

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation der Genauigkeit und potenzieller Störfaktoren einer
subkutanen kontinuierlichen Glukosemessmethode (CGM)
bei Intensivpatienten – eine prospektive klinische Studie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Lilian Jo Engelhardt
aus Filderstadt

Datum der Promotion: 13.12.2019

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden 2016 in geteilter Erstautorenschaft zwischen Herrn Dr.med. Tobias Wollersheim und Frau Lilian Jo Engelhardt in der *peer-reviewed* Fachzeitschrift *Annals of Intensive Care* publiziert. Das Journal gehörte 2016 zu den besten zehn Fachzeitschriften (Platz 9 von 33) in der Kategorie *Critical Care Medicine*. Der *Impact Factor 2016* lag bei 3,656. Entsprechend der Erstautorenschaft war die Autorin Lilian Jo Engelhardt von der Entstehung der Idee, bis zur Veröffentlichung der Studie an allen Schritten maßgeblich beteiligt. Grafiken und Tabellen der Publikation wurden teilweise für diese Dissertation übernommen. Diese sind im Text in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Eine ausführliche Anteilserklärung liegt der Dissertation bei. Vorläufige Ergebnisse der Genauigkeitsevaluation wurden auf dem Kongress der *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2015* in Form eines *Abstracts* präsentiert.

Wollersheim, T., Engelhardt, L. J., Pachulla, J., Moergeli, R., Koch, S., Spies, C., Hiesmayr, M. & Weber-Carstens, S. Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).

† **geteilte Erstautorenschaft**

Abstract

Engelhardt L., Wollersheim T, Pachulla J, Mörgeli R, Balzer F, Mai K, et al. ACCURACY OF A SUBCUTANEOUS CONTINUOUS GLUCOSE MANAGEMENT SYSTEM IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *Intensive Care Med Exp*. 2015 Oct 1;3(Suppl 1):A291.

Berlin, den 28.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis.....	8
Abstract.....	9
1 Einleitung	13
1.1 Stressinduzierte Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten.....	13
1.1.1 Physiologie der Blutzuckerregulation	13
1.1.2 Veränderungen der Glukosehomöostase bei Intensivpatienten – endokrine Reaktionen und eine reduzierte Insulinsensitivität	14
1.1.3 Pathophysiologische und klinische Konsequenzen.....	15
1.2 Glukosekontrolle – aktuelle Standards in der Intensivmedizin	16
1.2.1 Definition von Hyperglykämie und Hypoglykämie.....	16
1.2.2 Intravenöse Insulintherapie und leitlinienentsprechende Glukosezielbereiche.....	17
1.2.3 Glukoseüberwachung	17
1.3 Kontinuierliche Glukosemessmethoden	18
1.3.1 Übersicht über Techniken zur CGM	18
1.3.2 Expertenempfehlungen für die Evaluation der Genauigkeit CGM-Geräte bei kritisch kranken Patienten.....	20
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	20
2 Methode.....	22
2.1 Medtronic Sentrino®CGM-System	22
2.1.1 Aufbau	22
2.1.2 Interstitielle Glukosebestimmung durch die Glukoseoxidase	23
2.2 Studiensetting.....	24
2.2.1 Glukosekontrolle und lokales Insulinprotokoll	24
2.3 Studienprotokoll und Studienprozedere.....	25
2.3.1 Einschlusskriterien, Einwilligungserklärung und Ethikvotum.....	25
2.3.2 Insertion und Kalibration.....	26
2.3.3 Vorgehen bei frühzeitiger Beendigung der Sensorlaufzeit	26
2.4 Datenzusammenstellung und statistische Analyse.....	27
2.5 Punktgenauigkeit.....	29

2.5.1	Mittlere absolute relative Differenz (MARD) und Anteil kontinuierlicher Werte mit einer Abweichung von $\leq 12,5\%$ von der Referenzglukose	29
2.5.2	Bland-Altman-Diagramm.....	29
2.6	Punktgenauigkeit unter Berücksichtigung klinischer Risikobereiche	29
2.6.1	Clarke-Error-Grid.....	30
2.6.2	Surveillance-Error-Grid.....	30
2.7	Potenzielle Störfaktoren.....	30
2.7.1	Zeitdifferenz 1–30 min.....	30
2.7.2	Blutglukosevariabilität	31
2.7.3	Blutglukosebereiche (< 80 mg/dl, 80 – 179 mg/dl, ≥ 180 mg/dl).....	31
2.7.4	Weitere klinische Parameter.....	31
2.8	Potenzielle Vorteile der CGM bei der Glukosedarstellung und	32
	Blutzuckereinstellung.....	32
2.8.1	Abbildung von Blutglukosecharakteristika durch eine akkurate CGM	32
	(MARD $< 14\%$)	32
2.8.2	Einstellung der Blutglukose während der CGM und der intermittierenden Messung	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientencharakteristik.....	34
3.2	Mittlere Glukosespiegel, Glukosevariabilität und Vorkommen von Hyper- und Hypoglykämien	35
3.3	Analyse der Punktgenauigkeit	36
3.3.1	MARD und Anteil kontinuierlicher Werte mit einer Abweichung von $\leq 12,5\%$ von der Referenzglukose	36
3.3.2	Korrelation zwischen der Referenzglukose und der interstitiellen Sensorglukose	36
3.3.3	Bland-Altman-Diagramm.....	36
3.4	Punktgenauigkeit unter Berücksichtigung klinischer Risikobereiche	38
3.4.1	Clarke-Error-Grid.....	38
3.4.2	Surveillance-Error-Grid.....	39
3.4.3	Identifizierung von Hypo- und Hyperglykämien	40
3.5	Störfaktoren der Genauigkeit.....	41
3.5.1	Zeitdifferenz 1–30 min.....	41
3.5.2	Blutglukosevariabilität	42
3.5.3	Blutglukosebereiche (< 80 mg/dl, 80 – 179 mg/dl, ≥ 180 mg/dl).....	43
3.5.4	Weitere klinische Parameter.....	44
3.6	Potenzielle Vorteile bei der Glukosedarstellung und.....	46
	Blutzuckereinstellung durch die CGM.....	46

3.6.1	Abbildung von Blutglukosecharakteristika durch eine akkurate CGM (MARD<14%)...46	46
3.6.2	Blutglukoseeinstellung während der CGM im Vergleich zur intermittierenden Messung 3d vorher und nachher – eine retrospektive intraindividuelle Subanalyse	47
4	Diskussion	48
4.1	Punktgenauigkeit.....	49
4.2	Klinische Parameter als Störfaktoren der Genauigkeit.....	51
4.3	Potenzielle Vorteile bei der Glukosedarstellung und Blutzucker- einstellung durch CGM	54
4.4	Limitationen der Studie.....	55
4.4.1	Limitationen der Analyse der Genauigkeit	55
4.4.2	Limitationen der Analyse der Störfaktoren.....	56
4.4.3	Limitationen der Analyse der potenziellen Vorteile der CGM	57
4.5	Handlungsempfehlungen und Verbesserungsvorschläge	57
4.6	Patientensicherheit bei der Verwendung von <i>Medtronic Sentrino</i> ®CGM	58
4.7	Schlussfolgerung.....	59
	Literaturverzeichnis.....	61
	Eidesstattliche Versicherung	72
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation:	73
	CURRICULUM VITAE	74
	Publikationsliste	75
	Danksagung.....	76

Abkürzungsverzeichnis

AKI	<i>Acute kidney injury</i>
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
β-Zellen	Beta-Zellen des Pankreas
BGA	Blutgasanalyse
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CE	<i>Communautés Européenne</i>
CGM	<i>Continuous Glucose Monitoring</i>
CIM	<i>Critical Illness Myopathy</i>
CIP	<i>Critical Illness Polyneuropathy</i>
e ⁻	Elektronen
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECLA	Extrakorporale Lungenassistentz
GOD	Glukoseoxidase
GLUT	Glukose-Transporter
H ⁺	Wasserstoff
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
KI	Konfidenzintervall, Vertrauensbereich
MARD	<i>Mean Absolute Relative Difference</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NICE-SUGAR	<i>Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation</i>
O ₂	Sauerstoff
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
r ²	Bestimmtheitsmaß
SD	<i>Standard Deviation</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure</i>
SIRS	Systemisches Inflammationssyndrom
WISEP-Studie	<i>Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis</i>

Verwendete Einheiten

kg	Kilogramm
g	Gramm
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
l	Liter
dl	Deziliter
ml	Milliliter
mmol	Millimol
d	Tag
h	Stunde
min	Minute
%	Prozent
m ²	Quadratmeter

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathophysiologische Folgen der schweren Hyperglykämie (<i>Gunst & Van den Berghe, 2016</i>) ¹⁸	15
Abb. 2: Verlaufsdarstellung von intermittierend und kontinuierlich gemessenen Glukosespiegeln (Beispiel)	19
Abb. 3: Aufbau des Medtronic Sentrino®CGM-Systems (<i>Kosiborod et al. 2015</i>) ⁵³	22
Abb. 4: Darstellung der Sensorpositionierung im subkutanen Fettgewebe	23
Abb. 5: Aufbau eines enzymatischen Sensors und Glukoseoxidase Reaktion (<i>modifiziert nach Ramirez 2018</i>) ⁵⁷ ...	24
Abb. 6: Übersicht über die Analysekriterien.....	28
Abb. 7: Studienprozedere (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	33
Abb. 8: Bland-Altman-Diagramm (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	37
Abb. 9: Clarke-Error-Grid (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	38
Abb. 10: Surveillance-Error-Grid (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	39
Abb. 11: Analyse einer möglichen Zeitdifferenz (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material)</i>) ³⁸	41
Abb. 12: Assoziation zwischen der MARD und der Blutglukosevariabilität pro Tag (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	42
Abb. 13: Korrelation zwischen MARD pro Patient und Blutglukosevariabilität (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material)</i>) ³⁸	43
Abb. 14: Assoziation zwischen der MARD und den Blutglukosebereichen (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Insulinprotokoll im Studiensetting (2014) (<i>Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	25
Tabelle 2: Patientencharakteristik (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	34
Tabelle 3: Mittlere Glukosespiegel, Glukosevariabilität und Vorkommen von Hyper- und Hypoglykämien (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	35
Tabelle 4: Identifizierung von Hypo- und Hyperglykämien (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material)</i>) ³⁸	40
Tabelle 5: Analyse von klinischen Parametern als MARD-Störfaktoren (t-Test) (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material)</i>) ³⁸	45
Tabelle 6: Analyse von weiteren klinischen Parametern als MARD-Störfaktoren (Spearman-Korrelation) (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material)</i>) ³⁸	45
Tabelle 7: Blutglukosecharakteristika –intermittierende Blutglukosewerte vs. CGM-Werte (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	46
Tabelle 8: Blutglukosecharakteristika 3 Tage vor, während und 3 Tage nach CGM (<i>modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016</i>) ³⁸	47

Abstract

Evaluation der Genauigkeit und potenzieller Störfaktoren einer subkutanen kontinuierlichen Glukosemessmethode (CGM) bei Intensivpatienten – eine prospektive klinische Studie

Lilian Jo Engelhardt

Hintergrund: Stressinduzierte Hyperglykämien, eine erhöhte Glukosevariabilität und Hypoglykämien gehören zu den mortalitätsassoziierten Risikofaktoren kritisch kranker Patienten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Glukosekontrolle zur Steuerung der intravenösen Insulintherapie essentiell. In der Intensivstationsroutine erfolgt diese intermittierend durch arterielle Blutgasanalysen (BGAs). Kontinuierliche Glukosemessungen (CGM) ermöglichen eine Glukosetrendbeobachtung und könnten helfen, Glukoseexkursionen frühzeitig zu erkennen. In Verbindung mit einem angepassten Insulinprotokoll könnten CGM die Glukosekontrolle verbessern. Bisher haben sich CGM-Verfahren jedoch nicht auf der Intensivstation etabliert.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Genauigkeit des interstitiellen *Medtronic Sentrino®CGM*-Systems bei kritisch kranken Patienten. Zudem sollen potenzielle klinische Störfaktoren der Genauigkeit der Messmethode analysiert werden.

Methodik: 20 Patienten (≥ 18 Jahre, Intensivaufenthalt ≥ 72 h, ≥ 12 Referenzglukosewerte) erhielten einen Sensor ins subkutane Fettgewebe des Oberschenkels, der basierend auf der Glukoseoxidase-Reaktion pro Minute einen interstitiellen Glukosewert berechnete. Über eine BGA bestimmte Blutglukosewerte dienten als Referenz. Die Ergebnisse wurden grafisch über ein Bland-Altman-Diagramm und ein *Clarke-Error-Grid* dargestellt. Bestimmt wurde die mittlere absolute relative Abweichung (MARD) und der Anteil an Werten mit einer Abweichung $\leq 12,5\%$ (oder ± 10 mg/dl für Werte < 100 mg/dl) von der Referenz. Zusätzlich wurde eine potenzielle Assoziation von krankheitsbezogenen Parametern mit einer MARD-Verschlechterung analysiert.

Ergebnisse: Das CGM-Gerät generierte 68655 interstitielle Glukosewerte bei 20 Patienten. 19 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Genauigkeitsanalyse. Als Grundlage für die Bewertung der Genauigkeit dienten 532 Glukosewerte aus BGAs. Das Bland-Altman-Diagramm

zeigte eine mittlere Differenz von +0,53 mg/dl und Übereinstimmungsgrenzen von +64,6 mg/dl und -63,5 mg/dl. In der *Clarke-Error-Grid*-Analyse lagen 76,9% der Werte in Zone A, 21,6% in Zone B, 0,2% in Zone C, 0,9% in Zone D und 0,4% in Zone E. Die MARD betrug 15,3% (95%-Konfidenzintervall 13,5–17,0%). 60,3% der Sensorwerte wichen $\leq 12,5\%$ von der Referenzglukose ab. Der *Sequential Organ Failure*-(SOFA)-Score wies eine positive Korrelation mit der MARD auf ($k=0,088$, $p=0,043$, $r^2=0,006$, $n=532$). Eine erhöhte Blutglukosevariabilität ($p=0,005$) sowie hyper- / hypoglykämie Blutglukosebereiche ($p=0,001$) waren mit einer MARD-Verschlechterung assoziiert.

Schlussfolgerung: Die Genauigkeit der subkutanen CGM erwies sich bei dem Patientenkollektiv der gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstation als unzureichend. Aufgrund einer potenziellen Gefährdung der Patientensicherheit kann die Anwendung dieses Gerätes zum Glukosemanagement während der akuten Phase der kritischen Erkrankung nicht empfohlen werden.

Evaluation of the accuracy and potential confounding factors of a subcutaneous continuous glucose monitoring (CGM) system in critically ill patients: a prospective clinical trial

Background: Stress-induced hyperglycemia, elevated glycemic variability and hypoglycemia are mortality associated risk factors in critically ill patients. For these patients close monitoring of blood glucose is essential to guide intravenous insulin therapy and is routinely performed by intermittent arterial blood gas analysis (BGA) in intensive care units (ICU). Continuous glucose monitoring (CGM) allows to observe glucose trends and may help to detect glucose excursions at an early stage. Combined with an adapted insulin protocol, this may improve glycemic control. However, CGM has not yet been able to establish itself in the ICU setting.

Objectives: The objective of this study is to evaluate the accuracy of the interstitial Medtronic Sentrino®CGM-system in critically ill patients. Furthermore, potential confounding factors on the accuracy should be identified.

Methods: 20 patients (≥ 18 years, length of stay in the ICU ≥ 72 h, ≥ 12 reference glucose values) received a sensor into the subcutaneous tissue of their thigh, which calculates one glucose value per minute based on glucose oxidase reaction. Arterial glucose values, determined by BGA served as a reference. The results were presented graphically by Bland-Altman-Plots and Clarke-Error-Grids. Furthermore, the mean absolute relative difference (MARD) and the proportion of values $\leq 12.5\%$ (or ± 10 mg/dl for readings < 100 mg/dl) of the reference were estimated. Finally, the potential association between disease-related parameters and a MARD deterioration was investigated.

Results: The CGM-device displayed 68655 interstitial glucose values in 20 patients. 19 patients met the inclusion criteria for the accuracy analysis. A total of 532 blood glucose values were identified as comparative reference readings for the accuracy analysis. The Bland-Altman-Plot showed a mean bias of $+0.53$ mg/dl and limits of agreement of $+64.6$ mg/dl and -63.5 mg/dl. The distribution in the Clarke-Error-Grid was as follows: zone A 76.9%, zone B 21.6%, zone C 0.2%, zone D 0.9% and zone E 0.4%. MARD was 15.3% (Confidence-interval 13.5–17.0%). 60.3% of sensor readings deviated $\leq 12.5\%$ from the reference. The Sequential Organ Failure (SOFA) score

showed a positive correlation with MARD ($k=0.088$, $p=.043$, $r^2=0.006$, $n=532$). Elevated glycemic variability ($p=.005$), as well as hyper- and hypoglycemic glucose ranges ($p=.001$) were associated with a MARD deterioration.

Conclusion: The accuracy of subcutaneous CGM in the patient collective of the mixed internistic-surgical ICU was low. We do not recommend the use of this device to manage glycemic control in critically ill patients, Because of the potential endangerment of the patient safety the application of the device to manage glycemic control in critically ill patients could not be recommended.

1 Einleitung

1.1 Stressinduzierte Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten

"It's not stress that kills us, it is our reaction to it."

Hans Selye (1907–1982),

Endokrinologe und Stressforscher

Intensivpatienten können infolge ihrer kritischen Erkrankung eine diabetische Stoffwechsellage mit stressinduzierter Hyperglykämie entwickeln.¹ Die metabolischen Veränderungen treten auch ohne vorbestehende Störungen der Glukosehomöostase auf.¹ Früher wurde die hyperglykämie Stoffwechselentgleisung als eine körpereigene Strategie zur Energieversorgung lebenswichtiger Organe und somit als essentiell für das Überleben des kritisch Erkrankten betrachtet. Erhöhte Glukosespiegel bei Intensivpatienten wurden toleriert und als adaptive Mechanismen zur Bereitstellung von Energiereserven für die „*Fight-or-flight*“ Situation gewertet.^{2,3} Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelte der Endokrinologe Hans Selye, ein Vorreiter auf dem Gebiet der Stressforschung, die Theorie des allgemeinen Anpassungssyndroms. Demnach werden während einer akuten Belastung im Rahmen einer Alarmreaktion rasch Energiereserven bereitgestellt. Kurzfristig wird so die Widerstandskraft erhöht, langfristig sind schwerwiegende Konsequenzen bis hin zum Tod möglich.⁴ In Übereinstimmung mit dieser Theorie ist die stressinduzierte Hyperglykämie bei Intensivpatienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.⁵ Durch eine intravenöse Insulintherapie haben betroffene Patienten einen Überlebensvorteil.^{6–9} Aufgrund der erhöhten Sterblichkeit nicht nur bei einer Hyperglykämie⁵, sondern auch bei einer erhöhten Glukosevariabilität¹⁰ und Hypoglykämie¹¹ besteht kein Konsens über die optimalen Glukosezielbereiche und die Steuerung der Insulintherapie bleibt eine anspruchsvolle Aufgabe.

1.1.1 Physiologie der Blutzuckerregulation

Bei Gesunden regt die Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion aus den Beta-(β)-Zellen des Pankreas an. Durch die Aktivierung der Insulinsignalkaskade wird in der Skelettmuskulatur und im Fettgewebe die Translokation des Glukose-Transporters 4 (GLUT-4) in die Zellmembran induziert, wodurch eine Glukoseaufnahme in die Zelle über erleichterte Diffusion ermöglicht wird.

Insulin ist ein anaboles Hormon. Nach Aufnahme in die Zelle wird die Glukose entweder phosphoryliert und als Glykogen gespeichert oder zur Energiegewinnung der Glykolyse zugeführt. Die hepatische Glykogenolyse und die Glukoneogenese werden durch erhöhte Insulinspiegel unterdrückt. Beim Absinken des Blutzuckerspiegels werden gegenregulierende Hormone wie Glukagon, Adrenalin, Kortisol und Wachstumshormon ausgeschüttet.^{2,12,13}

1.1.2 Veränderungen der Glukosehomöostase bei Intensivpatienten – endokrine

Reaktionen und eine reduzierte Insulinsensitivität

Mögliche Stressoren der kritischen Erkrankungsphase sind Gewebetraumata, Hypoxien, Hyperkapnien, Hypotensionen und inflammatorische Mediatoren.¹⁴ Während der akuten Stressreaktion kommt es innerhalb kürzester Zeit zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Freisetzung von Katecholaminen,¹⁴ wodurch die Ausschüttung des Insulinantagonisten Glukagon stimuliert wird.¹ Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen Achse führt zur Freisetzung von Wachstumshormon und adrenokortikotropem Hormon (ACTH) mit konsekutiver Kortisol-Erhöhung.^{1,14} Aus den endokrinen Veränderungen resultiert ein Überschuss an Insulin-antagonisierenden Hormonen,^{2,15} was mit einer unkontrollierten katabolen Stoffwechsellage einhergeht.¹⁴ Durch die Suppression der Insulinsekretion wird die periphere Glukoseaufnahme in Insulin-abhängige Gewebe über den GLUT-4 reduziert. Über die Glykogenolyse und Glukoneogenese wird in der Leber vermehrt Glukose bereitgestellt.¹⁴ Die für eine Sepsis charakteristischen Zytokine Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) tragen zur Lipolyse und Proteolyse bei.¹⁴ Die Metabolite aus der gesteigerten Lipolyse und Proteolyse dienen als Substrate für die Glukoneogenese. Trotz der hyperglykämischen Stoffwechsellage wird die Glukoneogenese nicht unterdrückt.¹

Zusätzlich beeinträchtigt eine reduzierte Insulinsensitivität die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur und in das Fettgewebe.^{1,2} Auch bei erhöhten Plasmainsulinspiegeln wird die Glukose im peripheren Gewebe schlechter metabolisiert.² Parallel kommt es zu Störungen in der Aktivierung des Insulinrezeptors und der Insulinsignalkaskade.¹⁶ Die *Critical Illness Myopathy* (CIM) ist eine schwerwiegende Langzeitfolge der kritischen Erkrankung.¹⁷ Bei betroffenen Patienten kommt es zu einer gestörten Glukoseaufnahme durch eine pathologisch veränderte GLUT-4 Translokation in das Sarkolemm.¹² Eine Insulinresistenz ist ein Risikofaktor für die Genese einer CIM.¹⁷

Durch die beschriebenen Mechanismen wird in der akuten Krankheitsphase die Glukose bevorzugt für Insulin-unabhängige Zellen (Gehirnzellen und Erythrozyten) bereitgestellt, auf Kosten von Muskel- und Fettgewebe.^{3,14} Die Kombination aus einer erhöhten Glukosebereitstellung und peripherer Insulinresistenz begünstigt die hyperglykämische Stoffwechselsituation.

