,05 vs M-Value > 29,41 und Kontrollen

⁺ p = 0,06 vs M-Value < 29,41

Tabelle 5: Parameter der Magenentleerung des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem M-Value in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

	Kontrollen (n = 63)	M-Value < 29,41 (n = 42)	M-Value > 29,41 (n = 42)
t_{1/2} (min)	77,88 ± 20,67 77,0 (27,0 – 122,7)	115,51 ± 81,87* 91,7 (50,9 - 450,9)	112,74 ± 100,49* 85,8 (33,3 – 587,7)
t_{lag} (min)	44,00 ± 17,75 45,0 (-3,0 – 88,8)	77,34 ± 56,70* 61,8 (20,0 – 310,9)	69,70 ± 80,69* 48,7 (1,7 – 502,2)
t_{asc} (min)	114,16 ± 21,74 114,0 (40,0 – 157,0)	141,48 ± 76,65* 119,0 (62,0 – 449,0)	136,62 ± 87,11* 111,0 (50,0 – 483,0)
t_{lat} (min)	39,11 ± 13,02 38,0 (17,0 – 112,0)	53,47 ± 23,81* 47,0 (27,0 – 161,0)	55,00 ± 47,13* 37,0 (19,0 – 223,0)

Mittelwert ± SD und Median (Min. – Max.)

* **p < 0,05 vs Kontrollen**

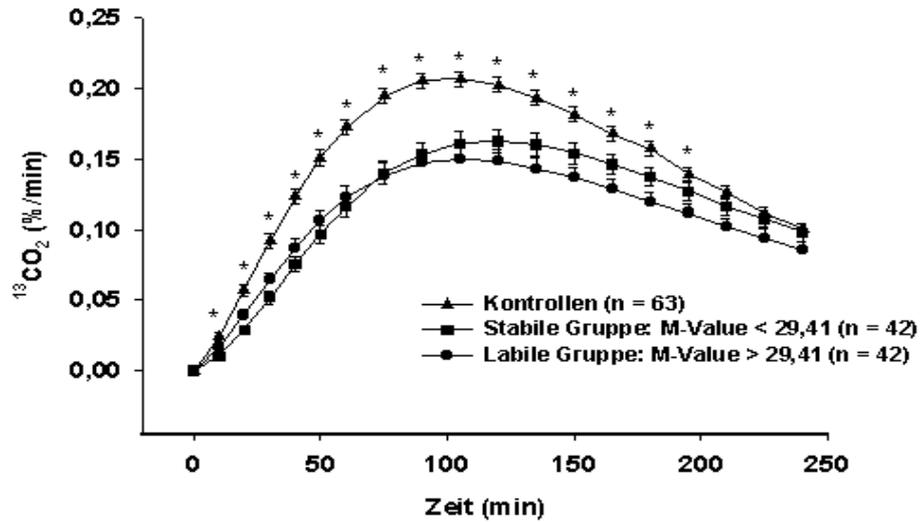


Abbildung 3: $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem M-Value in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

* $p < 0,05$ für M-Value < 29,41 und M-Value > 29,41 vs Kontrollen

Tabelle 6: Area Under the Curve (AUC: $x \pm \text{SD}$) für die $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem M-Value in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung, im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

M-Value < 29,41 (n = 42)	M-Value > 29,41 (n = 42)	Kontrollen (n = 63)
$27,68 \pm 8,41^*$	$25,93 \pm 8,62^*$	$34,71 \pm 7,31$

* $p < 0,05$ vs Kontrollen

4.1.3 Einteilung anhand des Blood-Glucose-Index

In **Tabelle 7** sind die klinischen Daten der anhand des Blood-Glucose-Index eingeteilten Kollektive mit stabiler und labiler Stoffwechsellage und einer Diabetesdauer > 6 Monate der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Es fanden sich bis auf das Alter, das in dem Kollektiv mit stabiler Stoffwechsellage signifikant niedriger war als in den beiden anderen Kollektiven ($p < 0,05$), und die Diabetesdauer, die in dem Kollektiv mit stabiler Stoffwechsellage signifikant kürzer war als im Kollektiv mit labiler Stoffwechseleinstellung ($p < 0,05$), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für die aufgeführten Variablen. Die Parameter der Magenentleerung zeigt **Tabelle 8**. Sowohl in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabilen Blutzuckerwerten als auch in der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labiler Blutzuckerwerten war die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe signifikant verlängert ($p < 0,05$), die beiden Diabetikergruppen unterschieden sich untereinander jedoch nicht signifikant. Ähnlich waren die Ergebnisse sowohl bei t_{lag} als auch bei den beiden anderen Parametern der Magenentleerung, t_{asc} und t_{lat} , bei denen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diabetikergruppen zeigten.

Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionskurven sind in **Abbildung 4** dargestellt. Zwischen der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit stabiler Blutzuckereinstellung und der Gruppe der Typ 1 Diabetiker mit labiler Blutzuckereinstellung wurde mit Ausnahme der Werte nach 10 ($p = 0,001$), nach 20 ($p = 0,003$), nach 30 ($p = 0,006$) und nach 40 Minuten ($p = 0,025$), bei denen die labilen Typ 1 Diabetiker signifikant höher lagen, kein signifikanter Unterschied festgestellt. Hingegen waren die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionsraten nach 10 – 195 min. bei den Kontrollen signifikant höher als bei den Diabetikergruppen (jeweils $p < 0,05$).

In **Tabelle 9** sind die Areas Under the Curve (AUC) der beiden Diabetikerkollektive den Kontrollen gegenübergestellt. Auch zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen ($p < 0,05$), bei denen die Area Under the Curve größer ist.

Die beiden Diabetikerkollektive unterscheiden sich untereinander hinsichtlich der Area Under the Curve nicht signifikant ($p = 0,93$).

Tabelle 7: Klinische Daten des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem BGI in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

	Kontrollen (n = 63)	BGI < 10,04 (n = 42)	BGI > 10,04 (n = 42)
Alter (Jahre)	44,95 ± 21,99	35,61 ± 12,33 ^{&}	46,17 ± 18,38
Geschlecht (m/w)	30 / 33	23/19	25/17
BMI (kg/m²)	22,67 ± 4,29	23,53 ± 3,58	23,76 ± 2,88
Diabetesdauer (Jahre) *	-	13,24 ± 9,79	20,88 ± 15,43*
HbA_{1c} (%)	-	9,55 ± 2,26	9,36 ± 1,80
Insulindosis (IE/Tag)	-	42,59 ± 21,64	49,43 ± 18,21
Albuminurie (µg/min)	-	5,2 (1,5-3661)	5,3 (2,0-3815)
Kreatinin (mg/dl)	-	0,84 ± 0,23	0,84 ± 0,26
Retinopathie	-	21 / 39 (53,8%)	25 / 16 (61,0%)
PNP	-	18 / 22 (45%)	22 / 17 (56,4%)
CAN	-	12 / 24 (33,3%)	9 / 25 (26,5%)

Mittelwert ± SD; Albuminurie: Median (Min. – Max.)

