

Biomed. Technik
27 (1982), 203-208

G. Schulz
J. Beyer
T. Strack
U. Krause
J. Nagel
U. Cordes
T. Weber

Die Entwicklung von Insulininfusionsprofilen zur Therapie insulinpflichtiger Diabetiker mit tragbaren Insulininfusionssystemen

The Development of Insulin Infusion Profiles for the Treatment of Insulin-requiring Diabetics using Portable Insulin Infusion Systems

*Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der II. Med. Klinik und Poliklinik,
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Zentralinstitut für Biomedizinische Technik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen*

Schlüsselwörter: Insulin, Infusionsprofile, Infusionssysteme

Wir analysieren den Insulinbedarf von 7 insulinpflichtigen Diabetikern am glukosekontrollierten Insulininfusionssystem und übertrugen die dabei gewonnenen Daten auf ein portables Insulininfusionsgerät, bei dem individuell Insulinabgabepprofile programmiert werden können, bzw. ein System mit einfachen Rechteckprofilen.

Im Vergleich zur Insulinsgabe als Rechteckprofil war bei unserem programmierbaren Infusionsgerät der MAGE als Maß für Blutzuckerschwankungen signifikant ($p < 0,005$) geringer (Rechteckprofil: MAGE $89,0 \pm 42,9$ mg/dl; individuell erstellte Profile: MAGE $57,7 \pm 24,8$ mg/dl). Der mittlere Blutzucker lag für individuell programmierte Profile mit $p < 0,025$ signifikant niedriger. Die Kombination der kephalen Phase mit individuell erstellten Insulinprofilen führte zu deutlich ($p < 0,01$) niedrigeren postprandialen Blutzuckerspiegeln mit geringerer Anstiegsgeschwindigkeit.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß mit individuell erstellten Insulininfusionsprofilen eine bessere Glättung der Blutzuckerspiegel zu erreichen ist. Bei Berücksichtigung der kephalen Phase der Insulinsekretion kann offenbar sogar Insulin eingespart werden.

Key-words: Insulin, Insulin Profiles, Insulin Infusion Systems

We studied the insulin requirement of 7 insulin-dependent diabetics using a glucose-controlled insulin infusion system. The data established by our investigation were then translated to an individually programmable insulin infusion system developed by ourselves, and also to a system employing simple rectangular profiles.

The MAGE, a measure of blood sugar fluctuation, was significantly lower ($p < 0,005$) with individually programmed profiles ($89,0 \pm 42,9$ mg/dl) than with rectangular profiles ($57,7 \pm 24,8$ mg/dl). Also the average of measured blood glucose levels was significantly lower ($p < 0,025$) in individually programmed infusion profiles. The combination of individually programmed profiles and the cephalic phase led to a significant reduction ($p < 0,01$) of postprandial blood glucose, and a smaller blood glucose increase.

Our investigations suggest that individually programmed insulin infusion profiles could 'iron out' blood sugar fluctuations. In combination with the cephalic phase, they could lead to a reduced insulin consumption after meals.

1 Einleitung

Mit der konventionellen subkutanen Insulintherapie, die in der Regel mit einer zweimaligen Gabe eines Gemisches aus Alt- und Intermediärinsulin auskommen muß, kann der Blutzucker eines Diabetikers über den Tag nicht immer befriedigend eingestellt werden. Die Einstellung scheitert in solchen Fällen häufig daran, daß Blutzuckerspiegel und Insulinangebot nur schwer in Einklang zu bringen sind. Eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten stellt die geregelte intravenöse Insulingabe dar, mit der es gelingt, den Blutzucker eines Diabetikers im Tagesverlauf nahezu zu normalisieren. Für den stationären Bereich stehen dazu glukosekontrollierte Insulininfusionssysteme kurzfristig zur Verfügung [1, 5, 6]. Portable glukosekontrollierte Insulininfusionssysteme scheitern bisher noch daran, daß es keinen geeigneten Glukosesensor für die Messung in Körperflüssigkeiten gibt. Für den außerklinischen Einsatz am Patienten kommen somit über absehbare Zeit nur nichtrückgekoppelte Insulininfusionssysteme in Frage. Mit ihnen kann der basale Insulinbedarf recht gut abgedeckt werden. Problematisch bleibt es jedoch, den postprandialen Blutzuckeranstieg adäquat abzufangen. Der Ausgangsblutzuckerwert soll etwa 2 Stunden nach dem Essen wieder erreicht sein, ohne daß es dabei zu postprandialen Hyper- oder gar Hypoglykämien kommt. Dies ist offenbar nicht nur ein Problem der Insulindosis, sondern auch der zeitgerechten Insulingabe und des Insulinabgabeprofils [8, 10].