1.1.3 Pathophysiologische und klinische Konsequenzen

Eine anschauliche Übersicht über die pathophysiologischen Effekte der Hyperglykämie zeigen *Gunst und Van den Berghe et al.* (Abbildung 1).¹⁸

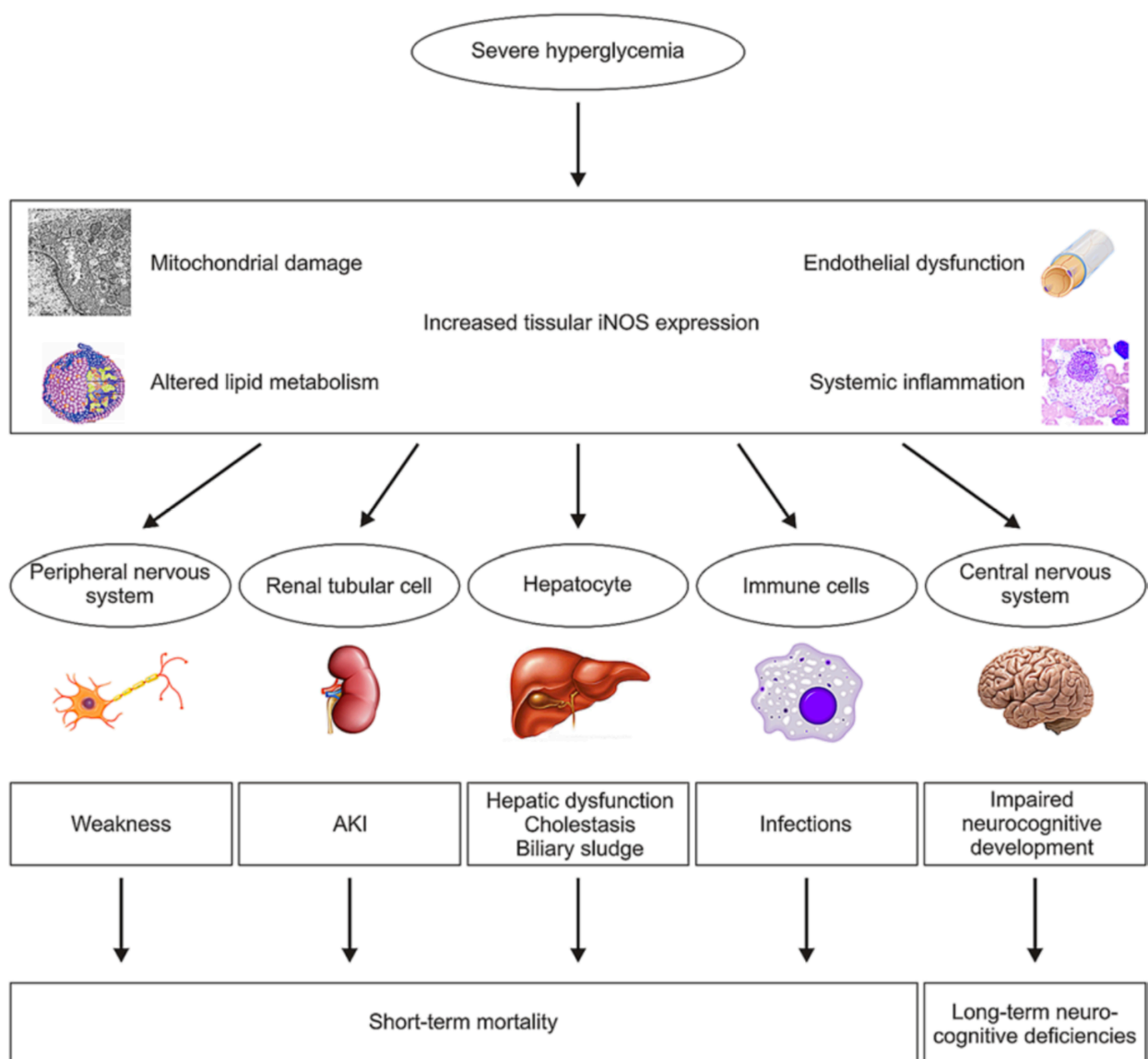


Abb. 1: Pathophysiologische Folgen der schweren Hyperglykämie
*(Gunst & Van den Berghe, 2016)*¹⁸ Abkürzung: AKI = Acute Kidney Injury

Pathophysiologische Folgeschäden der schweren Hyperglykämie sind unter anderem Mitochondrienschädigungen,^{19,20} endotheliale Dysfunktionen,^{21,22} Leukozytendysfunktionen²¹ und ein veränderter Lipidmetabolismus^{23,18}. *Vanhorebeek et al.* zeigten im Tiermodell, dass eine Hyperglykämie während eines prolongierten kritischen Krankheitsverlaufs zu einer Glukoseüberladung in Nierenzellen führt, was sowohl mit einer mitochondrialen Dysfunktion als auch mit einer Nierenschädigung assoziiert ist.¹⁹ Als klinische Konsequenzen der Hyperglykämie resultieren neben der akuten Nierenschädigung^{19,21} ein erhöhtes Risiko für Muskelschwächen^{17,24}, hepatische Dysfunktionen²¹, Infektionen⁶ und langfristige neurokognitive Defizite^{25,18}. Die stressinduzierte Hyperglykämie ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert.^{5-7,10,18} Eine erhöhte Glukosevariabilität geht, unabhängig von den mittleren Glukosewerten, ebenfalls mit einer erhöhten Sterblichkeit einher.^{10,26}

1.2 Glukosekontrolle – aktuelle Standards in der Intensivmedizin

1.2.1 Definition von Hyperglykämie und Hypoglykämie

Die *American Diabetes Association* definiert Nüchternplasmaglukosewerte <100 mg/dl und Glukosewerte 2 h postprandial <140 mg/dl als normal.²⁷ Hinweisend auf einen Diabetes mellitus sind Nüchternglukosespiegel ≥ 126 mg/dl.²⁷ Bei Intensivpatienten gelten je nach Studie Werte >140 mg/dl oder >180 mg/dl als stressinduzierte Hyperglykämie.²⁸ In einer retrospektiven Datenanalyse war der Glukosebereich von 80–99 mg/dl mit der niedrigsten Mortalität assoziiert.⁵ Eine große Observationsstudie mit 66184 Intensivpatienten ergab eine J-förmige Assoziation zwischen dem Blutglukoselevel und dem Mortalitätsrisiko mit der niedrigsten Mortalität im Bereich zwischen 90 und 140 mg/dl.^{29,30} In Abhängigkeit von der Definition des Normalbereichs und vom Patientenkollektiv entwickeln bis zu 68% der Intensivpatienten eine stressinduzierte Hyperglykämie.^{2,31} Blutglukosewerte zwischen 41 und 70 mg/dl werden als moderate Hypoglykämie definiert.³² Hier kommt es zur Aktivierung Insulin-antagonisierender Hormone.³² Eine schwere Hypoglykämie ist erreicht, wenn der Blutglukosespiegel einen Wert von 41 mg/dl unterschreitet.³² Dabei können schwerwiegende Symptome auftreten.³²

Derzeit gibt es variable Definitionen der Hyper- und Hypoglykämie,²⁸ da aktuell bei Intensivpatienten hinsichtlich optimaler Glukosezielbereiche und der Glukoseeinstellung durch Insulin- und Ernährungstherapie kein eindeutiger Konsens besteht (siehe Kapitel 1.2.2).¹⁸

1.2.2 Intravenöse Insulintherapie und leitlinienentsprechende Glukosezielbereiche

Auf Intensivstationen hat sich die intravenöse Insulintherapie etabliert. Über optimale Glukosezielbereiche bestehen seit den großen Insulinstudien aus Leuven^{6,7} und der *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR) Studie⁸ unterschiedliche Ansichten.¹⁸ *Van den Berghe et al.* zeigten 2001 in einer randomisiert-kontrollierten Studie, dass eine intensive Insulintherapie mit einem engen Glukosezielbereich <110 mg/dl die Mortalität und Komorbiditäten im Vergleich zu einem Zielbereich von 180–215 mg/dl reduziert.⁶ Die Glukoseeinstellung auf 80–110 mg/dl führte zu geringeren Infektionsraten und zur Abnahme akuter Nierenschädigungen, Hyperbilirubinämien, Anämien und *Critical Illness Polyneuropathies* (CIP).⁹ Hingegen zeigte die NICE-SUGAR Studie bei ähnlichem Studiendesign eine erhöhte Mortalität in der Patientengruppe mit einem engen Glukosezielbereich 81–108 mg/dl im Vergleich zur Gruppe mit einem moderaten Zielbereich bis 180 mg/dl.⁸ Dies führten die Autoren auf die erhöhte Gefahr für Hypoglykämien unter intensiver Insulintherapie zurück.^{8,11} Auch die in Deutschland durchgeführte, multizentrische *Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis* (VISEP) Studie zeigte ein erhöhtes Hypoglykämierisiko in der Patientengruppe mit einem Glukosezielbereich von 80–110 mg/dl.³³ Sowohl Hyperglykämien⁵ als auch eine erhöhte Glukosevariabilität¹⁰ und Hypoglykämien¹¹ gehen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher, was die Insulintherapie zu einer herausfordernden Aufgabe macht. Durch die Leuven-Studien besteht Einigkeit darüber, dass schwere Hyperglykämien oberhalb der Nierenschwelle von 215 mg/dl vermieden werden sollten.^{2,18} Seit der NICE-SUGAR Studie 2009 distanzieren sich führende Leitlinien aufgrund der Gefahr von Hypoglykämien von der engen Glukoseeinstellung der Leuven-Studie.⁹ Die *American Diabetes Association* hält einen Zielbereich von 140–180 mg/dl für die Mehrheit kritisch kranker Patienten für angemessen.^{9,34} Führende Intensivmediziner empfehlen die Glukosespiegel bei Intensivpatienten bestenfalls unter 150 mg/dl, auf alle Fälle unter 180 mg/dl zu halten.^{9,35} Die aktuelle *Surviving Sepsis Campaign 2016* empfiehlt für septische Patienten eine moderate Glukoseeinstellung durch Insulintherapie mit einem oberen Glukosegrenzbereich von 180 mg/dl.³⁶

1.2.3 Glukoseüberwachung

Die Steuerung der Insulintherapie erfolgt im Intensivstationsalltag anhand von diskontinuierlichen Blutglukosemessungen mittels Blutgasanalyse (BGA). Die Plasmaglukose gilt als Goldstandard für die Glukosebestimmung.²⁸ Entsprechend der aktuellen *Surviving Sepsis Campaign 2016* wird

ein Glukosemonitoring durch arterielle BGAs in einem zeitlichen Intervall von 1–2 h empfohlen bis sich der Blutzuckerspiegel und die Insulininfusionsraten stabilisiert haben.³⁶ Anschließend sollten die Blutglukosewerte alle 4 h kontrolliert werden.³⁶

1.3 Kontinuierliche Glukosemessmethoden

Intermittierende Glukosemessungen bergen die Gefahr, eine Entgleisung des Blutzuckerwertes nicht abzubilden oder erst verzögert zu erkennen (siehe Abbildung 2).²⁸ Die kontinuierliche Messung des Glukosewertes (engl. *Continuous Glucose Monitoring*, CGM) erfolgt in einem Zeitabstand von wenigen Sekunden bis zu 15 min.²⁸ Die Glukosedarstellung in kurzen Zeitintervallen verbessert die Darstellung der Glukosedynamik,²⁸ wodurch Hypo- und Hyperglykämien frühzeitig detektiert werden können. In Kombination mit einem Insulinprotokoll kann möglicherweise das Vorkommen von Hypo-, Hyperglykämien und Glukosevariabilitäten reduziert und das klinische *Outcome* bei Intensivpatienten verbessert werden.²⁸

1.3.1 Übersicht über Techniken zur CGM

Wernerman et al. haben verschiedene CGM-Verfahren zusammengefasst.²⁸ Die Glukosebestimmung erfolgt im Vollblut, im Plasma³⁷ oder in der interstitiellen Flüssigkeit³⁸. Das Verfahren mit der höchsten Invasivität ist die intravasale Glukosebestimmung über einen zentralen³⁹, einen peripher venösen⁴⁰ oder einen arteriellen Katheter⁴¹. Zur Vermeidung der Mikrothrombenbildung ist bei peripheren, intravasalen Kathetern eine lokale Antikoagulation erforderlich.⁴¹ Eine minimal invasive Glukosebestimmung ist die interstitielle Messung im subkutanen Fettgewebe. Transkutane, non-invasive Systeme sind ebenfalls in der Entwicklung. Es wird vermutet, dass sich die Genauigkeit der CGM mit Zunahme der Invasivität einer Messmethode verbessert.²⁸

Die führenden Methoden zur CGM sind die enzymatische Bestimmung über die Glukoseoxidase-(GOD)-Reaktion (siehe Kapitel 2.1.2), die Infrarot-Spektroskopie³⁷ oder Fluoreszenzmessungen^{41,42,28}. Grundlage der Glukosekonzentrationsbestimmung im Plasma durch Spektroskopie ist die charakteristische Absorption von Glukose im mittleren infraroten Spektralbereich.^{28,37} Die Glukosebestimmung über die Fluoreszenz-Methode beruht auf dem Mechanismus der Fluoreszenzauslöschung.^{28,41} Die Glukosekonzentration ist umgekehrt proportional zum Grad der Fluoreszenz.^{28,40–42} Zu den invasiven Sensortypen gehören Nadel-

Sensoren mit GOD-Beschichtung³⁸, Mikrodialyse-Sensoren³⁹ und chemische Fluoreszenz-Sensoren⁴⁰.



Abb. 2: Verlaufsdarstellung von intermittierend und kontinuierlich gemessenen Glukosespiegeln (Beispiel)

Die kontinuierliche Glukosemessung (unten) bildet Exkursionen ab, die durch die intermittierenden Messungen (oben) verzögert erkannt werden oder unentdeckt bleiben.
Quelle: Eigene Darstellung.

1.3.2 Expertenempfehlungen für die Evaluation der Genauigkeit CGM-Geräte bei kritisch kranken Patienten

Für die CGM auf der Intensivstation wurden in einer Expertenrunde 2013 folgende Kriterien festgelegt^{28,32}:

- 98% der Sensorwerte sollten <12,5% von der Referenzglukose abweichen (oder höchstens ± 10 mg/dl bei Glukosewerten <100 mg/dl)
- 2% der Sensorwerte sollten < 20% von der Referenzglukose abweichen. Folglich darf sich kein Sensorwert >20% vom Referenzglukosewert unterscheiden.
- Die mittlere absolute relative Differenz (engl. *Mean Absolute Relative Difference*, MARD) sollte <14% liegen.
- Eine MARD >18% repräsentiert eine mangelhafte Genauigkeit.

Ein optimales CGM-Gerät sollte eine geringe zeitliche Differenz zwischen Sensor- und Blutglukosewert aufweisen, keine Medikamenteninterferenzen zeigen und nicht mit dem Gewebe reagieren. Der Glukosetrend sollte zuverlässig abgebildet werden, wobei die Kriterien für eine zuverlässige Trendabbildung noch nicht klar definiert sind.²⁸ Eine minimale Invasivität ist anzustreben. Zur Evaluation der klinischen Effektivität der CGM sind die Abnahme von Hypo- und Hyperglykämien, die Zeit im Glukosezielbereich und die Reduktion der Glukosevariabilität geeignet. Langfristig sind die Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität entscheidend.²⁸

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Subkutane CGM-Verfahren, die für die Anwendung bei Patienten mit Diabetes mellitus, entwickelt wurden, wurden in den vergangenen Jahren in mehreren kleinen Studien an Intensivpatienten getestet.⁴³⁻⁵⁰ Die MARD der subkutanen Messverfahren reichte von 7,3%⁴⁴ bis 30,5%⁵¹. Bei der Mehrzahl der Studien lag die MARD zwischen 11% und 15,6%.^{45,50,46-49,52} Trotz dieser ansatzweise erfolgversprechenden Ergebnisse konnte sich kein System für die routinemäßige Anwendung im Intensivstationsalltag durchsetzen. Die CGM ist daher bis heute auf Intensivstationen nicht etabliert. Mit dem *Medtronic Sentrino®CGM* wurde eine subkutane Messmethode speziell für die Anwendung bei Intensivpatienten entwickelt.^{38,53}

Die Idee für die vorliegende Arbeit entstand während der Datenerhebung für eine multizentrische Mobilisierungsstudie, bei der mit *Medtronic Sentrino®CGM* Glukosetrends während physiotherapeutischer Maßnahmen bei Intensivpatienten analysiert werden sollten. Bei Einschluss der ersten vier Patienten in die Studie zeigten sich Abweichungen zwischen den subkutan gemessenen Glukosewerten und der arteriellen BGA. Das verwendete Gerät war zu diesem Zeitpunkt *Communautés Européenne* (CE) zertifiziert. Dennoch stellte sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer CGM bei eingeschränkter Genauigkeit. Als Konsequenz entstand ein neues Studiendesign zur Evaluation der subkutanen *Medtronic Sentrino®CGM* Methode bei Intensivpatienten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Genauigkeit, der potenziellen Störfaktoren und der potenziellen Vorteile der subkutanen Messmethode bei Intensivpatienten.

Folgende fünf Fragestellungen sollen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Genauigkeit der interstitiellen Glukosewerte aus der CGM im Vergleich zu Referenzblutglukosewerten aus arteriellen BGAs bei kritisch kranken Patienten?
2. Werden Hyper- und Hypoglykämien durch die CGM zuverlässig detektiert oder existieren fehlerhafte interstitielle Messungen, die eine erhöhte Gefährdung der Patienten zur Folge haben könnten?
3. Können potenzielle Störfaktoren der subkutanen CGM während der kritischen Erkrankung identifiziert werden?
4. Bietet eine akkurate CGM (MARD <14%) im Vergleich zur intermittierenden Glukosebestimmung Vorteile in der Darstellung der Glukosecharakteristika, zum Beispiel bei der Detektion von Hypo- oder Hyperglykämien?
5. Verbessert sich die intraindividuelle Blutglukoseeinstellung an Studientagen mit einer CGM im Vergleich zur Zeitperiode vor und nach der Anwendung?

2 Methode

modifiziert nach ³⁸

2.1 Medtronic Sentrino®CGM-System

2.1.1 Aufbau

Das *Medtronic Sentrino®CGM*-System enthielt einen subkutanen Sensor, ein Prozessorkabel und ein *Touchscreen*-Monitor (siehe Abbildung 3). Bei dem Nadeltyp-Sensor handelte es sich um ein Einwegprodukt, das spätestens nach 72h ausgetauscht werden musste. Die minimalinvasive Sensortechnologie bestand laut Herstellerinformationen aus vier unabhängig voneinander arbeitenden Sensoren. Diese waren in zwei 12,5 mm lange Nadeleinführhilfen (23 G) eingebettet. Die Multisensortechnik sollte insbesondere im hypoglykämischen Glukosebereich die Signalstabilität gewährleisten. Das wiederverwendbare, 2,4 m lange Prozessorkabel wurde durch den Monitor mit Strom versorgt und hatte eine Haltbarkeit von einem Jahr. Der auf dem Monitor abgebildete Glukosetrend konnte über die letzten 4, 12, 24 oder 72h rückverfolgt werden. Über Pfeiltasten nach oben oder unten wurde zusätzlich ein Anstieg oder Abfall der Glukosewerte verdeutlicht. Ein individueller Glukosezielbereich konnte manuell eingestellt werden. Bei Glukosewerten außerhalb dieses Bereichs generierte der Monitor akustische und optische Alarmsignale. Die Helligkeit des Monitors konnte in der Nacht verringert werden. Die Daten konnten per *USB-Stick* aus dem Monitor auf andere Geräte transferiert werden. Das Gerät war nicht Magnetresonanztomografie-(MRT)-kompatibel. Vor einer möglichen externen Defibrillation sollte der Sensor entfernt werden. (Quelle: Schulung und Informationen des Herstellers)



Abb. 3: Aufbau des Medtronic Sentrino®CGM-Systems (Kosiborod et al. 2015)⁵³

A Sensor, B Prozessorkabel, C Monitor. Der Monitor zeigt den aktuell steigenden Glukosetrend durch die Trendlinie und die Pfeiltaste nach oben an. Er sendet einen Alarm aufgrund des Überschreitens des Glukosezielbereichs (grün gekennzeichnet) in den hyperglykämischen Bereich.

2.1.2 Interstitielle Glukosebestimmung durch die Glukoseoxidase

Die Lage des subkutanen Sensors im interstitiellen Raum ist in Abbildung 4 dargestellt. Grundlage der interstitiellen Glukosebestimmung ist die durch die GOD katalysierte Reaktion von Glukose und Sauerstoff zu Glukonsäure und Wasserstoffperoxid: $C_6H_{12}O_6 + O_2 \rightarrow C_6H_{10}O_6 + H_2O_2$ ⁵⁴.

Laut den Informationen des Herstellers sind die Elektroden des Sensors mit GOD beschichtet. Durch die GOD-Katalyse reagiert die interstitielle Glukose mit dem Gewebesauerstoff. Das entstehende Wasserstoffperoxid wird an der Elektrode des Sensors oxidiert (siehe Abbildung 5). Der durch die Elektronenfreisetzung entstehende elektrische Gradient bildet die Grundlage für das Sensorsignal. Je höher die Glukosekonzentration desto mehr Wasserstoffperoxid entsteht und desto stärker ist das Sensorsignal.²⁸ Basierend auf einem unveröffentlichten Algorithmus kalkuliert das Gerät jede Minute einen Glukosewert. Das Prozessorkabel wandelt das Sensorsignal in ein elektronisches Signal um, sodass der aktuelle Glukoseverlauf auf dem in Patientennähe stehenden *Touchscreen*-Monitor abgebildet wird.³⁸ Die Sensortechnologie zeigte laut Hersteller keine Interferenzen mit 100 getesteten, häufig eingesetzten Arzneimitteln.

