

Aus der Universitätsmedizin Rostock
Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. T. Mittlmeier)



**Muskuloskeletale Komplikationen
von Jugendlichen und jungen Erwachsenen
mit Typ 1 Diabetes mellitus
im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Kristin Imke Kapapa
geb. Kleinert
geboren am 05.10.1989 in Emden

Rostock, Februar 2020

Gutachter:

Prof. Dr. Dagmar-Christiane Fischer
Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugend-
medizin, AG Experimentelle Pädiatrie

Prof. Dr. med. Thomas Mittlmeier
Universitätsmedizin Rostock, Direktor der Klinik für Chirurgie,
Leiter der Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Prof. Dr. Klaus Dresing
Universitätsmedizin Göttingen, ehem. Stellv. Direktor Klinik für Unfall-
chirurgie, Plastische und Wiederherstellungschirurgie

Datum der Einreichung: 04.02.2020

Datum der Verteidigung: 08.09.2020

I	Inhaltsverzeichnis	
I	Inhaltsverzeichnis	I
II	Abkürzungsverzeichnis	III
III	Abbildungsverzeichnis	IV
IV	Tabellenverzeichnis	VI
1	Einleitung	1
1.1	Diabetes mellitus Typ 1	1
1.1.1	Ätiologie und Pathogenese des T1DM	1
1.1.2	Klinik, Klassifikation und Diagnostik des T1DM	2
1.1.3	Therapie des T1DM	3
1.1.4	Folgeschäden und Komplikationen des T1DM	4
1.1.5	Auswirkungen des T1DM auf das muskuloskelettale System	6
1.1.5.1	Kraftentwicklung des Skelettmuskels	7
1.1.5.2	Einfluss eines Diabetes mellitus auf den Knochen	9
1.1.5.3	Diabetisches Handsyndrom	9
1.2	Analyse der Handfunktion durch Kraftmessungen an der Hand	11
1.2.1	Interpretation des Greifvorgangs und Messvorrichtungen	12
1.2.2	Handkraftmessungen mit dem Manographie-System	14
2	Ziel der Arbeit	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Studiendesign	19
3.2	Studienteilnehmer	19
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.3	Material	20
3.4	Methoden	20
3.4.1	Studienablauf und Datenerhebung	20
3.4.2	Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung	20
3.4.3	Durchführung der Manographie	21
3.4.4	Messung der Handkraft mit dem Dynamometer	23
3.4.5	Pulsechographie zur Bestimmung der Knochendichte	24
3.4.6	Erfassung der Körperzusammensetzung mit dem Body Composition Monitor	25

3.4.7	Blut- und Urinuntersuchungen	26
3.4.8	Datenerfassung und statistische Auswertung	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Charakteristika der Studienpopulation	27
4.2	Vergleich der Knochendichte von T1DM-Patienten und Kontrollen	32
4.3	Ergebnisse der Manugraphie	33
4.3.1	Reproduzierbarkeit der manugraphischen Ergebnisse	33
4.3.2	Vergleichende Analyse der Handfunktion von T1DM-Patienten und Kontrollen	34
4.3.3	Messung von Spitzendrücken, mittleren Druckwerten, Maximalkraft und Kraft-Zeit-Integral	34
4.3.4	Vergleich von Dynamometer und Manugraphie	40
4.4	Zusammenhänge zwischen Blutzuckereinstellung, Erkrankungsdauer sowie muskuloskelettalen Parametern der T1DM-Patienten und Kontrollen	41
5	Diskussion	44
5.1	Knochendichte und –qualität bei jugendlichen T1DM-Patienten und Auswirkungen auf das Frakturrisiko	44
5.2	Griffstärke und Greifvorgang von adoleszenten T1DM-Patienten	47
5.2.1	Vergleich der Manugraphie mit dem Jamar Dynamometer und weiteren Geräten zur Handkraftmessung	48
5.2.2	Einfluss der Erkrankungsdauer und Blutzuckereinstellung auf den Greifvorgang	49
5.3	Grenzen der vorliegenden Studie und Ausblick	51
5.4	Fazit	52
6	Zusammenfassung	53
7	Thesen	54
8	Literaturverzeichnis	55
9	Tabellarischer Anhang	63

II Abkürzungsverzeichnis

AGE	Advanced glycation endproducts
ATP	Adenosintriphosphat
BCM	Body Composition Monitor
BMD	Bone Mineral Density (Knochendichte)
BMI	Body mass index
CGM	kontinuierliches Glukosemonitoring
CON	Kontrollen / Kontrollgruppe
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
CTS	Karpaltunnelsyndrom
DM	Diabetes Mellitus
Do / Ndo	Dominant / Nicht-dominant
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie
FTI	Fat tissue index
HLA	Human leukocyte antigen
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
KF	Kleinfinger
LJM	Limited joint mobility
LTI	Lean tissue index
MDI	Multiple daily insulin injections
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
QCT	Quantitative Computertomographie
RF	Ringfinger
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
ZF	Zeigefinger

III **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Darstellung der neuromuskulären Endplatte als Kontaktstelle zwischen motorischer Nervenfasern und Muskelfaser	7
Abb. 2:	Darstellung der Aktionspotentiale der Elektromyographie in Ruhe und bei Willkürmotorik	8
Abb. 3:	Einfluss der Sarkomerlänge auf die Maximalkraft	8
Abb. 4:	Prayer sign bei Limited Joint Mobility	10
Abb. 5:	Parameter zur Beschreibung des Greifvorgangs anhand einer Kraft-Zeit-Kurve	13
Abb. 6:	Darstellungen von Instrumenten zur Handkraftmessung	13
Abb. 7:	Multidirektionale Kraftmessung durch die Manugraphie	15
Abb. 8:	Kraft- und Druckverteilungen während des Greifvorgangs	16
Abb. 9:	Exemplarische Visualisierung von Messergebnissen der Manugraphie	17
Abb. 10:	Schematische Darstellung des Manugraphie-Systems	21
Abb. 11:	Standardisierte Ausgangsposition des Probanden für die Manugraphie	22
Abb. 12:	Exemplarische Darstellung der Maskeneinstellung zur Messung mit dem Manugraphiegerät	23
Abb. 13:	Darstellung des Jamar Dynamometers	24
Abb. 14:	Exemplarische Darstellung der Kortikalisdickenmessung	25
Abb. 15:	Schematische Darstellung zur Bestimmung der Körperzusammensetzung mit dem BCM-Gerät	26

Abb. 16:	Signifikante Assoziation zwischen Erkrankungsdauer und HbA _{1c} -Wert der T1DM-Patienten	31
Abb. 17:	Knochendichte von T1DM-Patienten und Kontrollen	32
Abb. 18:	Reproduzierbarkeit der Manographie-Messungen	33
Abb. 19:	Exemplarische Darstellung der Druckverteilung unter der Hand während eines Greifvorgangs bei T1DM und Kontrollen	35
Abb. 20	Darstellung des unterschiedlichen mittleren Drucks von T1DM-Patientinnen und weiblichen Kontrollen	37
Abb. 21:	Exemplarische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Kraft während der Manographie	38
Abb. 22:	Vergleich der Ergebnisse von Manographie und Dynamometer	40
Abb. 23:	Negative Korrelation zwischen dem Spitzendruck und dem HbA _{1c} -Wert von weiblichen T1DM- Patienten	41
Abb. 24:	Unterschiede von Maximalkraft und Spitzendruck zwischen T1DM-Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer	42
Abb. 25:	Darstellung der signifikanten Unterschiede der Manographie zwischen Patienten mit langer Erkrankungsdauer sowie schlechter Blutzuckereinstellung und Kontrollen	43

IV Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Stadieneinteilung des T1DM	3
Tab. 2:	Technische Daten der Messzylinder für die Manugraphie	15
Tab. 3:	Anthropometrische und anamnestische Charakteristika der Probanden	28
Tab. 4:	Häufigkeitsverteilungen von Autoimmunerkrankungen und positiver T1DM- Familienanamnese	28
Tab. 5:	Patientenspezifische Charakteristika	29
Tab. 6:	Laborwerte der Probanden	30
Tab. 7:	Handspezifische Charakteristika der Probanden	34
Tab. 8:	Spitzendruck der Hände von Patienten und Kontrollen	36
Tab. 9:	Maximalkraft der Hände von Patienten und Kontrollen	39
Tab. 10:	Studienergebnisse zur Untersuchung der Knochendichte und -qualität von Patienten mit T1DM	44
Tab. 11:	Absolute Messwerte und Normierung der Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit der Manugraphie	63
Tab. 12:	Kraft-Zeit-Integral der Hände von Patienten und Kontrollen	64

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus birgt neben den akuten Symptomen einer Hyperglykämie auch das Risiko langfristiger Komplikationen. Hier sind insbesondere diabetes-assoziierte mikro- und makroangiopathische Veränderungen zu nennen, wobei die Retino-, Nephro- und Neuropathie schon seit längerem im Fokus der Forschung stehen. Abseits des intensiv untersuchten diabetischen Fußsyndroms wird den diabetesassoziierten muskuloskelettalen Veränderungen bisher wenig Aufmerksamkeit zuteil.

Diese Arbeit thematisiert die muskuloskelettalen Veränderungen von jungen T1DM-Patienten im Übergang von der Kinder- und Jugend- zur Erwachsenenmedizin.

1.1 Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus umfasst durch Hyperglykämie gekennzeichnete Stoffwechselerkrankungen, die sich in ihrer Ätiologie, Pathogenese und Therapie unterscheiden. Während die Ätiologie des weit verbreiteten Typ 2 Diabetes (T2DM) multifaktoriell und meist Folge eines ungesunden Lebensstils mit arterieller Hypertonie, Bewegungsmangel und Adipositas ist, resultiert ein Typ 1 Diabetes aus einer chronischen Autoimmunreaktion.

Mit einer von der Weltgesundheitsorganisation 2011 geschätzten weltweiten Prävalenz von 35 Millionen (Singh et al. 2016), einem jährlichen Anstieg der Inzidenz von ca. 4%, was einer Verdopplung der Prävalenz innerhalb von 20 Jahren entspricht (Danne et al. 2016, Gesundheitsbericht 2019), und einem sinkenden Erkrankungsalter hat der T1DM als häufigste Stoffwechselerkrankung in der Pädiatrie einen zunehmend höheren Stellenwert.

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese des T1DM

Die physiologische Ausschüttung von Insulin wird neben der basalen Sekretion auch durch einen hohen Blutglukosespiegel stimuliert. Glukose gelangt über das Transportprotein GLUT1 in die β -Zelle des Pankreas, wo im Rahmen von Glykolyse, Citratzyklus und Atmungskette Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen wird. Die Hemmung des membranständigen K^+ -Kanals durch ATP führt zur Depolarisation der Zelle. Der folgende Calciumeinstrom durch spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle bewirkt die Exozytose der Insulin-gefüllten Speichergranula.

