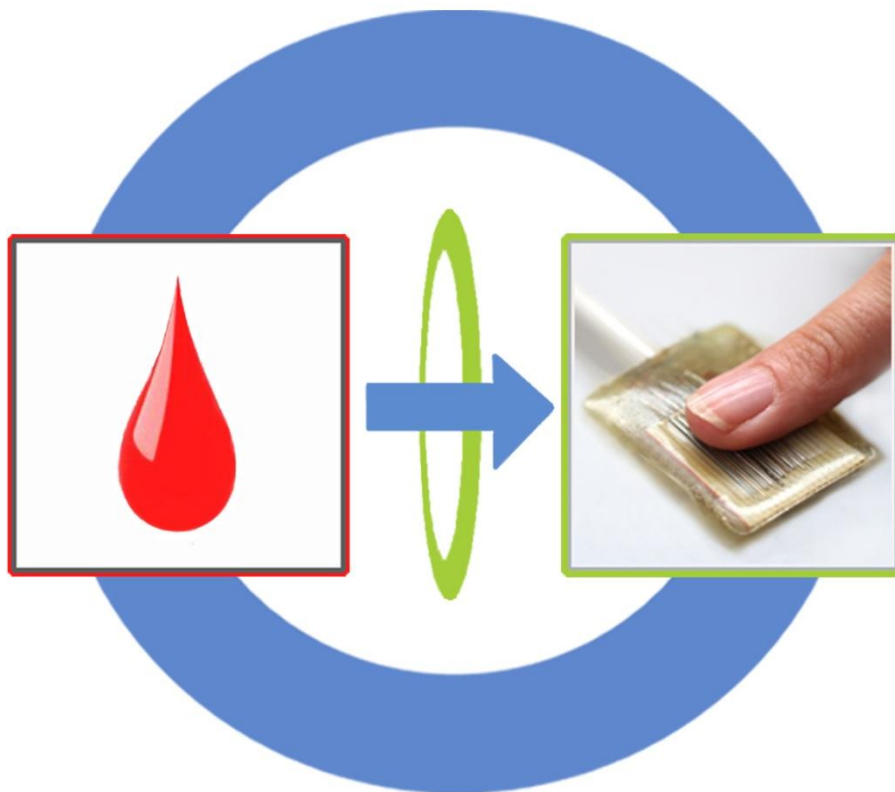


Horst Ahlers, Rolf-Dietrich Berndt

Kein Loch in der Haut: Unblutiges Diabetesmonitoring



Impressum

Kein Loch in der Haut: Unblutiges Diabetesmonitoring

Autoren und Herausgeber: Doz. Dr.-Ing. habil. et Dr. sc. techn. Horst Ahlers, Jena
Dipl.-Ing. Rolf-Dietrich Berndt, Neubrandenburg

Seiten: 178

Abbildungen: 124

Tabellen: 44

Gedruckt als Manuskript. Je nach Dokumententyp kann die Seitenangabe geringfügig von der angegebenen abweichen.

ISBN 978-3-00-035374-1

© 2012, 1. Auflage

Dieses Buch ist nach dem Urheberrecht geschützt. Ohne schriftliche Zustimmung beider Autoren ist eine Verwertung oder Vervielfältigung, auch nur von Teilen davon, untersagt.

Weitere Informationen über die Nutzungsmöglichkeiten der Verfahren **multi DIAB**[®] und *Mobil Diab*[®] sowie die dazugehörigen Geräte und das kostenpflichtige Herunterladen des Buchtextes sind unter www.infokom.de und www.multisensoric.de zu finden. Das zu dieser Edition erschienene Begleitbuch „Horst Ahlers. **multi DIAB**[®]-Marathon“ ist für den privaten Gebrauch ebenfalls dort offeriert und für ein kostenfreies Herunterladen vorgesehen. Gebundene Exemplare sind bestellbar.

In der jetzigen Testphase erfolgt ein Einsatz der Geräte und Verfahren auf eigene Verantwortung und Gefahr als „Medizinprodukt zum Zweck der klinischen Prüfung“ nach §3, 11 MPG vom 25.11.2003. Nach der offiziellen Einführung gelten dann die weiteren Bestimmungen des Medizinproduktegesetzes.

Alle mitgeteilten Informationen sind mit großer Sorgfalt erarbeitet und geprüft. Dennoch kann eine allgemeine Gewähr und Haftung nicht übernommen werden, da der Übergang von der Forschung in die Praxis noch ausreichend Unwägbarkeiten bereithält. Vielmehr ist dem wissenschaftlichen Fortschritt geschuldet, dass der hier vorgestellte neue technikwissenschaftliche Ansatz mit dem medizinwissenschaftlichen Erfahrungs- und Wissensschatz erst zu harmonisieren ist, nachdem die in diesem Buch dargestellten Forschungsergebnisse grundlegende Zusammenhänge aufgezeigt haben.

Das Logo des Buches beinhaltet den blauen Ring, das Symbol der Weltdiabetesorganisation (www.idf.org/bluecircle). Wir danken an dieser Stelle der International Diabetes Federation in Brüssel für die freundliche Genehmigung zur Nutzung des Logos.

Vorwort

Diese Veröffentlichung basiert auf jahrelangen Forschungsarbeiten deutscher und internationaler Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit der gemeinnützigen Forschungsinstitution JENASENSORIC e.V., Jena und der Firma MULTISENSORIC GmbH, Jena sowie in mehreren vom BMBF und BMWi geförderten Projekten. Der wissenschaftliche Zugang zur nichtinvasiven Diagnose von Diabetesparametern beruht auf der Ausarbeitung einer **Elektronischen Sinnnessensorik**. Diese ist dargestellt in der Monografie „Horst Ahlers, Renate Reisch, Lei Wang: Elektronisch riechen, schmecken etc. Beuth-Verlag Berlin, Wien, Zürich 2010, ISBN 978-3-410-17387-8 und Behr's Verlag Hamburg 2010, ISBN 978-3-89947-729-0“. Zusätzlich sind Teile der Edition „Horst Ahlers (Hrsg.): Früherkennung des Diabetes. JENASENSORIC 2004, ISBN 3-00-013481“ in überarbeiteter Form in dieses Buch eingeflossen. Daraus wurde auch die Einführung zur „Volkskrankheit Diabetes“ von Prof. Waldemar Bruns und Dr. Gerald Grohmann in gekürzter Form übernommen. Die Verfahren für den Diabetes sind unter den geschützten Namen **multi DIAB®** und *Mobil Diab®* ausgewiesen.