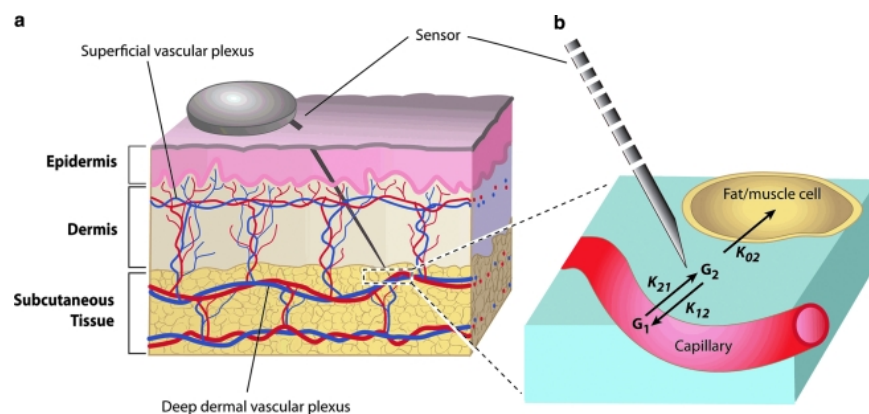


Abb. 4: Darstellung der Sensorpositionierung im subkutanen Fettgewebe

(modifiziert übernommen aus Cengiz and Tamborlane 2009)⁵⁵

a. Hautschichten und Lage des Sensors im subkutanen Fettgewebe. b. Lage des Sensors im interstitiellen Raum und mögliche Diffusionsprozesse. Die Glukose diffundiert entsprechend des Konzentrationsgradienten aus der Kapillare ins Interstitium (K_{12} und K_{21} sind Proportionalitätskonstanten). K_{02} zeigt die Glukoseaufnahme in die Fett- oder Skelettmuskelzelle.^{55,56}

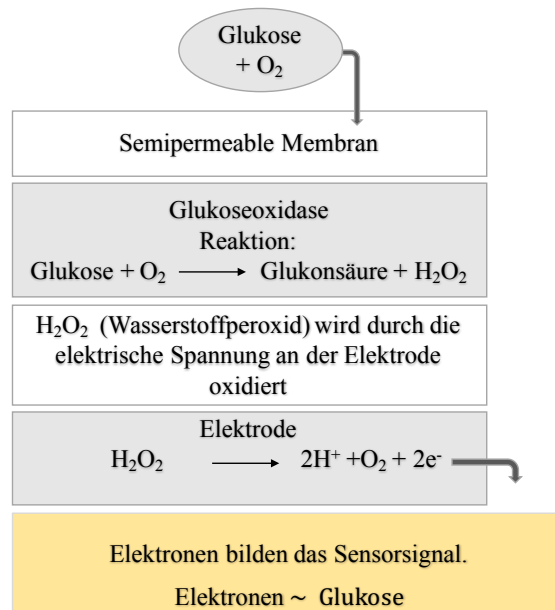


Abb. 5: Aufbau eines enzymatischen Sensors und Glukoseoxidase Reaktion (modifiziert nach Ramirez 2018)⁵⁷

2.2 Studiensetting

Die Studie wurde auf den anästhesiologisch geführten Intensivstationen 8i und 14i der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum durchgeführt. Es handelt sich um perioperative Intensivstationen. Die Station 8i ist als *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)- und Extrakorporale Membranoxygenierung- (ECMO)-Zentrum zusätzlich auf die Behandlung von Patienten mit akutem Lungenversagen spezialisiert.

2.2.1 Glukosekontrolle und lokales Insulinprotokoll

Die Glukosezielbereiche lagen zwischen 71mg/dl und 149 mg/dl. Dieser Bereich wurde als normoglykäm bezeichnet. Glukosespiegel ≥ 180 mg/dl wurden als schwere Hyperglykämie gewertet. Blutglukosewerte zwischen 41–70mg/dl wurden im Insulinprotokoll als moderate Hypoglykämie definiert. Blutglukosewerte ≤ 40 mg/dl repräsentierten eine schwere Hypoglykämie. Die Steuerung der intravenösen Insulintherapie erfolgte nach ärztlicher Anordnung durch das Pflegepersonal. Das Insulinprotokoll ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Pflegekräfte entnahmen das Blut für die BGA aus arteriellen Kathetern im zwei- bis vierstündlichen Rhythmus. Bei Patienten ohne invasive, arterielle Blutdruckmessung erfolgte die Blutentnahme alternativ aus zentral- oder peripher-venösen Zugängen.

Tabelle 1. Insulinprotokoll im Studiensetting (2014)

(modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

Maßnahmen	Blutglukosespiegel
Beginn der intravenösen Insulintherapie	Moderate Hyperglykämie > 149 mg/dl
Intravenöse Insulinbolusgabe	Schwere Hyperglykämie >179 mg/dl
Pausieren der intravenösen Insulintherapie	80 mg/dl
Intravenöse Applikation von Glukose/Dextrose	Moderate Hypoglykämie <71 mg/dl
Reduktion der Ernährung	Persistenz einer moderaten (>150 mg/dl) oder schweren Hyperglykämie (>180 mg/dl) trotz intravenöser Insulingabe von max. 6–8 IE/h
Zur Kontrolle der Blutglukosespiegel sollten eine arterielle BGA in einem Intervall von 2 bis 4 h und 30 min nach einer Änderung der Insulintherapie erfolgen.	

2.3 Studienprotokoll und Studienprozedere

2.3.1 Einschlusskriterien, Einwilligungserklärung und Ethikvotum

Die Patienten wurden 2014 in einem Zeitraum von sieben Monaten in die prospektive Studie eingeschlossen. Dazu wurden die Patienten der beiden interdisziplinären Intensivstationen 8i und 14i der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin täglich auf ihre Eignung als Kandidaten beurteilt. Die potenziellen Studienpatienten erhielten eine schriftliche Studieninformation, in der die Ziele der Studie für Laien verständlich erklärt wurden. Ein ärztliches Aufklärungsgespräch diente zur Klärung weiterer Fragen. Bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurden die gesetzlich festgelegten Betreuer über das Studienvorhaben aufgeklärt. Die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin stimmte der Studie mit einem positiven (Charité-EA2/095/14) Votum zu.

Die **Einschlusskriterien** waren:

- Intensivpatienten ≥ 18 Jahre
- zu erwartender Intensivaufenthalt von mindestens 72 h

Ausschlusskriterien waren:

- Schwangerschaft
- Alter <18 Jahre
- ausgeprägte Blutgerinnungsstörungen
- fehlende unterschriebene Einwilligungserklärung der Patienten oder der gesetzlich bestimmten Betreuer

Für die Analyse der Genauigkeit wurde zusätzlich eine Sensormindestlaufzeit von 48 h oder das Vorhandensein von mindestens 12 Blutglukosewerten im Studienprotokoll festgelegt.

2.3.2 Insertion und Kalibration

Der Sensor wurde ins subkutane Fettgewebe des Oberschenkels der Patienten platziert. Nach Desinfektion der ausgewählten Hautpartie wurde der Sensor im 90° Winkel unter Straffung der Haut inseriert. Die Nadeleinführhilfen wurden anschließend zurückgezogen und gemäß den Richtlinien entsorgt. Der Sensor wurde zusätzlich zum vorhandenen Klebepatch auf Anraten des Herstellers mit einem durchsichtigen Flexülenpflaster fixiert. Nach der Konnektion des Sensors mit dem Prozessorkabel erfolgte ein Initialisierungsprozess für 30–60 min. Anschließend forderte das Gerät zur erstmaligen Kalibrierung auf. Nach der initialen Eingabe des Referenzglukosewertes ermittelte das Gerät jede Minute einen interstitiellen Glukosewert. Der Hersteller empfahl Kalibrationen in den ersten beiden Stunden nach Insertion; diese waren für die Funktionsweise des Sensors jedoch nicht obligat. Zur Gewährleistung der Genauigkeit forderte das Gerät alle 8 h zu Kalibrationen auf. Im Falle einer nicht durchgeführten Kalibration entstanden Datenlücken. Die erforderlichen Blutentnahmen für die Kalibrierungen wurden in dem vorgegebenen Abstand von 8 h durch das Studienteam durchgeführt. Die Kalibrationen erfolgten in der Regel um 7:00 Uhr, 15:00 Uhr und 23:00 Uhr. Das Studienteam inserierte auch die Sensoren. Das Pflegepersonal wurde in die Handhabung des Gerätes eingewiesen und ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Sensorglukosewerte vor therapeutischen Entscheidungen durch eine BGA validiert werden müssen.

2.3.3 Vorgehen bei frühzeitiger Beendigung der Sensorlaufzeit

Die zu erwartende Sensorlaufzeit betrug 72h. Nach Studienprotokoll erhielten die Patienten bei einer früheren Beendigung der CGM, beispielweise aufgrund eines schlechten Sensorsignals oder

einer versehentlichen Sensorentfernung, einen zweiten Sensor. Die Anzahl wurde auf maximal zwei Sensoren pro Patient beschränkt (siehe Abbildung 7).

2.4 Datenzusammenstellung und statistische Analyse

Auf der Intensivstation ist das COPRA-Patientendatenmanagementsystem etabliert. Hier werden unter anderem alle BGA-Daten aufgezeichnet. Die Blutglukosereferenzwerte und die erforderlichen klinischen Parameter wurden zur Ermittlung der Genauigkeit und der Störfaktoren aus dem COPRA-Patientendatenmanagementsystem extrahiert. Die Sensorglukose wurden nach Beendigung der Datenerhebung bei einem Patienten per USB-Stick aus dem Monitor ausgelesen. Zur Ermittlung der Punktgenauigkeit wurden die interstitiell gemessenen CGM-Sensorwerte den korrespondierenden intermittierend gemessenen BGA-Blutglukosewerten gegenübergestellt. Klinische Parameter der kritischen Erkrankung wurden den Glukosewerten zeitlich zugeordnet. Die tabellarische Datenzusammenstellung erfolgte in Microsoft-Excel©2010. Blutglukosewerte zur initialen Kalibration und für Kalibrationen nach Datenlücken >15 min wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für weitere BGAs, die zur Kalibration dienten, wurde der letzte Wert eine Minute vor der Kalibration als Vergleichswert betrachtet.

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM© SPSS© Statistics Version 21, Microsoft Excel©2010 und R. Eine Übersicht über die Analysekriterien dieser Arbeit gibt Abbildung 6. Die Kriterien orientierten sich an den von *Finfer et al.* definierten Expertenempfehlungen.³² Das Ausmaß der Übereinstimmung der interstitiellen und Referenzglukose wurde zunächst mit der Spearman-Rho Korrelation analysiert. Es folgte der Vergleich der beiden Messmethoden im Bland-Altman-Diagramm, im *Clarke-Error-Grid* und im *Surveillance-Error-Grid* (siehe Kapitel 2.5). Das Auftreten von Hypo- und Hyperglykämien nach den lokalen Glukosezielbereichen wurde in einer Kreuztabelle verdeutlicht. Als nicht-parametrische Tests für Gruppenvergleiche zweier unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Wilcoxon-Test verwendet, bei einer Stichprobenanzahl >3 der Kruskal-Wallis-Test. Bei mehreren gepaarten Stichproben wurde der Friedman-Test eingesetzt. Bei einer Normalverteilung der Werte diente der t-Test zur Überprüfung von Unterschieden der Mittelwerte. Das Signifikanzniveau α lag bei 5%. Bei einem p-Wert <0,05 wurde die Nullhypothese verworfen. Tabellarisch dargestellte Ergebnisse sind als Median mit Interquartilbereich oder als absolute Zahlen und prozentuale Anteile dargestellt.

Genauigkeit und Patientensicherheit

- Prozentualer Anteil interstitieller Glukosewerte, die $\geq 12.5\%$ von der Referenz abweichen (oder $\pm 10\text{mg/dl}$ bei Werten $< 100\text{ mg/dl}$)
- Prozentualer Anteil an interstitiellen Glukosewerten, die $> 20\%$ von der Referenzglukose abweichen.
- Mittlere absolute relative Differenz (MARD)
- Spearman Korrelation
- Bland-Altman-Diagramm
- Clarke Error Grid
- Surveillance Error Grid
- Identifikation von Hyper- und Hypoglykämien (Kreuztabelle)

Potenzielle Störfaktoren der Genauigkeit

- zeitliche Verzögerung
- Blutglukosevariabilität
- Blutglukosebereiche
($< 80\text{ mg/dl}$, $80\text{--}179\text{ mg/dl}$, $> 179\text{ mg/dl}$)
- SOFA Score als Größe für die Krankheitsschwere
- Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom (SIRS)
- Diabetes mellitus
- Parameter mit möglichem Einfluss auf die enzymatische Reaktion der Glukoseoxidase: arterieller Sauerstoffpartialdruck, Körpertemperatur, pH-Wert und Acetaminophen. Weitere Laborparameter: Laktat, Hämoglobin und Kalium.

Analysekriterien

Potenzielle Vorteile der kontinuierlichen Messung

- | | |
|--|--|
| 1. Kontinuierlich vs. intermittierend bei akkurater Messung (MARD $<14\%$)
Verbesserte Glukosedarstellung? | 2. Retrospektive Analyse 3d vor, während und 3d nach CGM (intraindividuell, longitudinal)
Verbesserte Glukoseeinstellung? |
|--|--|
- mittlere Glukose
 - Glukosevariabilität
 - Anzahl an Hypoglykämien
 - Anzahl an Hyperglykämien
 - % Anteil der Zeit im Glukosezielbereich
 - % Anteil der Zeit im hypoglykämien Bereich
 - % Anteil der Zeit im hyperglykämien Bereich
 - minimaler Glukosewert
 - maximaler Glukosewert

Abb. 6: Übersicht über die Analysekriterien

Abkürzungen: Mittlere absolute Differenz (MARD), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Systemisches Inflammationssyndrom (SIRS), Kontinuierliche Glukosemessung (CGM)

2.5 Punktgenauigkeit

2.5.1 Mittlere absolute relative Differenz (MARD) und Anteil kontinuierlicher Werte mit einer Abweichung von $\leq 12,5\%$ von der Referenzglukose

Die MARD entsprach der prozentualen Abweichung der Sensorglukose vom Referenzwert. Sie wurde als Mittelwert des Betrags der prozentualen Abweichungen des Sensorglukosewertes von der Referenzglukose definiert und wie folgt berechnet^{38,58}:

$$(M)ARD = \left| \frac{\text{Blutglukose} - \text{Sensorglukose}}{\text{Blutglukose}} \right| \times 100$$

Die MARD wurde in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Aus allen Vergleichswerten bzw. aus den gebildeten Untergruppen wurde ein prozentualer Wert kalkuliert. Zusätzlich zur MARD wurde der Anteil der Sensorwerte mit einer Abweichung von $\leq 12,5\%$ von der Referenzglukose und der Anteil der Werte mit einer Abweichung von ± 10 mg/dl bei Glukosewerten < 100 mg/dl bestimmt.

2.5.2 Bland-Altman-Diagramm

Das Bland-Altman-Diagramm stellte eine mittlere Differenz, sowie obere und untere Übereinstimmungsbereiche dar. Die x-Achse zeigte den Mittelwert zwischen Sensor- und Referenzglukose, auf der y-Achse war die Differenz der beiden Messmethoden aufgetragen⁵⁸. Die mittlere Differenz gab einen Hinweis darauf, ob bei der getesteten Messmethode im Vergleich zur Referenz ein systemischer Fehler vorlag.^{38,58} Durch die oberen und unteren Übereinstimmungsbereiche wurde ein potenzieller zufälliger Fehler dargestellt.^{38,58} Der obere und untere Übereinstimmungsbereich wurde über die mittlere Differenz $\pm 1,96$ x der Standardabweichung (engl. *Standard Deviation*, SD) der Differenz zwischen Sensor- und Blutglukose berechnet. Bei einer Normalverteilung waren 95% der Werte zwischen den oberen und unteren Übereinstimmungsbereichen lokalisiert.^{59,60}

2.6 Punktgenauigkeit unter Berücksichtigung klinischer Risikobereiche

2.6.1 Clarke-Error-Grid

Die klinische Genauigkeit der CGM wurde im *Clarke-Error-Grid* dargestellt. Die *Clarke-Error-Analyse* wurde zur Evaluation der klinischen Punktgenauigkeit von Systemen zur Blutzuckerselbstmessung bei Patienten mit Diabetes mellitus entwickelt. Berücksichtigt wurden die absoluten Messwerte des CGM-Systems und der Referenzglukose, die relative Differenz der zu vergleichenden Messungen und die klinische Bedeutung dieser Unterschiede.⁶¹ Das *Clarke-Error-Grid* wies fünf Zonen auf. Zone A enthielt alle Glukosewerte, die <20% von der Referenzglukose abwichen und somit als klinisch akkurat galten. Zone B zeigte Glukosewerte, die >20% von der Referenzglukose abwichen, jedoch nicht zu einer kritischen therapeutischen Entscheidung führten. Werte der Zone C führten zu überflüssigen, aber harmlosen therapeutischen Entscheidungen. Durch Werte in Zone D war eine Gefährdung der Patientensicherheit zu erkennen, die durch das Übersehen einer Hyper- oder Hypoglykämie entstand. Glukosewerte in Zone E hatten falsche therapeutische Entscheidung mit einem erhöhten Risiko für den Patienten zur Folge. Das war beispielsweise der Fall, wenn durch die CGM eine Hyperglykämie angezeigt wurde, der Referenzwert aber eigentlich im hypoglykämischen Bereich lag. Therapeutische Konsequenz wäre eine Insulintherapie zur Reduktion der Hyperglykämie. Diese würde die eigentlich vorliegende Hypoglykämie aggravieren.^{38,58,61}

2.6.2 Surveillance-Error-Grid

Eine präzisere Unterteilung der Risikobereiche erfolgte im *Surveillance-Error-Grid*. In acht farblich voneinander abgegrenzten Kategorien wurde eine zunehmende Patientengefährdung grafisch dargestellt. Die farbliche Kodierung reicht von dunkelgrün (niedrigstes Risiko) bis braun, das der höchsten Patientengefährdung entspricht. Zusätzlich wurde tabellarisch über den Anteil an Sensorwerten, die über- bzw. unter dem Referenzwert lagen, informiert.

Die *Surveillance-Error-Grid-Software* ist unter folgendem *Link* verfügbar

<http://www.diabetestechology.org/SEGsoftware/Surveillance-Error-Grid-Analysis.xlsm> Dec 11 2015.⁶²

2.7 Potenzielle Störfaktoren

2.7.1 Zeitdifferenz 1–30 min

Um eine Verschlechterung der Genauigkeit durch eine zeitliche Verzögerung zu beurteilen, wurden die Referenzglukosewerte mit allen Sensorglukosewerten in den auf den ersten

Vergleichswert folgenden 30 min verglichen. In diesen 30 min wurde für jeden Sensorwert die MARD berechnet. Die MARD mit 95%-KI wurde für jede Minute grafisch veranschaulicht.

2.7.2 Blutglukosevariabilität

Die Blutglukosevariabilität wurde über die SD der Referenzblutglukose gemessen. Für die Analyse wurden die Referenzblutglukosewerte in zwei Gruppen kategorisiert:

- Gruppe 1: Die Glukosevariabilität lag innerhalb der SD der Referenzblutglukose.
- Gruppe 2: Die Glukosevariabilität lag innerhalb der zweifachen SD der Referenzblutglukose.

Werte in Gruppe 1 wurden als normale und Werte in Gruppe 2 als erhöhte Glukosevariabilität bewertet. Die Zuteilung zu den beiden Gruppen erfolgte über die Berechnung der SD der Referenzglukose pro Patient pro Studientag während der CGM. Die Verteilung der MARD in den beiden Gruppen wurde mit Median und Perzentilen durch Boxplots dargestellt. Als nicht-parametrischer Test wurde für den Gruppenvergleich der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Zusätzlich erfolgte eine Spearman-Rho Korrelation der mittleren SD pro Patient mit der MARD.

2.7.3 Blutglukosebereiche (<80 mg/dl, 80–179 mg/dl, ≥180 mg/dl)

Die Referenzblutglukosewerte wurden in drei Gruppen kategorisiert:

- Gruppe 1: Glukosebereich <80 mg/dl,
- Gruppe 2: Glukosebereich 80–179 mg/dl und
- Gruppe 3: Glukosebereich ≥180 mg/dl.

In den jeweiligen Gruppen wurde die MARD des zugehörigen Sensorwertes berechnet. Die Verteilung der MARD in den Gruppen wurde mit Median und Perzentilen durch Boxplots dargestellt. Als nicht-parametrischer Test für den Gruppenvergleich der Mediane der MARD innerhalb der drei Glukosebereiche diente der Kruskal-Wallis-Test.

2.7.4 Weitere klinische Parameter

Der Einfluss der Faktoren Diabetes (ja/nein), Systemisches Inflammationssyndrom (engl. *Systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) (ja/nein) und Einsatz von Vasopressoren (ja/Nein) wurde in einem Gruppenvergleich analysiert. Jedes Sensor-Referenzglukose-Vergleichspaar wurde einer der beiden Gruppen zugeordnet („1“=ja für das zeitgleiche Vorliegen des Faktors; „0“=nein, wenn das Kriterium nicht erfüllt war). Die Mittelwerte der MARD der

jeweiligen Faktoren (Diabetes/SIRS/Vasopressoren) wurden in den Gruppen (ja/nein) verglichen. Der p-Wert wurde durch den t-Test bestimmt. Zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der MARD und den klinischen Parametern arterieller Sauerstoffpartialdruck, pH-Wert, Laktat, Hämoglobin, Kalium und Körpertemperatur erfolgte eine Spearman-Rho-Korrelation.