* p < 0,05 vs BGI <10,04

& p < 0,05 vs Kontrollen und BGI >10,04

Tabelle 8: Parameter der Magenentleerung des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem BGI in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

	Kontrollen (n = 63)	BGI < 10,04 (n = 42)	BGI > 10,04 (n = 42)
t_{1/2} (min)	77,88 ± 20,67 77,0 (27,0 – 122,7)	115,51 ± 81,87* 94,2 (51,41 – 420,9)	112,74 ± 100,49* 73,7 (33,3 – 587,7)
t_{lag} (min)	44,00 ± 17,75 45,0 (-3,0 – 88,8)	77,34 ± 56,70* 63,4 (20,0 – 310,9)	69,70 ± 80,69* 44,4 (1,7 – 502,2)
t_{asc} (min)	114,16 ± 21,74 114,0 (40,0 – 157,0)	141,48 ± 76,65* 119,0 (62,0 – 449,0)	136,62 ± 87,11* 111,0 (50,0 – 483,0)
t_{lat} (min)	39,11 ± 13,02 38,0 (17,0 – 112,0)	53,47 ± 23,81* 48,5 (27,0 – 163,0)	55,00 ± 47,13* 37,0 (19,0 – 223,0)

Mittelwert ± SA und Median (Min. – Max.)

* **p < 0,05 vs Kontrollen**

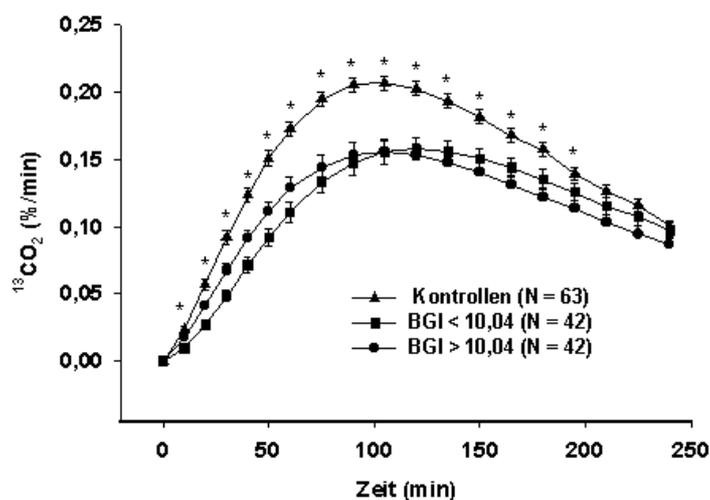


Abbildung 4: ¹³CO₂-Exhalationskurven des Kontrollkollektivs sowie der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem BGI in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung

*p > 0,05 für BGI < 10,04 und BGI > 10,04 vs Kontrollen

Tabelle 9: Area Under the Curve (AUC: $x \pm SD$) für die ¹³CO₂-Exhalationskurven der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate, differenziert nach dem BGI in ein Kollektiv mit stabiler und labiler Stoffwechseleinstellung, im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv

BGI < 10,04 (n = 42)	BGI > 10,04 (n = 42)	Kontrollen (n = 63)
26,89 ± 8,69*	26,72 ± 8,42*	34,71 ± 7,31*

* p < 0,05 vs Kontrollen

4.2 Vergleich von frischmanifesten Typ 1 Diabetikern mit gesunden Kontrollpersonen

In **Tabelle 10** sind die klinischen Daten der frischmanifesten Diabetiker der gesunden, altersmäßig angeglichenen Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Parameter der Magenentleerung zeigt **Tabelle 11**. Beim Vergleich sowohl der Hauptparameter der Magenentleerung $t_{1/2}$ ($p = 0,906$) und t_{lag} ($p = 0,833$) als auch der beiden anderen Parameter der Magenentleerung t_{asc} ($p = 0,179$) und t_{lat} ($p = 0,104$) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede .

Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretionskurven sind in **Abbildung 5** dargestellt. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretion war zu den Zeitpunkten 10 – 240 min. bei den frischmanifesten Diabetikern signifikant reduziert (jeweils $p < 0,05$).

In **Tabelle 11** ist die Area Under the Curve (AUC) der frischmanifesten Diabetiker den Kontrollen gegenübergestellt. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied, wobei die AUC bei den frischmanifesten Diabetikern kleiner ist als bei den Kontrollen ($p < 0,05$).

Tabelle 10: Klinische Daten der frischmanifesten Typ 1 Diabetiker und des Kontrollkollektivs

	Frischmanifeste (n = 64)	Kontrollen (n = 43)	p-Wert
Alter (Jahre)	29,42 ± 9,51	32,0 ± 9,91	0,179
Geschlecht (m/w)	40 / 24	23 / 20	0,353
BMI (kg/m²)	22,69 ± 3,26	23,50 ± 4,81	0,301
HbA_{1c} (%)	11,78 ± 2,18	-	-
Insulindosis (IE/Tag)	37,29 ± 16,65	-	-
Albuminurie (µg/min.)	4,5 (0,66-194,0)	-	-
Kreatinin (mg/dl)	0,72 ± 0,14	-	-
Retinopathie	2/58 (3,4%)	-	-
PNP	4/53 (1,9%)	-	-
CAN	13/64 (20,3%)	-	-

Mittelwert ± SD; Albuminurie: Median (Min. – Max.)

Tabelle 11: Parameter der Magenentleerung der frischmanifesten Typ 1 Diabetiker und des Kontrollkollektivs

	Frischmanifeste (n = 64)	Kontrollen (n = 43)	p-Wert
t_{1/2} (min)	80,52 ± 30,23 75,9 (24,8 – 197,0)	79,90 ± 19,57 78,0 (46,2 – 122,7)	0,906
t_{lag} (min)	48,22 ± 24,72 46,7 (-5,3 – 144,0)	47,37 ± 16,96 46,5 (6,0 – 88,8)	0,833
t_{asc} (min)	106,94 ± 31,96 109,0 (30,0 – 213,0)	114,56 ± 22,61 114,0 (40,0 – 154,0)	0,179
t_{lat} (min)	47,11 ± 21,14 42,0 (16,0 – 133,0)	41,05 ± 14,43 41,0 (18,0 – 112,0)	0,104

Mittelwert ± SD und Median (Min. – Max.)