Neben den im Mitwirkungsverzeichnis genannten Personen ist besonders die langjährige Zusammenarbeit mit Diabeteschwester Hanna Stöckigt aus dem Kreiskrankenhaus Schleiz hervorzuheben. Die Manuskripterstellung lag in den Händen von Frau Dipl.-Ing. (FH) Heike Hetzer. Autorschaften einzelner Kapitel sind im Mitwirkungsverzeichnis aufgeführt, wobei die kollektive Forschungsarbeit ergebnisbildend dominierte. Das Gesamtkonzept wurde von Herrn Doz. Dr. Horst Ahlers erarbeitet, der auch das **multi DIAB®**-Verfahren kreiert und seine Praxiseinführung vorangetrieben hat.

Das *Mobil Diab®*-Verfahren wurde von Herrn Dipl.-Ing. Rolf-Dietrich Berndt entwickelt und in Kapitel 3 beschrieben.

Alle Forschungsergebnisse sind mehr oder minder durch Messungen an Patienten und Probanden belegt bzw. verifiziert, außer die Dosisoptimierung in Kapitel 1.3 und die konzertierte Gegensteuerung in Kapitel 1.5 als Therapiemaßnahmen. Dies obliegt vorrangig nicht dem Messtechniker sondern dem behandelnden Arzt. Sie sind aber hier mitgeteilt, weil sie ein großes Optimierungspotential für die Gesundheit des Diabetikers aufweisen, wenn sie denn in der Praxis bestehen. Die Berechtigung ihrer Veröffentlichung in diesem Buch ergibt sich aus dem innovativen Denkansatz, der einiges neu und besser in Angriff zu nehmen gestatten sollte. Betont aber muss werden, dass **multi DIAB®** fest auf dem Fundament der Medizin steht und durch nichtinvasive, moderne technisch-mathematische Mittel eine Vervollkommnung des Diabetiker-Wohlergehens betreibt. Und wenn diese heutzutage zur Verfügung stehen, müssen sie auch genutzt werden. Denn nur noch in der Anlernzeit und zu Kontrollzwecken sind wie bisher blutige Messungen der Blutglukosekonzentration beim Diabetiker erforderlich. Danach werden die notwendigen Informationen aus dem elektrochemischen Hautmilieu gewonnen, indem der linke Zeigefinger kurz auf eine Elektrodenanordnung gelegt wird. Alles andere bewerkstelligt die heutige Elektronik und fasst das geballte Forschungswissen für jeden Diabetiker individuell in einer Anweisung für die notwendige Insulin- oder Medikamentendosis zusammen. Viel ist dafür von vielen kompetenten Wissenschaftlern – wie das Buch zeigt – getan. So lässt sich die optimale tägliche Therapie an jedem Ort in der Welt für den geplagten Diabetiker weitgehend ohne Loch in der Haut zur Verfügung stellen. Darüber hinaus ist die Früherkennung zur Minimierung der gefürchteten Folgeerkrankungen über einen einfachen Massentest zu organisieren.

Dieses Buch ist geschrieben für alle, die sich mit der **multi DIAB®**-Methode auseinandersetzen und ihre wissenschaftliche Fundierung begreifen und nutzen wollen. Das sind Diabetiker, Ärzte, Medizintechniker, Medizinstudenten, Pharmakologen, Gesundheitspolitiker, Diabetesfunktionäre, Diabetesforscher, Diabetologen, Diabeteschwestern, Pfleger, Journalisten, Informatiker, Naturwissenschaftler, Technikwissenschaftler, Medizinwissenschaftler ...

Die Autoren

Inhaltsverzeichnis

1. Insulindosisoptimierung	10
1.1 Stickstoffgleichgewicht	10
1.2 Paradigmenwechsel	12
1.3 Verfahrensidee	13
1.4 multi DIAB[®]	21
1.5 Diabetesvektor, Diabetessurrogat	25
1.6 Konstruktionskonzepte	40
1.7 Verlaufskontrolle	44
1.8 Elektrochemische Glukosebestimmung	47
1.9 Sensorelektroden	50
1.10 Klassifikator	54
1.11 Datenbanksystem	57
1.12 Risikoanalyse	67
2. Früherkennung	73
2.1 Nichtinvasivität	73
2.2 Früherkennungsmethodologie	75
2.3 Hautmilieudetektion	77
2.4 Hautgeruchsmessung	82
2.5 Atemgeruchsmessung	86
2.6 Optochemische Glukosebestimmung	88
2.7 Schweißdiagnose	93
2.8 Diabetesprädisposition	97
2.9 NIRP-Verfahren	102
2.10 Elektrochemische Clusterbeschreibung	108
2.11 Stimulusantworten	114
2.12 Nichtinvasiver Glukosetoleranztest	119
3. Therapieüberwachung	128
3.1 Diabetesmanagement	128
3.2 <i>Mobil Diab[®]</i> -System	128
3.3 Systempräferenzen	130
3.4 Gerätesystem	133
3.5 Patiententagebuch	134
3.6 Telematikplattform	136
3.7 Webportal	137
4. Marginalien	143
4.1 Glukosemessgeräte	143
4.2 Diabeteskosten	146
4.3 Insulindarreichung	149
4.4 Hautveränderungen	150
4.5 multi DIAB[®] -Softwaremodule	153
4.6 Blutzuckerumrechnungstabelle	154
4.7 Geschichte des Diabetes	154
4.8 multi DIAB[®] -Chronologie	156
4.9 Fachwortglossar	161
4.10 Mitwirkungsverzeichnis	170
Abkürzungen	172
Stichwortverzeichnis	173
Literaturverzeichnis	174