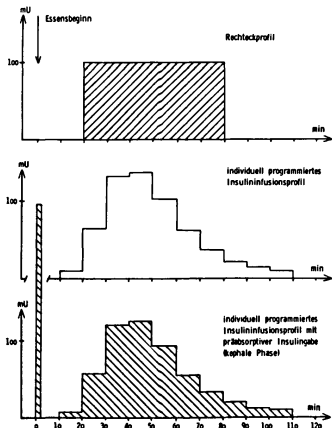


Bild 1. Insulinabgabeprofille für 6 E Insulin pro Mahlzeit.

Um die Bedeutung der Insulinabgabeprofille zu den Mahlzeiten auf die Blutzuckertagesprofile und das postprandiale Blutzuckerverhalten abzuklären, untersuchen wir den Einfluß verschiedener Insulinabgabeprofille (Bild 1).

2 Patienten

Unsere Untersuchungsgruppen umfaßten 7 bzw. 5 insulinpflichtige Diabetiker ohne Übergewicht und Insulinrestsekretion. Antikörper gegen Insulin lagen vor, ohne daß dies zu einer Insulinresistenz führte. Zusätzliche Erkrankungen zum Diabetes mellitus oder diabetische Spätschäden bestanden nicht.

3 Methodik

3.1 Insulininfusionsprofile

Der individuelle Insulinbedarf wurde für jeden Patienten einzeln am glukosekontrollierten Insulininfusionssystem (Biotator® GCIS) ermittelt. Die dabei festgestellten Insulindosen konnten jedoch nicht ohne weiteres für nichtrückgekoppelte Insulindosiergeräte übernommen werden. Aus den Erfahrungen mit den einfachen Millhill-Infusern® [9] und Beobachtungen bei der Schnelleinstellung von Diabetikern [3] ist bekannt, daß der Insulinbedarf am glukosekontrollierten Insulininfusionssystem im Mittel 15–20% höher zu veranschlagen ist. Die Gesamtsulinmenge mußte daher reduziert werden. Am einfachsten war dabei der basale Insulinbedarf aus dem nächtlichen Insulinbedarf von 0.00 bis 3.00 Uhr abzuschätzen. Über eine an einer größeren Patientenzahl ermittelte Korrelation von Basalrate und Gesamttagesinsulinverbrauch ($y = 0,0327 x - 0,5061$; $r = 0,866$; $p < 0,001$) [16] war es dann auch möglich, den Tagesinsulinverbrauch zu bestimmen.

Die nach Abzug der Basalraten verbleibende Insulinmenge wurde analog den am glukosekontrollierten Insulininfusionssystem ermittelten Daten einmal direkt in ein Rechteckprofil einständiger Dauer, zum anderen in individuell programmierte Profile umgesetzt. Bei der Gestaltung der individuellen Insulininfusionsprofile orientierten wir uns im Prinzip an zwei charakteristischen Punkten der am künstlichen endokrinen Pankreas gewonnenen Blutzuckerkurve (Bild 2): am Beginn des Blutzuckeranstiegs nach 10 bis 20 min und an dessen Scheitelpunkt nach 30 bis 40 min, gerechnet vom Essensbeginn. Der Insulinabgabe lag ein mathematisches Modell von Cerasi und Mitarbeitern [4] zugrunde, das die Dynamik der physiologischen Insulinsekretion in einen elektronischen Regelkreis faßt. Die Insulingabe IIR ist dabei durch die 3 Faktoren $f(g)$, e^p und e^{-b} determiniert. $f(g)$ ist eine sigmoidale Dosis-Antwort-Funktion und beschreibt den Einfluß der Blutzuckerkonzentration auf die Einleitung der Insulinsekretion. e^p bzw. e^{-b} sind potentiell sekretionsfördernde bzw. die Sekretion hemmende Faktoren. Es