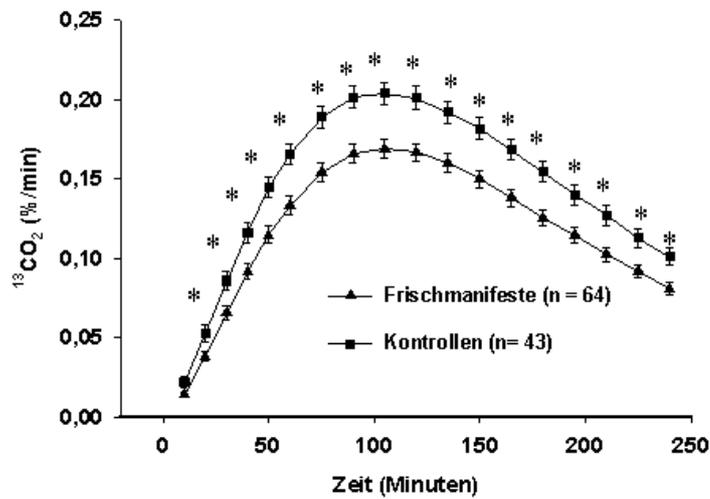


Abbildung 5: $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven der frischmanifesten Typ 1 Diabetiker im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe
* $p < 0,05$ für Frischmanifeste vs. Kontrollen

Tabelle 12: Area Under the Curve (AUC: $x \pm \text{SD}$) der frischmanifesten Typ 1 Diabetiker und des Kontrollkollektivs

Frischmanifeste (n=64)	Kontrollen (n=43)
$27,68 \pm 7,59$ *	$34,24 \pm 8,09$

* $p < 0,05$ vs Kontrollen

4.3 Korrelationen nach Pearson

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten (r) der Parameter der Magenentleerung

	MDFBG	M-Value	BGI	BMI	$t_{1/2}$	t_{lag}	t_{asc}	t_{iat}	Alter	Diabetes- dauer	HbA_{1c}
MDFBG											
M-Value	0,69										
BGI	0,51	0,94									
BMI	-0,12	0,11	0,16								
$t_{1/2}$	-0,02	-0,06	0,01	0,16							
t_{lag}	-0,08	-0,09	-0,06	0,89	0,97						
t_{asc}	0,02	0,04	0,04	0,12	0,93	0,85					
t_{iat}	-0,08	-0,08	-0,06	0,10	0,62	0,69	0,31				
Alter	0,09	0,32	0,36	0,37	0,03	-0,00	0,05	-0,05			
Diabe- tesdauer	0,17	0,39	0,41	0,22	0,18	0,14	0,16	0,13	0,56		
HbA_{1c}	-0,22	-0,16	-0,12	-0,09	0,16	0,12	0,22	-0,04	-0,12	-0,18	

Die Differenzierungsfaktoren bezüglich labiler und stabiler Blutzuckereinstellung, d. h. MDFBG, M-Value und BGI, korrelieren nicht mit den Parametern der Magenentleerung. Sie korrelieren auch nicht mit den Parametern Alter, Diabetesdauer, BMI oder HbA_{1c}. Der M-Value korreliert gut mit dem BGI ($r = 0,94$; $p < 0,05$), während die Korrelation mit dem MDFBG sowohl für den M-Value ($r = 0,69$; $p < 0,05$) als auch für den BGI ($r = 0,51$; $p < 0,05$) geringer ist.

4.4 Häufigkeit der pathologisch verlängerten Magenentleerung

Tabelle 14: Häufigkeiten der pathologisch verlängerten Magenentleerung (Einteilung der Typ 1 Diabetiker mit einer Diabetesdauer > 6 Monate nach dem MDFBG)

Typ 1 Diabetiker mit labiler Stoffwechsellage	14 / 42	33,3%
Typ 1 Diabetiker mit stabiler Stoffwechsellage	10 / 42	23,8%
Frischmanifeste Diabetiker	4 / 64	6,3%
Kontrollen	1 / 63	1,6%

Eine pathologisch verlängerte Magenentleerungszeit (> 121 min.) fand sich bei den Typ 1 Diabetikern mit labiler Stoffwechseleinstellung mit 33% häufiger als in der Gruppe mit stabilen Blutglucosewerten (23,8%), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Bei den frischmanifesten Diabetikern kam eine pathologisch verlängerte Magenentleerung wesentlich seltener vor (6,3%).

5. Diskussion

Zusammenfassende Interpretation der Resultate:

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Magenentleerung sowohl in der Gruppe der symptomfreien Typ 1 Diabetiker mit stabiler Blutzuckereinstellung als auch in der Gruppe der symptomfreien Typ 1 Diabetiker mit labiler Blutzuckereinstellung im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant verlängert ist. Bei allen von uns verwendeten Differenzierungen (MDFBG, M-Value, BGI) sind alle Parameter der Magenentleerung ($t_{1/2}$, t_{lag} , t_{asc} und t_{lat}) in den beiden Diabetikerkollektiven gegenüber den Kontrollen signifikant in Richtung einer verzögerten Magenentleerung verschieden. Jedoch unterscheiden sich die Magenentleerungszeiten der beiden Diabetikerkollektive jeweils nicht signifikant voneinander. Selbst im Vergleich der Areas Under the Curve, die jeweils einen Wert als durchschnittliche Fläche unter der Exhalationskurve wiedergeben, war kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Im Vergleich der einzelnen Zeitpunkte der Exhalationskurven bei der Differenzierung anhand des M-Value unterscheiden sich zweimal auch die Diabetikerkollektive signifikant, und zwar nach 10 ($p = 0,013$) und nach 20 Minuten ($p = 0,034$). Bei der Differenzierung anhand des BGI sind dies sogar 4 Werte, nach 10 ($p = 0,001$), 20 ($p = 0,003$), 30 ($p = 0,006$) und nach 40 Minuten ($p = 0,025$), wobei jeweils die Magenentleerung der labilen Typ 1 Diabetiker signifikant beschleunigt ist. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Durchschnittsalter der beiden Kollektive bei diesen Differenzierungen nicht gleich ist, sondern signifikant voneinander abweicht, was bei der Interpretation dieser Werte beachtet werden muß. In beiden Fällen war das Durchschnittsalter der labilen Diabetiker signifikant höher als das des stoffwechselstabilen Diabetikerkollektivs, und zwar um ca. 8 Jahre bei der Einteilung anhand des M-Value ($p = 0,031$) bzw. 10 Jahre bei der Einteilung anhand des BGI ($p = 0,003$). Somit scheint bei gastrointestinal asymptomatischen Typ 1 Diabetikern primär der Diabetes und in gewissem Maße auch das Alter, jedoch nicht eine labile Blutzuckereinstellung, für eine verzögerte Magenentleerung verantwortlich zu sein.

Beim Vergleich der Area Under the Curve zeigt sich, dass die Magenentleerungsgeschwindigkeit bei allen Typ 1 Diabetikern dieser Studie im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikant verlangsamt ist, und zwar unabhängig von der Dauer des Diabetes und der Stabilität der Stoffwechsellage. Die Areas Under the Curve aller Typ 1 Diabetiker unterscheiden sich bei allen der drei hier verwendeten Differenzierungen in eine stoffwechselstabile und eine stoffwechsellabile Typ 1 Diabetikergruppe nicht signifikant voneinander.

Bei kategorischer Einteilung wiesen in der Gruppe mit labiler Blutzuckereinstellung 14 von 42 Diabetikern (33%) eine pathologisch verlängerte Magenentleerungszeit (>121 Min.) auf, in der stabil eingestellten Gruppe waren es mit 10 von 42 (23,8%) zwar weniger Patienten, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die Feststellung einer labilen Blutzuckereinstellung erlaubt demnach bei asymptomatischen Patienten keine Rückschlüsse auf eine verzögerte Magenentleerung. Sie ist somit, im Gegensatz zum Diabetes per se, kein Vorhersagekriterium für eine verlängerte Magenentleerungszeit.