Beim T1DM führt die progrediente Destruktion der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas innerhalb weniger Monate oder aber erst nach Jahren zu einem absoluten Insulinmangel mit konsekutiver Reduktion der für die Glukoseaufnahme in die Zellen relevanten GLUT4-Rezeptoren der Zellmembran. Ab einer 50-60%igen β -Zell-Zerstörung kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckers (Danne et al. 2016). Typ 1 Diabetes stellt demnach ein Krankheitskontinuum dar, welches seinen Ursprung bereits vor der klinischen Manifestation hat (Insel et al. 2015).

Während sich beim idiopathischen Typ1-Diabetes weder Autoantikörper noch eine Assoziation mit Risiko-HLA-Genotypen nachweisen lässt, stellt der autoimmune Subtyp die wesentlich häufigere Variante dar (DDG S3-Leitlinie 2018). Die Autoimmunreaktion lässt sich in den meisten Fällen durch Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GAD65-AK), Ganglioside (Zytoplasmatische Inselzell-AK), Zinktransporter 8 der β -Zelle (ZnT8-AK), Tyrosinphosphatase 2 (Insulinoma-assoziiertes Antigen) oder Insulin (IAA) nachweisen. Obwohl das höchste Risiko mit den Genotypen HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 und HLA DR4-DQ8/DR4-DQ8 assoziiert ist, ist ein Zusammenhang zwischen Typ 1 Diabetes und über 40 Genorten nachgewiesen (Danne et al. 2016). So werden bei Patienten mit Typ 1 Diabetes häufig weitere Autoimmunkrankheiten wie Hashimoto Thyreoiditis oder Zöliakie diagnostiziert.

1.1.2 Klinik, Klassifikation und Diagnostik des T1DM

Ein absoluter Insulinmangel führt unbehandelt insbesondere zu Polydipsie, Polyurie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Nicht selten liegt bei Erstmanifestation der Erkrankung eine Stoffwechsellage mit Ketoazidose vor. Eine präsymptomatische Diagnosestellung ist durch die von der American Diabetes Association (ADA) und der Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) beschriebene Stadieneinteilung (Tab. 1) möglich.

Typischerweise tritt der T1DM im Kindes- und Jugendalter mit einem Peak in der Zeit zwischen dem 10.-12. Lebensjahr und mit gleicher Häufigkeit bei Mädchen und Jungen auf (Danne et al. 2015). Der sog. LADA (latent autoimmune diabetes in adults) als Sonderform des T1DM manifestiert sich im mittleren Lebensalter.

Tab. 1: Stadieneinteilung des Typ 1 Diabetes (nach Insel et al. 2015)

Stadium	Definition	Zeitpunkt
1	Nachweis von ≥ 2 Autoantikörpern und Normoglykämie	präsymptomatisch
2	Nachweis von ≥ 2 Autoantikörpern und Dysglykämie	präsymptomatisch
3	Hyperglykämie entsprechend der Diagnosekriterien eines Diabetes: Nüchtern-Plasmaglukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder Zufällige Plasmaglukose ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder oGTT: Plasmaglukose 2h postprandial ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder HbA _{1c} -Wert $\geq 6,5\%$ (48 mmol/l)	symptomatisch

oGTT= oraler Glukosetoleranztest, Gabe von 75g Glukose und Messung der Konzentration der Plasmaglukose nach 2 Stunden

HbA_{1c} = Glykiertes Hämoglobin

1.1.3 Therapie des T1DM

Obwohl in den letzten Dekaden neue Behandlungsstrategien wie die Transplantation und Regeneration von β -Zellen sowie verschiedene Immuntherapien entwickelt wurden (Singh et al. 2016), stellt die symptomatische Behandlung mit lebenslanger Substitution von Insulin im Sinne der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) nach wie vor den therapeutischen Goldstandard dar. Der basale Insulinbedarf wird durch langwirksames NPH-Insulin (Neutrales Protamin Hagedorn) oder die Insulinanaloga Glargin, Detemir oder Degludec gedeckt. Kurzwirksame Insuline werden zu den Mahlzeiten und bei erhöhtem Bedarf durch bspw. Sport, Stress oder akute Erkrankungen verabreicht.

Elementare Ziele der Therapie sind die Vermeidung von schweren Hypo- und Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum sowie die Vermeidung diabetesassoziierter Folgeschäden. Der HbA_{1c}-Wert dient der Kontrolle der Blutzuckereinstellung und reflektiert die mittlere Blutglukosekonzentration der letzten 8-12 Wochen. Der empfohlene HbA_{1c}-Zielwert von $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol) gilt als Normoglykämie-naher Richtwert und Kompromiss zwischen der Vermeidung

von Hypo- und Hyperglykämien. Mit diesem klassischen Surrogatparameter werden Schwankungen des Blutzuckerspiegels (glykämische Variabilität) allerdings nicht erfasst und hypo- und hyperglykämische Zeiten können sich „aufwiegen“. Auch kurzzeitige extreme Hyperglykämien führen durch Aktivierung alternativer Stoffwechselwege letztlich zur Induktion von oxidativem Stress mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, was wiederum die Schädigung des Endothels sowie die Entstehung von Komorbiditäten begünstigt (Monnier et al. 2008). Für die kontinuierliche Kontrolle des Blutzuckers und damit der Glukosevariabilität ist das real-time kontinuierliche Glukosemonitoring (rt-CGM) besser geeignet als punktuelle Messungen des Blutzuckers und die 3-monatliche Bestimmung des HbA_{1c} (Ajjan et al. 2019, Schories 2016).

1.1.4 Folgeschäden und Komplikationen des T1DM

Die Komplikationen des Typ 1 Diabetes manifestieren sich in der Regel erst nach einigen Jahren. Während bei den durch eine Mikroangiopathie ausgelösten Erkrankungen die Retino-/Makulopathie, Nephropathie und Neuropathie eine wesentliche Rolle spielen, sind die koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und zerebrale sowie periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) wesentliche durch atherosklerotische Gefäßveränderungen verursachte Komplikationen (Makroangiopathie). Auch eine mit einer gestörten Endothelfunktion assoziierte arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Demenz sowie das diabetische Fußsyndrom können Folgen eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus sein (Hien et al. 2014).

Bei der diabetischen Neuropathie treten sowohl axonale Schädigungen als auch Demyelinisierungen der peripheren Nerven auf, welche im Wesentlichen auf vaskulär bedingte Ischämie, Hypoxie und metabolische Aspekte wie der Produktion von Advanced glycation endproducts (AGE) durch nicht-enzymatische Glykierung von Proteinen zurückgeführt werden.

Die Ausprägung der diabetischen Neuropathie hängt stark von der Stoffwechseleinstellung des Patienten ab. Die chronische Hyperglykämie und die damit verbundenen metabolischen Aberrationen wirken sich auf neuronale Funktionen aus, gehen mit einer Verminderung der sensorischen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit einher und resultieren letztendlich in strukturellen Schäden (Singh et al. 2014). Im Rahmen der autonomen diabetischen Neuropathie treten bei Betroffenen Trophikstörungen wie Ulzera, Osteoarthropathien, Rhagaden und Hyperkeratosen auf. Die sensomotorische diabetische Neuropathie tritt bei

Patienten mit T1DM und T2DM mit einer Prävalenz von etwa 30% (NVL Neuro-pathie bei Diabetes 2011) auf, zeigt meist ein symmetrisches Muster, betrifft zu-nächst die Beine und zu einem späteren Zeitpunkt auch Arme und geht u.a. mit Sensibilitätsstörungen (Parästhesien), verändertem Schmerz- und Temperatur-empfinden und Symptomen wie Paresen, Faszikulationen und Abschwächungen der Reflexe einher (Danne et al. 2015).

Das diabetische Fußsyndrom wird durch eine Polyneuropathie und/oder durch eine Ischämie im Rahmen einer pAVK bzw. durch Kombination dieser beiden Formen verursacht. Es schränkt oftmals die Lebensqualität der Betroffenen stark ein und führt nicht selten zur Amputation. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. Adi-positas, Funktionseinschränkungen von Gelenken bzw. Motorik, ungünstiges Schuhwerk sowie falsche Fußpflege.

Die typischen Eigenschaften des diabetischen Fußes unterscheiden sich ent-sprechend ihrer Ätiologie (nach Hien et al. 2014).

(A) neuropathisch bedingter diabetischer Fuß:

- Initial bei ca. 60% der diabetischen Fußsyndrome
- Assoziation mit Mikroangiopathien (Nephro-, Retinopathie)
- Warmer, rosiger Fuß mit tastbaren Fußpulsen
- Plantare Schwielen mit tiefen, schmerzlosen Ulzera
- Tiefensensibilität, Temperatur- und Vibrationsempfinden sowie Re-flexe der unteren Extremität vermindert
- Atrophie kleiner Fußmuskeln, Fuß- und Zehfehlstellungen
- Veränderte Knochenarchitektur, Spontanfrakturen
- Gestörte Trophik mit Rhagaden

(B) ischämisch bedingter diabetischer Fuß:

- Initial bei ca. 25% (bei 15% als Kombination mit Neuropathie)
- Assoziation mit Makroangiopathien
- Kalter, livider Fuß mit schwachen oder fehlenden Fußpulsen
- Schmerzhaft, Claudicatio intermittens, nekrotische Druckstellen, Ze-hengangrän
- Nekrosen bei Mangelperfusion, trockenes Gangrän bei Infektion
- Gestörte Trophik mit Fissuren und trockener, dünner Haut

Die Neuroarthropathie „Charcot-Fuß“ stellt eine besondere Form dar und ist durch Mikrofrakturen und Knochenuntergang gekennzeichnet. Das verminderte

Schmerzempfinden der Betroffenen führt dazu, dass diese die Deformation des Fußes sowie Ulzerationen erst spät oder im Extremfall auch gar nicht bemerken.

1.1.5 Auswirkungen des T1DM auf das muskuloskelettale System

Das muskuloskelettale System besteht aus dem passiven und dem aktiven Bewegungsapparat. Der passive Bewegungsapparat dient als Stützgerüst des Körpers und wird von Knochen, Knorpel, Gelenken und Bandstrukturen gebildet. Der aktive Bewegungsapparat besteht aus der Skelettmuskulatur und Hilfsstrukturen wie Faszien und Sehnen.