2.8 Potenzielle Vorteile der CGM bei der Glukosedarstellung und Blutzuckereinstellung

2.8.1 Abbildung von Blutglukosecharakteristika durch eine akkurate CGM (MARD <14%)

Für diese Subanalyse wurden die Patienten mit einer akkuraten CGM (MARD <14%) ausgewählt. Analysiert wurde, ob durch die erhöhte Anzahl an CGM-Werten die Glukosecharakteristika besser dargestellt werden konnten als durch intermittierende Blutglukosewerte. Untersucht wurden Parameter wie die mittlere Glukose, die Glukosevariabilität, die Zeit im Glukosezielbereich, die Zeit im hypo- und hyperglykämischen Bereich, die Anzahl an Hypo- und Hyperglykämien und die tiefsten und höchsten Glukosewerte.

2.8.2 Einstellung der Blutglukose während der CGM und der intermittierenden Messung

In diese retrospektive Subanalyse wurden Patienten mit einer CGM über 3d und einem Intensivaufenthalt von 72 h vor und 72 h nach Studieneinschluss einbezogen. Alle Blutglukosewerte der BGA aus diesem Zeitraum von neun aufeinanderfolgenden Tagen wurden berücksichtigt. Überprüft wurde, ob sich an den drei Studientagen durch die Darstellung der kontinuierlichen Glukosewerte am Patientenbett die individuelle Blutglukoseeinstellung verbesserte. Eine Änderung des Insulinprotokolls erfolgte nicht. Als Hinweise für eine verbesserte Einstellung dienen die Reduktion von Hypoglykämien, Hyperglykämien und eine verlängerte Zeit im Glukosezielbereich. Weitere Faktoren waren die mittlere Glukose, die Glukosevariabilität, die Zeit im hypo- und hyperglykämischen Bereich und die tiefsten und höchsten Glukosewerte. Die Glukosevariabilität wurde zum einen über die SD der Blutglukose berechnet. Als weiterer Parameter zur Abbildung der Glukosevariabilität diente der *Glycemic Lability Index*. Dieser wurde mit der *EasyGV*© Software⁶³ berechnet. Als nicht parametrischer Test für Gruppenvergleiche diente der Wilcoxon-Test.

3 Ergebnisse

Modifiziert nach ³⁸

Das Kollektiv der Studie bestand aus 20 Patienten. Die CGM generierte insgesamt 68655 interstitielle Glukosewerte. In die Analyse der Punktgenauigkeit wurden 19 Intensivpatienten mit 532 Vergleichsblutglukosewerten einbezogen. 475 (89,3%) der Blutglukosewerte stammten aus arteriellen und 57 (10,7%) aus venösen BGAs. Eine Übersicht über das Studienprozedere bietet Abbildung 7.

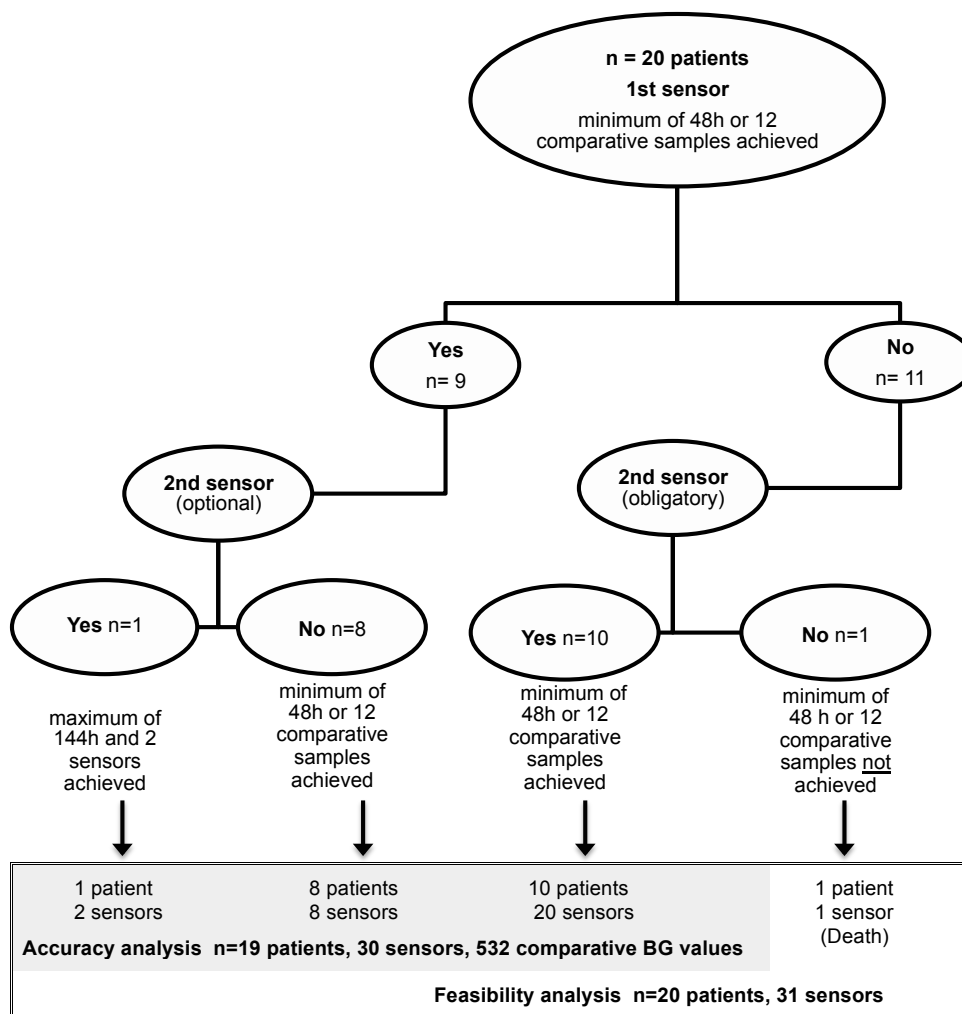


Abb. 7: Studienprozedere (Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

Studieneinschluss von 20 Patienten an 57 Studientagen. Insgesamt benötigten die Patienten 30 Sensoren, um die Mindestlaufzeit von 48 h oder die Mindestanzahl von 12 Referenz-BGAs zu erfüllen. Ein Patient wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Vergleichs-BGAs aus der Genauigkeitsanalyse ausgeschlossen. Hinweis: Die Untersuchung der Anwendbarkeit (Feasibility) war nicht Bestandteil dieser Arbeit.

3.1 Patientencharakteristik

Tabelle 2 listet die Charakteristika der Patienten des Studienkollektivs. Die führende Diagnose für den Intensivaufenthalt war mit 70% das akute Lungenversagen. Bei fünf Patienten war ein Diabetes mellitus in der Anamnese beschrieben. Bei 70% der Patienten war aufgrund von entgleisten Blutzuckerspiegeln eine Insulintherapie während der CGM indiziert. Die Sterblichkeit auf der Intensivstation betrug 20%.

Tabelle 2. Patientencharakteristik (modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n = 20 Patienten

Alter	61 [54/69]
BMI (kg/ m ²)	23 [22/26]
Grund für den Intensivaufenthalt	
ARDS mit ECMO/ECLA	6 (30%)
ARDS ohne ECMO/ECLA	8 (40%)
Mediastinitis	1 (5%)
Peritonitis	3 (15%)
Intrakranielle Blutung	1 (5%)
Polytrauma	1 (5%)
Weitere Charakteristika	
SOFA Score am 1.Studientag	8 [4/10]
APACHE II zum Aufnahmezeitpunkt	24 [19/28]
Vorbestehender Diabetes mellitus	5 (25%)
Mindestens eine SIRS- oder Sepsis-Episode während CGM	20 (100%)
Intravenöse Insulintherapie während CGM	14 (70%)
Katecholamintherapie während CGM	7 (35%)
Mittlere Epinephrin Dosis während CGM (µg/kg/min) (n=7 Patienten mit Katecholamintherapie)	0,08 [0,03/0,14]
Sterblichkeit während des Intensivaufenthalts	4 (20%)

Die Ergebnisse sind als Median mit Interquartilbereich oder als absolute Zahlen mit prozentualem Anteil dargestellt. Abkürzungen: Acute Respiratory Distress syndrome (ARDS) Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE), Body-Mass-Index (BMI), Continuous Glucose Monitoring (CGM), Extrakorporale Membranoxygenierung/Lungenassistenz (ECMO/ECLA), Sequential-Organ-Failure-Assessment (SOFA)- Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS).

3.2 Mittlere Glukosespiegel, Glukosevariabilität und Vorkommen von Hyper- und Hypoglykämien

Die Glukosespiegel lagen im Median bei 133,8 mg/dl [128,4/147,5 mg/dl]. Bedingt durch ein akutes Leberversagen kam es in einem Fall zu einer schweren Hypoglykämie. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die mittleren Glukosespiegel, die Glukosevariabilität und das Auftreten von Hyper- und Hypoglykämien abgebildet durch die Referenzglukose und zeitgleichen CGM-Werte.

Tabelle 3. Mittlere Glukosespiegel, Glukosevariabilität und Vorkommen von Hyper- und Hypoglykämien (modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

	Referenzglukose	CGM-Wert
Anzahl zeitgleicher vergleichbarer Werte	532	532
Anzahl der Werte pro Patient	28 [18/34]	28 [18/34]
Mittlerer Glukosewert pro Patient (mg/dl)	133,8 [128,4/147,5]	133,7 [124,3/150,1]*
Glukosevariabilität pro Patient (mg/dl)	24.8 [19,9/35,2]	32.5 [25,2/42,2] [§]
Hypo-, Normo- und Hyperglykämien: Anzahl (prozentualer Anteil) von n=19 Patienten		
Schwere Hypoglykämie (≤ 40 mg/dl)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
Moderate Hypoglykämie (41–70 mg/dl)	1 (5,3%)	10 (52,6%)
Normoglykämie (71–149 mg/dl)	19 (100%)	19 (100%)
Moderate Hyperglykämie (150–179 mg/dl)	18 (94,7%)	19 (100%)
Schwere Hyperglykämie (>179 mg/dl)	15 (78,9%)	11 (57,9%)
Hypo-, Normo- und Hyperglykämien: Anzahl (prozentualer Anteil) von n=532 Werten		
Dysglykämische <i>Events</i> insgesamt	158 (29,7%)	188 (35,3%)
Schwere Hypoglykämie (≤ 40 mg/dl)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Moderate Hypoglykämie (41–70 mg/dl)	2 (0,4%)	15 (2,8%)
Normoglykämie (71–149 mg/dl)	374 (70,3%)	344 (64,7%)
Moderate Hyperglykämie (150–179 mg/dl)	96 (18,0%)	101 (19%)
Schwere Hyperglykämie (>179 mg/dl)	59 (11,1%)	71 (13,3%)

*Die Ergebnisse sind als Median mit Interquartilbereich oder als absolute Zahlen mit prozentualem Anteil dargestellt. Anzahl der Patienten n=19. *p=1,0, §p=0,002 Die Glukosevariabilität wurde als Standardabweichung bestimmt. Abkürzungen: CGM = Continuous Glucose Monitoring. Die Definition Normoglykämie im Bereich von 71–149 mg/dl orientiert sich an den stationären Glukosezielbereichen.*

3.3 Analyse der Punktgenauigkeit

3.3.1 MARD und Anteil kontinuierlicher Werte mit einer Abweichung von $\leq 12,5\%$ von der Referenzglukose

Bei einer Gesamtzahl von 532 vergleichbaren Sensorwerten ergab sich für 321 Werte (60,3%) eine mittlere prozentuale Abweichung von $\leq 12,5\%$ (oder von ± 10 mg/dl für Werte < 100 mg/dl) von der Referenzblutglukose. Insgesamt zeigten 76,9% ($n=409$) der Werte eine Abweichung von $\leq 20\%$ von der Referenz. Folglich wichen 23,1% ($n=123$) der Sensorwerte mehr als 20% von der Referenzglukose ab. Die MARD betrug 15,3% (95%-KI: 13,5–17,0%).

Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,799$) zwischen den MARD-Werten bei der Verwendung von 475 arteriellen BGAs 15,1% (95%-KI 13,2–17,1%) bzw. 532 arteriellen und venösen Glukosewerten 15,3% (95%-KI 13,5–17%). Zwischen den BGAs, die zur Kalibration verwendet wurden, und den restlichen Vergleichswerten ergab sich ebenfalls kein Unterschied $p=0,772$ (Mann-Whitney-U-Test).

3.3.2 Korrelation zwischen der Referenzglukose und der interstitiellen Sensorglukose

Sensor- und Referenzglukosewerte korrelierten positiv miteinander. Der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient betrug $k=0,688$, $p<0,001$, $r^2=0,461$, $n=532$ Werte, 19 Patienten (zweiseitig signifikant). Auf die grafische Darstellung der Korrelation wird an dieser Stelle verzichtet. Die Verteilung der korrespondierenden Werte von Sensor- und Referenzglukose ist im *Clarke-Error-Grid* nachvollziehbar (siehe Kapitel 3.4.1, Abbildung 9).

3.3.3 Bland-Altman-Diagramm

Das Bland-Altman-Diagramm ist in Abbildung 8 dargestellt. Die mittlere Differenz betrug +0,53 mg/dl. Die oberen und unteren Übereinstimmungsgrenzen lagen bei +64,6 mg/dl und -63,5 mg/dl

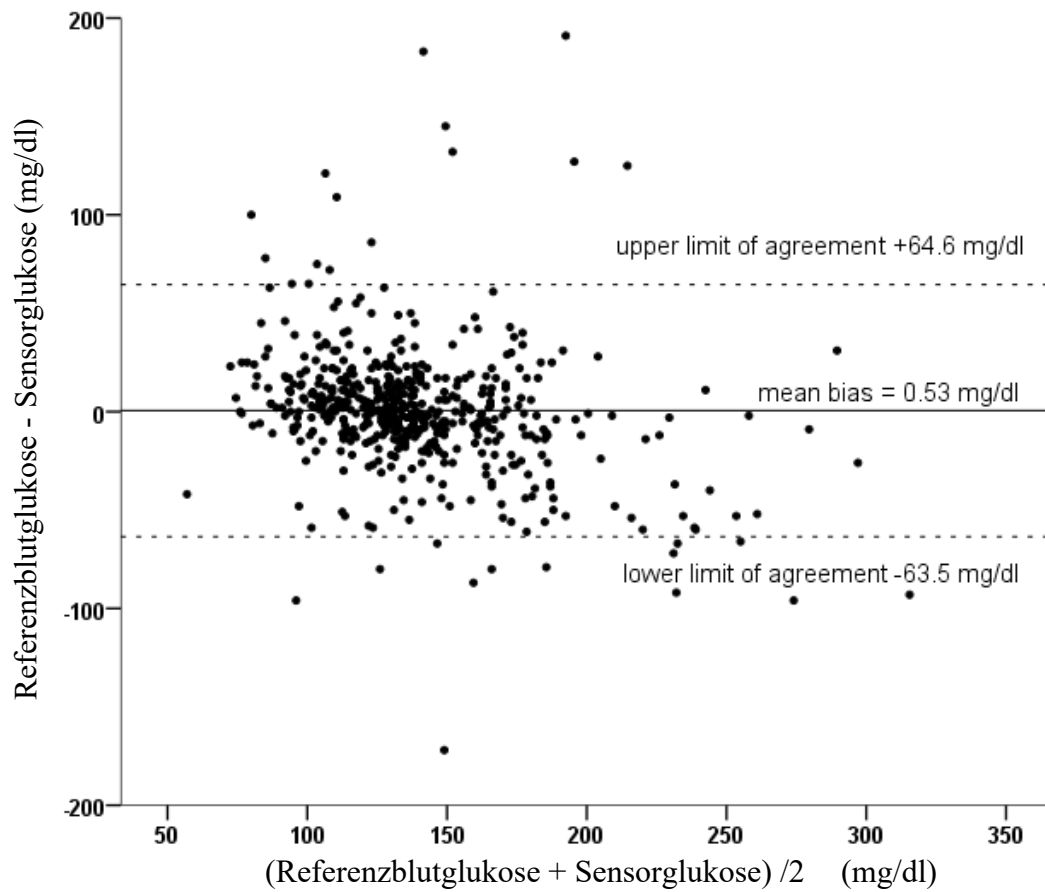
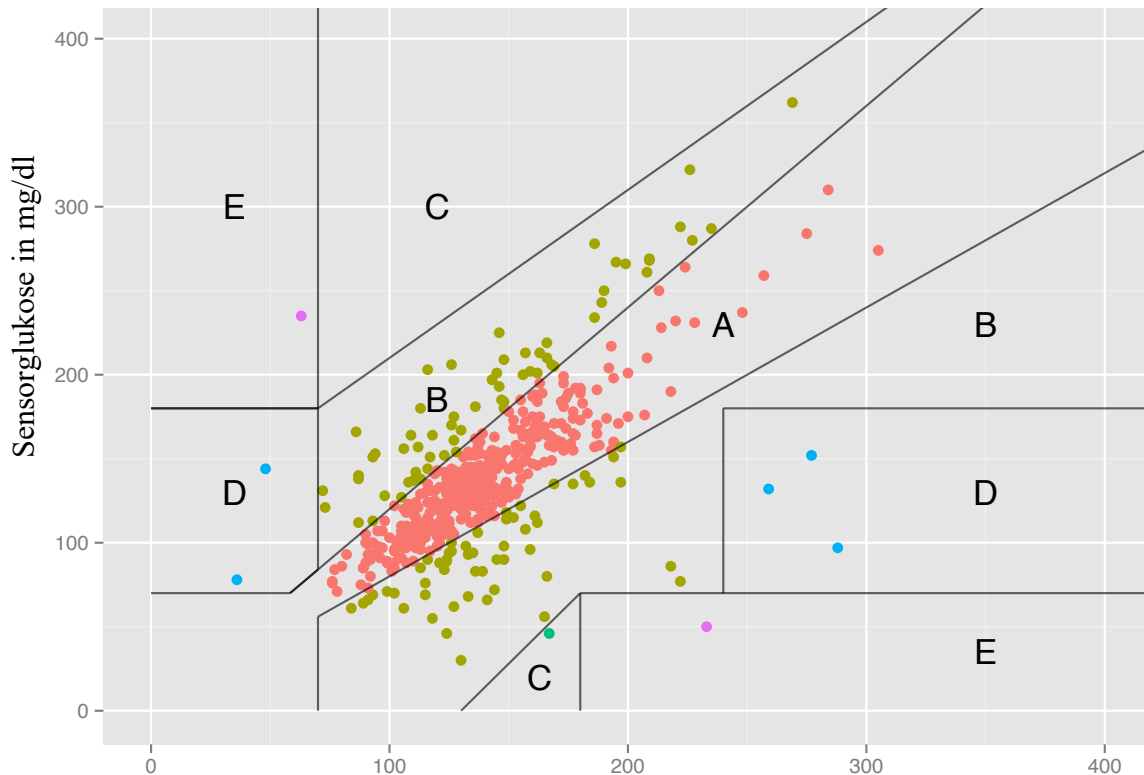


Abb. 8: Bland-Altman-Diagramm (Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸
n=532 Werte, 19 Patienten

3.4 Punktgenauigkeit unter Berücksichtigung klinischer Risikobereiche

3.4.1 Clarke-Error-Grid

Die Verteilung der CGM-Glukosewerte im *Clarke-Error-Grid* ist in Abbildung 9 dargestellt.



Referenzblutglukose in mg/dl	
Zone A	409 (76,9%)
Zone B	115 (21,6%)
Zone C	1 (0,2%)
Zone D	5 (0,9%)
Zone E	2 (0,4%)

Abb. 9: *Clarke-Error-Grid* (modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n=532 Werte, 19 Patienten

Zone A: Abweichung von der Referenz <20%; Zone B: Abweichung >20%, ohne kritische therapeutische Konsequenz; Zone C, D und E: zunehmende Patientengefährdung (ausführliche Zonenbeschreibung siehe 2.6.1).

3.4.2 Surveillance-Error-Grid

Nach dem *Surveillance-Error-Grid* waren 422 (79,32%) der Sensorglukosewerte in einem Bereich ohne Risiko lokalisiert. Kein Wert lag im extremen Risikobereich. 262 der Sensorwerte (49,2%) lagen über der Referenzglukose. 259 Werte (48,7%) waren im Vergleich zum Referenzwert niedriger. Elf der interstitiellen Glukosewerte (2,1%) stimmten exakt mit der Blutglukose überein. Die Werteverteilung und das ansteigende Risiko sind im *Surveillance-Error-Grid* in Abbildung 10 verdeutlicht.

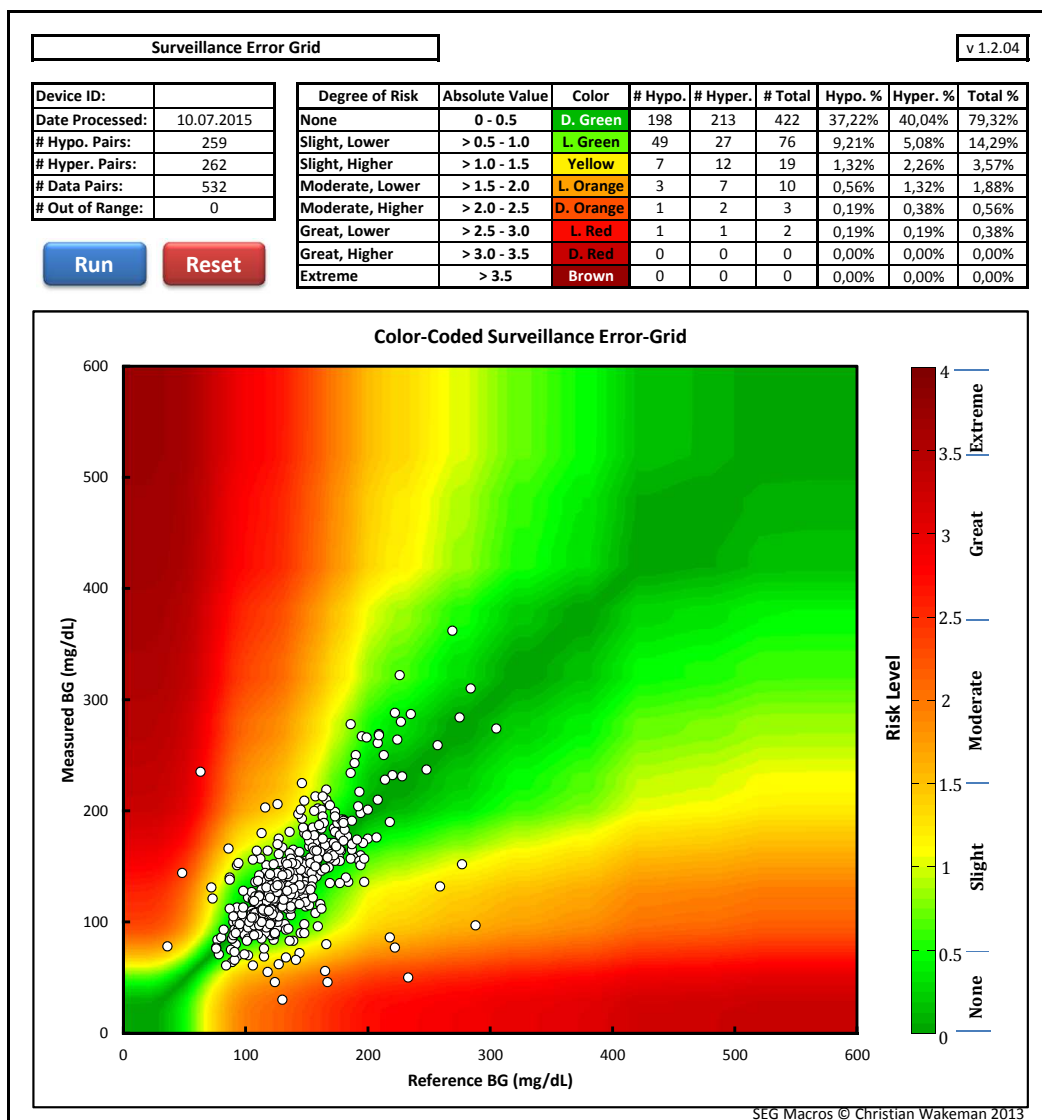


Abb. 10: *Surveillance-Error-Grid* (Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n=532 Werte, 19 Patienten

Die Software für das *Surveillance-Error-Grid* software ist unter folgendem Link verfügbar.