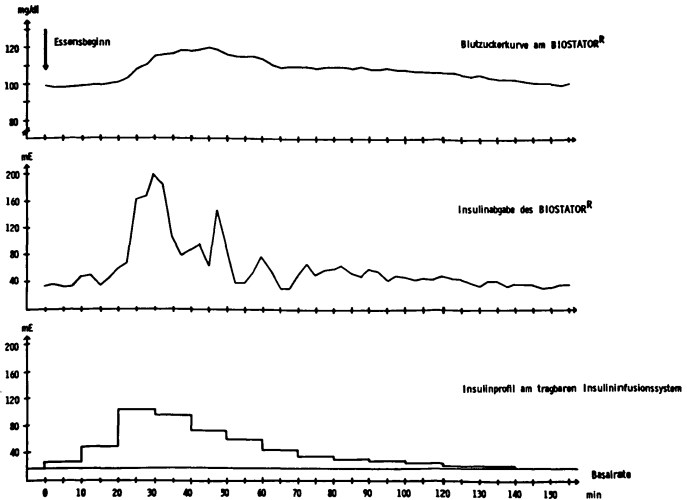


Bild 2. Blutzuckerkurve am glukosekontrollierten Insulininfusionssystem (Biostator[®]), Insulinabgabe am blutzuckerkontrollierten Insulininfusionssystem (Biostator[®]), Insulinabgabeprofil am tragbaren Insulininfusionssystem.

ergibt sich die Beziehung $IIR \sim e^{p-b} f(g)$. Für p und b wurden die von Cerasi [4] vorgegebenen Differentialgleichungen integriert, um IIR über einen Rechner ermitteln zu können. $f(g)$ wurde durch eine tanh-Funktion approximiert, wobei die Variable g , die der Blutzuckerkonzentration entspricht, als Invasions-Evasions-Kurve dargestellt wurde. Als mathematisches Modell diente dazu das Produkt aus einer tanh-ähnlichen und einer Exponentialfunktion. Durch diese letzte Funktion wurde die ursprünglich für die Glukoseinfusion beschriebene Formel den Bedingungen der oralen Kohlenhydratzufuhr angepaßt. Die Insulindosis wurde über jeweils 10 min gemittelt, so daß sich schließlich ein stufenartiges Profil ergab (Bild 2).

Mit diesem Modell konnten ohne weiteres auch initiale Insulinpeaks verbunden werden. Die Insulininfusionsprofile mit kephaler Phase (präabsorptive Insulinabgabe) wurden daher auf die gleiche Weise erstellt. Der präabsorptiv gegebene Insulinanteil betrug 13% vom insgesamt zur Mahlzeit infundierten Insulin.

3.2 Insulininfusionssysteme

Als Abgabesystem für Rechteckprofile diente uns das bereits eingeführte Insulindosiergerät Promedos E 1[®] der Firma Siemens.

Für die individuell programmierten Insulininfusionsprofile mit und ohne Berücksichtigung der kephalen Phase der Insulinsekretion wurde ein tragbares Dosiersystem (Bild 3) entwickelt, bei dem die Insulingabe über bis zu 3 Stunden in einem Bereich von 0,1 bis 25,4 μ l/min frei wählbar ist. Die Infusionsprogramme konnten durch Tastendruck vom Patienten selbst zu den Mahlzeiten abgerufen werden.

Zur Insulininfusion wurde ein Katheter der Firma Siemens benutzt, der in eine tief gelegene Vene der Ellenbeuge eingeführt wurde. Wir verwendeten Insulin NOVO Actrapid[®] mit 40 E/ml für das Promedos-System bzw. 25 E/ml für das variabel programmierbare Gerät mit einem Heparinzusatz von 5%, um lokale Thrombophlebitiden zu vermeiden.

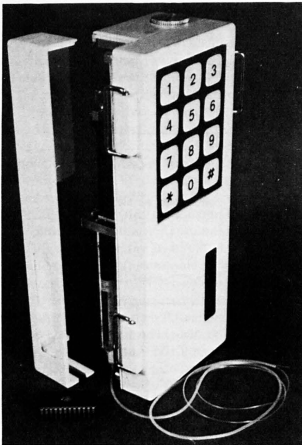


Bild 3. Individuell programmierbares Insulininfusionssystem.