Die Skelettmuskulatur ermöglicht zusammen mit dem passiven Bewegungsapparat und dem Nervensystem die Stabilisierung der Körperhaltung sowie die Ausführung willkürlicher Bewegungen. Die typische Querstreifung der Skelettmuskeln ist auf die Anordnung der Myosin- und Aktinfilamente zurückzuführen, welche im Rahmen des Kontraktionsvorgangs aneinander vorbeigleiten. Bei der als Querbrückenzyklus bezeichneten Interaktion zwischen Aktin und Myosinkopf ermöglicht die Hydrolyse von ATP eine Strukturveränderung im Aktin-Myosin-Komplex, welche bei Repetition zur Kraftentwicklung bzw. Muskelverkürzung führt. Zur Initiation willkürlicher Bewegung steht der Muskel über die neuromuskuläre Endplatte in Verbindung zum Nervensystem (Abb. 1). Eintreffende Aktionspotentiale führen über die elektromechanische Kopplung zur Freigabe des Querbrückenzyklus.

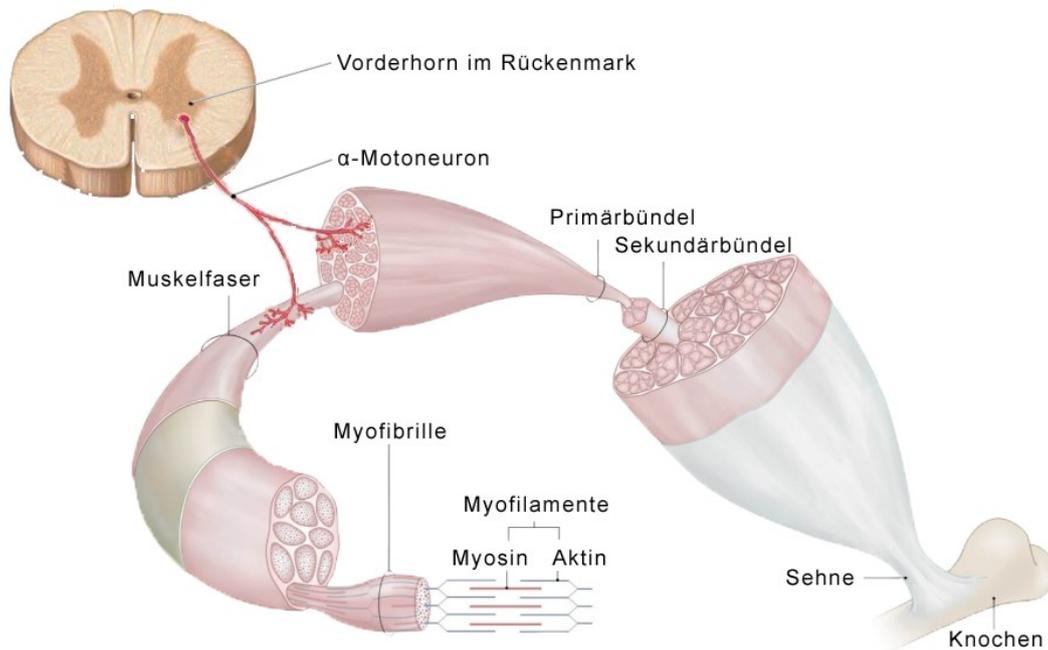


Abb. 1: Die neuromuskuläre Endplatte stellt die Kontaktstelle zwischen motorischer Nervenfasern (α -Motoneuron) und Skelettmuskelfasern dar (modifiziert nach <https://www.amboss.com/de>).

Die Skelettmuskulatur ist das größte metabolische Organ des Körpers. Insulin bewirkt in den Skelettmuskelzellen die Translokation von GLUT4-Transportern in die Plasmamembran und fördert so die Aufnahme von Glukose in die Zellen. Darüber hinaus stimuliert Insulin im Skelettmuskel die Glykolyse und Glykogensynthese und inhibiert die Glykogenolyse.

1.1.5.1 Kraftentwicklung des Skelettmuskels

Die Nuancierung bzw. Steigerung der Muskelkraft geschieht durch Zunahme der Frequenz der Aktionspotentiale im Motoneuron, was zur Superposition einzelner mechanischer Antworten im Sinne einer zeitlichen Summation bis hin zur tetanischen Kontraktion führt. Darüber hinaus führt die Rekrutierung weiterer motorischer Einheiten zu einer Zunahme der Muskelkraft (Abb. 2).

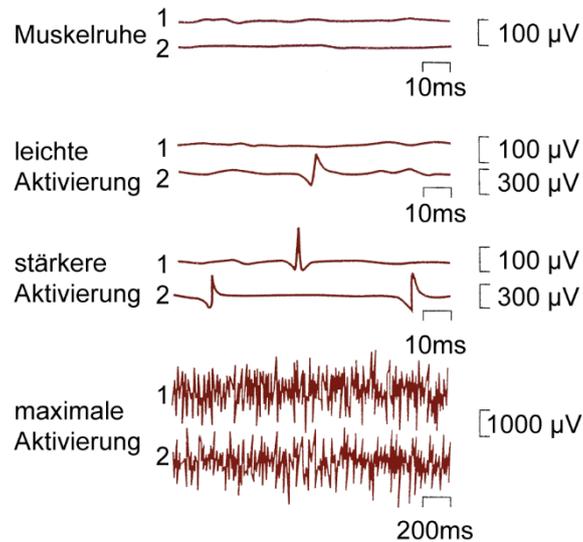


Abb. 2: Darstellung der Aktionspotentiale in der Elektromyographie bei Muskelruhe und Willkürmotorik unterschiedlicher Intensität. Bei Steigerung der Willkürmotorik werden die Aktionspotenzialfrequenz erhöht und weitere motorische Einheiten (1, 2) rekrutiert (modifiziert nach Silbernagl et al. 2014).

Zusätzlich ist die Kraftentwicklung des Skelettmuskels auch von der Vordehnung abhängig. Bei einer optimalen Sarkomerlänge (2,0 - 2,2µm) können alle Myosin- und Aktinfilamente interagieren. Bei einer stärkeren Vordehnung sinkt die aktive Kraftentwicklung aufgrund einer geringeren Filamentüberlappung und bei kürzeren Sarkomerlängen führen der Kontakt des Myosins mit den Z-Scheiben und Doppelüberlappung der Filamente beider Sarkomerhälften zur Abnahme der Kraftentwicklung (Abb. 3).

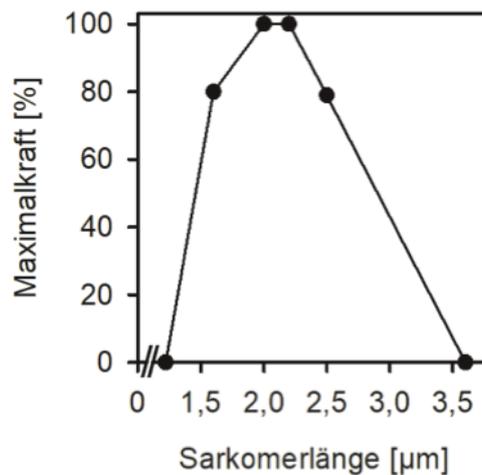


Abb. 3: Einfluss der Sarkomerlänge auf die entwickelbare Maximalkraft (modifiziert nach Silbernagl et al. 2014).

1.1.5.2 Einfluss eines Diabetes mellitus auf den Knochen

T1DM-Patienten weisen aus noch nicht vollständig verstandenen Gründen ein erhöhtes Frakturrisiko auf. Neben einer veränderten Knochendichte sowie reduzierten Knochenqualität stellen körperlichen Aktivität und Genetik relevante Faktoren dar (Sellmeyer et al. 2016, Kemink et al. 2000, Piscitelli et al. 2015). Die vermehrte Bildung von AGE als Folge einer schlechten Blutzuckereinstellung geht mit einer reduzierten Knochendichte durch Abnahme der Osteoblasten- und Zunahme der Osteoklastenaktivität einher (Tang et al. 2007, Mieczkowska et al. 2015, Jiao et al. 2015). Dass sich ein T1DM möglicherweise stärker auf das Skelett auswirkt als ein T2DM, hängt wahrscheinlich auch mit dem Mangel des auf den Knochenstoffwechsel anabol wirkenden Insulins zusammen (Hamann et al. 2012). Mikrovaskuläre Komplikationen wie diabetische Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie und periphere Gefäßerkrankungen sind mit einer verminderten Knochendichte bei T1DM-Patienten assoziiert (Hofbauer et al. 2007, Vestergaard et al. 2009).

1.1.5.3 Diabetisches Handsyndrom

Dass sich eine Diabeteserkrankung nicht nur auf den Fuß, sondern auch auf die Hand auswirkt, ist schon seit einigen Jahrzehnten bekannt. McBride & Mistretta thematisierten schon 1982, dass die bei Diabetes erhöhte Berührungsschwelle an den Fingern ein früher Indikator einer sensorischen Neuropathie sein könnte. Ennis et al. (2016) wiesen eine veränderte Sensibilität der oberen Extremität bei Diabetespatienten nach. Subklinische Störungen der taktilen Handfunktion und der Motorik wurden in mehreren Studien gezeigt (Travieso & Lederman 2007, Redmond et al. 2012). Dass Sensibilitäts- und Wahrnehmungsstörungen bei Diabetespatienten häufiger am Fuß als an der Hand zu klinischen Manifestationen führen, kann verschiedene Gründe haben. Der Fuß ist bei täglichen Aktivitäten wie Gehen und durch den Einfluss von (engen) Schuhen häufiger punktuell wirkenden Drücken ausgesetzt, welche zu verdeckten Gewebeschäden führen können, die von Betroffenen oftmals nicht als solche erkannt und wahrgenommen werden. Wunden und Veränderungen an den Händen werden hingegen eher gesehen und damit wahrgenommen.

Das „diabetische Handsyndrom“ umfasst eine Vielzahl muskuloskelettaler Beeinträchtigungen der Hand und stellt eine weitere diabetische Komplikation dar. Obwohl einige Studien sich mit der Frage beschäftigen, ob das diabetische Handsyndrom eine zu stark vernachlässigte Komplikation des Diabetes ist, erfährt die

Thematik als solche im klinischen Alltag wenig Beachtung (Goyal et al. 2018, Fitzgibbons et al. 2008).

Während Lundbaek bereits 1957 die Handsteifigkeit als Diabeteskomplikation beschrieb, bestätigten Rosenbloom et al. (1981) diese nun als limited joint mobility (LJM) bzw. diabetische Cheiroarthropathie bezeichnete Erscheinung bei jugendlichen T1DM-Patienten. Neben der LJM stellen bei Diabetespatienten die stenosierende Tendovaginitis, Dupuytren-Kontrakturen, Handinfektionen, sympathische Reflexdystrophie, Neuroarthropathie und das Karpaltunnelsyndrom die häufigsten pathologischen Konditionen der Hand dar. Diese sind zwar nicht an die Diabeteserkrankung gebunden, treten hier aber mit einer erhöhten Inzidenz auf (Fitzgibbons et al. 2008, Goyal et al. 2018, Gerrits et al. 2015). Das Auftreten der diabetischen Hand ist mit vaskulären Komplikationen wie der diabetischen Retinopathie assoziiert (Goyal et al. 2018). Tendenziell treten Cheiroarthropathie, Trigger finger, Dupuytren-Kontrakturen sowie das Karpaltunnelsyndrom in einem höheren Alter, mit zunehmender Erkrankungsdauer und schlechter Stoffwechseleinstellung auf (Fitzgibbons et al. 2008, Goyal et al. 2018, Mustafa et al. 2016).