<http://www.diabetestechology.org/SEGsoftware/Surveillance-Error-Grid-Analysis.xlsm>.⁶²

3.4.3 Identifizierung von Hypo- und Hyperglykämien

Von 188 durch den Monitor angezeigten Hyper- oder Hypoglykämien waren 104 (55,5%) nicht korrekt. Eine der Hyperglykämie wurde angezeigt, während der Patient in einem hypoglykämien Zustand war. Die drei auftretenden Hypoglykämien wurden in keinem Fall vom CGM-Gerät abgebildet. Zeitgleich identifizierte das Gerät 71 von 155 (45,8%) Hyperglykämien. Die vollständige Kreuztabelle ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Identifizierung von Hypo- und Hyperglykämien

(modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material))³⁸

n=532, 19 Patienten

Referenzglukosewert (mg/dl)	Sensorglukosewert [mg/dl]					
	Glukose Bereich	Schwere Hypoglykämie	Moderate Hypoglykämie	Normoglykämie	Moderate Hyperglykämie	Schwere Hyperglykämie
	≤40 mg/dl	≤40 mg/dl	41–70 mg/dl	71–149 mg/dl	150–179 mg/dl	≥180 mg/dl
≤ 40 mg/dl	0	0	0	1	0	0
41–70 mg/dl	0	0	0	1	0	1
71–149 mg/dl	1	12	12	311	38	12
150–179 mg/dl	0	2	2	24	48	22
≥180 mg/dl	0	1	1	7	15	36

3.5 Störfaktoren der Genauigkeit

3.5.1 Zeitdifferenz 1–30 min

Bei 305 Referenzglukosewerten wurden die folgenden 30 min lückenlos durch die CGM aufgezeichnet. Insgesamt gingen 9455 interstitielle Glukosewerte in die Analyse der potenziellen Zeitverzögerung ein. Die Korrektur einer möglichen Zeitverzögerung in einer minütlichen Analyse zwischen 1–30 min ergab keine signifikante Verbesserung der MARD (siehe Abbildung 11). Ab einer Differenz von 11 min nach der Blutentnahme war tendenziell eine Verschlechterung der MARD erkennbar. Die größte Abweichung trat nach 30 min auf, diese war jedoch nicht signifikant ($p=0,107$).

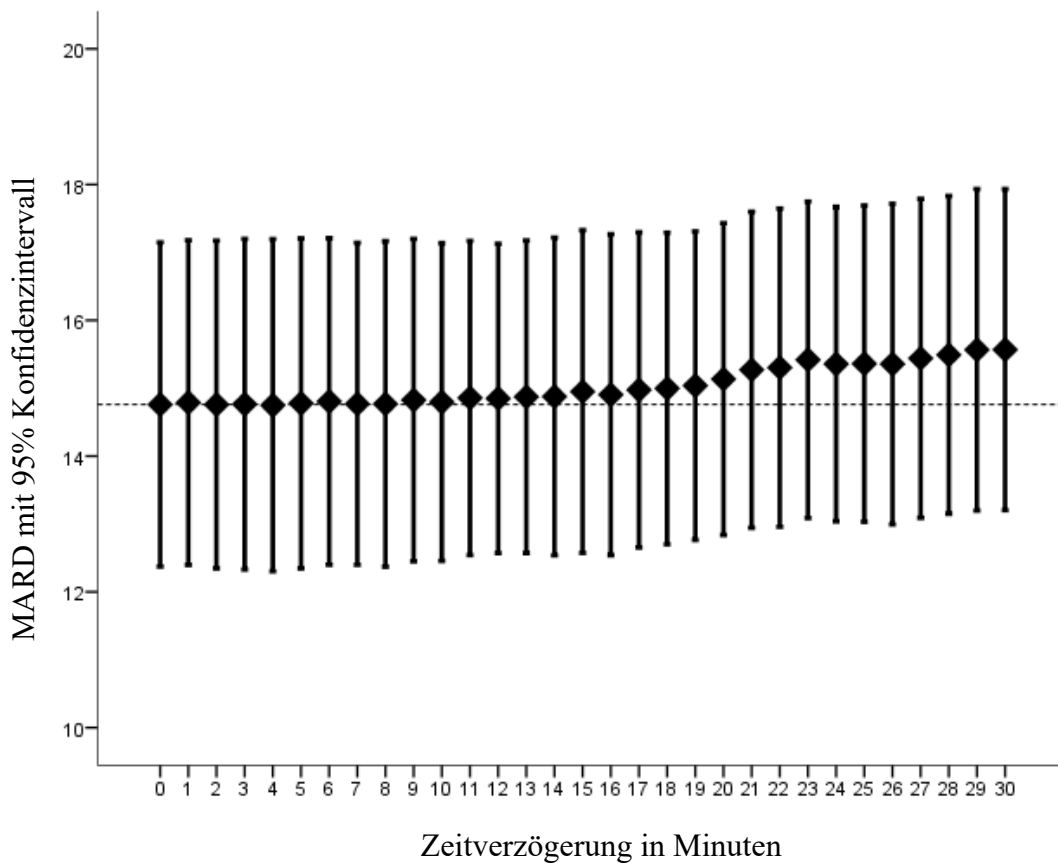


Abb.11: Analyse einer möglichen Zeitdifferenz (Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material))³⁸

Darstellung der MARD mit 95%-KI. Die Zeitverzögerung 0 entspricht dem zeitgleichen Wert. Bei einer Zeitverzögerung von 1–10 min ist die MARD gleich, ab Minute 11 ist eine stetige Tendenz zur Verschlechterung der MARD zu erkennen.

3.5.2 Blutglukosevariabilität

Die mittlere SD der Referenzglukose lag bei 30,2 mg/dl. An 47 Tagen wiesen die Patienten eine Blutglukosevariabilität $\leq 30,2$ mg/dl auf. An diesen Tagen lag die MARD der interstitiellen Werte im Median bei 10,9%. An zehn Studientagen zeigten die Patienten eine SD $> 30,2$ mg/dl. In dieser Gruppe lag die MARD der Sensorwerte im Median bei 24%. Die Verschlechterung der Sensorgenauigkeit in den Phasen erhöhter Blutglukosevariabilität der Referenzglukose war statistisch signifikant ($p=0,005$) (Abbildung 12). Bestätigt wurde dieses Resultat durch eine positive Korrelation zwischen der Blutglukosevariabilität und der MARD pro Patient ($k=0,593$, $p=0,001$, $n=19$, $r^2=0,298$) (Abbildung 13).

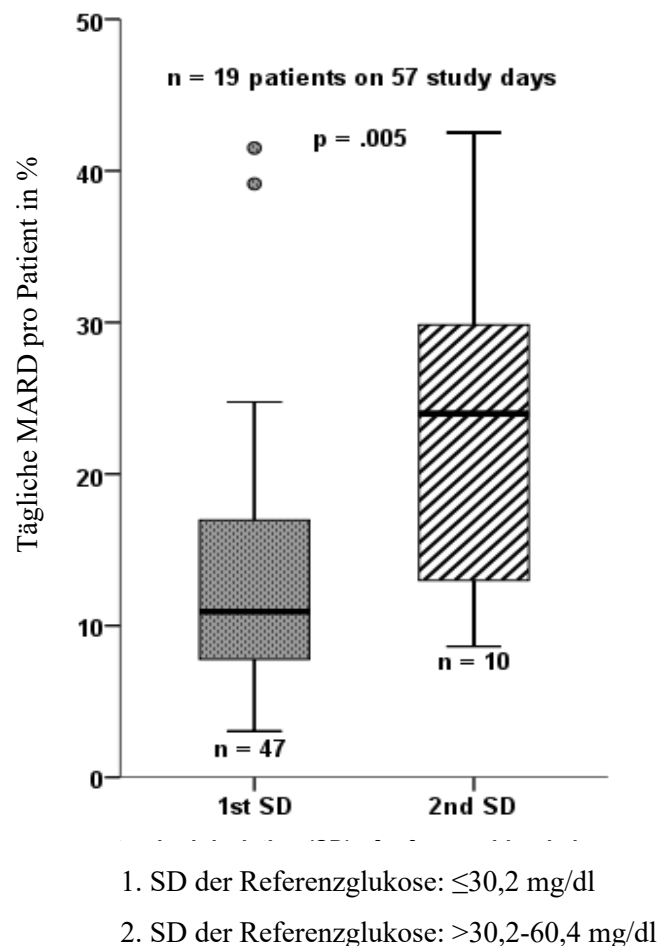


Abb. 12: Assoziation zwischen der MARD und der Blutglukosevariabilität pro Tag
(Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n = 19 Patienten an 57 Studientagen. Die Blutglukosevariabilität ist für zwei SD-Gruppen der Referenzblutglukose dargestellt. In der ersten SD-Gruppe ($\leq 30,2$ mg/dl) betrug die MARD im Median 10,9% und in der zweiten SD-Gruppe ($> 30,2-60,4$ mg/dl) 24% ($p=0,005$).

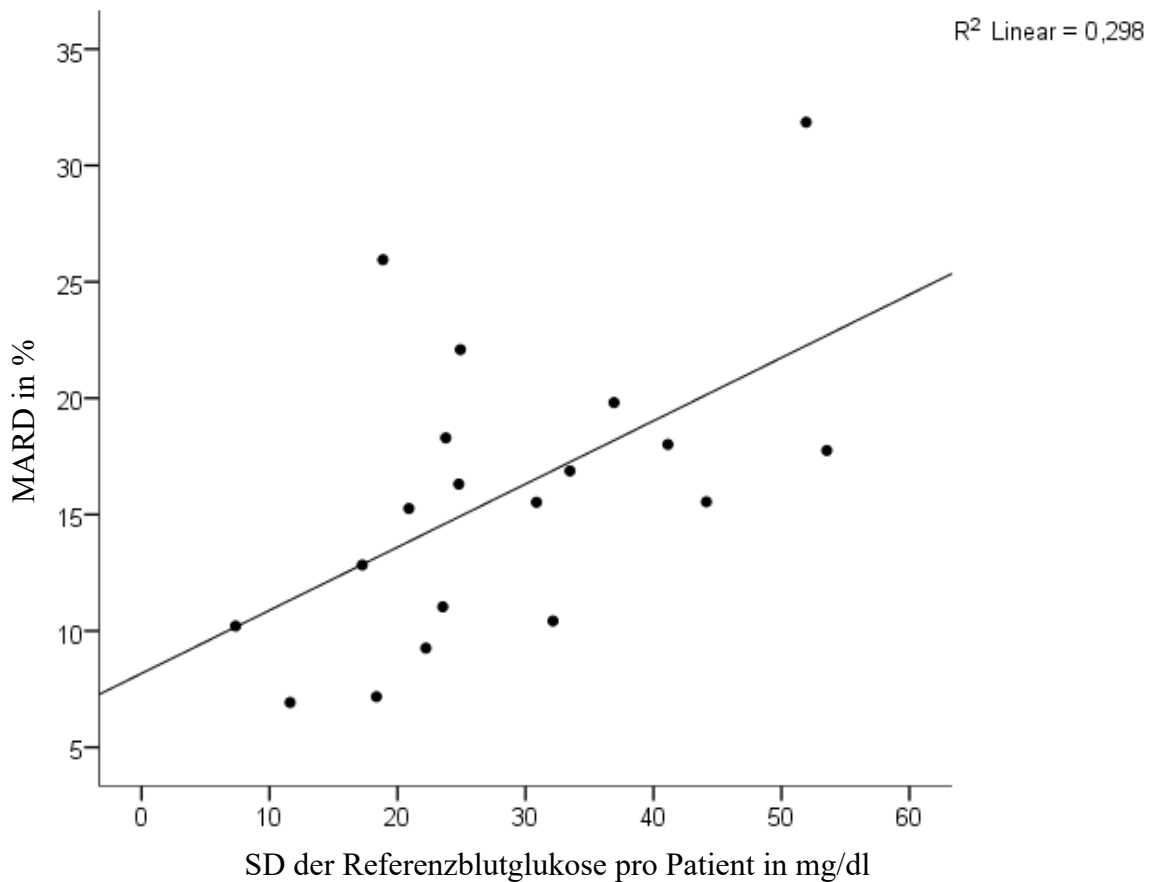


Abb. 13: Korrelation zwischen MARD pro Patient und Blutglukosevariabilität

(Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material))³⁸

$n=19$ Patienten, $k=0,593$, $p=0,001$, $r^2=0,298$. Die Blutglukosevariabilität wurde als SD der Referenzglukose dargestellt.

3.5.3 Blutglukosebereiche (<80 mg/dl, 80–179 mg/dl, ≥180 mg/dl)

464 Referenzglukosewerte lagen in einem Bereich von 80–179 mg/dl. Der Median der MARD der zugehörigen Sensorwerte war hier mit 8,8% am niedrigsten. 59 Glukosewerte lagen oberhalb von 179 mg/dl. Die MARD dieser Werte lag im Median bei 16%. Bei neun Glukosewerten <80 mg/dl ergab sich ein medianer MARD von 65%. Der Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen den MARDs in den Blutglukosebereichen an ($p=0,001$) (Abbildung 14).

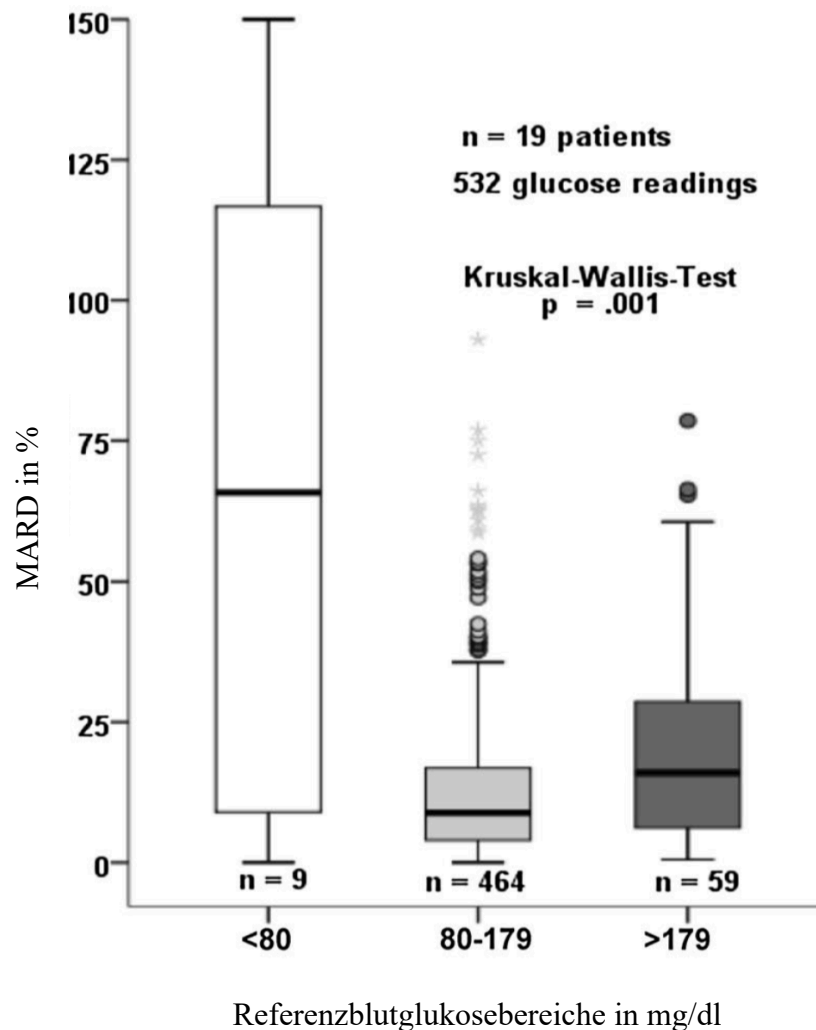


Abb. 14: Assoziation zwischen der MARD und den Blutglukosebereichen

(Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n=19 Patienten, 532 Werte. Glukosebereich <80 mg/dl: medianer MARD 65,8%, 80–179 mg/dl: medianer MARD 8,8%, >179 mg/dl medianer MARD: 16%.

3.5.4 Weitere klinische Parameter

Die MARD war schlechter während der Applikation von Vasopressoren ($p=0,001$). Ein vorbestehender Diabetes mellitus oder eine SIRS-Episode erwiesen sich nicht als Störfaktoren (siehe Tabelle 5).

Die Schwere der Erkrankung, gemessen mit dem SOFA-Score, zeigte eine positive Korrelation mit der MARD ($k=0,088$, $p=0,043$, $r^2=0,006$, $n=532$) (siehe Tabelle 6, Grafik nicht gezeigt). Die klinischen Parameter arterieller Sauerstoffpartialdruck, Temperatur, pH-Wert, Laktat, Hämoglobin und Kalium korrelierten nicht mit den MARD-Werten (siehe Tabelle 6). Kein Patient erhielt während der Datenerhebung die GOD-beeinträchtigende Substanz Acetaminophen (Paracetamol).

Tabelle 5. Analyse von klinischen Parametern als MARD-Störfaktoren (t-Test)
 (modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material))³⁸
 n=532 Werte, 19 Patienten

	Anzahl der Werte	MARD	p-Wert (t-Test)
SIRS	453	15,7% (95%-KI 13,7–17,8)	p = .137
Kein SIRS	79	12,5% (95%-KI 9,3–15,7)	
Vasopressoren	191	18% (95%-KI 14–22)	p = .001*
Keine Vasopressoren	431	13,7% (95%-KI 12,1–15,3)	
Diabetes mellitus	112	15,8% (95%-KI 12,8–18,7)	p = .888
Kein Diabetes mellitus	420	15,1% (95%-KI 13–17,2)	

Dargestellt sind die Mittelwerte und 95%-KI. Abkürzungen: Mean absolute relative difference (MARD), Systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Tabelle 6. Analyse von weiteren klinischen Parametern als MARD-Störfaktoren (Spearman-Korrelation)
 (modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016 (Supplementary material))³⁸
 n=532 Werte, 19 Patienten

	MARD	p _a O ₂	Temperatur	Laktat	pH-Wert	Hämoglobin (Hb)	Kalium	SOFA-Score
<i>k</i>								
Spearman Korrelation	1	-.089	-.049	.064	-.051	.081	-.023	.088
p-Wert		.054	.266	.139	.245	.063	.589	.043*

Venöse BGAs wurden von der Korrelation der MARD mit dem p_aO₂ ausgeschlossen. Abkürzungen: Mean absolute relative difference (MARD), p_aO₂ Sauerstoffpartialdruck, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score, *k* = Korrelationskoeffizient.

3.6 Potenzielle Vorteile bei der Glukosedarstellung und Blutzuckereinstellung durch die CGM

3.6.1 Abbildung von Blutglukosecharakteristika durch eine akkurate CGM (MARD<14%)

Acht Patienten zeigten mit einer MARD unter 14% eine im Mittel akkurate Glukosemessung. Sie wurden in den Vergleich der Darstellung der Blutglukosecharakteristika durch die CGM und durch die intermittierende Referenzglukosemessung einbezogen (siehe Tabelle 7). 239 Blutglukosewerte und 32044 Sensorglukosewerten dienten als Grundlage für diese Berechnung. Mit der CGM wurden mehr Hyperglykämien und ein niedrigerer minimaler Glukosewert identifiziert.

Tabelle 7. Blutglukosecharakteristika –intermittierende Blutglukosewerte vs. CGM-Werte
(modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n=8 Patienten (MARD <14%), 239 Blutglukosewerte, 32044 Sensorglukosewerte

Pro Patient	Blutglukosewerte (n=239)	CGM-Werte (n=32044)	p-Wert
Anzahl der Glukosewerte	29,5 [26,5/31,5]	3975 [3780/4109]	p = .012
Anzahl an Hypoglykämien	0 [0/0]	0,5 [0/2]	p = .066
Anzahl an Hyperglykämien	1 [1/5]	7 [6/18]	p = .018*
Zeit im Zielbereich (%)	88,7 [60,7/96,5]	85,2 [57,9/91,6]	p = .208
Zeit <71 mg/dl (%)	0 [0/0]	0,3 [0/2,3]	p = .068
Zeit > 149 mg/dl (%)	11,3 [3,6/39,3]	14,3 [6,2/40,6]	p = .327
Glukose Minimum (mg/dl)	103,5 [87/111,5]	76 [62/91]	p = .017*
Glukose Maximum (mg/dl)	195 [154,5/211]	186 [178,5/220,5]	p = .208
Mittleres Glukoselevel (mg/dl)	130,2 [124,3/147,9]	128,7 [120,5/147,4]	p = .327
Mittlere SD (mg/dl)	19,9 [14,4/22,7]	20,6 [16,5/28,4]	p = .093
<i>Glycemic lability index</i>	38,0 [14/53]	36,9 [18,5/90,7]	p = .674

Die Ergebnisse sind als Median mit Interquartilbereich oder als absolute Zahlen mit prozentualem Anteil dargestellt. CGM Continuous Glucose Monitoring, SD Standardabweichung. Die Glukosevariabilität wurde in der SD berechnet und durch den Glycemic lability index berechnet. Glycemic lability index: Zeitintervall 1440 min=24 h, Glukose in mg/dl, sampling interval: blood glucose 120 min=2 h, sensor glucose 1 min. Anzahl an Hypoglykämien oder Hyperglykämien: In der Analyse wurden ausschließlich neu entwickelte Hypo- und Hyperglykämien berücksichtigt. Glukosezielbereich 71–149 mg/dl.