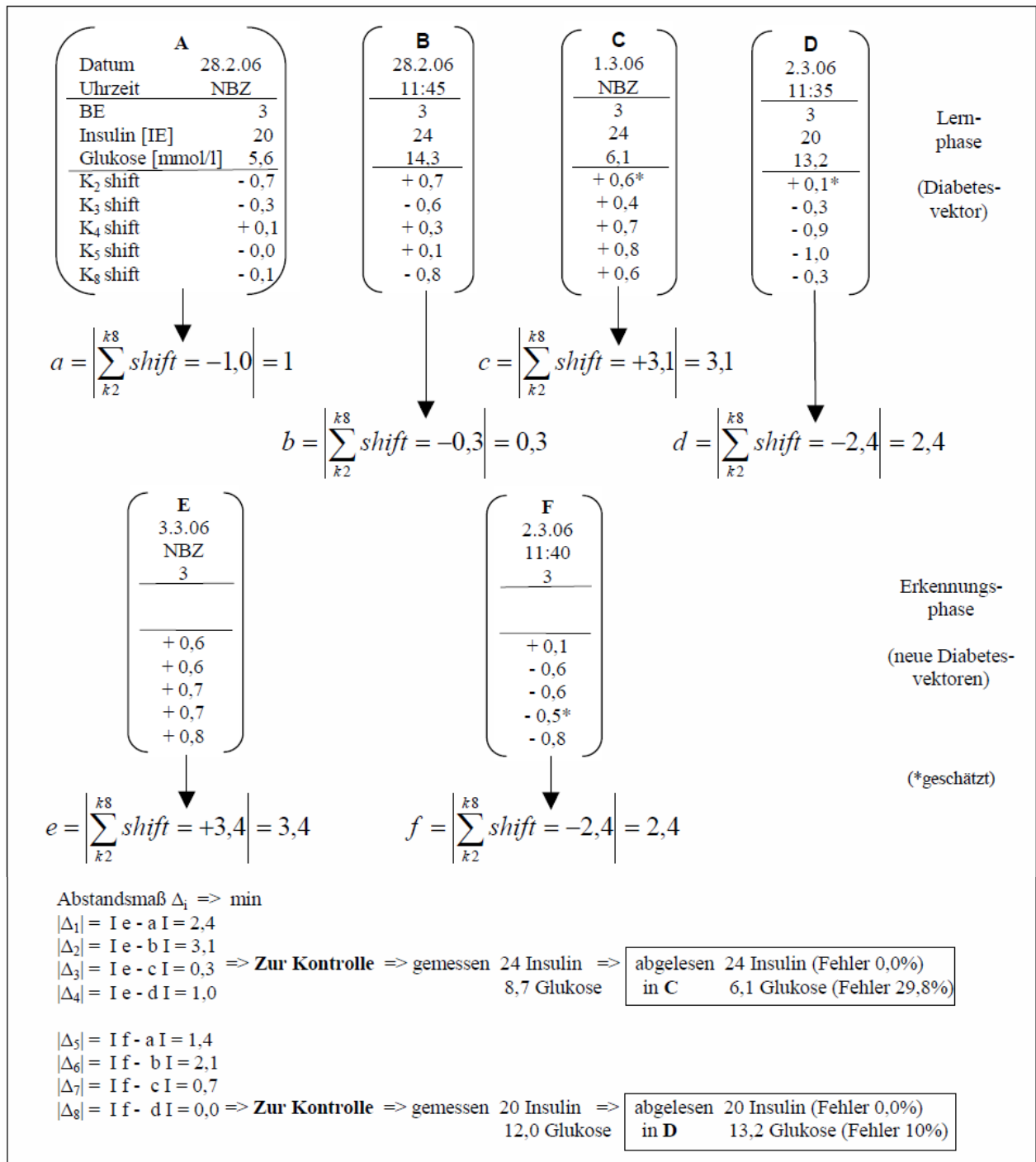


Abb. 1.4.3: Ermittlung der optimalen Insulindosis und Blutglukosekonzentration; Kreiskrankenhaus Schleiz, Diabetiker 01, Februar/März 2006. Die Abstandsmaße sind jeweils als Beträge verrechnet.

Je mehr Diabetesvektoren in der Anlernphase zur Verfügung stehen, umso feiner wird die Aussage. Durch die (hin und wieder) durchzuführende Kontrolle in der Folgezeit füllt sich der elektronische Speicher mit den Diabetesvektoren und das System erlernt so mit der Zeit die beste Einstellung für jeden Diabetiker streng individuell. Dieses Verfahren zur Insulinmengenoptimierung ist nicht allein auf das gespritzte Insulin ausgerichtet. Bei der Verabreichung von oralen Antidiabetika mit insulinotroper Wirkung (Sulfonylharnstoffe oder Glinide) oder den zukünftig auf den Markt kommenden inhalativen Insulinen modifizieren sich nur die mathematischen Werte.

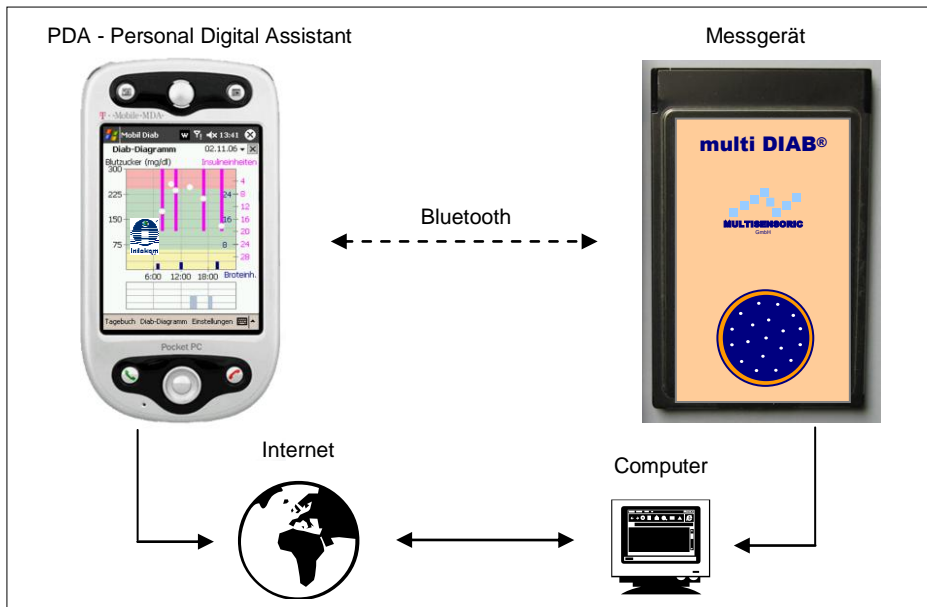


Abb. 1.6.4: Mit einem PDA als *Mobil Diab*[®] (Kap.3) wird die **multi DIAB**[®]-Lösung zu einem vollständigen Betreuungssystem, welches dem Diabetiker weltweit und jederzeit zur Verfügung steht.