Das Phänomen der Limited Joint Mobility (LJM/ Cheiroarthropathie) wird in der Literatur als die mit 8-76% am häufigsten und am frühesten auftretende Langzeitkomplikation des T1DM (Fitzgibbons et al. 2008) beschrieben. Die LJM äußert sich in einer schmerzlosen Steifigkeit und Flexionskontrakturen vor allem der kleinen Fingergelenke sowie verminderter Feinmotorik und Griffstärke der Hand. Die eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit und kontrakte Handstellung geht damit einher, dass die Patienten nicht mehr in der Lage sind, flächigen Kontakt zwischen beiden Händen (prayer sign, Abb. 4) bzw. einer Hand und dem Tisch (tabletop sign) herzustellen (Gerrits et al. 2015).



Abb 4. Physiologische (li) und verminderte Gelenkbeweglichkeit entsprechend dem Prayer sign bei LJM (re)

Wahrscheinlich spielen bei der multifaktoriellen Ätiologie Faktoren wie eine verstärkte Glykosylierung des Kollagens in der Haut und dem periartikulären Gewebe, ein verminderter Kollagenabbau sowie diabetische Neuro- und Mikroangiopathie eine entscheidende Rolle (Pandey et al. 2013).

Die stenosierende Tendovaginitis (Trigger finger) bezeichnet eine zeitweilige Einklemmung einer knotig verdickten Flexorensehne der Hand. Dies wird von Betroffenen als Blockierung des Fingers mit Beweglichkeitseinschränkung und anschließendem „Schnellen“ des Fingers beschrieben. Klinisch zeigt sich, dass Fingerbewegungen zunehmend Schmerzen bereiten und im Bereich der Metakarpophalangealgelenke häufig palpable Knoten auftreten (Pandey et al. 2013).

Bei Dupuytren-Kontrakturen führen proliferative Prozesse zu strangähnlichen und knotigen Strukturen im Bereich der Hohlhand und Finger sowie Kontrakturen der Finger in Flexionsstellung, welche bei der diabetischen Form bevorzugt Ring- und Mittelfinger betreffen und milder ausgeprägt sind als bei nicht Diabetes-assoziierten Dupuytren-Kontrakturen (Fitzgibbons et al. 2008).

Das bei bis zu 20% der Diabetespatienten auftretende Karpaltunnelsyndrom (CTS) stellt sich klinisch mit Parästhesien und/oder Hypästhesien im Bereich des Versorgungsgebiets des N. medianus sowie insbesondere nächtlichen Schmerzen dar, welche auch in den Unterarm ausstrahlen können und sich meist durch Aktivitäten verstärken (Pandey et al. 2013). Als ätiologischer Hintergrund des CTS werden zwei sich nicht gegenseitig ausschließende Theorien beschrieben. Zum einen könnte eine durch diabetische Mikroangiopathie bedingte Polyneuropathie zu einer gesteigerten Anfälligkeit des N. medianus für Kompressionsverletzungen führen. Zum anderen könnte eine Glykosylierung von Bindegewebe zur Verdickung und Versteifung des Lig. carpi transversum führen (Fitzgibbons et al. 2008).

Da diese diabetesassoziierten Komplikationen die Handfunktion beeinflussen, könnten erste Anzeichen für ihr Auftreten durch orts- und zeitaufgelöste Messungen der Griffstärke detektiert werden.

1.2 Analyse der Handfunktion durch Kraftmessungen an der Hand

Im Hinblick auf das diabetische Handsyndrom als mögliche Komplikation des T1DM stellt sich die Frage, ob dieses die verschiedenen Aspekte der Griffkraft beeinflusst. Das (Zu-)Greifen beschreibt die Interaktion von Fingern und Hohl-

hand. Die Handkraft spiegelt sich im Händedruck wider und kann mit verschiedenen Messgeräten bestimmt werden. Sie kann als das Vermögen, eine Feder zu stauchen (Dynamometer) oder durch Druck auf ein piezoelektrisches Element gemessen werden (Manugraphie). Piezoelektrische Sensoren reagieren auf Druck mit einer Änderung des elektrischen Widerstands. Aufgrund ihrer hohen Steifigkeit sind diese Sensoren für dynamische Messungen gut geeignet.

Auch die Form des Prüfkörpers ist entscheidend dafür, wie die Kraft gemessen werden kann und wie aussagekräftig das Messergebnis für die tatsächliche Handfunktion ist. Während das Greifen des Dynamometers durch Zug unphysiologisch ist, wird der physiologische Greifvorgang durch die Verwendung von Zylindern als Messkörper besser imitiert. Auch haptische Aspekte wie das Oberflächenmaterial des Messgeräts spielen für die Kraftausübung eine Rolle. Das Greifen eines Gegenstands aus Metall, wie bspw. dem Dynamometer, wird tendenziell als unangenehm empfunden, während der Messzylinder des Manugraphie-Systems ähnlich wie ein Musikinstrument zylindrisch und damit eher physiologisch gegriffen wird.

1.2.1 Interpretation des Greifvorgangs und Messvorrichtungen

Objekte einer definierten Masse [kg] haben unter Berücksichtigung der Fallbeschleunigung (m/s^2) eine bestimmte Gewichtskraft [N]. Wenn diese (Gewichts-) Kraft auf eine Fläche einwirkt, entspricht dies einem Druck [Pa]. Bei bekannter Fläche lässt sich aus dem gemessenen Druck die auslösende Kraft berechnen. Da die Kraft Ausdruck der Belastung ist, kann sie zur Interpretation der Handfunktion dienen.

Greifvorgang und Griffstärke eines Probanden lassen sich anhand einiger Parameter beschreiben. Die Abb. 5 zeigt die im zeitlichen Verlauf während des Greifens aufgewendete Kraft.

Die Geschwindigkeit, mit der Kraft entwickelt werden kann, spiegelt sich in der Anstiegssteilheit der Kurve wider. Der höchste Punkt des Graphen bildet die Maximalkraft ab. Das Kraft-Zeit-Integral ist die Summe aller Kräfte und ermöglicht die Berechnung der mittleren Druckwerte. Weiterhin lässt sich die Kontaktzeit zwischen Hand und Messgerät während der Kraftmessung ablesen.

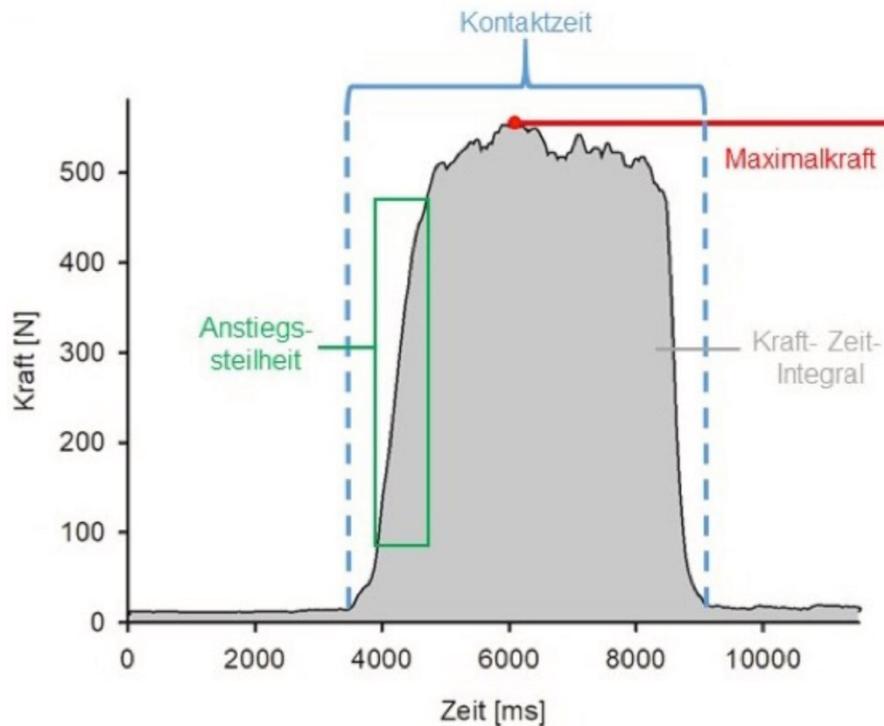


Abb. 5: Darstellung wesentlicher Parameter zur Beschreibung des Greifvorgangs anhand einer Kraft-Zeit-Kurve. Der grau markierte Bereich stellt das Kraft- Zeit-Integral dar.

Zur Messung der maximalen Handkraft sowie der Verteilung der Kräfte auf definierte Bereiche der Hand wurden in diversen Studien unterschiedlichste, zum Teil aufwendige Messgeräte und –methoden eingesetzt. Im Gegensatz zur Apparatur von Hazelton et al. (1975) war das von Talsania & Kozin (1998) verwendete digitale Dynamometer bereits wesentlich handlicher. Mentzel et al. (2011) wählten einen mit 10 Drucksensoren ausgestatteten Handschuh, um Kräfte im Bereich der Grundgelenke und Fingerspitzen zu messen (Abb. 6).

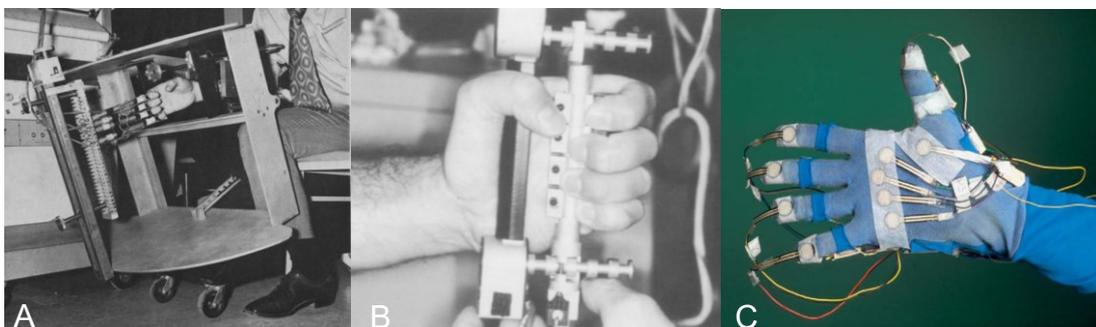


Abb. 6: Exemplarische Darstellung der Instrumente zur Handkraftmessung von (A) Hazelton et al. (1975) (B) Talsania & Kozin (1998) (C) Mentzel et al. (2011)

Um die physiologische Beanspruchung der Hand bzw. Handfunktion im alltäglichen Gebrauch zu berücksichtigen, werden zunehmend zylindrische Messgeräte verwendet. Lee & Rim nutzten 1991 einen Zylinder mit drucksensiblen Überzug, wobei die Freisetzung von Farbe als Maß für die ausgeübte Kraft diente.