3.3 Versuchsablauf

Der Untersuchungszeitraum betrug 48 Stunden. Eine 24stündige Einstellungsphase am tragbaren Insulininfusionssystem ging der Meßphase voraus, so daß Wechselwirkungen mit vorher in der Therapie verwandten Intermediärsulinen ausgeschlossen werden konnten. Alle Untersuchungen wurden überwiegend im Liegen ohne körperliche Belastung durchgeführt. Die Diabetesdiät war mit 40% Kohlenhydrat, 40% Fett und 20% Eiweiß entsprechend dem Körpergewicht der Patienten standardisiert.

Zum Vergleich von Rechteck- und individuell programmierten Insulininfusionsprofil wurden bei allen Patienten stündliche Blutzuckerwerte gemessen. Für den Vergleich von Profilen mit kephaler Phase wurden die Patienten an einen Glukosemonitor angeschlossen und Blutzuckerwerte für jede Minute ermittelt. Die gewonnenen Daten wurden als Mittelwertkurven mit mittlerer Standardabweichung dargestellt. Der Vergleich zwischen den Profilverformen wurde mit dem Student-t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

4 Ergebnisse

Bei allen Patienten ließ sich mit beiden Insulinprofiltypen, dem Rechteckprofil und dem individuell programmierten Profil, eine gute Blutzuckerführung erreichen, ohne daß Hypoglykämien oder ausgeprägte

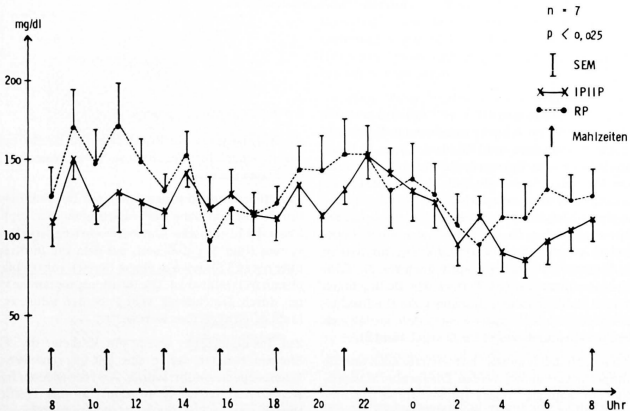


Bild 4. Blutzuckerspiegel bei individuell programmierten Insulininfusionsprofilen und Rechteckprofilen im intraindividuellen Vergleich über 24 Stunden.

Hyperglykämien vorkamen. Komplikationen, wie etwa Verstopfungen oder Abrisse des Infusionskatheters, wurden im Untersuchungszeitraum nicht beobachtet.

Bei gleichem Insulinverbrauch lag der mittlere Blutzucker am programmierbaren System signifikant niedriger ($p < 0,025$) (Bild 4). Der M-Wert [15], ein Maß für die Güte der Blutzuckerführung, das besonders empfindlich auf Hypoglykämien reagiert, war für beide Profile gleich. Jedoch war der MAGE [16], mit dem Blutzuckerschwankungen einer Kontrollperiode erfaßt werden, für individuell programmierte Profile signifikant ($p < 0,005$) geringer (Tab. 1).

Tabelle 1. M-Werte und MAGE für individuell programmierte Profile sowie Rechteckprofile

Patient	M-Wert		MAGE (mg/dl)	
	IP1IP	RP	IP1IP	RP
M. A.	8,5	10,3	60,0	83,5
E. R.	7,7	18,9	105,6	165,0
H. S.	11,9	8,2	38,8	70,0
R. L.	14,8	9,5	50,5	64,0
K. M.	6,3	10,6	43,0	66,0
G. L.	7,1	10,3	51,0	108,0
J. M.	11,7	9,8	40,0	44,0

$p < 0,3$ $p < 0,005$

IP1IP = individuell programmiertes Insulininfusionsprofil
RP = Rechteckprofil

Wurden die individuell programmierten Insulininfusionsprofile mit einer kephalen Phase verbunden, so lagen die postprandialen Blutzuckerspiegel deutlich niedriger ($p < 0,01$) (Bild 5). Während die Profile ohne kephale Phase den Ausgangsblutzucker nur in etwa wieder herstellen konnten, lagen bei gleicher Gesamtinsulingabe die Blutzuckerwerte tiefer, wenn bereits präabsorptiv Insulin infundiert wurde. Die Blutzuckeranstiegsgeschwindigkeit war bei Berücksichtigung der kephalen Phase geringer (Bild 6).