Nur wenige Studien befassten sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen Gastroparese und Stoffwechsellabilität. Schade et al.⁶² untersuchten bei 30 sehr labilen Diabetikern mit extremen Blutzuckerschwankungen in Form von häufigen hyper- und hypoglykämischen Episoden die Gründe für die Stoffwechsellabilität. Diese 30 Diabetiker hatten einen sogenannten „brittle diabetes“, ein von Woodyatt 1934 geprägter Begriff für Individuen mit unerklärlichen großen Schwankungen der Blutglukosekonzentration.⁷⁸ Dabei diagnostizierten sie nur bei zwei dieser Patienten (6,7%) eine Gastroparese als Ursache für diese extremen Blutzuckerschwankungen.

Diese Daten sprechen gegen eine nennenswerte Rolle der verzögerten Magenentleerung als Determinante für eine Stoffwechsellabilität bei asymptomatischen Typ 1 Diabetikern. Ein generelles Screening dieser Patienten im Hinblick auf eine Gastroparese erscheint daher nicht sinnvoll. Dies gilt natürlich nicht für Typ 1 Diabetiker mit gastrointestinalen Symptomen.

Stellenwert von MDFBG, M-Value und BGI als Parameter der Stoffwechsellabilität

Der MDFBG und der M-Value sollen dem Zweck dienen, den Grad der Stabilität der langfristigen Blutzuckereinstellung zu bewerten. Beide Parameter werden unter Zuhilfenahme von 36 Blutzuckerwerten errechnet, von denen je sechs pro Tag zu festgelegten Zeiten an jeweils sechs aufeinanderfolgenden Tagen erhoben wurden. Der M-Value soll zusätzlich die Blutzuckerlage berücksichtigen und anhand empirisch ermittelter Werte eine Aussage über den Therapieerfolg ermöglichen, also über die Qualität der Blutzuckereinstellung in der Vergangenheit. Der BGI dagegen ist als Vorhersagekriterium einer Hyper- bzw. Hypoglykämie in der Zukunft gedacht.

Obwohl der BGI von seinen Autoren als bester Indikator für schwere Hypoglykämien beschrieben wird,⁶⁹ existiert bisher kein allgemein anerkannter Parameter für die Stoffwechsellabilität. Der klinisch oft verwendete HbA_{1c} kann bei extremen Schwankungen des Blutzuckers mit häufigen Hypoglykämien eine gute Einstellung vortäuschen.

Mit den drei Parametern M-Value, MDFBG und BGI werden auch zu niedrige Werte berücksichtigt, die bei Diabetikern wegen der Gefahr einer schweren Unterzuckerung nach Möglichkeit zu vermeiden sind. Da die Spanne der möglichen hyperglykämischen Werte um den nach klinischen Ergebnissen empirisch festgelegten Mittelpunkt sehr viel größer ist als die der möglichen hypoglykämischen Werte,³⁶ ist die Angabe der Streuung allein, wie beim MDFBG, für klinische Zwecke nicht optimal. Dies versucht der M-Value durch die Verknüpfung mit empirischen Werten zu berücksichtigen. Dabei werden die Blutglukosewerte des Patienten mit einem idealen Blutglukosewert verglichen, wobei die Bedeutung niedriger Blutzuckerwerte besonders hervorgehoben wird.⁶⁹ Der BGI versucht dagegen, die Blutzuckerwerte nach einer Formel logarithmisch so zu transformieren, dass eine symmetrische Verteilung der Werte um den Mittelpunkt resultiert. Er berücksichtigt sowohl die Häufigkeit als auch die Ausprägung von Hypo- bzw. Hyperglykämien.⁶⁹

Ob der M-Value und der BGI ihrem Anspruch gerecht werden, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Es fällt jedoch auf, dass der M-Value sich in der Literatur

nicht durchsetzen konnte. Dies kann natürlich auch andere Gründe haben, wie zum Beispiel die Tatsache, dass der M-Value durch die Verwendung empirisch ermittelter Werte mathematisch nicht logisch nachzuvollziehen ist. Ob sich der BGI als relativ neuer Parameter durchzusetzen vermag, bleibt abzuwarten.

Da alle drei Parameter nicht mit den vier Parametern für die Magenentleerung ($t_{1/2}$, t_{lag} , t_{asc} oder t_{lat}) korrelieren, kommen wir zu dem Schluß, dass bei Typ 1 Diabetikern ohne gastrointestinale Symptome eine besonders labile Diabeteseinstellung mit stark schwankenden Blutzuckerwerten keinen Prädiktor für eine Gastroparese darstellt.

Vergleich der frischmanifesten Typ 1 Diabetiker mit gesunden Kontrollpersonen

Die frischmanifesten Typ 1 Diabetiker zeigen im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe bereits zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation eine diskrete Verzögerung der Magenentleerung. Diese ist allerdings nur beim Vergleich der beiden Exhalationskurven zu erkennen, wie bei der Area Under the Curve, jedoch nicht bei den Parametern der Magenentleerung, wie $t_{1/2}$, t_{lag} , t_{asc} oder t_{lat} . 4 von 64 frischmanifesten Diabetikern (6,3%) wiesen eine pathologisch verlängerte Magenentleerungszeit auf.

Im Gegensatz dazu sind andere Funktionen des peripheren, autonomen und zentralen Nervensystems zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ 1 Diabetes häufiger betroffen.⁸⁴ So sind z. B. die Mittelwerte der meisten Meßgrößen zur Funktionsprüfung der kleinkalibrigen Nervenfaserp Populationen sowie der motorischen und sensiblen NLG als Parameter für die Funktion der großkalibrigen Fasern bereits bei Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes im Vergleich zur Norm signifikant eingeschränkt.⁸⁴ Auch kann zu diesem Zeitpunkt relativ häufig eine kardiale autonome Dysfunktion nachgewiesen werden.⁸⁴

In diskretem Ausmaß können bei Typ 1 Diabetikern bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch Leitungsdefizite im Bereich der afferenten auditorischen, optischen und somatosensiblen Bahnen auftreten.⁸⁴

Während in unserer Studie die Magenentleerungsgeschwindigkeit bei den frischmanifesten Typ 1 Diabetikern im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe diskret verlangsamt

war, stellten Phillips et al.⁵⁴ in ihrer Studie, in der sie die mit einer Gamma-Kamera gemessene Magenentleerungsgeschwindigkeit für eine flüssige Glukosemahlzeit von 9 symptomfreien, innerhalb von 2 Jahren diagnostizierten Typ 2 Diabetikern mit gesunden Kontrollen verglichen, fest, dass diese bei den Diabetikern signifikant schneller war. Schwartz et al.⁶⁷ stellten ebenfalls eine signifikant erhöhte Magenentleerungszeit für feste Nahrung bei kürzlich diagnostizierten Typ 2 Diabetikern (innerhalb der letzten 2 Jahre) fest. Der Mechanismus, über den ein erhöhter Blutglukosespiegel bei Gesunden⁴² und bei Typ 1 Diabetikern^{22, 61} zu einer verzögerten Entleerung fester und flüssiger Nahrungsbestandteile führen kann, scheint hier, wie auch nach einer Studie von Dao et al.¹⁸, für Typ 2 Diabetiker nicht zu gelten.