Das hydraulische Jamar Dynamometer (Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, USA) wird am häufigsten zur Handkraftmessung verwendet und gilt in der Literatur als Goldstandard mit hoher Validität und Reliabilität (Mathiowetz 2002, Svens & Lee 2005). Durch den mit den Fingern ausgeübten Zug am Griff wird die als Kraftmesser dienende Feder im Dynamometer gestaucht. Die dabei aufgewendete Kraft kann als Gewicht am Instrument abgelesen werden.

Einige Hersteller verwenden zur Handkraftmessung Matten, in die eine Vielzahl von Drucksensoren eingearbeitet sind und die zylindrische Griffobjekte ummanteln. Solche Messgeräte ermöglichen eine dynamische Handkraftmessung mit hoher räumlicher Auflösung, bei der die Kräfte und ihre Verteilung auf einzelne Bereiche der Hand während des gesamten Druckvorgangs registriert werden.

1.2.2 Handkraftmessungen mit dem Manugraphie-System

Das Manugraphie-System ist ein Messinstrument der Firma Novel (Novel GmbH, München, Deutschland), welches die durch den Greifvorgang auftretenden Drücke mit Hilfe von piezoelektrischen Sensoren misst. Mit diesem System kann sowohl die gesamte Griffkraft als auch die Kraft jedes einzelnen Fingers und der Handfläche dynamisch und präzise gemessen werden und eine biomechanische Analyse der Handfunktion erfolgen.

Die den Messzylinder (Tab. 2) ummantelnde Matte ist je nach Größe mit ca. 900 Sensoren bestückt, welche bei Belastung mit einer Frequenz von 20Hz abgetastet werden.

Die Manugraphie ermöglicht durch die zylindrische Form des Messinstruments eine multidirektionale Messung. Das bedeutet, dass sie alle senkrecht auf die Zylinderoberfläche einwirkenden Kräfte der gesamten Kontaktfläche der Hand registriert (Abb. 7).

Tab. 2: Technische Daten der Messzylinder (Flyer der Firma Novel 2015)

Größe eines Sensors (mm²):	7,07 x 7,07
Anzahl der Sensoren pro cm²:	2
Max. nutzbare Sensorfläche (mm²):	198 x 226
Druckbereich (kPa):	10 – 600
Umfang (mm):	214 bzw. 160
Durchmesser (mm):	65 bzw. 50

Entsprechend der Handgröße kann für die Messung zwischen unterschiedlich großen Zylindern ausgewählt werden. Die Größe des Zylinders muss so gewählt werden, dass sich die Fingerspitzen nicht überlappen.



Abb. 7: Die Zylinderform der Manugraphie ermöglicht eine multidirektionale Handkraftmessung durch die Drucksensoren-bestückte Mattenoberfläche (modifiziert nach Mühldorfer-Fodor et. al 2014).

Um den gemessenen Druck und die daraus berechnete Kraft den verschiedenen Bereichen der Hand zuzuordnen, muss bei jeder Messung eine Maske definiert werden, die individuell festlegt, wo sich auf der Matte die einzelnen Zonen der Hand (Daumen, Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger sowie Handfläche) befinden.

Im Sinne einer dynamischen Messung können sowohl die aktuellen Kräfte als auch die über den gesamten Greifvorgang gemittelten Kräfte gemessen werden. Während der Messung werden die aktuellen Messwerte und ihre Verteilung auf die Handzonen mithilfe der Software (pliance, manugraphy 32 Version 25.3.6) auf dem Computermonitor wahlweise als Balkendiagramm oder im zeitlichen Verlauf dargestellt (Abb. 8).

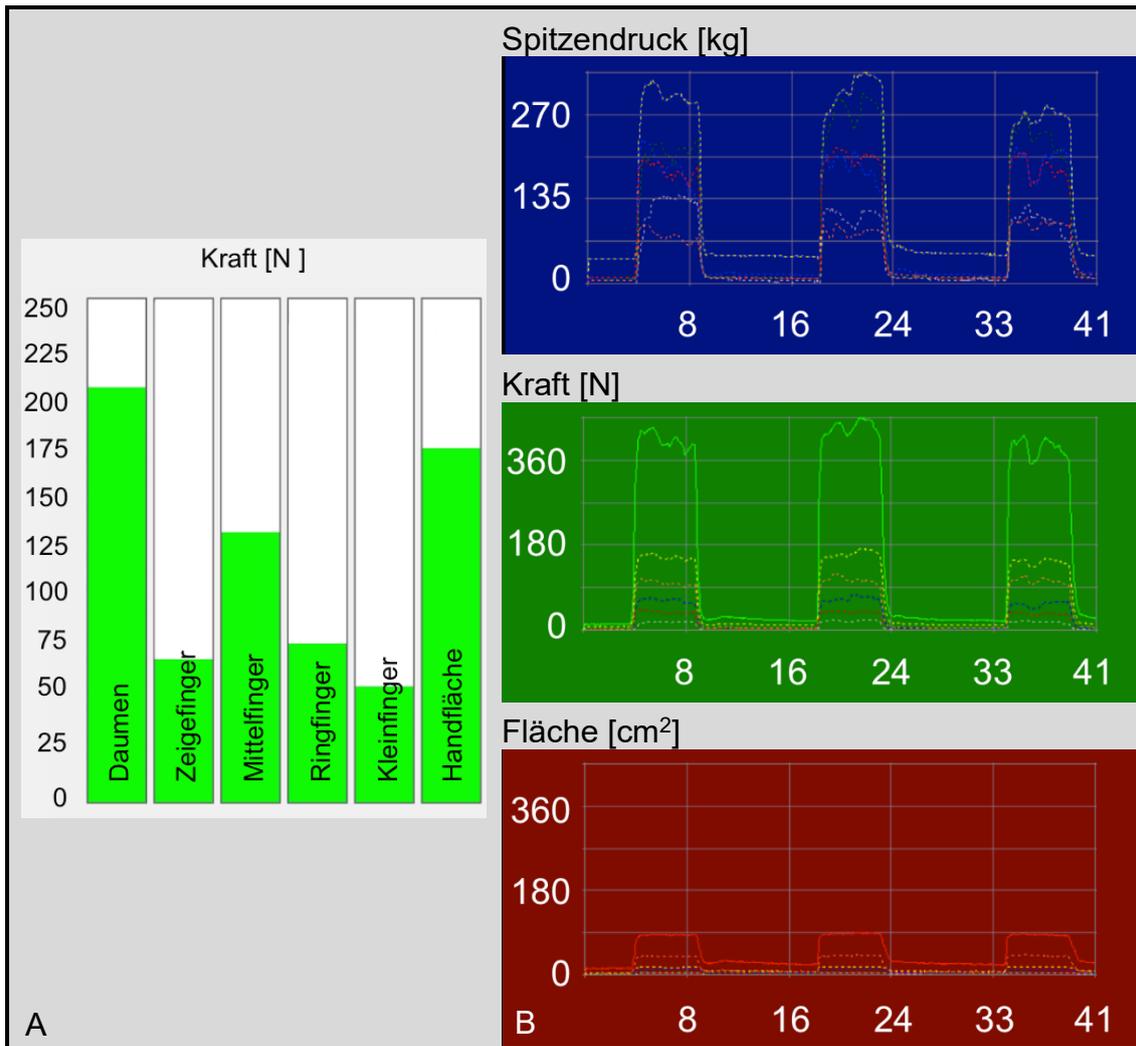


Abb. 8: (A) Als Balken dargestellte Verteilung der Kräfte [N] auf die einzelnen Zonen der Hand (B) Spitzendruck [kPa], Kraft [N] und Kontaktfläche [cm²] der einzelnen Zonen und der gesamten Hand während des Greifvorgangs.

Die Messergebnisse können in Form von unterschiedlichen Grafiken visualisiert werden (Abb. 9). Die Speicherung der Patientendaten, Masken und Messwerte der Einzelmessungen in separaten Datenbanken ermöglicht den Vergleich von Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

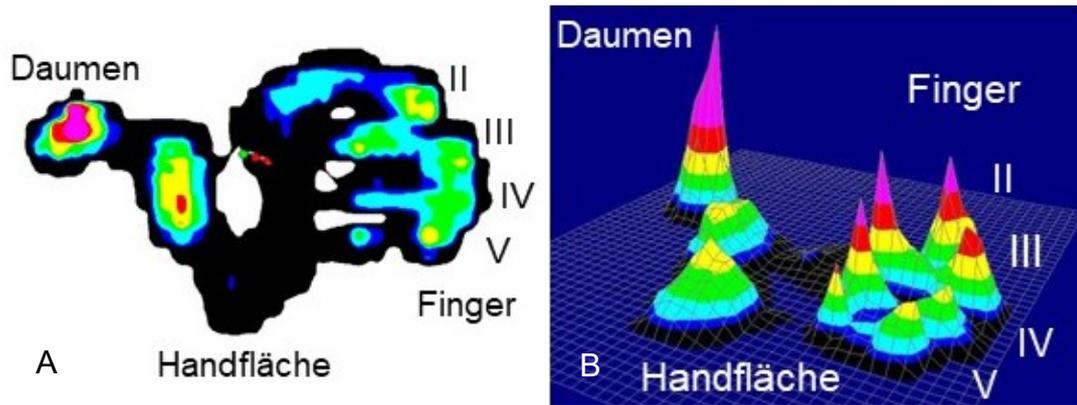


Abb. 9: Exemplarische Grafiken zur Visualisierung von Messergebnissen der Manographie rechter Hände: Isobaren- (A) und 3D-Darstellung (B)

2 Ziel der Arbeit

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die funktionelle Charakterisierung des muskuloskelettalen Systems bei Patienten mit einem T1DM.

T1DM ist eine Erkrankung, die sich insbesondere bei Kindern und Jugendlichen manifestiert und eine lebenslange Insulinsubstitution zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase erfordert. Die fehlende physiologische Insulinfreisetzung birgt die Gefahr von Hypo- und Hyperglykämien. Die glykämische Variabilität fördert, ebenso wie längere Phasen einer Hyperglykämie, die Entstehung von T1DM-assoziierten Komorbiditäten. Diese mikro- und makroangiopathischen sowie neuropathischen Komplikationen entwickeln sich schleichend, bleiben lange asymptomatisch und sind, wenn sie nach mehrjähriger Dauer der Erkrankung symptomatisch geworden sind, fast immer irreversibel. Daher sind diese Komplikationen bei T1DM-Patienten unter Umständen bereits in jüngerem Erwachsenenalter relevant.