multi DIAB[®] - fingertool

Diese Messordnung wird für die Früherkennung benötigt. Am Mittelfinger wird der geometrische Fingerprint ermittelt, am linken Zeigefinger der elektrochemische. Für die Entscheidung „Nichterkannter und nichtbehandelter Diabetiker“ oder „Gesunder“ werden Messungen an vielen Probanden benötigt. Aus diesen wird eine Klassifizierungsvorschrift gewonnen, die durch Alter, Geschlecht, Ethnik, Bauchumfang und andere Subklassen bildende Gesichtspunkte noch verfeinert werden kann.

Nach Absolvierung eines 3-Schritt- Algorithmus ist eine recht hohe Trefferzahl erreichbar. Der in die Diabetikerklasse eingeordnete Proband sollte dann vom Arzt mit bisherigen vorgeschriebenen Tests endgültig als solcher bestätigt werden.

Das Verfahren ist für ein weltweites Screening geeignet.

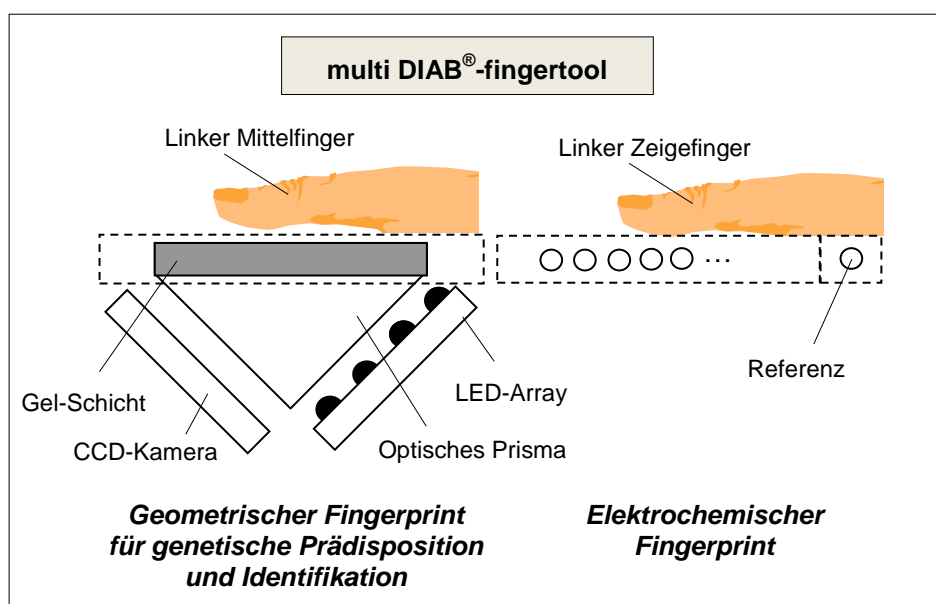


Abb. 1.6.5: Prinzipdarstellung des Gerätes **multi DIAB**[®]-fingertool für das Früherkennungsscreening

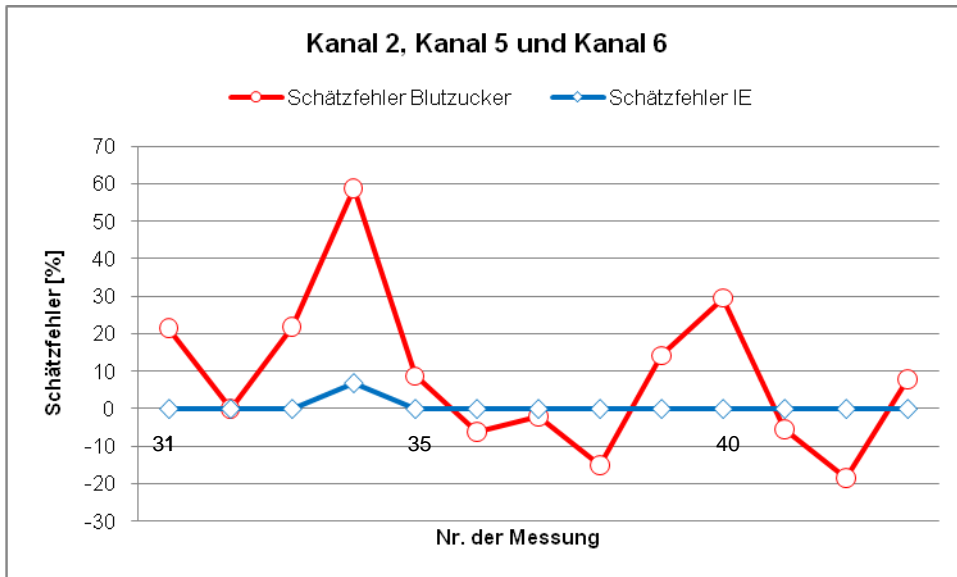


Abb. 1.7.2: Schätzfehler für die Insulindosis und den Blutzucker mit Auswertung von drei ausgewählten Messkanälen ab Messpunkt Nr. 31 mit dem Prognose-Softwareprogramm PREDIKTOR

Bei Auswertung nach vorgenannter horizontaler Summationsmethode von nur zwei Messkanälen (Kanal 2 und Kanal 6) pendelt sich der Schätz- bzw. Prognosefehler für die Insulindosis auf 0 % und für die Blutglukosekonzentration auf den Verlauf nach Abb. 1.7.3 ein.