3.6.2 Blutglukoseeinstellung während der CGM im Vergleich zur intermittierenden

Messung 3d vorher und nachher – eine retrospektive intraindividuelle Subanalyse

Insgesamt zehn Patienten erhielten eine dreitägige CGM und befanden sich 72h vor und nach Studieneinschluss auf der Intensivstation. Von diesen Patienten standen 998 Blutglukosewerte für die Analyse zur Verfügung. Während der CGM wurden signifikant mehr Blutglukosebestimmungen durchgeführt und ein höherer maximaler Glukosewert identifiziert. Im vor-während-nachher Vergleich zeigten sich keine Unterschiede bei der Zeit im Glukoseziel- und im hyperglykämien Bereich. Die intraindividuelle Analyse der Blutglukosecharakteristika ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Blutglukosecharakteristika 3 Tage vor, während und 3 Tage nach CGM

(modifiziert nach Wollersheim/Engelhardt et al. 2016)³⁸

n=10 Patienten, 998 Blutglukosewerte

Pro Patient	Blutglukose 3d vor CGM	Blutglukose während CGM*	Blutglukose 3d nach CGM	p-Wert
Anzahl der Blutglukosewerte	30 [25/40]	35,5 [28/41]	26,5 [22/34]	p =.001§
Anzahl an Hypoglykämien	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	p =1.00
Anzahl an Hyperglykämien	3 [1/4]	2,5 [1/5]	2 [1/3]	p =.779
Zeit im Zielbereich (%)	82,5 [74/98,2]	81,6 [68,9/95,6]	88,7 [81,3/94,3]	p =.452
Zeit <71 mg/dl (%)	0 [0/0]	0 [0/0]	0 [0/0]	p = 1.00
Zeit >149 mg/dl (%)	17,5 [1,8/26]	18,4 [4,4/31,1]	11,3 [5,7/15,4]	p = .717
Blutglukose Minimum (mg/dl)	89 [80/100]	85 [73/106]	97.5 [85/110]	p = .273
Blutglukose Maximum (mg/dl)	173.5 [162/187]	202 [159/218]	166 [153/185]	p =.014#
Mittlere Blutglukose (mg/dl)	134 [126,1/137,1]	130,7 [123,5/139]	128,5 [120,6/138,4]	p =.497
Mittlere SD (mg/dl)	18,9 [15,8/22,4]	20,7 [17,6/36,4]	16,2 [11,6/24,2]	p = .741

Die Ergebnisse sind als Median mit Interquartilbereich oder als absolute Zahlen mit prozentualem Anteil dargestellt. Die Glukosevariabilität wurde in der Standardabweichung (SD) berechnet. Abkürzungen: CGM Continuous Glucose Monitoring, SD Standardabweichung. §Wilcoxon-Test 3d vor und während CGM $p=0,123$; 3 d vor und 3 d nach CGM $p=0,05$, während und 3 d nach CGM $p=0,005$. #Wilcoxon Test 3 d vor und während CGM $p=0,241$, 3 d vor und 3 d nach CGM $p=0,415$, während und 3 d nach CGM $p=0,013$. *BGA während CGM-Datenlücken wurden einbezogen. Glukosezielbereich 71–149 mg/dl.

4 Diskussion

modifiziert nach ³⁸

Ziel dieser Studie war die Evaluation der Genauigkeit und der potenziellen Störfaktoren einer speziell für Intensivpatienten entwickelten, subkutanen Methode zur CGM. Weiterhin sollten mögliche Vorteile der CGM in der Glukoseabbildung und bei der Blutzuckereinstellung beurteilt werden. Das Kollektiv der Studie bestand insgesamt aus 20 Intensivpatienten. Von diesen Patienten standen 68655 CGM-Glukosewerte zur Verfügung. In die Analyse der Punktgenauigkeit wurden 19 Patienten mit 532 Vergleichsblutglukosewerten einbezogen.

Die hier zusammengefassten Ergebnisse der Arbeit werden nachfolgend diskutiert:

- Die durch eine Expertenrunde 2013 festgelegten minimalen Standardkriterien für die Genauigkeit der CGM bei kritisch kranken Patienten wurden nicht erfüllt.^{28,32} Die MARD lag bei 15,3% (95%-KI 13,5–17,0%).
- Das *Clarke-Error-Grid* und das *Surveillance-Error-Grid* zeigten Werte in Bereichen mit einer potenziellen Gefährdung der Patientensicherheit. Die Verteilung in der *Clarke-Error-Grid*-Analyse war wie folgt: Zone A 76,9%, Zone B 21,6%, Zone C 0,2%, Zone D 0,9%, Zone E 0,4%. Das Bland-Altman-Diagramm zeigte eine mittlere Differenz von +0,53 mg/dl und Übereinstimmungsgrenzen von +64,6 mg/dl und -63,5 mg/dl.
- Eine erhöhte Glukosevariabilität sowie hyper- und hypoglykämie Blutglukosebereiche waren mit einer MARD-Verschlechterung assoziiert. Hinweisend für eine Beeinträchtigung der Sensorgenauigkeit durch die Krankheitsschwere war eine positive Korrelation zwischen dem *SOFA-Score* und der MARD, sowie eine MARD-Verschlechterung während der Applikation von Vasopressoren.

- Durch eine akkurate CGM (MARD<14%) wurde ein signifikant niedrigeres Glukose-Minimum (76 mg/dl) identifiziert. Weitere Parameter, wie die Zeit im hyper- oder hypoglykämien Bereich oder die Glukosevariabilität, wurden durch die CGM nicht positiv beeinflusst.
- Im longitudinalen Verlauf zeigten individuelle Patienten keine verbesserte Glukoseeinstellung während der Anwendung der CGM.

4.1 Punktgenauigkeit

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren drei weitere Studien zum *Medtronic Sentrino*®CGM-System bei kritisch kranken Patienten.^{53,64,65} Die vorliegenden Resultate stimmen präzise mit den Ergebnissen einer von *Van Hooijdonk et al.* durchgeführten prospektiven Studie überein, die das *Medtronic Sentrino*®CGM-System am bisher größten Patientenkollektiv (n=45) untersuchte.⁶⁴

In der vorliegenden Arbeit war die mit der MARD gemessene Abweichung (15,3%) größer als die von der Expertenrunde empfohlene maximale Abweichung von 14% von der Referenzglukose. Diese Überschreitung des oberen Grenzwertes um 1,3% erscheint zunächst gering. Deutlicher wird der Unterschied bei einem weiteren Kriterium der Experten. Nur 60,3% der Glukosewerte, anstelle der empfohlenen 98%, wichen maximal um 12,5% (oder ± 10 mg/dl für Werte unter 100 mg/dl) von der Referenz ab.^{28,32} Bei *Van Hooijdonk et al.* betrug die MARD 14,8% und 58% der Werte wichen weniger als 12,5% (oder ± 10 mg/dl für Werte unter 100 mg/dl) ab.⁶⁴ Eine im Vergleich zu der vorliegenden Analyse etwas bessere Punktgenauigkeit erzielten *Kosiborod et al.* mit einer MARD von 12,8% bei 21 kardiochirurgischen Patienten.⁵³ *Punke et al.* bewerteten die Genauigkeit des Gerät in einer retrospektiven Analyse anhand einer Korrelationsanalyse mit einer akzeptablen Genauigkeit, ohne die MARD zu berechnen.⁶⁵

Für das Bland-Altman-Diagramm definiert die Expertenrunde 2013 keine Kriterien.³² In der vorliegenden Arbeit zeigte die getestete CGM im Bland-Altman-Diagramm einen geringen systemischen Fehler mit einer minimal in den positiven Bereich verschobenen mittleren Differenz im Vergleich zu den Referenzwerten von +0,53 mg/dl. Die Streuung der Werte, visualisiert als obere und untere Grenzbereiche (+64,6 mg/dl und -63,5 mg/dl), wies auf einen hohen zufälligen Fehler hin. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen von *Van Hooijdonk et al.* überein, die im Bland-Altman-Plot mit einer mittleren Differenz von -0,6 mg/dl einen niedrigen systemischen

Fehler und einen hohen zufälligen Fehler (obere / untere Begrenzung: bei +56,0 mg/dl / -57,2 mg/dl) zeigten.⁶⁴ Bei *Kosiborod et al.* waren die oberen und unteren Übereinstimmungsbereiche mit 48,7 mg/dl und -43,7 mg/dl etwas enger.⁵³ Ein deutlich geringeren zufälligen Fehler mit oberen und unteren Grenzen von +34,2 und -31,2 mg/dl beschrieben *Punke et al.*⁶⁵ Gemeinsam ist allen Studien ein durch eine geringe mittlere Differenz dargestellter niedriger systemischer Fehler der Messmethode. Problematisch scheint der variable, zufällige Fehler zu sein.^{38,53,64,65}

Auch bei der Bewertung des *Clarke-Error-Grids* zeigten *Van Hooijdonk et al.* mit 75,3% in Zone A, 23,5% in Zone B, 0,3% in Zone C und 0,9% in Zone D eine mit der vorliegenden Analyse vergleichbare Verteilung der Werte.⁶⁴ Bei *Kosiborod et al.* lagen mit 83% etwas mehr Werte in Bereich A des *Consensus-Error-Grids*.⁵³ *Punke et al.* stellten die Werte nicht im *Clarke-Error-Grid* dar.⁶⁵ Zwar gelten im *Clarke-Error-Grid* die Zonen A und B als klinisch akzeptable Bereiche⁶¹, jedoch wurde die Methode zur Evaluation von punktuellen Glukosemessungen beim Selbstmonitoring von Diabetikern entwickelt.⁶¹ Für Intensivpatienten wurden durch die Expertenrunde strengere Genauigkeitsanforderungen definiert. Eine Abweichung >20% von der Referenz gilt als nicht tolerabel^{28,32}, damit wären nur Werte im Bereich A im *Clarke-Error-Grid* akzeptabel. Diese Anforderung wurde in der vorliegenden Analyse nur von 76,9% der Sensorwerte erfüllt und folglich von 23,1% verfehlt. Dieser Befund deckt sich annähernd mit der Risikodarstellung im *Surveillance-Error-Grid*, wo 79,3% der Sensorwerte kein Patientenrisiko aufwiesen. Nach dem *Clarke-Error-Grid* kam es im vorliegenden Patientenkollektiv bei drei Patienten zu potenziell gefährdenden Situationen mit Werten in den Bereichen D und E. Der Glukosenormbereich im *Clarke-Error-Grid* umfasst Werte von 70–180 mg/dl⁶¹, was nicht den lokalen Glukosezielbereichen (71–bis 149 mg/dl) entspricht. Eine Anpassung der Normwerte und Risikobereiche des *Clarke-Error-Grids* an die lokalen Gegebenheiten, würde den prozentualen Anteil der Werte in den Risikobereichen noch erhöhen. Die Kreuztabelle (Tabelle 4) ist an die lokalen Glukosezielbereiche angepasst. Hier wird deutlich, dass die Darstellung von Hyper- und Hypoglykämien insuffizient war. Über die Hälfte der durch die CGM angezeigten Hyperglykämien waren falsch positiv, während nahezu die Hälfte der tatsächlichen Hyperglykämien nicht identifiziert und Hypoglykämien versäumt wurden.

Zwar zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Referenz- und Sensorglukose. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,688 ist diese aber für eine Messmethode, die mit der Referenz nahezu übereinstimmen sollte, eher gering.

Eine bessere Genauigkeit zeigten intravasale CGM-Methoden bei Intensivpatienten.^{37,39,42,66,67} In einem aktuellen systematischen *Review* zur Evaluation intravaskulärer Geräte bei Intensivpatienten waren in zehn von elf Studien alle Werte in Zone A und B des *Clarke-Error-Grid* lokalisiert.⁵⁸ Hingegen wurde dies nur in zwei von 26 Studien mit subkutanen Geräten erreicht.⁵⁸ Die intravaskulären Messmethoden schnitten mit 5,1–14,2% auch bei der *MARD* bei Intensivpatienten in dieser Übersichtarbeit besser ab.⁵⁸

4.2 Klinische Parameter als Störfaktoren der Genauigkeit

Die geringfügigen Unterschiede zwischen den drei Studien mit dem *Medtronic Sentrino®CGM*-Gerät^{53,64,65} und der vorliegenden Arbeit könnten durch die unterschiedlichen Patientenkollektive erklärt werden. Bei *Kosiborod et al.*, die eine etwas bessere Genauigkeit beschrieben, handelte es sich hauptsächlich um kardiochirurgische Patienten, die postoperativ auf der Intensivstation überwacht wurden. Informationen zur Schwere der Erkrankung oder Mortalität fehlten. Auffällig war der hohe mittlere BMI der Patienten von 32 kg/m² im adipösen Bereich.⁵³ Bei *van Hooijdonk et al.* lag der BMI bei 24 kg/m² und in der vorliegenden Arbeit bei 23 kg/m². Denkbar ist, dass ein höherer Anteil an subkutanem Fettgewebe sich positiv auf die subkutane Glukosebestimmung auswirkt. Bei *Van Hooijdonk et al.* war der BMI jedoch nicht mit einer Verschlechterung der Genauigkeit assoziiert.⁶⁴ Das Vorliegen eines Diabetes mellitus identifizierten *van Hooijdonk et al.*⁶⁴ als negativen Einflussfaktor auf die Genauigkeit. Dieser Befund konnte durch die vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Wie von *van Hooijdonk et al.* vermutet, könnte die eingeschränkte Genauigkeit bei Diabetikern durch eine erhöhte Glukosevariabilität bedingt sein.⁶⁴ Diese These deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und wird in einem späteren Abschnitt diskutiert. Hinsichtlich der Patientencharakteristik fällt auf, dass die Patientenkollektive der vorliegenden Studie und der Arbeit von *van Hooijdonk et al.* in den die Krankheitsschwere betreffenden Punkten auffallende Übereinstimmungen aufwiesen, was die weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse erklären könnte. Beispielsweise lag die Sterblichkeit auf der Intensivstation bei *van Hooijdonk et al.* bei 22% und der *APACHE II Score* bei 23.⁶⁴ Im Vergleich dazu betrug die Intensivsterblichkeit in der vorliegenden Arbeit 20% und der *APACHE II Score* 24.³⁸ Diese Übereinstimmungen stärken die Hypothese, dass krankheitsbedingte Faktoren der Intensivpatienten die CGM stören könnten.

Die GOD benötigt für die enzymatische Reaktion Sauerstoff.⁵⁴ Ein Großteil der Patienten (70%) im vorliegenden Patientenkollektiv erlitt ein akutes Lungenversagen, beinahe die Hälfte benötigte eine ECMO zur Unterstützung der Lungenfunktion. Die subkutane Sauerstoffkonzentration kann bei Patienten mit ARDS erniedrigt sein.^{68,69} Störungen der Mikrozirkulation beispielsweise durch Mikrothromben während der Sepsis resultieren ebenfalls in einer Gewebehypoxie.⁷⁰ Diese Mechanismen könnten die enzymatische Reaktion beeinträchtigen. Laut *Siegelaar et al.* beeinflussten die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulationsstörungen nicht die Genauigkeit zweier subkutaner CGM-Geräte bei kardiochirurgischen Patienten.⁴⁶ Der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe wurde in der vorliegenden Studie nicht analysiert. Als korrelierende Größe zeigte der arterielle Sauerstoffpartialdruck keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Genauigkeit. Weiter oxidiert Acetaminophen Wasserstoffperoxid und kann dadurch die Glukosebestimmung durch GOD stören.²⁸ Dieser Faktor ist zu vernachlässigen, da kein Patient der vorliegenden Studie Acetaminophen erhielt. Die enzymatische GOD-Reaktion ist weiterhin abhängig vom pH-Wert und von der Temperatur.⁵⁴ Beide Faktoren korrelierten bei den vorliegenden Daten nicht mit der Sensorgenauigkeit. *Siegelaar et al.* zeigten Auswirkungen der peripheren Körpertemperatur auf die Genauigkeit bei der Messung mit einem anderen subkutanen Sensor.⁴⁶

In Phasen hoher Glukosevariabilität sowie in hyper- und hypoglykämien Glukosebereichen verschlechterte sich die Sensorgenauigkeit in dem vorliegenden Patientenkollektiv. Folglich war die Genauigkeit vor allem in den Situationen unzureichend, in denen die Patienten von der CGM am meisten profitiert hätten. Gerade bei Patienten mit einer hohen Glukosevariabilität und Hyperglykämien versprechen CGM eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung. Während einer stabilen Normoglykämie, die in der vorliegenden Studie mit der besten Genauigkeit assoziiert war, ist eine CGM nicht notwendig.

Ursächlich für die Verschlechterung der Genauigkeit während erhöhter Glukoseschwankungen könnten verzögerte Diffusionsprozesse zwischen der intravasalen und interstitiellen Glukose sein, deren Relevanz bei schnellen Blutzuckerspiegeländerungen zunimmt.^{55,71} An gesunden Probanden mit stabilen Blutglukosewerten besteht eine hohe Übereinstimmung zwischen venöser und interstitieller Glukose.⁷² Bei einem rapiden Anstieg des Glukosespiegels durch Glukoseinfusionen vergrößert sich die Zeitverzögerung.⁷²

Wie erwähnt, entsteht die physiologische Zeitverzögerung durch die Diffusion der Glukose aus dem intravasalen ins interstitielle Kompartiment.^{71,73} Bei gesunden Patienten und Diabetikern

beobachteten verschiedene Studien, die von *Scuffi et al.* zusammengefasst wurden, eine Zeitverzögerung zwischen 0 und 40 min.⁷¹ Hingegen fanden *Rebrin et al.* keinen Hinweis auf physiologische Verzögerungen von mehr als 5–10 min.⁷⁴ Längere Zeitverzögerungen schrieben die Autoren sensorabhängigen Faktoren zu.⁷⁴ Neben der physiologischen Zeitverzögerung gibt es folglich auch eine durch den Sensor bedingte zeitliche Abweichung. Aussagen zu sensorcharakteristischen Zeitverzögerungen des Herstellers des in der vorliegenden Arbeit verwendeten *Medtronic Sentrino®CGM*-Geräts lagen nicht vor. Diese scheinen nicht durch ein einheitliches Zeitintervall definiert zu sein. *Boyne et al.* überprüften sensorabhängige Ungenauigkeiten an zwei Sensoren des gleichen Typs an einem Patienten. Die sensorabhängige Zeitverzögerung lag in der gleichen Größenordnung wie die physiologische Zeitverzögerung zwischen der intravasalen und interstitiellen Bestimmung.⁷⁵

Die Relevanz der physiologischen Zeitverzögerung für die Verschlechterung der Genauigkeit ist bei kritisch kranken Patienten möglicherweise größer, da Faktoren, die die Glukosediffusion beeinträchtigen, verändert vorliegen können. Ein verminderter Blutfluss, eine gestörte periphere Mikrozirkulation⁷⁰ oder Veränderungen von Stoffwechselfvorgängen im subkutanen Fettgewebe^{28,55} könnten die subkutane Messung erschweren. So wirkt sich eine periphere Mikrozirkulationsstörung während einer Sepsis⁷⁰ nicht nur auf die Gewebeoxygenierung, sondern auch auf Diffusionsprozesse von Glukose aus. In der vorliegenden Analyse konnte kein konkreter Hinweis für eine Zeitverzögerung identifiziert werden. Trotzdem ist eine patientenabhängige Zeitverzögerung und damit Verschlechterung der Genauigkeit in Abhängigkeit von der Krankheitsphase des Patienten nicht auszuschließen. Gegen diese Hypothese spricht die von *Lorencio et al.* gezeigte signifikant bessere Genauigkeit der Daten eines subkutanen Sensors bei Patienten mit septischem Schock im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis.⁵⁰ In der vorliegenden Arbeit war die Sensorgenauigkeit während eines SIRS nicht signifikant verändert. Für eine Beurteilung der Genauigkeit bei Patienten mit septischem Schock war die Patientenzahl zu gering. Hingegen unterstützt die gezeigte Verschlechterung der Sensorgenauigkeit während der Applikation von Katecholaminen die Annahme der Existenz krankheitsbedingter Störfaktoren der Genauigkeit. Dazu passt die positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Verschlechterung der Sensorgenauigkeit. In Studien mit herkömmlichen subkutanen Glukosesensoren für Diabetiker wirkten sich eine Katecholamintherapie oder eine gestörte Mikrozirkulation nicht auf die Sensorgenauigkeit aus.^{46,76} Hingegen war die *APACHE IV Score*, als Prädiktor für die Mortalität, mit einer schlechteren Sensorgenauigkeit verbunden.⁴⁶

Weiterhin kann diskutiert werden, ob sich die lokale Glukosedynamik im subkutanen Fettgewebe während kritischer Erkrankungsphasen (z.B. Sepsis) von der Glukosedynamik im Blut unterscheidet. Möglicherweise spiegelt die interstitielle CGM-Methode die lokale Glukosedynamik speziell im peripherem Fettgewebe wider.⁷⁵ Bei bestehenden Unterschieden könnten auch bei korrekter Messmethode Abweichungen von der Referenz entstehen. Denkbar wäre beispielsweise, dass die Glukose bei peripherer Insulinresistenz nicht in die Zelle aufgenommen wird und die Rückdiffusion der interstitiellen Glukose bei verminderter peripherer Durchblutung erschwert ist. Die Glukosekonzentration im interstitiellen Fettgewebe könnte so von der intravasalen Messung abweichen. Es stellt sich die Frage, ob CGM im subkutanen Fettgewebe zur Beurteilung einer möglichen peripheren Insulinresistenz im subkutanen Fettgewebe klinisch relevant sein könnte. *Weber-Carstens et al.* beschrieben die Insulinresistenz bei kritisch kranken Patienten als mangelnde Stimulation der Glukoseverstoffwechslung in der interstitiellen Flüssigkeit des *Musculus vastus lateralis* während Hyperinsulin-Clamps. Die Autoren belegten bei Patienten mit einer CIM eine insuffiziente GLUT-4 Translokation in die Zellmembran von Skelettmuskelzellen und eine daraus folgende gestörte Glukoseaufnahme.¹² Dieser Mechanismus könnte auch in Adipozyten kritisch kranker Patienten existieren. In Adipozyten septischer Ratten wurde eine reduzierte Glukoseaufnahme bereits beobachtet.⁷⁷ Eine Beurteilung der peripheren Insulinresistenz durch die subkutane CGM wird allerdings durch die von *Boyne et al.* beschriebenen Sensorvariabilitäten erschwert.⁷⁵

4.3 Potenzielle Vorteile bei der Glukosedarstellung und Blutzucker-einstellung durch CGM

Bei Patienten, bei denen das CGM-Gerät eine gute Genauigkeit aufwies, wurde im Vergleich zur punktuellen Referenzglukosebestimmung ein niedrigerer minimaler Glukosewert identifiziert. Dieser Befund war jedoch nicht klinisch relevant. Die Annahme, dass sich die Glukosevariabilität durch eine CGM besser abbilden lässt, bestätigte sich nicht. Im Gegensatz zu den Daten von *Brunner et al.*⁷⁸ unterschied sich, trotz der deutlich höheren Anzahl an CGM-Werten, die Glukosevariabilität bei der akkuraten CGM und der Referenzmessung nicht. Die Variabilität war bei den ausgewählten Patienten mit akkurater CGM allerdings insgesamt niedriger als im Gesamtkollektiv. Dieser Befund und der höhere Zeitanteil im Glukosezielbereich spricht für stabilere Glukosewerte bei diesen Patienten und folglich für eine weniger herausfordernde

Insulintherapie. Fraglich bleibt, wie viele Glukosewerte zur Beurteilung der Variabilität benötigt werden, und ob die Anzahl von der Amplitude der Schwankungen abhängt.