Schon bei jugendlichen T1DM-Patienten werden beginnende neuropathische/mikroangiopathische Komorbiditäten nachgewiesen. Ob und wenn ja welche Auswirkungen ein T1DM auf das muskuloskelettale System hat, wurde jedoch noch nicht intensiv untersucht.

In der Gerontologie ist die Handkraft als Prädiktor für das Outcome etabliert. Während durch hydraulische Handkraftmesser nur die Griffstärke erfasst wird, bietet die Manugraphie durch Zuordnung der Kräfte auf die verschiedenen Zonen der Hand zusätzlich eine biomechanische Analyse der Handfunktion.

Diese klinisch-experimentelle Querschnittsstudie soll folgende Fragestellungen analysieren:

1. Sind die Handfunktion, die Knochendichte und/oder die Körperzusammensetzung bei adoleszenten T1DM-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden bereits verändert, auch wenn sich noch keine klinische Manifestation/ Symptomatik im täglichen Leben zeigt?
2. Ist die Manugraphie geeignet, Veränderungen der Handfunktion bei Diabetespatienten darzustellen und zeigt sich ein Mehrwert gegenüber der Kraftmessung mit einem Dynamometer?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven, klinisch-experimentellen Beobachtungsstudie zum Thema „Sekundärprävention bei Jugendlichen mit einem Diabetes mellitus Typ 1: Vergleichende Analyse organspezifischer Veränderungen in Relation zu begleitetem (strukturiertem) und unbegleitetem Übergang von der Jugend- zur Erwachsenenmedizin“, wurden das muskuloskelettale System sowie der vaskuläre und der ophthalmologische Status erfasst. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt. Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich über den Studienablauf informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Für die Studienteilnahme erhielten sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25€.

Im Mittelpunkt dieser Dissertation stehen das muskuloskelettale System und die Befunde bei Einschluss in die Studie.

3.2 Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden über die Poliklinik der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock sowie über Flyer und eine Rundmail über den E-Mail-Verteiler der Universität Rostock rekrutiert.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien für Patienten:

- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 1
 - C-Peptid <0,3nmol bei erhöhtem Blutzucker bzw. Nachweis von Autoantikörpern gegen β -Zellen
 - Behandlung mit Insulin
- Alter: 16-25 Jahre
- Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr

Ausschlusskriterien für Patienten:

- Akute oder chronische Infektionen
- Tumorerkrankung innerhalb der vergangenen 5 Jahre
- bestehende Schwangerschaft

- Epilepsie
- Nicht Diabetes-assoziierte neuropathische oder ophthalmologische Erkrankungen
- Entzündungen/ Traumata/ Operationen des Auges in den letzten 6 Monaten vor Studienteilnahme
- Keine Einwilligung in die Studienteilnahme

Die Kontrollen waren an keiner Form des Diabetes mellitus erkrankt. Für sie galten im Übrigen die identischen Ein- und Ausschlusskriterien.

3.3 Material

Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden mit einem geeichten Stadiometer (seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) erfasst. Zur funktionellen Untersuchung der Hand wurde das Manugraphie-System (Novel GmbH, München, Deutschland) und zur Messung der maximalen Handkraft das Jamar Dynamometer (Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, USA) verwendet. Die Knochendichte wurde durch Pulsechographie (Bindex, Bone Index Finland, Kuopio, Finnland) gemessen und die Körperzusammensetzung mit dem Body Composition Monitor (BCM, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) bestimmt.

3.4 Methoden

3.4.1 Studienablauf und Datenerhebung

Vor der Untersuchung wurden die Probanden über den Untersuchungsablauf, den Hintergrund der Messungen und die Geräte informiert. Nach Anamnese und Erhebung einiger klinischer Daten wurde die Manugraphie durchgeführt. Anschließend wurden die maximale Handkraft mit dem Dynamometer, die Knochendichte sowie die Körperzusammensetzung bestimmt. Zuletzt wurde optional eine Blutprobe abgenommen und der Patient um eine Urinprobe gebeten.

3.4.2 Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung

Neben anthropometrischen Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI) wurden der Blutdruck sowie Umfang und Länge der Unterarme gemessen und des Vibrationsempfinden am Malleolus medialis und lateralis mit einer Stimmgabel untersucht. Die Z-Scores für Körpergröße, Gewicht und BMI wurden anhand

der absoluten Werte mit dem PED(z)-Kinderarztrechner nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001) berechnet.

Die Anamnese erfasste das Erkrankungsdatum, die gewählte Form der Insulinapplikation, die T1DM-spezifische Familienanamnese sowie die Fragen nach anderen Autoimmunerkrankungen, der Anzahl der Blutzuckermessungen pro Tag, der Menge des Basalinsulins und Zahl der Bolusgaben, Teilnahme am Berliner Transitionsmodell, Rauchverhalten, Inanspruchnahme von Diabetesschulungen, Sportverhalten, Händigkeit sowie der Beanspruchung der Hände im Beruf (bzw. der Schule) und in der Freizeit.

3.4.3 Durchführung der Manugraphie

Die Manugraphie erlaubt durch Verwendung von druckempfindlichen Sensoren die orts- und zeitaufgelöste Messung der Handkraft. Diese Sensoren sind in eine Matte eingearbeitet (2 Sensoren/cm²) und ummanteln einen Zylinder. Die Auswahl des passenden Zylinders richtet sich nach der Handgröße. Ein Übergreifen von Daumen und Fingern soll so vermieden werden. Die Signale der Sensoren werden über das Steuerungsmodul erfasst und zur Auswertung und Darstellung in eine Software (pliance, manugraphy 32 Version 25.3.6) übertragen.

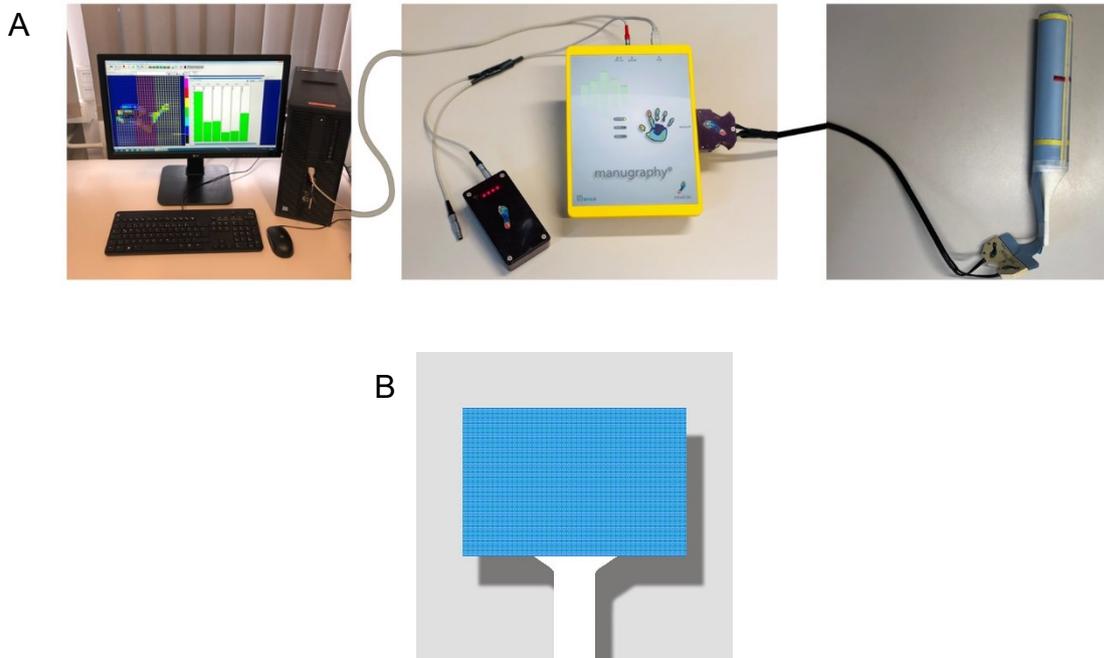


Abb. 10: (A) Das Manugraphie-System, bestehend aus einem Computer mit Software, dem Steuerungsmodul mit Akku und einem Messzylinder mit umgebender Sensorenmatte (B) Schematische Darstellung der Sensorenmatte

Um die Reproduzierbarkeit zu testen wurde die Manographie bei fünf Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils dreimal täglich zu definierten Uhrzeiten (08:00h, 13:00h, 20:00h) durchgeführt. Die Ergebnisse der Maximalkraft, des Spitzendrucks und des Kraft-Zeit-Integrals der dominanten Hand wurden miteinander verglichen.

Vor Beginn der Manographie wurde den Probanden der genaue Ablauf der Messung erläutert und der passende Messzylinder ausgewählt.

Die Manographie fand in standardisierter Ausgangsposition statt. Der Proband nahm in aufrechter Sitzposition und ohne Kontakt zur Rückenlehne auf einem Stuhl Platz. Die Hüft-, Knie- und Sprunggelenke befanden sich in einer 90°-Flexionsstellung. Der Oberarm der Untersuchungsseite lag dem Oberkörper an, das Ellenbogengelenk war 90° flektiert und 90° innenrotiert. Das Handgelenk befand sich in Neutral- bzw. minimaler Extensionshaltung und der Blick des Probanden war geradeaus auf eine Wand gerichtet (Abb. 11).



Abb. 11: Standardisierte Ausgangsposition der Manographie.

Die korrekte Abbildung des Daumens, des Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfingers sowie der Handfläche auf der um den Zylinder gewickelten Sensormatte wurde in der Software eingestellt, um die genaue Zuordnung der Drücke sowie der daraus resultierenden Kräfte auf die einzelnen Zonen der Hand zuzuordnen.