Diese Erhöhung der Magenentleerungsgeschwindigkeit bei Typ 2 Diabetikern geht oft einher mit einem erhöhten Spiegel an GIP (gastric inhibitory peptide) nach einer flüssigen Glukosemahlzeit oder einer flüssig / festen Mahlzeit, wie Elahi et al.¹⁹ und Service et al.⁷⁰ in ihren Studien feststellten. Allerdings führt eine Erhöhung von GIP innerhalb der physiologischen Konzentrationen nicht zu einer erhöhten Magenmotilität.⁷⁵

Schlussfolgerung

Die Magenentleerung ist bei Typ 1 Diabetikern mit längerer Diabetesdauer, jedoch ohne klinische Symptome einer Gastroparese, unabhängig von der Güte der Stoffwechseleinstellung häufig verzögert. Eine diskrete Verzögerung der Magenentleerung ist bereits bei neu diagnostizierten Typ 1 Diabetikern feststellbar. Da jedoch kein Unterschied zwischen Patienten mit labiler und stabiler Blutzuckereinstellung bestand und keine Korrelation zwischen den Parametern für Blutzuckerstabilität und denen der Magenentleerung nachweisbar war, scheint die Blutzuckerlabilität kein Vorhersagekriterium für eine verzögerte Magenentleerung bei gastrointestinal asymptomatischen Typ 1 Diabetikern darzustellen.

6. Zusammenfassung:

Untersuchungen zur Magenentleerung fester Nahrungsmittel mit Hilfe des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bei asymptomatischen Typ 1 Diabetikern mit labilen und stabilen Blutglukosewerten sowie bei Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes

Hintergrund: Es wird allgemein angenommen, dass eine symptomatische diabetische Gastroparese verantwortlich für eine instabile Blutzuckerregulation bei Typ 1 Diabetikern ist. Es ist jedoch nicht geklärt, ob eine verlangsamte Magenentleerung bei Typ 1 Diabetikern ohne gastrointestinale Symptome für eine anders nicht erklärbare Stoffwechsellabilität verantwortlich sein kann. Außerdem wurde bislang nicht untersucht, inwieweit eine Störung der Magenentleerung bereits bei Manifestation eines Typ 1 Diabetes vorliegt. Der hier verwendete ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde kürzlich als nicht-invasive Methode zur Diagnostik von Magenentleerungsstörungen bei diabetischer Gastroparese validiert.

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, unter Verwendung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests festzustellen, ob 1) Unterschiede hinsichtlich der Magenentleerung zwischen Typ 1 Diabetikern mit stabiler bzw. labiler Stoffwechsellage bestehen, und ob sich 2) mit Hilfe des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes Magenentleerungsstörungen nachweisen lassen.

Patienten: In diese Studie wurden nach ausführlicher Aufklärung 64 neu diagnostizierte Typ 1 Diabetiker [Alter $29,42 \pm 9,51$ Jahre], 84 Patienten mit längerfristig bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 ohne gastrointestinale Symptome und 63 gesunde Kontrollpersonen [Alter $44,95 \pm 21,99$ Jahre] aufgenommen. Zum Vergleich mit den neu diagnostizierten Typ 1 Diabetikern wurde die Kontrollgruppe an das Durchschnittsalter der frischmanifesten Diabetiker angepasst [Alter $32 \pm 9,91$ Jahre]. Die 84 Typ 1 Diabetiker wurden anhand des Medians des mean deviation factor of blood glucose ($\text{MDFBG} = \lg^{-1} \left(\frac{1}{n} \sum |\lg \text{BG}_i - 1/n \sum \lg \text{BG}_i| \right)$) in je eine Gruppe mit stabiler [Alter $39,4 \pm 15,7$ Jahre, Diabetesdauer: $15,5 \pm 12,5$ Jahre, HbA_{1c} : $9,8 \pm 2,0\%$] und eine Gruppe mit labiler Blutzuckereinstellung [Alter $41,55 \pm 18,17$ Jahre, Diabetesdauer: $18,6 \pm 14,2$ Jahre, HbA_{1c} : $9,1 \pm 2,1\%$] eingeteilt. Zum Vergleich wurde die Einteilung auch nach dem Median des

M-Value nach Schlichtkrull et al. und nach dem Blood Glucose Index nach Kovatchev et al. durchgeführt. Die Diabetiker waren alle entweder stationäre oder ambulante Patienten des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes.

Methoden: Während des Testes wurden die Atemproben mit $^{13}\text{CO}_2$ in Abständen von 10-15 Minuten gesammelt und mit Hilfe der Infrarotspektroskopie analysiert. Nach Ghoo et al. und Siegel et al. wurden die zwei dem Atemtest zugrundeliegenden Hauptparameter der Magenentleerung berechnet: Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Lag-Phase (t_{lag}), außerdem 2 Parameter nach Schommartz et al., t_{asc} und t_{lat} .

Ergebnisse: Im Vergleich zu den Kontrollen waren sowohl in der stabilen als auch in der labilen Typ 1 Diabetikergruppe die $t_{1/2}$ und t_{lag} der Magenentleerung signifikant verlängert. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der stabilen und der labilen Gruppe. Ähnliche Ergebnisse fanden sich für t_{lat} und t_{asc} . Die Ergebnisse bei Einteilung anhand des M-Values waren ähnlich wie diejenigen bei Einteilung anhand des MDFBG und des BGI.

Diese Ergebnisse wurden durch einen Vergleich der Area Under the Curve bestätigt.

Alle verwendeten Parameter für die Blutzuckereinstellung, der M-Value, der MDFBG und der BGI, korrelieren nicht signifikant mit den Parametern der Magenentleerung.

Der Vergleich der neu diagnostizierten Typ 1 Diabetiker mit den gesunden Kontrollen ergab eine diskrete Verlängerung der Magenentleerungszeit der Typ 1 Diabetiker, die jedoch nur beim Vergleich der Exhalationskurven (AUC) zu erkennen war, nicht aber beim Vergleich der Mittelwerte der Halbwertszeit oder der Lag-Phase der Magenentleerung.

Schlussfolgerung: Die Magenentleerung ist bei Typ 1 Diabetikern mit längerer Diabetesdauer, jedoch ohne klinische Symptome einer Gastroparese, unabhängig von der Güte der Stoffwechseleinstellung häufig verzögert. Eine diskrete Verzögerung der Magenentleerung ist bereits bei neu diagnostizierten Typ 1 Diabetikern feststellbar. Da jedoch kein Unterschied zwischen Patienten mit labiler und stabiler Blutzuckereinstellung bestand und keine Korrelation zwischen den Parametern für Blutzuckerstabilität und denen der

Magenentleerung nachweisbar war, scheint die Blutzuckerlabilität kein Vorhersagekriterium für eine verzögerte Magenentleerung bei gastrointestinal asymptomatischen Typ 1 Diabetikern darzustellen.