Bei der intraindividuellen Analyse der klinischen Effektivität drei Tage vor, während und drei Tage nach der CGM wurde keine deutliche Verbesserung der Glukoseeinstellung durch die Glukosetrenddarstellung erzielt. Auffallend war eine erhöhte Anzahl an Blutglukosebestimmungen während der CGM. Dies war möglicherweise auch der Grund für die Identifizierung eines höheren maximalen Glukosewertes. Die Anzeige eines Glukosetrends außerhalb des Zielbereichs könnte beim Pflegepersonal zu einer erhöhten Frequenz der Blutentnahmen zur Validierung der Sensorwerte geführt haben. Wahrscheinlicher ist, dass die höhere Anzahl an Blutglukosewerten durch die Kalibrations-BGAs des Studienteams bedingt waren. Auch weitere Parameter, wie die Zeit im Glukosezielbereich, zeigten keine verbesserte Glukoseeinstellung während der CGM. Die mangelnde Genauigkeit könnte hier eine Rolle spielen. Vor allem unterstreichen diese Befunde aber die Wichtigkeit eines an das CGM-Gerät adaptierten Insulinprotokolls mit klaren Vorgaben für das Pflegepersonal. Ein solches lag hier nicht vor.

4.4 Limitationen der Studie

4.4.1 Limitationen der Analyse der Genauigkeit

Im klinischen Alltag kann nicht ausgeschlossen werden, dass zwischen der Blutentnahme und der Durchführung der BGA eine zeitliche Verzögerung besteht.^{32,79} Das Pflegepersonal führt die BGAs häufig zu ähnlichen Zeitpunkten (z.B. vor Schichtende) durch. Da auf den Stationen jeweils nur ein Analysegerät vorhanden ist, kann es zu Wartezeiten kommen. Zudem führt das BGA-Gerät in regelmäßigen Abständen Kalibrationen durch, die einige Minuten in Anspruch nehmen. Eine Verzögerung zwischen der Blutentnahme und der Analyse durch patientenabhängige Faktoren, wie Anziehen von Schutzkleidung im Isolationszimmer oder Notfälle, sind ebenfalls denkbar.

Die vorliegende Analyse bezieht sich ausschließlich auf die Punktgenauigkeit. Das *Clarke-Error-Grid* basiert auf einem Glukosezielbereich von 70–180 mg/dl und wurde nicht für die Evaluation einer CGM-Methode entworfen. Ein möglicherweise korrekter Trend der Glukoseaufzeichnung wird nicht abgebildet. Eine Evaluation der Trendgenauigkeit erfordert Referenzglukosewerte in einem engeren Intervall und war im Rahmen der Studie nicht möglich. *Wernerman et al.* betonen

die Notwendigkeit weiterer Studien für die Definition klinisch relevanter Messintervalle für eine Glukosetrendabbildung und zur Festlegung von Kriterien für die Analyse der Trendgenauigkeit.²⁸

4.4.2 Limitationen der Analyse der Störfaktoren

Zwischen venösen und arterielle Blutzuckerspiegeln existiert eine Differenz von ca. 3–5 mg/dl.⁸⁰ Ein Unterschied der MARD zwischen allen und ausschließlich arteriellen Blutzuckerwerten war in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant. Da nicht zuverlässig zwischen peripher- oder zentralvenöse BGAs unterschieden wurde, wurde von einer separaten Analyse venöser Werte als möglicher Störfaktor der Genauigkeit abgesehen. Da in der vorliegenden Analyse fast 90% der Blutglukosewerte arteriellen Ursprungs waren, spielte dieser Faktor, aller Wahrscheinlichkeit nach, keine relevante Rolle.

Prospektive Studien an Intensivpatienten sind aufwändig. Dies hat zur Folge, dass die untersuchten Patientenkollektive eher klein sind. Das eingeschränkte Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie limitiert primär die Bewertung der Störfaktoren der Sensorgenauigkeit.

Die geringe Anzahl an auftretenden Hypoglykämien sind positiv zu bewerten und durch eine gute Steuerung der Insulintherapie nach Protokoll erklärbar. Eine Evaluation der Genauigkeit im hypoglykämien Bereich ist dadurch aber nur eingeschränkt möglich. Bei der Beurteilung der Glukosebereiche (<80 mg/dl, 80–179 mg/dl und \geq 180 mg/dl) als potenzielle Störfaktoren der Messung lagen nur neun Werte <80 mg/dl. In dieser Gruppe wich die MARD deutlich ab. Zwar ergab der Kruskal-Wallis-Test beim Vergleich der drei Glukosebereiche einen signifikanten Unterschied, von einem Gruppenvergleich wurde jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Werten im niedrigen Bereich abgesehen. Darüber hinaus waren bei einem Gesamtkollektiv von 19 Patienten die Untergruppen beispielweise mit Diabetes mellitus zu klein, um Aussagen zur Genauigkeit der CGM-Messmethode bei diesen Patienten zu treffen.

Die Untersuchung der Einflussfaktoren Körpertemperatur und arterieller Sauerstoffpartialdruck auf die GOD unterlag ebenfalls Limitationen. Zwischen der bestimmten zentralen Körpertemperatur und der peripheren Körpertemperatur besteht eine Differenz. Eine Messung der Temperatur an den peripheren Extremitäten wäre für den peripher liegenden Sensor von größerer Relevanz. Bei der Analyse des Einflusses des Sauerstoffpartialdrucks könnte eine Messung des Gewebesauerstoffpartialdrucks im Vergleich zum arteriellen Sauerstoffpartialdrucks sinnvoller sein.

4.4.3 Limitationen der Analyse der potenziellen Vorteile der CGM

Die Evaluation potenzieller Vorteile der CGM erfolgte retrospektiv. Die Studie wurde nicht explizit für diese Fragestellung konzipiert. Zwar wurde das Pflegepersonal aufgefordert, Glukosetrends zu beobachten, aber die Insulinprotokolle wurden nicht an die CGM angepasst. Daher ist eine Beurteilung potenzieller Vorteile nur bedingt möglich.

Betont werden sollte die gute Glukoseeinstellung der Patienten sowohl mit als auch ohne CGM. Die Patienten befanden sich während der meisten Zeit im Glukosezielbereich. Ebenso lagen die mittleren Glukosespiegel innerhalb des angestrebten Glukosebereichs. Diese Befunde sprechen für eine gute Umsetzung des festgelegten Ernährungs- und Insulinprotokolls durch qualifiziertes Pflegepersonal. Folglich war es schwierig, eine verbesserte Glukosekontrolle durch eine CGM zu erreichen, selbst wenn diese über eine gute Genauigkeit verfügt hätte.

Für eine Bewertung der klinischen Effektivität der CGM sind randomisiert-kontrollierte Studien an großen Patientenkollektiven mit einem adaptierten Insulinprotokoll und der Bewertung von *Outcome* Parametern (z.B. Mortalität) erforderlich. Für solche aufwändigen Studien ist eine akkurate, verlässliche CGM-Methode essentiell. In veröffentlichten randomisiert-kontrollierten Studien zeigte eine durch eine CGM-gesteuerte Insulintherapie keine Auswirkungen auf die Zeit im Glukosezielbereich und die Glukosevariabilität.^{43,47,78}

4.5 Handlungsempfehlungen und Verbesserungsvorschläge

- **Vermeidung von Kalibrationen in Phasen erhöhter Glukosevariabilität:** Die interstitielle Sensorglukose korreliert zwar mit den Blutglukosespiegeln, trotzdem handelt es sich beim intravaskulären und interstitiellen Raum um verschiedene Kompartimente.⁵⁵ Daher benötigt die Sensortechnologie Kalibrationen mit Blutglukosewerten.^{55,81} Dieses Vorgehen ist zumindest in den Phasen mit einer erhöhten Glukosevariabilität kritisch zu hinterfragen. In der vorliegenden Arbeit war die Abweichung der Sensorwerte von der Referenz in diesen Phasen höher. Kalibrationen während hoher Glukoseschwankungen könnten das Gerät falsch eichen und Messungen mit einer erhöhten Fehlerrate zur Folge haben.⁵⁵ Die Durchführung einer Kalibration scheint bei stabilen Glukosespiegeln sinnvoller. Daher ist eine feste Frequenz (alle 8 h) der Kalibration kritisch zu hinterfragen. Im klinischen Alltag sollte beispielsweise auf eine Kalibration direkt nach einer Insulintherapie oder einer

Ernährungsumstellung verzichtet werden. Stabile Glukoselevel sollten dem Pflegepersonal zusätzlich auf dem Monitor angezeigt werden.

- **Verwendung kabelloser subkutaner Sensoren:** Bei dem *Medtronic Sentrino®CGM*-System handelt es sich um ein minimal-invasives Gerät. Die Evaluation der Anwendbarkeit des Gerätes war nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit, dennoch sollten die Auswirkungen anwendbarkeitsbezogener Faktoren auf die Genauigkeit diskutiert werden. Laut *Boyne et al.* dürfen individuelle Unterschiede zwischen gleichen Sensoren nicht unterschätzt werden.⁷⁵ Die sensible Technik der subkutanen Sensoren ist anfällig für Störungen. Bei der Insertion, der Patientenlagerung- und Mobilisierung oder bei einem Zug auf das Sensorkabel können einzelne Sensoren des Multisensorsystems dislozieren. Möglicherweise wirkt sich dies auf die Signalstabilität und die Genauigkeit der Messung aus. Geeigneter wären daher kabellose Sensoren, wie sie für Diabetiker bereits existieren.⁵¹
- **Integration der Sensoren in herkömmliche invasive Katheter:** Die geringere Invasivität von subkutanen Sensoren scheint zwar mit einer geringeren Rate an Infektionen, aber auch mit einer verringerten Genauigkeit einherzugehen.²⁸ Die Sinnhaftigkeit einer Reduktion von Infektionen auf Kosten der Genauigkeit bei schwer kranken Patienten ist kritisch zu hinterfragen. Optimal wäre eine invasive Messmethode, die in herkömmliche zentrale Venenkatheter oder arterielle Katheter integriert wird und für die gesamte Liegedauer der Katheter im Patienten verbleibt. Damit könnten Patienten mit Indikation zu einem invasiven *Monitoring* ohne ein erheblich größeres Infektionsrisiko, oder eine zusätzliche Schmerzbelastung durch Sensorinsertionen von einer vergleichsweise höheren Genauigkeit profitieren. Zusätzlich wäre das Pflegepersonal nicht mit einem weiteren Gerät belastet.
- **Integration von Therapiempfehlungen entsprechend des lokalen Insulinprotokolls in den patientennahen Monitor:** Ein solches Vorgehen wäre dann sinnvoll, wenn ein Gerät mit einer für die Steuerung der Insulintherapie ausreichenden Genauigkeit zur Verfügung steht. Beispielsweise könnte angezeigt werden, wann eine Insulintherapie gestartet werden soll oder ob eine Insulinbolusgabe indiziert ist.

4.6 Patientensicherheit bei der Verwendung von *Medtronic Sentrino®CGM*

In der vorliegenden Studie wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die CGM-Daten nicht für Therapieentscheidungen genutzt werden dürfen. Die Glukose wurde zusätzlich mittels BGA bestimmt. Daher bestand keine reale Gefahr für die Patienten. Dennoch muss die mangelnde

Genauigkeit der CGM kritisch bewertet werden. Laut *Clarke-Error-Grid* und *Surveillance-Error-Grid* hätte die Nutzung der CGM-Daten zu potenziell gefährlichen Situationen für die Patienten führen können. Es muss daher ausdrücklich betont werden, dass das hier evaluierte Messgerät trotz Zulassung und *CE*-Zertifikation zur Steuerung einer Insulintherapie über keine ausreichende Sicherheit verfügt. Die Sinnhaftigkeit der Nutzung der CGM zusätzlich zur etablierten Glukosebestimmung sollte kritisch hinterfragt werden, da ungenaue CGM-Werte auf dem patientennahen Monitor Ärzte und Pflegepersonal verunsichern könnten.

4.7 Schlussfolgerung

Die Genauigkeit der subkutanen CGM war bei dem untersuchten Patientenkollektiv der gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstation unzureichend. In Phasen mit instabilen Blutglukosewerten, und damit in Situationen, in denen Patienten von der CGM profitieren sollten, war die Genauigkeit reduziert. Aufgrund einer potenziellen Gefährdung der Patientensicherheit durch fehlerhafte Messungen, kann eine Anwendung des *Medtronic Sentrino®CGM* zur Glukosekontrolle und Steuerung der Insulintherapie während der akuten Phase kritischer Erkrankungen nicht empfohlen werden. Obwohl das Gerät speziell für die Anwendung auf der Intensivstation entwickelt wurde, zeigten alle bisher veröffentlichten Studien^{38,53,64,65} keine Verbesserung der Genauigkeit bei Intensivpatienten im Vergleich zu bisherigen subkutanen CGM-Geräten für Diabetiker^{44-48,50,58}. Der klinische Nutzen der Trenddaten und Alarmsignale von *Medtronic Sentrino®CGM* müsste in Kombination mit einem adaptierten Insuliprotokoll in weiteren Studien evaluiert werden. Das Gerät wird zum aktuellen Zeitpunkt allerdings nicht mehr produziert.

Intensivmedizinische Krankheitsbilder sind komplex. Multiple Störfaktoren könnten die subkutane Glukosebestimmung beeinflussen und die Genauigkeit beeinträchtigen. Für die intermittierende Blutglukosebestimmung bei instabilen Patienten wird eine arterielle, oder alternativ eine venöse BGA empfohlen. Von einer kapillaren Blutglukosebestimmung wird bei Patienten, deren Krankheitsschwere ein intravasales Monitoring erfordert, klar abgeraten.³² Es wäre nachvollziehbar, die Empfehlungen zur intravasalen Glukosebestimmung auch auf CGM-Verfahren bei Intensivpatienten zu übertragen. Laut eines aktuellen systematischen *Reviews* wird die beste Genauigkeit bei Intensivpatienten folgerichtig durch intravasale CGM-Geräte erzielt.⁵⁸ Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse und der aktuellen Literatur ist die

Schlussfolgerung zulässig, dass eine subkutane Glukosebestimmung zur Steuerung der Insulintherapie während der akuten Krankheitsphase nicht zielführend ist.

Der Ansatz der CGM ist dennoch vielversprechend und die Weiterentwicklung hin zu akkuraten und sicher anwendbaren Geräten für den Intensivstationsalltag sollte vorangetrieben werden. Zur Evaluation von *Outcome*-Parametern (z.B. Morbidität, Mortalität) bei Verwendung einer CGM sind randomisiert-kontrollierte Studien erforderlich. Die Blutzuckereinstellung ist ein mortalitätsrelevanter Faktor in der Intensivmedizin, wobei optimale Glukosezielbereiche nicht klar definiert sind. Dennoch besteht Hoffnung, dass in Zukunft akkurate CGM-Geräte, in Kombination mit einem adaptierten Insulinprotokoll, die sichere Glukoseeinstellung in engere Zielbereiche erleichtern und somit die Sterblichkeit von Intensivpatienten senken.

Literaturverzeichnis

1. McCowen, K. C., Malhotra, A. & Bistrain, B. R. Stress-induced hyperglycemia. *Crit. Care Clin.* **17**, 107–124 (2001).
2. Bierbrauer, J. & Weber-Carstens, S. Insulinresistenz: Bedeutung in Anästhesie und Intensivmedizin – Insulinresistenz und Proteinkatabolie bei kritisch Kranken. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* **46**, 268–275 (2011).
3. Boonen, E. & Van den Berghe, G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 1569–1582 (2014).
4. Selye, H. The evolution of the stress concept. *Am. Sci.* **61**, 692–699 (1973).
5. Krinsley, J. S. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin. Proc.* **78**, 1471–1478 (2003).
6. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P. & Bouillon, R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1359–1367 (2001).
7. Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P. J., Milants, I., Van Wijngaerden, E., Bobbaers, H. & Bouillon, R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.* **354**, 449–461 (2006).
8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y.-S., Blair, D., Foster, D., Dhingra, V., Bellomo, R., Cook, D., Dodek, P., Henderson, W. R., Hébert, P. C., Heritier, S., Heyland, D. K., McArthur, C., McDonald, E., Mitchell, I., Myburgh, J. A., Norton, R., Potter, J., Robinson, B. G. & Ronco, J. J. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1283–1297 (2009).
9. Vanhorebeek, I., Gunst, J. & Berghe, G. V. den. Critical Care Management of Stress-Induced Hyperglycemia. *Curr. Diab. Rep.* **18**, 17 (2018).

10. Krinsley, J. S. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients*: *Crit. Care Med.* **36**, 3008–3013 (2008).
11. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer, S., Liu, B., Chittock, D. R., Norton, R., Myburgh, J. A., McArthur, C., Mitchell, I., Foster, D., Dhingra, V., Henderson, W. R., Ronco, J. J., Bellomo, R., Cook, D., McDonald, E., Dodek, P., Hébert, P. C., Heyland, D. K. & Robinson, B. G. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1108–1118 (2012).
12. Weber-Carstens, S., Schneider, J., Wollersheim, T., Assmann, A., Bierbrauer, J., Marg, A., Al Hasani, H., Chadt, A., Wenzel, K., Koch, S., Fielitz, J., Kleber, C., Faust, K., Mai, K., Spies, C. D., Luft, F. C., Boschmann, M., Spranger, J. & Spuler, S. Critical Illness Myopathy and GLUT4: Significance of Insulin and Muscle Contraction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **187**, 387–396 (2013).
13. James, D. E., Brown, R., Navarro, J. & Pilch, P. F. Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature* **333**, 183–185 (1988).
14. Preiser, J.-C., Ichai, C., Orban, J.-C. & Groeneveld, A. B. J. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br. J. Anaesth.* **113**, 945–954 (2014).
15. Robinson, L. E. & van Soeren, M. H. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin. Issues* **15**, 45–62 (2004).
16. McCowen, K. C., Ling, P. R., Ciccarone, A., Mao, Y., Chow, J. C., Bistrain, B. R. & Smith, R. J. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit. Care Med.* **29**, 839–846 (2001).
17. Weber-Carstens, S., Deja, M., Koch, S., Spranger, J., Bubser, F., Wernecke, K. D., Spies, C. D., Spuler, S. & Keh, D. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit. Care Lond. Engl.* **14**, R119 (2010).