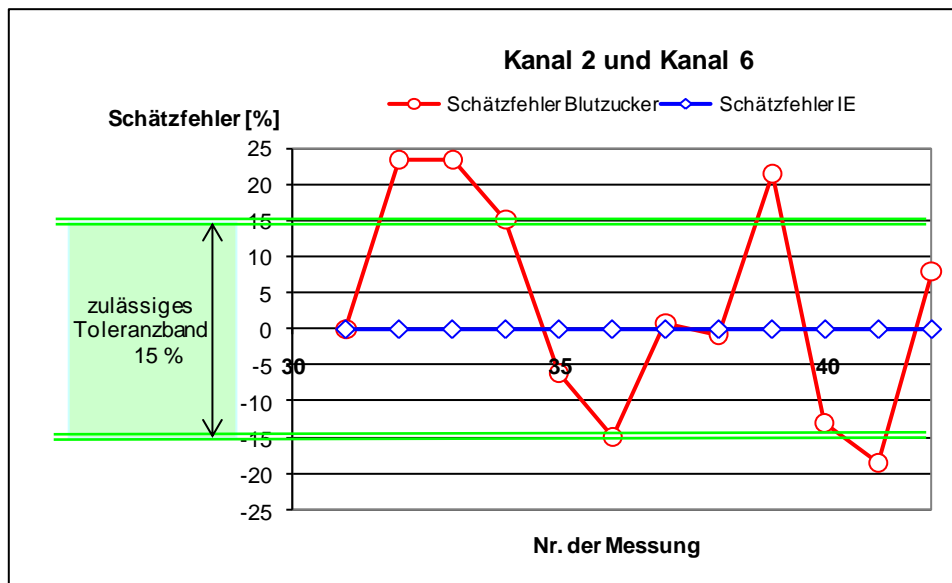


Abb. 1.7.3: Die **multi DIAB®**-Methode ist ausreichend gut für Zusatzinformationen zur Glukosereferenz und exzellent für die Ermittlung der erforderlichen Insulindosis schon mit für die Demonstration vereinfachtem Ähnlichkeitsmaß geeignet.

1.8 Elektrochemische Glukosebestimmung

Im Prinzip möchte man die Information des Blutzuckerpegels entweder mittels elektromagnetischer Felder gewinnen, die die Haut durchdringen, ohne sie zu beschädigen, oder mittels Bestimmung von Glukosekonzentrationen in Flüssigkeiten, wo diese Konzentration mehr oder weniger mit der Blutglukosekonzentration korreliert, z.B. Speichel, Träne, Schweiß u.a. Keine dieser Messungen kann zur Zeit zuverlässig die Glukosekonzentration im Blut bestimmen. Markantes Beispiel dafür ist der Versuch, eine Glukoseinformation durch die Haut mit ihren vielen Bestandteilen und daraus resultierenden Molekülspektren optisch zu gewinnen.

Diese Erkenntnisse wurden für eine Bestimmung der diabetischen Prädisposition mittels einer parametrischen *Bayes-Formel* nach Gubler [52] verwendet. Sie bestimmt den diagnostischen Koeffizienten DC gemäß $DC = 5 \lg \cdot P_1 : P_2$, wobei $P_1 =$ Anzahl der Merkmale der Kranken, $P_2 =$ Anzahl der Merkmale der Gesunden, $5 =$ empirischer Faktor.

Für jede Person wurden die DC -Werte summiert. Ein hoher positiver DC -Wert ergibt ein hohes Diabetesrisiko. Ein hoher negativer DC -Wert ergibt ein geringes Diabetesrisiko.

In der Gruppe der 83 Frauen (50 + 33) wurden positive DC -Werte bei 20 von 50 Diabetes-Frauen und 3 von 50 Nichtdiabetes-Frauen gefunden, während DC -Werte um Null bei 30 Diabetes-Frauen und 30 Nichtdiabetes-Frauen gefunden wurden. Werden zu diesen für die DC -Berechnung verwendeten Merkmale noch vier andere addiert (Dreieck in der linken und rechten Hand, Wirbel am linken Mittelfinger, Wirbel am rechten Daumen), so erreicht die Erkennungsrate 70 % (15 falsch-negative und 10 falsch-positive bei 83 Frauen).

In der Gruppe der 106 Männer ergaben sich 18 falsch-negative bei 56 Diabetikern und 26 falsch-positive bei 50 Nichtdiabetikern, was einer Erkennungsrate von 59 % entspricht.

Zur Ausarbeitung der Diabetiker-Erkennungsmethode mittels geometrischer Fingerprintmerkmale wurden Zeigefinger, Mittelfinger, Ringfinger und kleiner Finger mit einem 10 x 10 Raster belegt (Abb. 2.8.1).

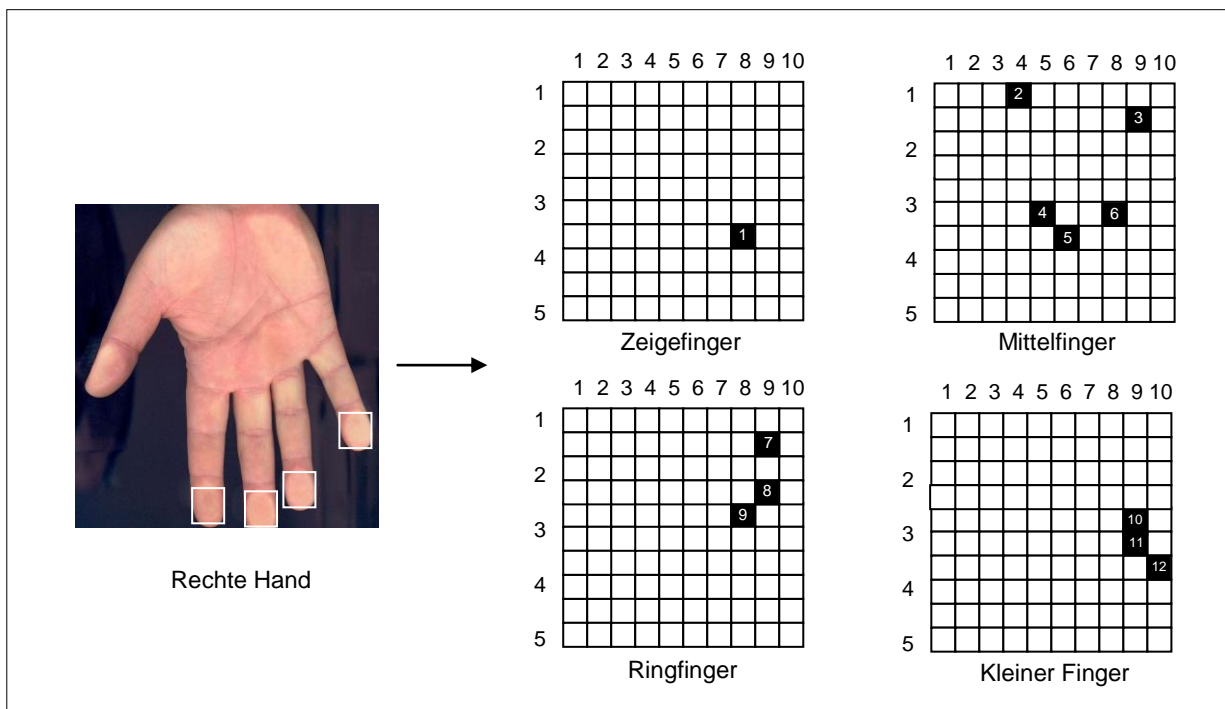
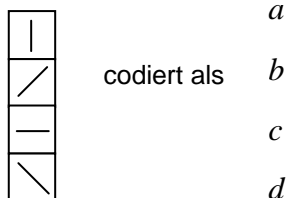