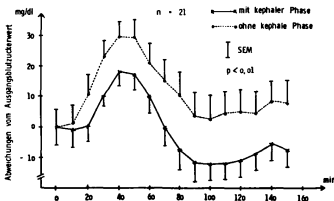


Bild 5. Postprandiale Blutzuckerspiegel bei Profilen mit und ohne kephale Phase.

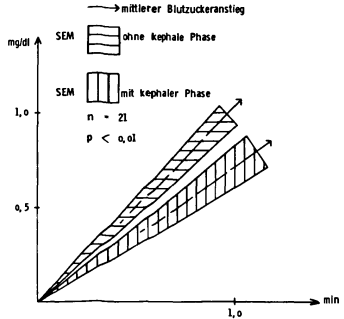


Bild 6. Postprandialer Blutzuckeranstieg bei Profilen mit und ohne kephale Phase.

5 Diskussion

Insulininfusionsgeräte vom Typ des Open-Loop-Systems haben sich schon vielfach bei Diabetikern bewährt, die mit konventioneller subkutaner Insulintherapie nur unzureichend eingestellt werden konnten [7, 9]. Einige Folgen fortwährender Hyperglykämien, wie eine herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit oder erhöhte Lipoproteinspiegel [11, 12], normalisierten sich. Dennoch darf dies nicht darüber hinwegtäuschen, daß die Blutzuckerspiegel auch in diesen Fällen nicht die eines Nichtdiabetikers sind. Schade [14] zeigte, daß bei kontinuierlicher Insulininfusion und Insulinspiegeln, die sich von denen bei Normalpersonen nicht unterscheiden, die Blutzuckerspiegel sich dennoch abnormal verhalten, nicht zuletzt auch wegen der Schwierigkeit, zu den Mahlzeiten das Insulin zeitgerecht zu dosieren. In diesem Zusammenhang wies auch Kraegen [8] kürzlich auf die Bedeutung der zeitgerechten Insulingabe hin. Eine geringe Verzögerung der Insulinabgabe führte nach seinen Untersuchungen schon zu deutlich höheren Blutzuckerspiegeln.

Die aus den Untersuchungen am künstlichen endokrinen Pankreas entwickelten Profile stellen einen Kompromiß dar zwischen den Rechteckprofilen und der direkt dem Blutzucker folgenden Insulinabgabekurve. Entsprechend der Modifikation des Modells von Cerasi ist damit vor allem die Phase der maximalen Resorption gut abgedeckt, während zum Zeitpunkt des beginnenden Blutzuckerabfalls jenseits des Resorptionsmaximums weniger Insulin gegeben wird. Ein ähnliches Prinzip, ohne das dieses Modell jedoch mathematisch definiert ist, verwendet auch Perlman [10]. Mit drei Insulinblöcken unterschiedlicher Größe,

in fallender Reihenfolge geordnet, erreicht er ähnliche Ergebnisse.

Aus zahlreichen Tierversuchen ist bekannt, daß bereits zu Beginn einer Mahlzeit, wenn ein Blutzuckeranstieg noch gar nicht vorliegt, die Insulinspiegel anzusteigen beginnen [2]. Vor allem nervale Faktoren scheinen daran beteiligt zu sein [13]. Die kephale Phase der Insulinsekretion ist bei nur glukosekontrollierten Insulinabgabesystemen naturgemäß nicht zu berücksichtigen. Daß sie jedoch nicht vernachlässigt werden darf, zeigen unsere Ergebnisse am geregelten System. Die individuell programmierten Insulininfusionsprofile konnten in Verbindung mit kephaler Phase den Blutzuckerspiegel senken und seine Schwankungen vermindern. Die präabsorptive Insulingabe kann überdies offenbar auch noch zu einem Insulinspar-effekt führen.