18. Gunst, J. & Van den Berghe, G. Blood glucose control in the ICU: don't throw out the baby with the bathwater! *Intensive Care Med.* **42**, 1478–1481 (2016).
19. Vanhorebeek, I., Gunst, J., Ellger, B., Boussemaere, M., Lerut, E., Debaveye, Y., Rabbani, N., Thornalley, P. J., Schetz, M. & Van den Berghe, G. Hyperglycemic kidney damage in an animal model of prolonged critical illness. *Kidney Int.* **76**, 512–520 (2009).
20. Vanhorebeek, I., Ellger, B., De Vos, R., Boussemaere, M., Debaveye, Y., Perre, S. V., Rabbani, N., Thornalley, P. J. & Van den Berghe, G. Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Crit. Care Med.* **37**, 1355–1364 (2009).
21. Ellger, B., Debaveye, Y., Vanhorebeek, I., Langouche, L., Giulietti, A., Etten, E. V., Herijgers, P., Mathieu, C. & Berghe, G. V. den. Survival Benefits of Intensive Insulin Therapy in Critical Illness: Impact of Maintaining Normoglycemia Versus Glycemia-Independent Actions of Insulin. *Diabetes* **55**, 1096–1105 (2006).
22. Ellger, B., Langouche, L., Richir, M., Debaveye, Y., Vanhorebeek, I., Teerlink, T., Van Leeuwen, P. A. & Van den Berghe, G. Modulation of regional nitric oxide metabolism: Blood glucose control or insulin? *Intensive Care Med.* **34**, 1740–1740 (2008).
23. Mesotten, D., Swinnen, J. V., Vanderhoydonc, F., Wouters, P. J. & Van den Berghe, G. Contribution of Circulating Lipids to the Improved Outcome of Critical Illness by Glycemic Control with Intensive Insulin Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 219–226 (2004).
24. Hermans, G., Wilmer, A., Meersseman, W., Milants, I., Wouters, P. J., Bobbaers, H., Bruyninckx, F. & Van den Berghe, G. Impact of Intensive Insulin Therapy on Neuromuscular Complications and Ventilator Dependency in the Medical Intensive Care Unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **175**, 480–489 (2007).
25. Sonnevile, R., den Hertog, H. M., Güiza, F., Gunst, J., Derese, I., Wouters, P. J., Brouland, J.-P., Polito, A., Gray, F., Chrétien, F., Charlier, P., Annane, D., Sharshar, T., Van den Berghe,

- G. & Vanhorebeek, I. Impact of Hyperglycemia on Neuropathological Alterations during Critical Illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 2113–2123 (2012).
26. Krinsley, J. S. Glycemic Variability and Mortality in Critically 111 Patients: The Impact of Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* **3**, 1292–1301 (2009).
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **37 Suppl 1**, S81-90 (2014).
28. Wernerman, J., Desai, T., Finfer, S., Foubert, L., Furnary, A., Holzinger, U., Hovorka, R., Joseph, J., Kosiborod, M., Krinsley, J., Mesotten, D., Nasraway, S., Rooyackers, O., Schultz, M. J., Van Herpe, T., Vigersky, R. A. & Preiser, J.-C. Continuous glucose control in the ICU: report of a 2013 round table meeting. *Crit. Care* **18**, 226 (2014).
29. Bagshaw, S. M., Egi, M., George, C., Bellomo, R. & Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee. Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit. Care Med.* **37**, 463–470 (2009).
30. Van den Berghe, G., Schetz, M., Vlasselaers, D., Hermans, G., Wilmer, A., Bouillon, R. & Mesotten, D. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients: NICE-SUGAR or Leuven Blood Glucose Target? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 3163–3170 (2009).
31. Freire, A. X., Bridges, L., Umpierrez, G. E., Kuhl, D. & Kitabchi, A. E. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* **128**, 3109–3116 (2005).
32. Finfer, S., Wernerman, J., Preiser, J.-C., Cass, T., Desai, T., Hovorka, R., Joseph, J. I., Kosiborod, M., Krinsley, J., Mackenzie, I., Mesotten, D., Schultz, M. J., Scott, M. G., Slingerland, R., Van den Berghe, G. & Van Herpe, T. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults. *Crit. Care* **17**, 229 (2013).

33. Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weiler, N., Moerer, O., Gruendling, M., Opper, M., Grond, S., Olthoff, D., Jaschinski, U., John, S., Rossaint, R., Welte, T., Schaefer, M., Kern, P., Kuhnt, E., Kiehntopf, M., Hartog, C., Natanson, C., Loeffler, M., Reinhart, K. & German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **358**, 125–139 (2008).
34. American Diabetes Association. 13. Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home, and Skilled Nursing Facility. *Diabetes Care* **38**, S80–S85 (2015).
35. Jacobi, J., Bircher, N., Krinsley, J., Agus, M., Braithwaite, S. S., Deutschman, C., Freire, A. X., Geehan, D., Kohl, B., Nasraway, S. A., Rigby, M., Sands, K., Schallom, L., Taylor, B., Umpierrez, G., Mazuski, J. & Schunemann, H. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **40**, 3251–3276 (2012).
36. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingham, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., French, C. J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J. L., Hollenberg, S. M., Jones, A. E., Karnad, D. R., Kleinpell, R. M., Koh, Y., Lisboa, T. C., Machado, F. R., Marini, J. J., Marshall, J. C., Mazuski, J. E., McIntyre, L. A., McLean, A. S., Mehta, S., Moreno, R. P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T. M., Perner, A., Plunkett, C. M., Ranieri, M., Schorr, C. A., Seckel, M. A., Seymour, C. W., Shieh, L., Shukri, K. A., Simpson, S. Q., Singer, M., Thompson, B. T., Townsend, S. R., Van der Poll, T., Vincent, J.-L., Wiersinga, W. J., Zimmerman, J. L. & Dellinger, R. P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

37. van Hooijdonk, R. T., Winters, T., Fischer, J. C., van Dongen-Lases, E. C., Krinsley, J. S., Preiser, J.-C. & Schultz, M. J. Accuracy and limitations of continuous glucose monitoring using spectroscopy in critically ill patients. *Ann. Intensive Care* **4**, 8 (2014).
38. Wollersheim, T., Engelhardt, L. J., Pachulla, J., Moergeli, R., Koch, S., Spies, C., Hiesmayr, M. & Weber-Carstens, S. Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).
39. Schierenbeck, F., Franco-Cereceda, A. & Liska, J. Evaluation of a Continuous Blood Glucose Monitoring System Using Central Venous Microdialysis. *J. Diabetes Sci. Technol.* **6**, 1365–1371 (2012).
40. Strasma, P. J., Finfer, S., Flower, O., Hipszer, B., Kosiborod, M., Macken, L., Sechterberger, M., van der Voort, P. H. J., DeVries, J. H. & Joseph, J. I. Use of an Intravascular Fluorescent Continuous Glucose Sensor in ICU Patients. *J. Diabetes Sci. Technol.* **9**, 762–770 (2015).
41. Flower, O. J., Bird, S., Macken, L., Hammond, N., Yarad, E., Bass, F., Fisher, C., Strasma, P. & Finfer, S. Continuous intra-arterial blood glucose monitoring using quenched fluorescence sensing: a product development study. *Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* **16**, 54–61 (2014).
42. Macken, L., Flower, O. J., Bird, S., Hammond, N., Yarad, E., Bass, F., Fisher, C., Strasma, P. & Finfer, S. Continuous intra-arterial blood glucose monitoring using quenched fluorescence sensing in intensive care patients after cardiac surgery: phase II of a product development study. *Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* **17**, 190–196 (2015).
43. Holzinger, U., Warszawska, J., Kitzberger, R., Wewalka, M., Miehsler, W., Herkner, H. & Madl, C. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Critically Ill Patients. *Diabetes Care* **33**, 467–472 (2010).

44. Brunner, R., Kitzberger, R., Miehsler, W., Herkner, H., Madl, C. & Holzinger, U. Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients*: *Crit. Care Med.* **39**, 659–664 (2011).
45. Siegelaar, S. E., Barwari, T., Hermanides, J., Stoker, W., van der Voort, P. H. J. & DeVries, J. H. Accuracy and Reliability of Continuous Glucose Monitoring in the Intensive Care Unit: A Head-to-Head Comparison of Two Subcutaneous Glucose Sensors in Cardiac Surgery Patients. *Diabetes Care* **34**, e31 (2011).
46. Siegelaar, S. E., Barwari, T., Hermanides, J., van der Voort, P. H. J., Hoekstra, J. B. L. & DeVries, J. H. Microcirculation and its relation to continuous subcutaneous glucose sensor accuracy in cardiac surgery patients in the intensive care unit. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **146**, 1283–1289 (2013).
47. Boom, D. T., Sechterberger, M. K., Rijkenberg, S., Kreder, S., Bosman, R. J., Wester, J. P., van Stijn, I., DeVries, J. H. & van der Voort, P. H. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit. Care* **18**, (2014).
48. Leelarathna, L., English, S. W., Thabit, H., Caldwell, K., Allen, J. M., Kumareswaran, K., Wilinska, M. E., Nodale, M., Haidar, A., Evans, M. L., Burnstein, R. & Hovorka, R. Accuracy of subcutaneous continuous glucose monitoring in critically ill adults: improved sensor performance with enhanced calibrations. *Diabetes Technol. Ther.* **16**, 97–101 (2014).
49. De Block, C. E. M., Gios, J., Verheyen, N., Manuel-y-Keenoy, B., Rogiers, P., Jorens, P. G., Scuffi, C. & Van Gaal, L. F. Randomized Evaluation of Glycemic Control in the Medical Intensive Care Unit Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (REGIMEN Trial). *Diabetes Technol. Ther.* **17**, 889–898 (2015).

50. Lorencio, C., Leal, Y., Bonet, A., Bondia, J., Palerm, C. C., Tache, A., Sirvent, J.-M. & Vehi, J. Real-time continuous glucose monitoring in an intensive care unit: better accuracy in patients with septic shock. *Diabetes Technol. Ther.* **14**, 568–575 (2012).
51. Schierenbeck, F., Franco-Cereceda, A. & Liska, J. Accuracy of 2 Different Continuous Glucose Monitoring Systems in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J. Diabetes Sci. Technol.* **11**, 108–116 (2016).
52. Sechterberger, M. K., van der Voort, P. H. J., Strasma, P. J. & DeVries, J. H. Accuracy of Intra-arterial and Subcutaneous Continuous Glucose Monitoring in Postoperative Cardiac Surgery Patients in the ICU. *J. Diabetes Sci. Technol.* **9**, 663–667 (2015).
53. Kosiborod, M., Gottlieb, R. K., Sekella, J. A., Peterman, D., Grodzinsky, A., Kennedy, P. & Borkon, M. A. Performance of the Medtronic Sentrino continuous glucose management (CGM) system in the cardiac intensive care unit. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **2**, (2014).
54. Wilson, R. & Turner, A. P. F. Glucose oxidase: an ideal enzyme. *Biosens. Bioelectron.* **7**, 165–185 (1992).
55. Cengiz, E. & Tamborlane, W. V. A Tale of Two Compartments: Interstitial Versus Blood Glucose Monitoring. *Diabetes Technol. Ther.* **11**, S-11-S-16 (2009).
56. Steil, G. M., Rebrin, K., Hariri, F., Jinagonda, S., Tadros, S., Darwin, C. & Saad, M. F. Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetologia* **48**, 1833–1840 (2005).
57. Ramirez, A., Corro, G., Zehe, A. & Thomas, A. Nanotechnological Approach to the Treatment of Diabetes. *Am. J. Med. Sci. Med.* **6**, 19–26 (2018).
58. van Steen, S. C. J., Rijkenberg, S., Limpens, J., van der Voort, P. H. J., Hermanides, J. & DeVries, J. H. The Clinical Benefits and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Critically Ill Patients-A Systematic Scoping Review. *Sensors* **17**, (2017).

59. Martin Bland, J. & Altman, D. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet* **327**, 307–310 (1986).
60. Bland, J. M. & Altman, D. G. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *The Lancet* **346**, 1085–1087 (1995).
61. Clarke, W. L., Cox, D., Gonder-Frederick, L. A., Carter, W. & Pohl, S. L. Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care* **10**, 622–628 (1987).
62. Klonoff, D. C., Lias, C., Vigersky, R., Clarke, W., Parkes, J. L., Sacks, D. B., Kirkman, M. S., Kovatchev, B., the Error Grid Panel, Aurand, L., Benson, C., Bernhardt, P., Blonde, L., Breton, M., Buckingham, B., Cariski, A., Colburn, S., Flacke, F., Harrison, B., Herman, C., Hinzmann, R., Johnson-Lyles, D., Karinka, S. A., Landree, L., Lebinger, T., Lee, S., Mastrototaro, J., Peyser, T., Phillips, S., Pinkos, A., Price, D., Scott, S., Serrano, K. & Simmons, D. The Surveillance Error Grid. *J. Diabetes Sci. Technol.* **8**, 658–672 (2014).
63. Hill, N. R., Oliver, N. S., Choudhary, P., Levy, J. C., Hindmarsh, P. & Matthews, D. R. Normal Reference Range for Mean Tissue Glucose and Glycemic Variability Derived from Continuous Glucose Monitoring for Subjects Without Diabetes in Different Ethnic Groups. *Diabetes Technol. Ther.* **13**, 921–928 (2011).
64. van Hooijdonk, R. T., Leopold, J. H., Winters, T., Binnekade, J. M., Juffermans, N. P., Horn, J., Fischer, J. C., van Dongen-Lases, E. C. & Schultz, M. J. Point accuracy and reliability of an interstitial continuous glucose-monitoring device in critically ill patients: a prospective study. *Crit. Care* **19**, (2015).
65. Punke, M. A., Decker, C., Wodack, K., Reuter, D. A. & Kluge, S. Continuous glucose monitoring on the ICU using a subcutaneous sensor. *Med. Klin. - Intensivmed. Notfallmedizin* **110**, 360–363 (2015).

66. Crane, B. C., Barwell, N. P., Gopal, P., Gopichand, M., Higgs, T., James, T. D., Jones, C. M., Mackenzie, A., Mulavisala, K. P. & Paterson, W. The Development of a Continuous Intravascular Glucose Monitoring Sensor. *J. Diabetes Sci. Technol.* **9**, 751–761 (2015).
67. Blixt, C., Rooyackers, O., Isaksson, B. & Wernerman, J. Continuous on-line glucose measurement by microdialysis in a central vein. A pilot study. *Crit. Care* **17**, R87 (2013).
68. Bein, T., Grasso, S., Moerer, O., Quintel, M., Guerin, C., Deja, M., Brondani, A. & Mehta, S. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med.* **42**, 699–711 (2016).
69. MacIntyre, N. R. Supporting oxygenation in acute respiratory failure. *Respir. Care* **58**, 142–150 (2013).
70. Cohen, J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* (2002). doi:10.1038/nature01326
71. Scuffi, C., Lucarelli, F. & Valgimigli, F. Minimizing the impact of time lag variability on accuracy evaluation of continuous glucose monitoring systems. *J. Diabetes Sci. Technol.* **6**, 1383–1391 (2012).
72. Jansson, P. A., Fowelin, J., Smith, U. & Lonroth, P. Characterization by microdialysis of intracellular glucose level in subcutaneous tissue in humans. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* **255**, E218–E220 (1988).
73. Basu, A., Dube, S., Slama, M., Errazuriz, I., Amezcua, J. C., Kudva, Y. C., Peyser, T., Carter, R. E., Cobelli, C. & Basu, R. Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in humans. *Diabetes* **62**, 4083–4087 (2013).
74. Rebrin, K., Sheppard, N. F. & Steil, G. M. Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset. *J. Diabetes Sci. Technol.* **4**, 1087–1098 (2010).

75. Boyne, M. S., Silver, D. M., Kaplan, J. & Saudek, C. D. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* **52**, 2790–2794 (2003).
76. Holzinger, U., Warszawska, J., Kitzberger, R., Herkner, H., Metnitz, P. G. H. & Madl, C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med.* **35**, 1383–1389 (2009).
77. Igarashi, M., Yamatani, K., Fukase, N., Daimon, M., Ohnuma, H., Takahashi, H., Manaka, H., Tominaga, M. & Sasaki, H. Sepsis inhibits insulin-stimulated glucose transport in isolated rat adipocytes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **15**, 213–218 (1992).
78. Brunner, R., Adelsmayr, G., Herkner, H., Madl, C. & Holzinger, U. Glycemic variability and glucose complexity in critically ill patients: a retrospective analysis of continuous glucose monitoring data. *Crit. Care* **16**, R175 (2012).
79. Aragon, D. Evaluation of Nursing Work Effort and Perceptions About Blood Glucose Testing in Tight Glycemic Control. *Am. J. Crit. Care* **15**, 370–377 (2006).
80. Glassberg, B. Y. THE ARTERIOVENOUS DIFFERENCE IN BLOOD SUGAR CONTENT. *Arch. Intern. Med.* **46**, 605 (1930).
81. Rebrin, K. & Steil, G. M. Can Interstitial Glucose Assessment Replace Blood Glucose Measurements? *Diabetes Technol. Ther.* **2**, 461–472 (2000).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lilian Jo Engelhardt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der Genauigkeit und potenzieller Störfaktoren einer subkutanen kontinuierlichen Glukosemessmethode (CGM) bei Intensivpatienten – eine prospektive klinische Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Tobias Wollersheim[†], Lilian Jo Engelhardt[†], Jeanne Pachulla, Rudolf Moergeli, Susanne Koch, Claudia Spies, Michael Hiesmayr, Steffen Weber-Carstens

[†] geteilte Erstautorenschaft zwischen Tobias Wollersheim und Lilian Jo Engelhardt

Titel: Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial

Zeitschrift: Annals of Intensive Care

Erscheinungsjahr: 2016

Impact factor: 3,656

Lilian Jo Engelhardt hat die Publikation in geteilter Erstautorenschaft mit Herrn Dr.med. Tobias Wollersheim verfasst. Entsprechend dieser Erstautorenschaft war sie von der Entstehung der Idee, bis zur Veröffentlichung der Studie an allen Schritten maßgeblich beteiligt: Studienplanung, Erstellen des Ethikantrags, Besuch der Sitzung der Ethikkommission, Erstellen des Studienprotokolls, Erstellung von Fragebögen, Datenerhebung (Patientenrekrutierung, Insertion der Sensoren, Kalibrierung der Sensoren), Kommunikation mit dem Gerätehersteller, Zusammenstellung der klinischen Daten für die Genauigkeitsanalyse, die Analyse der Störfaktoren auf die Genauigkeit, die Analyse potenzieller Vorteile der kontinuierlichen Messung und die Patientencharakteristik, statistische Auswertung, Erstellen der Grafiken und Tabellen, Erstellen des *Abstracts* für die Posterpräsentation *ESICM Lives 2015*, Schreiben des Manuskriptes, Dateninterpretation, wissenschaftliche Diskussion. Die Publikation thematisiert neben der Genauigkeit auch die Anwendbarkeit und die Akzeptanz beim Pflegepersonal, dieses Thema ist nicht Gegenstand dieser Dissertation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Original Research

- Wollersheim, T., Engelhardt, L. J., Pachulla, J., Moergeli, R., Koch, S., Spies, C., Hiesmayr, M. & Weber-Carstens, S. Accuracy, reliability, feasibility and nurse acceptance of a subcutaneous continuous glucose management system in critically ill patients: a prospective clinical trial. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).

† geteilte Erstautorenschaft

Journal: Annals of Intensive Care 2016, Impact factor: 3,656

<http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0167-z>

- Engelhardt LJ, Balzer F, Müller MC, Grunow JJ, Spies C, Christopher KB, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Association between potassium concentrations, variability and supplementation, and in-hospital mortality in ICU patients: a retrospective analysis. *Ann Intensive Care* 9:100, (2019).
- Lachmann, G., Spies, C., Windmann, V., Wollersheim, T., Engelhardt, L.J., Winterer, G., Kuehn, S. & BIOCOC Study Group. Impact of Intraoperative Hyperglycemia on Brain Structures and Volumes. *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging* (2018). doi:10.1111/jon.12583
- Mörgeli R., Wollersheim T., Engelhardt L.J., Grunow J., Lachmann G., Carbon N., Koch S., Spies C., Weber-Carstens S., Staying on Target: Glucose Variability and Critical Illness Myopathy – a Retrospective Analysis. *Status: Under Review.*

Abstract/Poster

- Engelhardt L, Wollersheim T, Pachulla J, Mörgeli R, Balzer F, Mai K, et al. ACCURACY OF A SUBCUTANEOUS CONTINUOUS GLUCOSE MANAGEMENT SYSTEM IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *Intensive Care Med Exp.* 2015 Oct 1;3(Suppl 1):A291.
Abstract zur Posterpräsentation *ESICM Lives 2015* in Berlin
- Engelhardt LJ, Balzer F, Müller MC, Grunow JJ, Spies C, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Kaliumbereiche zwischen 3,5 und 4,0mmol/l und eine geringe Kaliumvariabilität sind bei Intensivpatienten mit der niedrigsten Krankenhausmortalität assoziiert: eine retrospektive Datenanalyse. DAC 2019 Leipzig

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Steffen Weber-Carstens, leitender Oberarzt der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt für operative Intensivmedizin Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum & Campus Charité Mitte und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Tobias Wollersheim. Sie haben die Voraussetzungen für diese interessante Promotionsarbeit geschaffen und mich an das korrekte wissenschaftliche Arbeiten herangeführt. Ausgezeichnet hat sich ihre fachkundige Betreuung durch die Möglichkeit eigenständig zu arbeiten, eigene Ideen einzubringen und zugleich immer auf konstruktive Kritik zählen zu können. Dadurch konnte die Arbeit qualitativ aufgewertet und schließlich publiziert werden. Ich freue mich über die mir gebotene Möglichkeit zur Mitarbeit an weiteren wissenschaftlichen Projekten.

Allen beteiligten Mitgliedern der von Herrn Prof. Dr. med. Steffen Weber-Carstens geleiteten Arbeitsgruppe „Critical Illness Myopathy“, besonders meiner Mitdoktorandin Jeanne Pachulla, danke ich für die gute Zusammenarbeit. Den Pflegekräften der Station 8i und 14i danke ich für die Mitarbeit während der Datenerhebung.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen beteiligten Patienten und Patientinnen und ihren Angehörigen, die trotz ihrer schwierigen, oft lebensbedrohlichen Situation an dieser Studie teilgenommen haben.

Der Stiftung Charité danke ich für die Förderung im Studium durch das Deutschlandstipendium. In diesem Zusammenhang gilt mein Dank auch der Kommission für Nachwuchsförderung der Charité für das besondere Engagement und die Unterstützung.

Danken möchte ich besonders meiner Familie. Meinem Mann Martin danke ich für seinen Rückhalt und die gleichberechtigte Aufteilung bei der Kindererziehung. Meinem kleinen Sohn Balthasar danke ich, für das tägliche Aufzeigen der Sinnhaftigkeit des Lebens. Es ist die größte Freude, wie er voller Neugier und Entdeckungslust die Welt erkundet. Einen solchen Forscherdrang erlangt der Mensch nicht noch einmal im Leben. Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie mir seit meiner Kindheit stets große Freiheiten gelassen haben und immer hinter mir standen. Meinen Geschwistern und Eltern danke ich, dass sie keinen Weg scheuen und auch spontan stets für die Kinderbetreuung verfügbar sind. Für ihre Unterstützung danke ich auch

meinen Großeltern. Diese Arbeit widme ich meiner Großmutter Frau Prof. Dr. med. Helga Roth. Sie hat als Kinderchirurgin mit Durchsetzungskraft und Feingefühl Großes geleistet, und mein Interesse für die Medizin bestärkt.

Lilian Jo Engelhardt