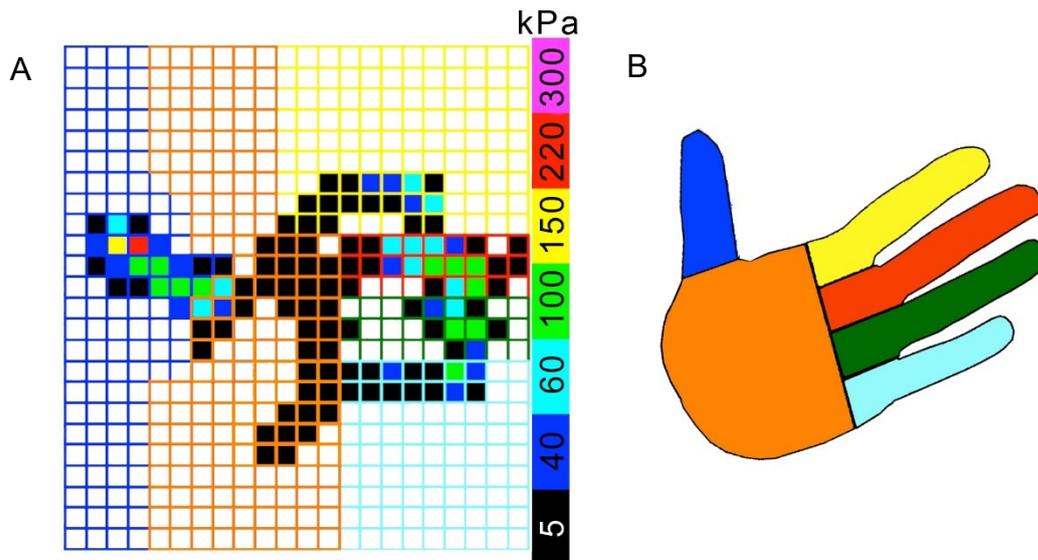


Abb. 12: (A) Exemplarische Darstellung der Maske für die rechte Hand. Die Skala zeigt an, wie viel Druck [kPa] auf die einzelnen Sensoren ausgeübt wird (modifiziert nach Cai et al. 2018) (B) Abbildung der rechten Hand (blau: Daumen, orange: Handfläche, gelb: Zeigefinger, rot: Mittelfinger, grün: Ringfinger, hellblau: Kleinfinger)

Der Proband wurde nach Einnahme der korrekten Haltung und Start des Programms aufgefordert, 10 Sekunden lang so kräftig wie möglich zuzudrücken und auf das Kommando „Bitte lockerlassen“ zu entspannen. Nach einer Pause von 5 Sekunden ertönte das Kommando erneut. Diese Untersuchung wurde mit jeder Hand dreimal ausgeführt. Während der Messungen wurde der Patient gefilmt, um die Handposition während der Messung zu dokumentieren. Bei offensichtlich fehlerhafter Durchführung bzw. Handhaltung wurden die Daten direkt verworfen und eine neue Messung durchgeführt. Die Daten der korrekt durchgeführten Messungen wurden in die Datenbank aufgenommen und mithilfe der Software ausgewertet. Die Ergebnisse der Kraftmessung wurden den Probanden mitgeteilt.

3.4.4 Messung der Handkraft mit dem Dynamometer

Die Handkraftmessung mit dem Jamar Dynamometer fand in derselben standardisierten Ausgangsposition und bei mittlerer Einstellung des Abstands zwischen dem vorderen und hinteren Handgriff statt.



Abb. 13: Darstellung eines Jamar Dynamometers in Position 3/5. Das hydraulische Dynamometer wird vom Probanden so umfasst, dass die Anzeige vom Körper weg zeigt.

Der Proband wurde dazu aufgefordert, einmalig mit maximaler Kraft gegen den vorderen Handgriff zu drücken. Die auf die Feder wirkende Kraft lässt sich an der Position des Schleppzeigers als Gewicht ablesen und in die Gewichtskraft umrechnen. Diese Kraftmessung wurde abwechselnd und mit Pausen (ca. 30 Sek.) an der linken und rechten Hand jeweils dreimal durchgeführt.

3.4.5 Pulsechographie zur Bestimmung der Knochendichte

Das von der Firma Bone Index (Kuopio, Finnland) entwickelte Messgerät basiert auf der Bestimmung der Kortikalisdicke an Tibia und Radius durch Pulsechographie. Die dort erhobenen Werte werden mit Hilfe eines firmeneigenen Algorithmus und unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht in die Knochendichte des proximalen Femurs und den dazu gehörigen T-Score umgerechnet.

Die Untersuchung fand in sitzender Position mit Hochlagerung des zu untersuchenden Beins statt (Abb. 14). Es wurden sowohl die rechte als auch die linke Seite gemessen.

Nach Eingabe von Körpergröße, Gewicht, Alter und Geschlecht wurden die Untersuchungspunkte am distalen Drittel des Radius und der proximalen und distalen Tibia markiert. An der Tibia befanden sich die Messpunkte bei einem bzw. zwei Dritteln des Abstands zwischen dem medialen Kniegelenksspalt und dem distalen Ende des Malleolus medialis. An jedem der drei Messorte wurden jeweils

fünf Einzelmessungen durchgeführt und der vom Gerät für beide Seiten berechnete Knochendichteindex in die Datenbank übertragen.



Abb. 14: Messung der Kortikalisdicke an der proximalen Tibia (www.bindex.fi)

3.4.6 Erfassung der Körperzusammensetzung mit dem Body Composition Monitor

Der Body Composition Monitor arbeitet nach dem Prinzip der Bioimpedanz-Spektroskopie, d.h. der Wechselstromwiderstand wird mit 50 Frequenzen im Bereich von 5 bis 1000 kHz bei einer Stromstärke von 0,8mA gemessen. Bei vorgegebener Frequenz reflektiert der Widerstand die Zusammensetzung des Gewebes, sodass sich mit dem in die Software implementierten Algorithmus aus dieser Untersuchung Informationen über den Wassergehalt sowie den relativen Anteil von Fett- und Muskelmasse ergeben.

Die Untersuchung mit dem Body Composition Monitor fand in Rückenlage statt. Es wurden am rechten Hand- und Fußrücken des Probanden jeweils zwei Messselektroden im Abstand von ca. 5cm befestigt und mit dem Messgerät verbunden (Abb 15). Nach Eingabe von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht konnte der ca. zweiminütige Messvorgang gestartet werden. Die Ergebnisse der Messung wurden auf einer Chipkarte gespeichert und über ein Kartenlesegerät am Computer in die zugehörige Software (Fluid Management Tool) überführt und ausgelesen.

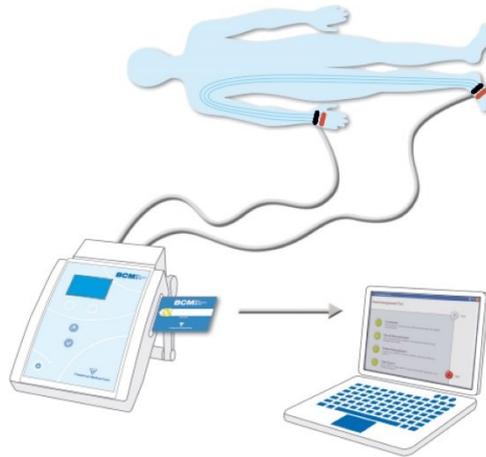


Abb. 15: Schematische Darstellung zur Bestimmung der Körperzusammensetzung mit dem BCM-Gerät (modifiziert nach www.fmc-my.com)

3.4.7 Blut- und Urinuntersuchungen

Es wurde jeweils eine Serum- und eine EDTA-Monovette Blut abgenommen und die Patienten um eine Urinprobe gebeten. In den Proben wurde im Forschungslabor der Kinder- und Jugendklinik bzw. im Zentrallabor der Universitätsmedizin Rostock bei der überwiegenden Anzahl der Probanden HbA_{1c}, Kreatinin, Harnstoff, Calcium, Phosphat, Triglyceride, Cholesterin, Natrium, Kalium, Albumin, Protein und Glukose bestimmt.

3.4.8 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die mithilfe der gerätespezifischen Software (Novel, Bindex, BCM) erhobenen Befunde wurden zusammen mit den anthropometrischen und klinischen Daten der Probanden in einer Exceltabelle (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst und für die statistische Auswertung mit SPSS (Version 25, IBM SPSS Statistics GmbH, München, Deutschland) aufbereitet. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Gruppenvergleiche erfolgten bei nicht-normalverteilten Daten mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test. Bivariate Korrelationen wurden mit dem Spearman-Rho-Test berechnet. Als statistisch signifikant wurden p-Werte < 0,05 betrachtet. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde Sigmaplot Version 13.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Es konnten 23 T1DM-Patienten und 24 Kontrollen in einem Zeitraum von 15 Monaten in die Studie eingeschlossen werden. Die anthropometrischen und anamnestischen Daten der Studienteilnehmer sind in Tab. 3 zusammengefasst. Die Studienteilnehmer waren zwischen 14 und 26 Jahren alt, wobei insbesondere die weiblichen Kontrollen signifikant älter waren.

Die T1DM-Patienten waren tendenziell häufiger von Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Thyreoiditis, betroffen als die gesunden Kontrollen und wiesen ebenfalls häufiger eine positive Familienanamnese für T1DM auf (Tab. 4).

Die patientenspezifischen Charakteristika sind in der Tab. 5 dargestellt.

Das Vibrationsempfinden als Parameter der epikritischen Sensibilität unterschied sich zwischen den T1DM-Patienten und den Kontrollen nicht und war bei allen Studienteilnehmern mit 8/8 voll ausgeprägt.

Tab. 3: Anthropometrische und anamnestische Charakteristika der Probanden

	T1DM (9m/14w)	CON (8m/16w)
Anthropometrische Daten		
Alter [Jahre]	17,3 (14,3 - 24,4)*	22,9 (16,0 - 26,0)*
Körpergröße [Z-Score]	0,16 ± 0,93	0,28 ± 0,84
Körpergewicht [Z-Score]	0,49 ± 0,67	0,31 ± 1,02
BMI [Z-Score]	0,42 ± 0,74	0,11 ± 0,88
Blutdruck [Z-Score]		
systolisch	1,15 ± 0,81	0,86 ± 0,94
diastolisch	0,97 ± 0,70	0,69 ± 0,71
Anamnestische Daten		
Autoimmunerkrankungen		
keine	16	22
Zöliakie	1	0
Thyreoiditis	6	2
Familienanamnese T1DM: ja / nein	5 / 18	1 / 23
Rauchen: ja / nein	1 / 22	1 / 23
Bildungsstand		
≤mittlere Reife	5	2
Abitur	13	4
Studium	5	18
Händigkeit		
rechts / links	22 / 1	22 / 2

* p≤0,05

Tab. 4: Häufigkeitsverteilungen von Autoimmunerkrankungen und Familienanamnese für T1DM

		Autoimmunerkrankung	
		T1DM / CON positiv	T1DM / CON negativ
Familienanamnese für T1DM	positiv	1 / 0	4 / 1
	negativ	6 / 2	12 / 21

Tab. 5: Patientenspezifische Charakteristika

	T1DM (9m/14w)
HbA1c [%]	7,61 ± 1,55 7,40 (5,50 - 13,1)
Glukose [mmol/l]	9,26 ± 5,21 6,81 (4,37 - 22,6)
Basal-Insulin [IE/kg/d]	0,36 ± 0,12 0,35 (0,12 - 0,71)
Insulin-Boli [IE/d]	30,0 ± 14,9 22,5 (15,00 - 70,0)
Erkrankungsdauer [Monate]	112 (11,0 - 220)
Art der Therapie	
CSII / MDI	10 / 13
Anzahl der Blutzuckermessungen	
≤3x täglich	3
>3x täglich	12
Sensor	8
Transitionsprogramm: ja / nein	1 / 22
Letzte Schulung [Jahre]: ≤1 / >1	8 / 15

Die Laborwerte der Probanden sind in Tab. 6 dargestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen bei den Glukose -, Phosphat- und Harnstoffspiegeln. Innerhalb der Gruppe der weiblichen Probanden wiesen die Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen einen signifikant höheren LDL-Cholesterol- sowie Leptinwert ($p < 0,05$) auf.