Literatur

- [1] Albisser, A. M., B. S. Leibel, T. G. Ewart, Z. Davidovae, C. K. Botz, W. Zingg, H. Schipper, R. Gander: Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. *Diabetes* 23 (1974), 397–404
- [2] Berthoud, H.-R., D. A. Bereiter, E. R. Trimble, E. G. Siegel, B. Jeanrenaud: Cephalic phase, reflex insulin secretion. *Diabetologia* 20 (1981), 393–401
- [3] Beyer, J., G. Becker, G. Schulz, E. Gaberle, E. Wolf, W. Hassinger, U. Cordes: Die Verwendung blutzuckerkontrollierter Insulininfusionssysteme (künstliches endokrines Pankreas) zur Schnelleinstellung insulinpflichtiger Diabetiker. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 106 (1981), 1644–1649
- [4] Cerasi, E., G. Fick, M. Rudemo: A mathematical model for the glucose induced insulin release in man. *European Journal of Clinical Investigation* 4 (1974), 267–278
- [5] Clemens, A. H.: Feedback control dynamics for glucose controlled insulin infusion systems. *Medical Progress through Technology* 6 (1979), 91–98
- [6] Clemens, A. H., P. H. Chang, R. W. Myers: The development of Biostator®, a glucose controlled insulin infusion system. *Hormone and Metabolic Research, Supplement Series No. 7* (1977), 23–33
- [7] Irsigler, K., H. Kritz, W. Koller, L. Kaspar, R. Mader, M. Franetzi: Diabeseinstellung über 7 Wochen mit tragbaren Insulindosiergeräten. *Medizinische Klinik* 73 (1978), 1738–1743
- [8] Kraegen, E. W., D. J. Chrisolm, M. E. McNamara: Timing of insulin delivery with meals. *Hormone and Metabolic Research* 13 (1981), 365–367
- [9] Küstner, E., J. Beyer, W. Hassinger, G. Schulz, U. Cordes: Untersuchungen zum basalen und nahrungsabhängigen Insulinbedarf bei Diabetikern während kontinuierlicher intravenöser Insulin-Infusion mit tragbaren Minipumpen im Kurz- und Langzeitversuch. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel* 1 (1980), 185
- [10] Perلمان, K., R. M. Ehrlich, R. M. Filler, A. M. Albisser: Waveform requirements for metabolic normalization with continuous intravenous insulin delivery in man. *Diabetes* 30 (1981), 710–717
- [11] Pietri, A., A. Ehle, P. Raskin: Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucoregulation with portable insulin infusion pumps. *Diabetes* 29 (1980), 668–671
- [12] Pietri, A., F. L. Dunn, P. Raskin: The effect of improved diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels. *Diabetes* 29 (1980), 1001–1005
- [13] Powley, L. T.: The ventromedial hypothalamic syndrome, satiety, and a cephalic phase hypothesis. *Psychological Review* 84 (1977), 89–126
- [14] Schade, D. S., R. P. Eaton, W. Spencer: Normalization of plasma insulin profiles in diabetic subjects with programmed insulin delivery. *Diabetes Care* 3 (1980), 9–14
- [15] Schlichtkrull, J., O. Munk, M. Jersild: The M-value, an index of blood sugar control in diabetes. *Acta Medica Scandinavica* 177 (1965), 95–102
- [16] Schulz, G., J. Beyer, J. Happ, U. Cordes: Variation of basal and carbohydrate insulin consumption over 24 hours. *International Symposium on Islet Pancreas Transplantation and Artificial Pancreas, Vouliagmeni* (1980)
- [17] Service, F. J., G. D. Molnar, J. W. Rosevear, E. Ackerman, L. C. Gatewood, W. F. Taylor: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19 (1970), 644–655

119

Korrespondenzanschriften:
Dr. G. Schulz
Prof. Dr. J. Beyer
Abteilung für Endokrinologie und
Stoffwechsel
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum der
Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1
D-6500 Mainz

Dr. J. Nagel
Zentralinstitut für
Biomedizinische Technik
Friedrich-Alexander-Universität
Turnstraße 5
D-8250 Erlangen