Abb. 2.8.1: Gewinnung von Merkmalen an den bezeichneten Stellen 1 bis 12 der Finger für die Klassifizierung in Diabetiker und Nichtdiabetiker

Im Raster können die Minutia vier verschiedene Richtungen einnehmen. Leere Stellen werden als (0) codiert.



Gemessen wurden zwei Probanden, eine gesunde Frau und ein Diabetiker ohne Behandlung (Diabetesverdacht). Die gemäß Kap. 2.5 berechnete Diabeteswahrscheinlichkeit zeigt bereits nach einer Minute einen positiven und einen negativen Gradienten (Abb. 2.12.13). Das parallele Messen der Blutglukosekonzentration bestätigt das gesunde und das kranke Regelverhalten (Abb. 2.12.14).

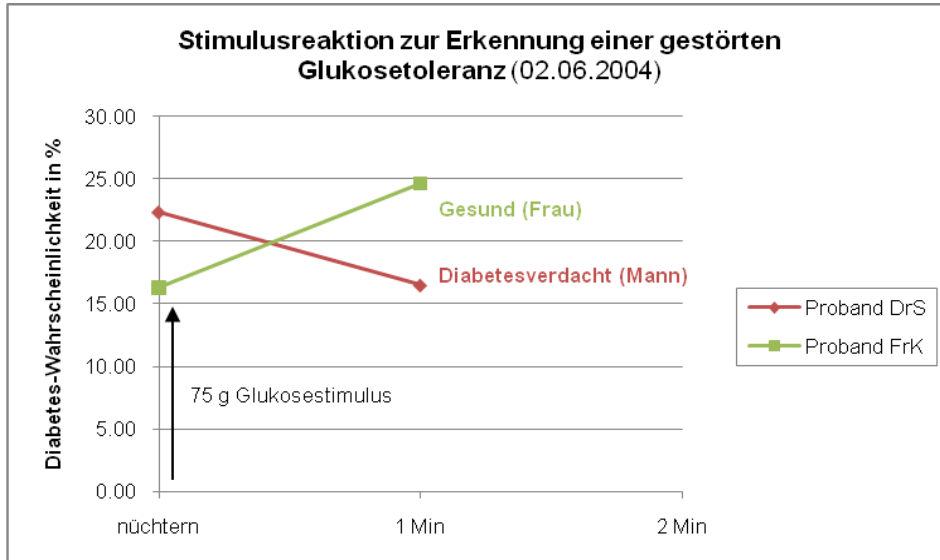


Abb. 2.12.13: Schnellreaktion auf der Haut nach einem Glukosestimulus, gemessen mit einer Elektronischen Zunge und berechneter Wahrscheinlichkeitskenngröße

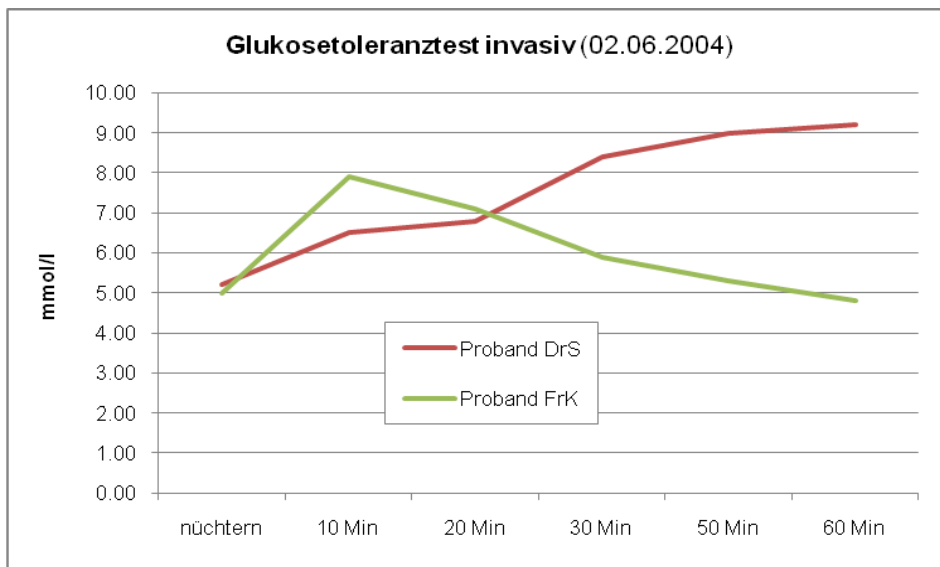


Abb. 2.12.14: Referenzmessung der Blutglukosekonzentration zur Verifizierung der Aussagen nach Abb. 2.12.3, die bereits nach einer Minute zu einem Diabetesverdacht führen (DrS - Diabetesverdacht, FrK - Nichtdiabetikerin).