7. Literaturverzeichnis:

1. Abell TL, Cardoso S, Schwartzbaum J, Familoni B, Wilson R, Massie D: Diabetic gastroparesis is associated with an abnormality in sympathetic innervation. *Eur J Gastroenterol Hepat* 1994; 6: 241-247
2. Abrahamsson H: Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Int Med* 1995; 237: 403-409
3. Berger RC, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ: An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986; 33: 900-904
4. Braden B, Adams S, Duan L P, Orth K-H, Maul F D, Lembcke B, Hör G, Caspary W F: Noninvasive ^{13}C -Acetate breath test for measuring gastric emptying: validation by simultaneous $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -functional-scintigraphy and $^{13}\text{CO}_2$ -breath test in double tracer technique. *Supplement to Gastroenterology* April 1993; 104: A481
5. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hör G, Caspary W F: The (^{13}C)Acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterol* 1995; 108: 1048-1055
6. Brophy CM, Moore JG, Christian PE, Egger MJ, Taylor AT: Variability of gastric emptying measurements in man employing standardized radiolabeled meals. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 799-806
7. Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL, Pauwels S, deRoy L, Ketelslegers JM, Lambert AE: Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1987; 10: 448-452
8. Campell IW, Heading RC, Tothill P, Buist TAS, Ewing DJ, Clarke BF: Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut* 1977; 18: 462-467

9. Cavallo-Perin P, Aimo G, Mazzillo A, Riccardini F, Pagano G: Gastric emptying of liquids and solids evaluated by acetaminophen test in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Euro Rev Med Pharmacol Sci* 1991; 13: 205-209
10. Chen J, McCallum RW: Gastric slow wave abnormalities in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 477-482
11. Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Sreekumaran Nair K: Reproducibility and simplification of ¹³C-Octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *AJG* 1998; 93 (1): 92-98
12. Clements JA, Heading RC, Nimmo WS, Prescott LF: Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man. *Clin pharmacol Ther* 1978; 24: 420-431
13. Clouse RE, Lustman PJ: Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: Lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 868-872
14. Collons PJ, Horowitz M, Cook DJ, Harding PE: Gastric emptying in normal subjects – a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut* 1983; 24: 1117-1125
15. Corinaldesi R, Stanghellini V, Paparo GF, Patternico A, Rusticali AG, Barbara L: Gastric acid secretion and gastric emptying of liquids in 99 male duodenal ulcer patients. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 251-256
16. Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, Clarke WL: Frequency of severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1994; 79: 1659-1662
17. Craig H: Isotope standards for carbon and oxygen and correction factors for mass spectrometric analysis of carbon dioxide. *Geochim Cosmochim Acta* 1957; 12: 133-149

18. Dao T, Chee B, Bouvard G, Justum AM, Verwaerde JC, Valla A: Lack of modulation of gastric emptying by acute hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1990; 98: A342
19. Elahi D, Anderson DK, Müller DG, Tobin JD, Brown JC, Andres R: The enteric enhancement of glucose-stimulated insulin release. The role of GIP in aging, obesity and noninsulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 33: 950-957
20. Eliasson B, Björnsson E, Urbanavicius V, Andersson H, Fowelin J, Attvall S, Abrahamsson H, Smith U: Hyperinsulinaemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption. *Diabetologia* 1995; 38: 79-85
21. Falchuk KP, Conlin D: The intestinal and liver complications of diabetes mellitus. *Adv Int Med* 1993; 38: 269-285
22. Fraser RJ, Horowitz M, Maddox AF, Harding PE, Chatterton BE, Deut J: Hyperglycaemia slows gastric emptying in Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 675-680
23. Ghoo SY, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104: 1640-1647
24. Griffith GH, Owen GM, Kirkman S, Shields R: Measurement of rate of gastric emptying using chromium-51. *Lancet* 1966; 1: 1244-1245
25. Groop LC, Luzi L, DeFronzo RA, Melander A: Hyperglycaemia and absorption of sulphonylurea drugs. *Lancet* 1989; 2: 129-130
26. Gundersen HJG, Neubauer B: A long-term diabetic autonomic nervous abnormality. *Diabetologia* 1977; 13: 137-140

27. Hausken T, Odegaard S, Berstad A: Antroduodenal motility studied by real-time ultrasonography. Effects of enprostil. *Gastroenterology* 1991; 100: 59-63
28. Haycock G, Schwartz G, Wisotsky D: Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr* 1978; 93: 62-66
29. Heading RC, Tothill P, McLoughlin GP, Shearman DJ: Gastric emptying rate measurement in man. A double isotope scanning technique for simultaneous study of liquid and solid components of a meal. *Gastroenterology* 1976; 71: 45-50
30. Hongo M, Okuno Y: Diabetic gastropathy in patients with autonomic neuropathy. *Diab Med* 1993; 10 (Suppl 2): 79S-81S
31. Horowitz M, Fraser R: Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37: 543-551
32. Kassander P: Asymptomatic gastric retention in diabetics: gastroparesis diabetorum. *Ann Int Med* 1958; 48: 797-812
33. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okumo Y, Sekiya K, Morii H: Effects of cisapride on gastric emptying of ingesible solid and plasma motilin concentrations in diabetic autonomic neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 933-938
34. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Shimada H, Inaba M, Konishi T, Morii H: Antroduodenal motility and transpyloric fluid movement in patients with diabetes studied using duplex sonography. *Gastroenterology* 1994; 107: 403-409
35. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J: Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 29-35

36. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Clarke W: Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabetes Care* 1997; 20: 1655-1658
37. Kovatchev BP, Cox JD, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W: Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1870-1875
38. Lartigue S, Bizais Y, Bruley des Varannes S, Murat A, Pouliquen B, Galmiche JP: Inter- and Intrasubject variability of solid and liquid gastric emptying parameters : a scintigraphic study in healthy subjects and diabetic patients. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 109-115
39. Levin AB: A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1966; 18: 90-99
40. Lübke HJ, Frieling T: Störungen der gastrointestinalen Motilität bei Diabetes mellitus. *Verdauungskrankheiten* 1993; 2: 51-57
41. Lyrenas EB, Olsson EHK, Arvidsson UC, Örn ZJ, Spjuth JH: Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20 (3): 413-418
42. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH: The effects of acute hyperglycaemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976; 70: 190-196
43. Maes BD, Ghoos YF, Geypens JB, Mys G, Hiele IM, Rutgeerts PJ, Vantrappen G: Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids und solids. *The Journal of Nuclear Medicine* 1994; 35 (5): 824-831
44. Maes BD, Ghoos YF, Rutgeerts PJ, Hiele MI, Geypens B, Vantrappen G: [¹⁴C] octanoic acid breath test to measure gastric emptying rate of solids. *Digestive Diseases and Sciences* 1994; 39 (12): 104S-106S

45. Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ, Rutgeerts PJ, Ghoo YF, Vantrappen G: Pharmacological modulation of gastric emptying rate of solids as measured by the carbon labelled octanoic acid breath test: influence of erythromycin and propantheline. *Gut* 1994; 35: 333-337
46. Matthews JNS, Altman DG, Campbell MJ, Royston P: Analysis of serial measurements in medical research. *Br Med J* 1990; 300: 230-235
47. Mecklenbeck W, Rathmann W, Vosberg M: Gastric emptying in diabetic neuropathy: Two different forms of disturbed kinetics. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: FP-3H3-1
48. Morguet A, Springer HJ: Microcomputer-based measurement of beat-to-beat intervals and analysis of heart rate variability. *Med Progr Technol* 1981; 8: 77-82
49. Mudambo KSMT, Leese GP, Rennie MJ: Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the ^{13}C acetate breath test method. *Eur. J Appl Physiol* 1997; 75: 109-114
50. Nusynowitz ML, Benedetto AR: The lag phase of gastric emptying: clinical, mathematical and in vitro studies. *J Nucl Med* 1994; 35: 1023-1027
51. Petring OU, Flachs H: Inter- and intrasubject variability of gastric emptying in healthy volunteers measured by scintigraphy and paracetamol absorption. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 703-708
52. Pfaffenbach B, Schaffstein J, Adamek RJ, Lee YH, Wegener M: ^{13}C -Acetat Atemtest zur nicht-invasiven Beurteilung der Magenentleerung einer flüssig-festen Testmahlzeit bei Diabetikern. *Dtsch. med. Wschr.* 1996; 121: 713-718
53. Pfaffenbach B, Wegener M, Adamek RJ: Nicht-invasiver ^{13}C -Oktansäureatemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit - Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 141-145

54. Phillips WT, Schwartz JG, McMahan CA: Rapid gastric emptying of an oral glucose solution in Type 2 diabetic patients. *J Nucl Med* 1992; 33: 1496-1500
55. Rathmann W, Enck P, Frieling T, Gries FA: Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1991; 14: 1086-1089
56. Rathmann W, Enck P, Ziegler D: Gastrointestinale Funktionsstörungen bei autonomer Neuropathie. *Nervenheilkunde* 1996; 15: 414-419
57. Rathmann W, Gries FA: Sonographische Motilitätsmessung im antroduodenalen Bereich. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 57-60
58. Rathmann W, Ziegler D: Aktuelle Aspekte zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie der diabetischen Gastroparese. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994; 3: 417-421
59. Rathmann W, Ziegler D, Gries FA: Autonome diabetische Neuropathie des Gastrointestinaltraktes. *Dtsch med Wschr* 1993; 118: 726
60. Rothstein RD, Alavi A: The evaluation of the patient with gastroparesis secondary to insulin dependent diabetes mellitus. *J Nucl Med* 1992; 33: 1707-1709
61. Samson M, Akkermans LMA, Jebbink RJA, van Isselt H, van Berge Henegouwen GP, Smout M: Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type 1 diabetes mellitus. *Git* 1997; 40: 641-646
62. Schade DS, Drumm DA, Duckworth WC, Eaton RP: The etiology of incapacitating, brittle diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 12-20
63. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M: The M-Value, an index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Medica Scandinavica* 1965; 177: 1

64. Schommartz B, Ziegler D, Schadewaldt P: On the evaluation of parameters in (¹³C)octanoic acid gastric emptying breath tests: gastric emptying breath test parameters. Unveröffentlichtes Manuskript.
65. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Berne C: Hypoglycemia increases the gastric emptying rate in healthy subjects. *Diabetes Care* 1995; 18: 674-676
66. Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Lindkvist B, Beckman KW: Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1993; 10: 660-663
67. Schwartz JG, McMahan CA, Gary MG, Phillips WT, Guan D: Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 468-471
68. Schwizer W, Maecke H, Fried M: Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans. *Gastroenterology* 1992; 103: 369-376
69. Selam JL: Comment quantifier l'instabilité glycémique? *Diabetes & Metabolism* 2000; 26: 148-151
70. Service FJ, Rizza RA, Westland RE, Hall LD, Gerich JE, Go VLW: Gastric inhibitory polypeptide in obesity and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1133-1140
71. Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, Charkes ND, Maurer AH, Krevsky B, Knight LC, Fisher RS, Malmud LS: Biphasic nature of gastric emptying. *GUT* 1988; 29: 85-89
72. Smith SE, Smith SA: Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. *Clin Sci* 1981; 61: 379-383
73. Sundvist G, Almer LO, Lilja: Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 1: 924-925

74. Sutton JA, Thompso S, Sobnack R: Measurement of gastric emptying rates by radioactive isotope scanning and epigastric impedance. *Lancet* 1985; 1: 895-900
75. Thor P, Laskiewicz J, Konturek JW, Konturek SJ, Creutzfeldt W: Role of GIP and insulin in glucose-induced changes in intestinal motility patterns. *AM J Physiol* 1987; 252: G8-G12
76. Wedemann B, Schaffstein J, Wegener M, Schmidt G, Coenen C, Ricken D: Sonographische Erfassung der Magenentleerung. Reliabilität und Validität der Antrumflächenmethode für Flüssigkeiten. *Z Gastroenterol* 1990; 28: 448-452
77. Weinberg CR, Pfeifer MA: An improved method for measuring heart-rate variability: assessment of cardiac autonomic function. *Biometrics* 1984; 40: 855-861
78. Woodyatt, RT: Diabetes mellitus. In *A Textbook of Medicine*, 3d edit. Cecil, RL, Ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1934: 628
79. Wright RA, Clemente R, Wathen R: Diabetic gastroparesis: an abnormality of gastric emptying of solids. *Am J Med Sci* 1985; 289: 240-242
80. Yoshida MM, Schuffler MD, Sumi SM: There are no morphologic abnormalities of the gastric wall abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. *Gasroenterology* 1988; 94: 907-914
81. Yung BCK, Sostre S: Lag phase in solid gastric emptying: comparison of quantification by physiological and mathematical definitions. *J Nucl Med* 1993; 34: 1701-1705
82. Zeuzem S, Caspary WF: Diagnostik der autonomen diabetischen Neuropathie des Gastrointestinaltrakts. *Dtsch. med. Wschr.* 1992; 117: 1285-1289
83. Ziegler D: Quantitative Methoden zur Erfassung peripherer, autonomer und zentraler Nervenfunktionen: Normbereiche und Reproduzierbarkeit. *Diabetische Neuropathie*, Urban & Schwarzenberg 1993; 2: 16-38

84. Ziegler D: Charakterisierung des Funktionszustandes des peripheren, autonomen und zentralen Nervensystems zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ 1 Diabetes. Diabetische Neuropathie, Urban & Schwarzenberg, 1993; 4: 86-101

85. Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries FA: Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. Diabet Med 1992; 9: 806-814

86. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA: Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. Diabet Med 1992; 9: 166-175

87. Ziegler D, Pilot R, Pour Mirza A, Karallus M, Feng B, Schommartz B, Schadewaldt P: ¹³C-Octanoic acid breath test to assess diabetic gastroparesis: patterns of gastric emptying in newly diagnosed and long-term Type 1 and Type 2 diabetic patients. Clin Autonomic Res 1997; 7: 246

88. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Pilot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brösicke H, Gries FA: ¹³C-Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. Diabetologia 1996; 39: 823-830