Damit ist das mit der Elektronischen Zunge elektrochemisch gemessene Hautmilieu ein guter Indikator für eine Früherkennung des Diabetes. Das gleiche gilt aber auch für den Einfluss der Broteinheit BE und anderer stoffwechselwirksamer Lebenssituationen sowie der Medikation mit z.B. Insulin, wie es für die nichtinvasive Insulindosisoptimierung im Diabetesvektor zusammengefasst und für die **multi DIAB[®]**-Methode genutzt ist.

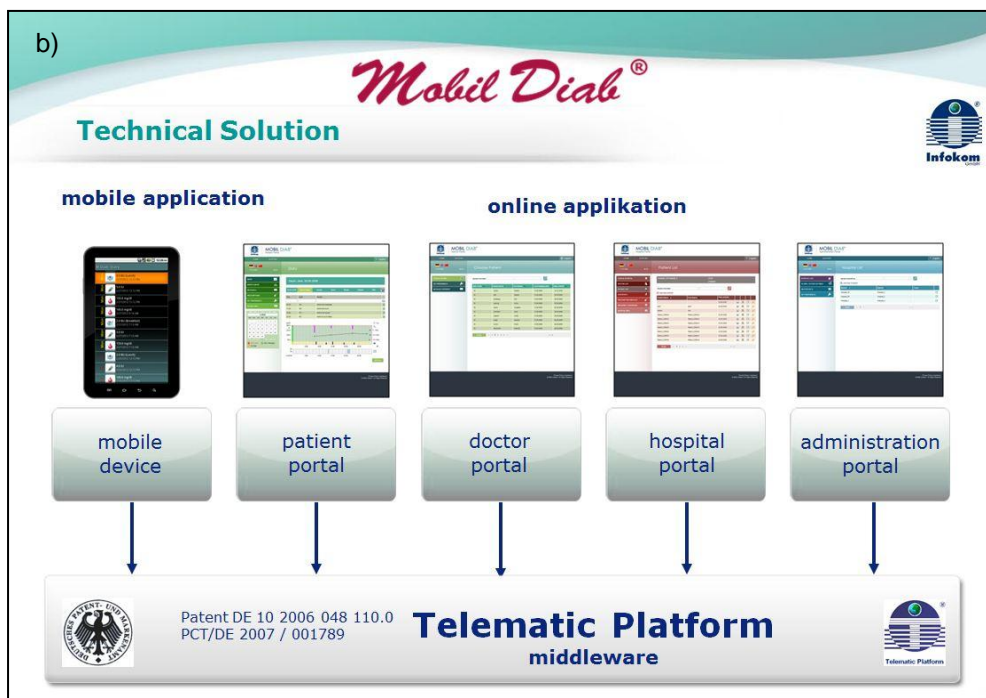
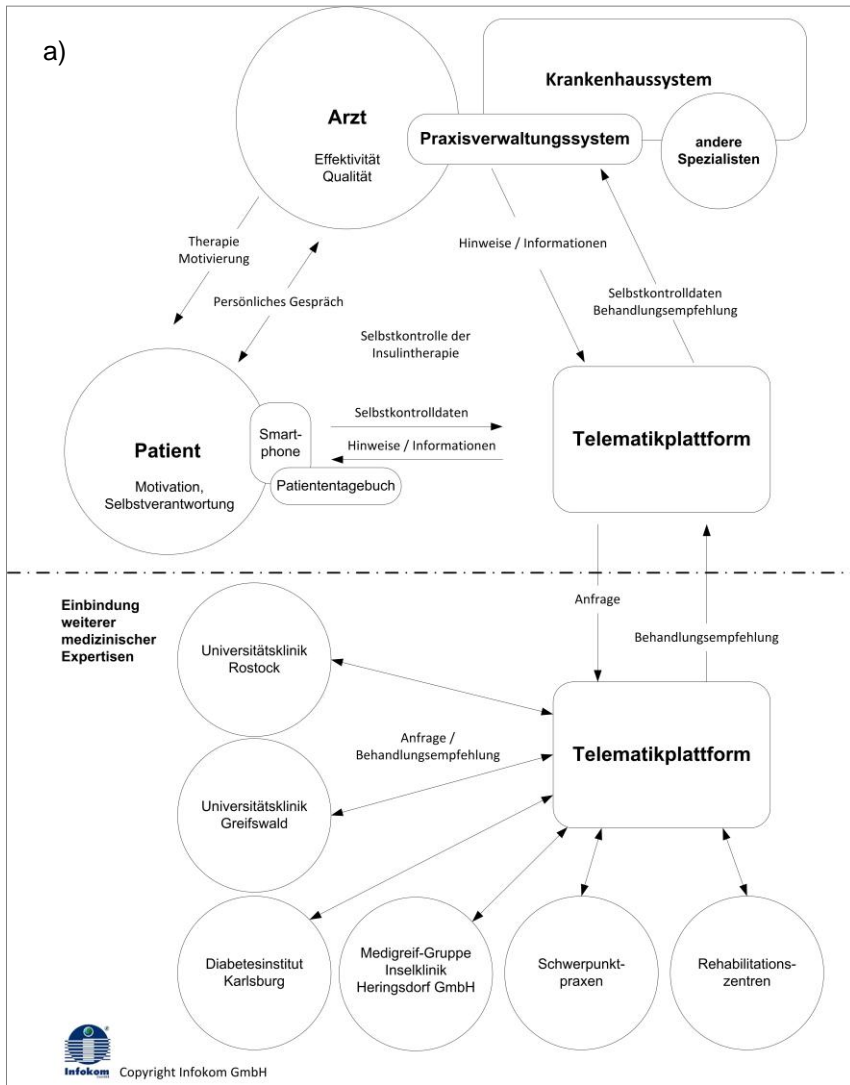


Abb. 3.2.1: Systemkomponenten von *Mobil Diab®* a) Arzt- und Patientenbindung, b) Portale

Dem behandelnden Arzt wird somit eine patientenbezogene Datenbasis automatisiert zur Verfügung gestellt und mit Hilfe von Auswertungswerkzeugen, wie verschiedene Ansichten von Tages-, Wochen-, Monats- und Jahresprofilen, eine rasche und sichere Beurteilung des Therapieverlaufes des Patienten jederzeit ohne persönliche Vorstellung des Patienten in der Praxis ermöglicht.

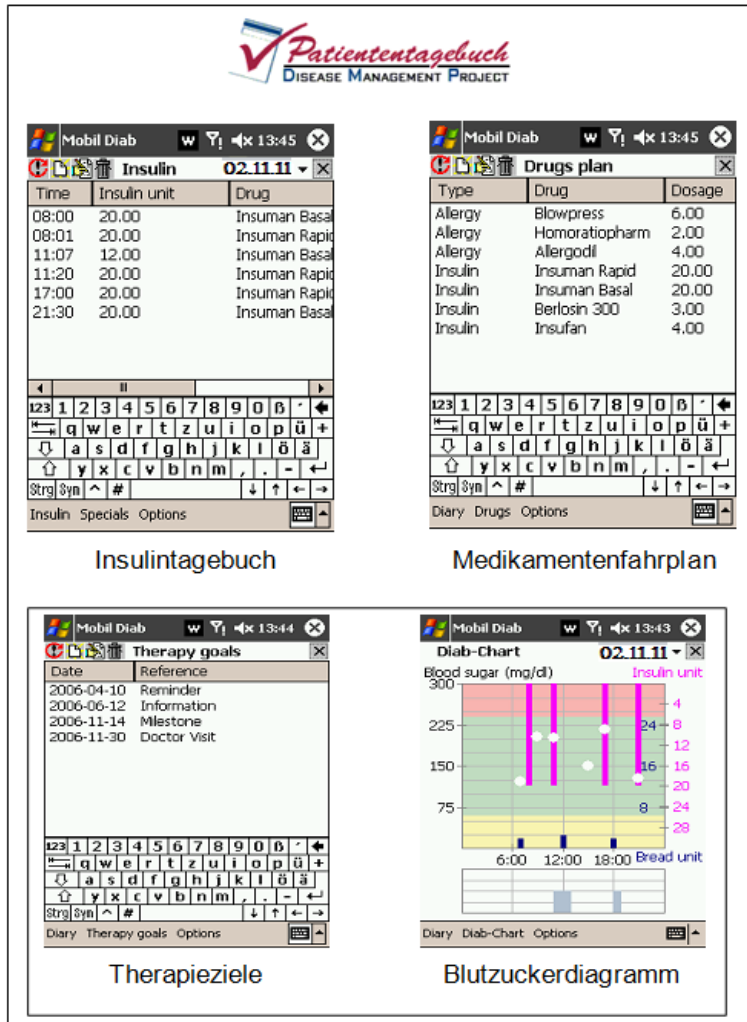


Abb. 3.5.1: Eintragungen und Ergebnisbild für Insulin und Blutzucker eines Tages in das Patiententagebuch im PDA

Das Patiententagebuch unterstützt darüber hinaus die Einhaltung wichtiger Termine durch ein Reminder-System, enthält Medikamentenlisten und ist auf Mehrsprachigkeit ausgelegt. Derzeit sind deutsch, englisch, arabisch, chinesisches, französisch, portugiesisch und russisch implementiert. Weitere Sprachimplementierungen sind in Vorbereitung.

Die Android-Version der *Mobil Diab*[®] Anwendung wird in Abb. 3.5.2 vorgestellt. Diese Version unterstützt ebenfalls alle aufgeführten Sprachen.

Im zweiten Drittel wurden die Messintervalle verkürzt. Auch hier sind die Abstände der Blutzuckermessungen noch zu groß. Die Reaktionszeit der verordneten Injektionen, Proteinheiten und des Bewegungsplanes führen daher noch nicht zum gewünschten Therapieerfolg.

Erst die täglich mehrfach erfolgte Messung und Übermittlung der Blutzucker-, Bewegungs- und BE-Daten an den behandelnden Arzt mittels *Mobil Diab*[®], wie im letzten Drittel der Abb. 3.7.7 gut zu sehen ist, eröffnet die Möglichkeit, den Patienten individuell, zeitnah und direkt mit Informationen zu versorgen. Als Resultat ist die erfolgreiche Annäherung an den Referenzkorridor zu erkennen.

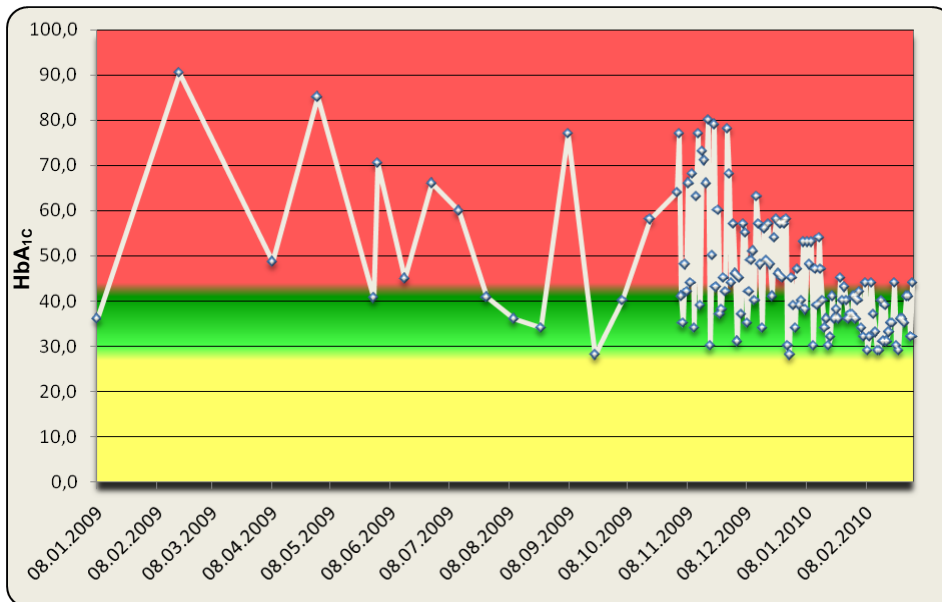


Abb. 3.7.7: Test an einem Diabetiker, wobei im letzten Jahresdrittel das *Mobil Diab*[®] mit täglicher Überwachung und Therapiekorrektur eingesetzt wurde. Dadurch wurde eine erheblich bessere Steuerung in den grünen Referenzkorridor für HbA_{1c} ermöglicht.