8. Lebenslauf:

Name	Matthias Karallus
Geburtsdatum	05.03.1968
Geburtsort	Essen
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch
 Schulbildung	
1974-1978	Friedrich-von-Bodenschwingh-Schule in Düsseldorf-Oberkassel
1978-1987	Städtisches Cecilien-Gymnasium in Düsseldorf-Oberkassel
Mai 1987	Abitur in Düsseldorf
 1987-1995	 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
13.09.1989	Physikum
30.08.1990	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.04.1994	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
26.04.1995	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 01.06. -30.08.1995	 AiP Augenarztpraxis Dr. Palme in Düsseldorf
01.09.-31.12.1995	AiP Augenabteilung des städtischen Klinikums Erfurt
01.01.1996-09.04.1996	AiP Diabetes-Forschungsinstitut in Düsseldorf
Seit 15.04.1996	Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
22.07.96-31.08.96 und 03.03.-31.03.1997	AiP Praxis für Mund-Kiefer-und Gesichtschirurgie Dr. Dr. Hagen in Düsseldorf
1.10.1996 - 24.2.1997	AiP halbtags im anatomischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

01.09.1998-31.03.1999	Studium der Zahnheilkunde an der Katholieke Universiteit Nijmegen / Niederlande
07.11.2000	Staatsexamen Zahnmedizin
08.11.2000	Approbation als Zahnarzt
14.11.2000	zahnmedizinische Promotion
1.2.2001 – 31.7.2001	Assistenzarzt für Mund-Kiefer-und Gesichtschirurgie St. Johannes-Stift, Duisburg-Homberg
27.07.2001	Approbation als Arzt
Seit 1.9.2001	Assistenzarzt für Mund-Kiefer-und Gesichtschirurgie Städt. Kliniken Dortmund

Abstract

Untersuchungen zur Magenentleerung fester Nahrungsmittel mit Hilfe des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bei asymptomatischen Typ 1 Diabetikern mit labilen und stabilen Blutglukosewerten sowie bei Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes

Hintergrund: Es wird allgemein angenommen, dass eine symptomatische diabetische Gastroparese verantwortlich für eine instabile Blutzuckerregulation bei Typ 1 Diabetikern ist. Es ist jedoch nicht geklärt, ob eine verlangsamte Magenentleerung bei Typ 1 Diabetikern ohne gastrointestinale Symptome für eine anders nicht erklärbare Stoffwechsellabilität verantwortlich sein kann. Außerdem wurde bislang nicht untersucht, inwieweit eine Störung der Magenentleerung bereits bei Manifestation eines Typ 1 Diabetes vorliegt. Der hier verwendete ^{13}C -Oktansäure-Atemtest wurde kürzlich als nicht-invasive Methode zur Diagnostik von Magenentleerungsstörungen bei diabetischer Gastroparese validiert.

Fragestellung: Ziel dieser Studie war es, unter Verwendung des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests festzustellen, ob 1) Unterschiede hinsichtlich der Magenentleerung zwischen Typ 1 Diabetikern mit stabiler bzw. labiler Stoffwechsellage bestehen, und ob sich 2) mit Hilfe des ^{13}C -Oktansäure-Atemtests bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Typ 1 Diabetes Magenentleerungsstörungen nachweisen lassen.

Patienten: In diese Studie wurden nach ausführlicher Aufklärung 64 neu diagnostizierte Typ 1 Diabetiker [Alter $29,42 \pm 9,51$ Jahre], 84 Patienten mit längerfristig bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 ohne gastrointestinale Symptome und 63 gesunde Kontrollpersonen [Alter $44,95 \pm 21,99$ Jahre] aufgenommen. Zum Vergleich mit den neu diagnostizierten Typ 1 Diabetikern wurde die Kontrollgruppe an das Durchschnittsalter der frischmanifesten Diabetiker angepasst [Alter $32 \pm 9,91$ Jahre]. Die 84 Typ 1 Diabetiker wurden anhand des Medians des mean deviation factor of blood glucose ($\text{MDFBG} = \lg^{-1}(1/n \sum |\lg \text{BG}_i - 1/n \sum \lg \text{BG}_i|)$) in je eine Gruppe mit stabiler [Alter $39,4 \pm 15,7$ Jahre, Diabetesdauer: $15,5 \pm 12,5$ Jahre, HbA_{1c} : $9,8 \pm 2,0\%$] und eine Gruppe mit labiler Blutzuckereinstellung [Alter $41,55 \pm 18,17$ Jahre, Diabetesdauer: $18,6 \pm 14,2$ Jahre, HbA_{1c} : $9,1 \pm 2,1\%$] eingeteilt. Zum Vergleich wurde die Einteilung auch nach dem Median des M-Value nach Schlichtkrull et al. und nach dem Blood Glucose Index nach Kovatchev et al. durchgeführt. Die Diabetiker waren alle entweder stationäre oder ambulante Patienten des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes.

Methoden: Während des Testes wurden die Atemproben mit $^{13}\text{CO}_2$ in Abständen von 10-15 Minuten gesammelt und mit Hilfe der Infrarotspektroskopie analysiert. Nach Ghoos et al. und Siegel et al. wurden die zwei dem Atemtest zugrundeliegenden Hauptparameter der Magenentleerung berechnet: Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Lag-Phase (t_{lag}), außerdem 2 Parameter nach Schommartz et al., t_{asc} und t_{lat} .

Ergebnisse: Im Vergleich zu den Kontrollen waren sowohl in der stabilen als auch in der labilen Typ 1 Diabetikergruppe die $t_{1/2}$ und t_{lag} der Magenentleerung signifikant verlängert. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der stabilen und der labilen Gruppe. Ähnliche Ergebnisse fanden sich für t_{lat} und t_{asc} . Die Ergebnisse bei Einteilung anhand des M-Values waren ähnlich wie diejenigen bei Einteilung anhand des MDFBG und des BGI.

Diese Ergebnisse wurden durch einen Vergleich der Area Under the Curve bestätigt.

Alle verwendeten Parameter für die Blutzuckereinstellung, der M-Value, der MDFBG und der BGI, korrelieren nicht signifikant mit den Parametern der Magenentleerung.

Der Vergleich der neu diagnostizierten Typ 1 Diabetiker mit den gesunden Kontrollen ergab eine diskrete Verlängerung der Magenentleerungszeit der Typ 1 Diabetiker, die jedoch nur beim Vergleich der Exhalationskurven (AUC) zu erkennen war, nicht aber beim Vergleich der Mittelwerte der Halbwertszeit oder der Lag-Phase der Magenentleerung.

Schlussfolgerung: Die Magenentleerung ist bei Typ 1 Diabetikern mit längerer Diabetesdauer, jedoch ohne klinische Symptome einer Gastroparese, unabhängig von der Güte der Stoffwechseleinstellung häufig verzögert. Eine diskrete Verzögerung der Magenentleerung ist bereits bei neu diagnostizierten Typ 1 Diabetikern feststellbar. Da jedoch kein Unterschied zwischen Patienten mit labiler und stabiler Blutzuckereinstellung bestand und keine Korrelation zwischen den Parametern für Blutzuckerstabilität und denen der Magenentleerung nachweisbar war, scheint die Blutzuckerlabilität kein Vorhersagekriterium für eine verzögerte Magenentleerung bei gastrointestinal asymptomatischen Typ 1 Diabetikern darzustellen.