Weiterhin hatten die Patientinnen einen höheren standardisierten BMI als gesunde Studienteilnehmerinnen (0,49 vs. -0,07; $p < 0,05$). Dieser Unterschied im Ernährungszustand zeigte sich bei den männlichen Studienteilnehmern nicht. Die Körperzusammensetzung war bei Patienten und Kontrollen ähnlich.

Tab. 6: Laborwerte der Probanden

	T1DM (9m/14w)	CON (8m/16w)
Glukose [mmol/l]	6,81 (4,37 - 22,6)*	4,52 (3,00 - 5,29)*
Protein [g/l]	70,0 (67,0 - 73,0)	70,0 (61,0 - 95,0)
Albumin [g/l]	43,9 (40,4 - 48,8)	46,2 (37,4 - 54,4)
Triglyceride [mmol/l]	0,81 (0,38 - 2,65)	0,91 (0,39 - 2,98)
Cholesterol [mmol/l]	4,35 (2,90 - 7,30)	4,00 (3,20 - 8,10)
LDL-Cholesterol [mmol/l]	2,31 (1,17 - 4,13)	2,24 (1,29 - 5,37)
HDL-Cholesterol [mmol/l]	1,65 (1,03 - 2,68)	1,54 (1,06 - 2,77)
Harnstoff [mmol/l]	4,60 (2,48 - 6,85)*	3,13 (1,47 - 4,76)*
Phosphat [mmol/l]	1,52 (1,14 - 1,65)*	1,21 (0,85 - 1,76)*
Calcium [mmol/l]	2,41 (2,26 - 2,52)	2,39 (2,31 - 2,57)

*p≤0,05

Des Weiteren zeigte sich bei den T1DM-Patienten der in Abb. 16 dargestellte Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Höhe der HbA_{1c}-Konzentration.

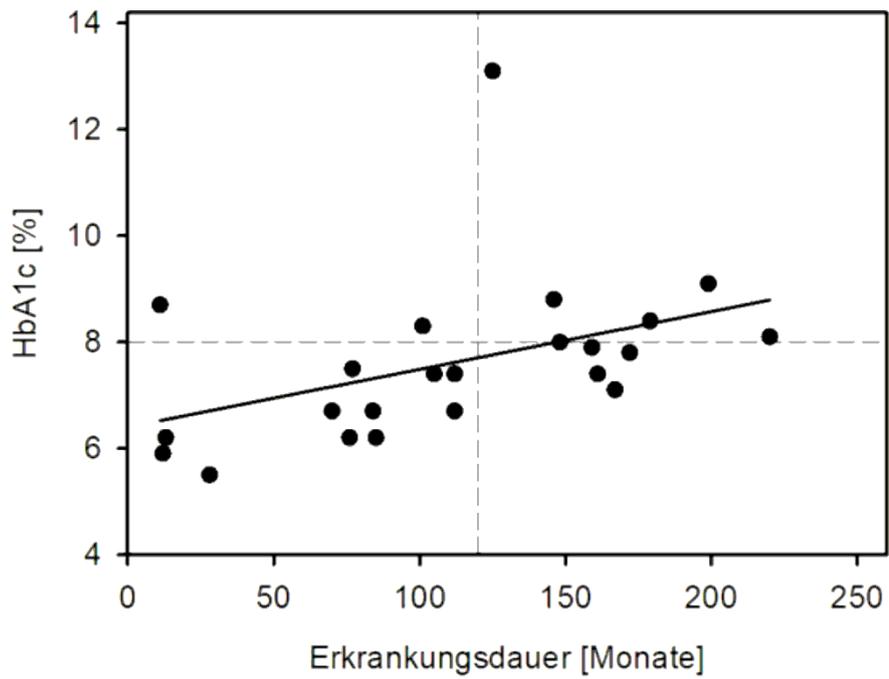


Abb. 16: Signifikante Assoziation zwischen Erkrankungsdauer und HbA_{1c} -Wert innerhalb der Patientengruppe (R =0,56, p≤0,05, n =23)

4.2 Vergleich der Knochendichte von T1DM-Patienten und Kontrollen

Es ließen sich sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Studienteilnehmern zwischen den Patienten und Kontrollen keine Unterschiede der Knochendichte auf der linken und rechten Körperseite nachweisen.

Unter Berücksichtigung der Händigkeit der Probanden wurden die Messergebnisse ebenfalls im Hinblick auf die Seitendominanz betrachtet und diese Ergebnisse in Abb. 17 für beide Geschlechter dargestellt.

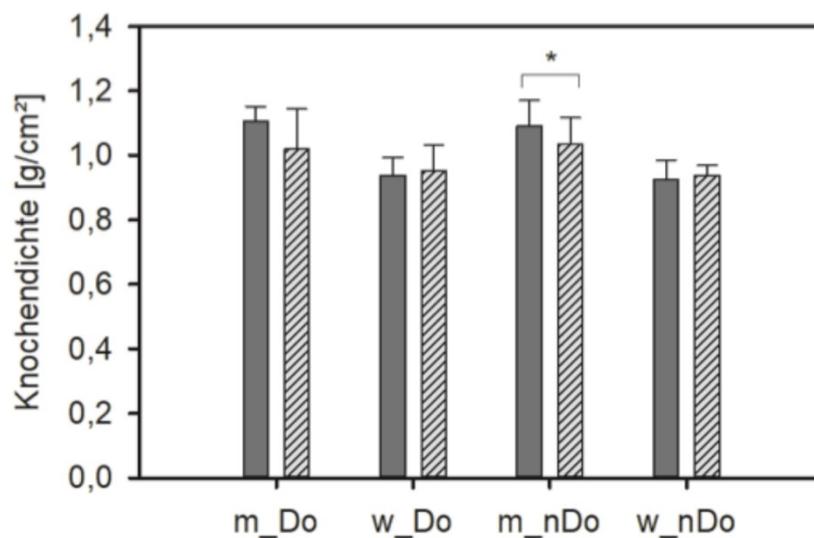


Abb. 17: Die Knochendichte von weiblichen (*w*) und männlichen (*m*) T1DM-Patienten (*dunkelgrau*) und Kontrollen (*hellgrau schraffiert*) auf der dominanten (*Do*) und nicht-dominanten (*nDo*) Seite (* $p \leq 0,05$)

4.3 Ergebnisse der Manographie

4.3.1 Reproduzierbarkeit der manographischen Ergebnisse

Zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit wurde die Manographie bei fünf Probanden an drei aufeinander folgenden Tagen in definierten Abständen (morgens, mittags, abends) durchgeführt. Die pro Parameter erhobenen Messwerte wurden gemittelt und auf die Befunde von Tag 1 normiert. In Abb. 18 sind die individuellen Abweichungen vom Mittelwert graphisch dargestellt. Die absoluten Messwerte sind in Tab. 11 im Anhang zu finden.

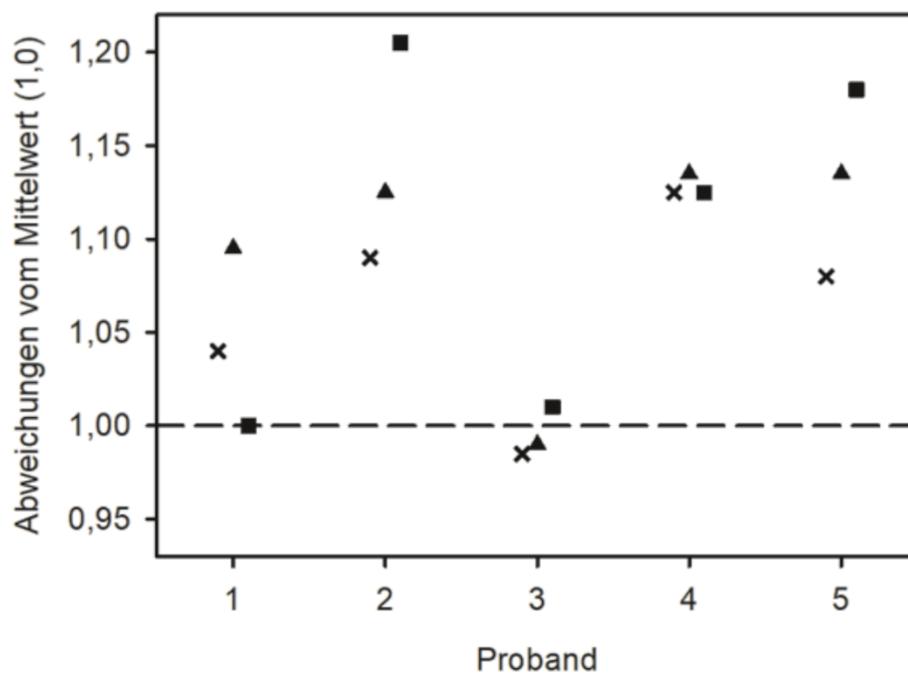


Abb. 18: Abweichungen der Maximalkraft [x], des Spitzendrucks [■] und des Kraft-Zeit-Integrals [▲] relativ zu den gemittelten Ergebnissen des ersten Untersuchungstags für diese Parameter

4.3.2 Vergleichende Analyse der Handfunktion von T1DM-Patienten und Kontrollen

Patienten und Kontrollen wiesen ein ähnliches körperliches Aktivitätsniveau und eine vergleichbare Beanspruchung der Hände bei beruflichen und sportlichen Tätigkeiten auf (Tab. 7).

Tab. 7: Handspezifische Charakteristika der Probanden

	T1DM (9m/14w)	CON (8m/16w)
Berufliche Beanspruchung der Hände		
Tätigkeit ohne besondere Belastung	1	0
Tätigkeit ohne größeren Kraftaufwand	20	23
Tätigkeit mit Kraftaufwand	2	1
Beanspruchung der Hände im Rahmen von Freizeit und Hobbys		
keine sportlichen Hobbys	5	4
Sportliche Hobbys ohne Belastung	11	7
Sportliche Hobbys mit Belastung	7	13
Sportausübung [h/Woche]		
≤1	3	2
2	5	4
>2	14	18

4.3.3 Messung von Spitzendrücken, mittleren Druckwerten, Maximalkraft und Kraft-Zeit-Integral

Die Abbildung 19 veranschaulicht in Form von 2D- und 3D-Darstellungen exemplarisch den von den verschiedenen Zonen der Hand ausgeübten Spitzendruck während des Greifvorgangs.

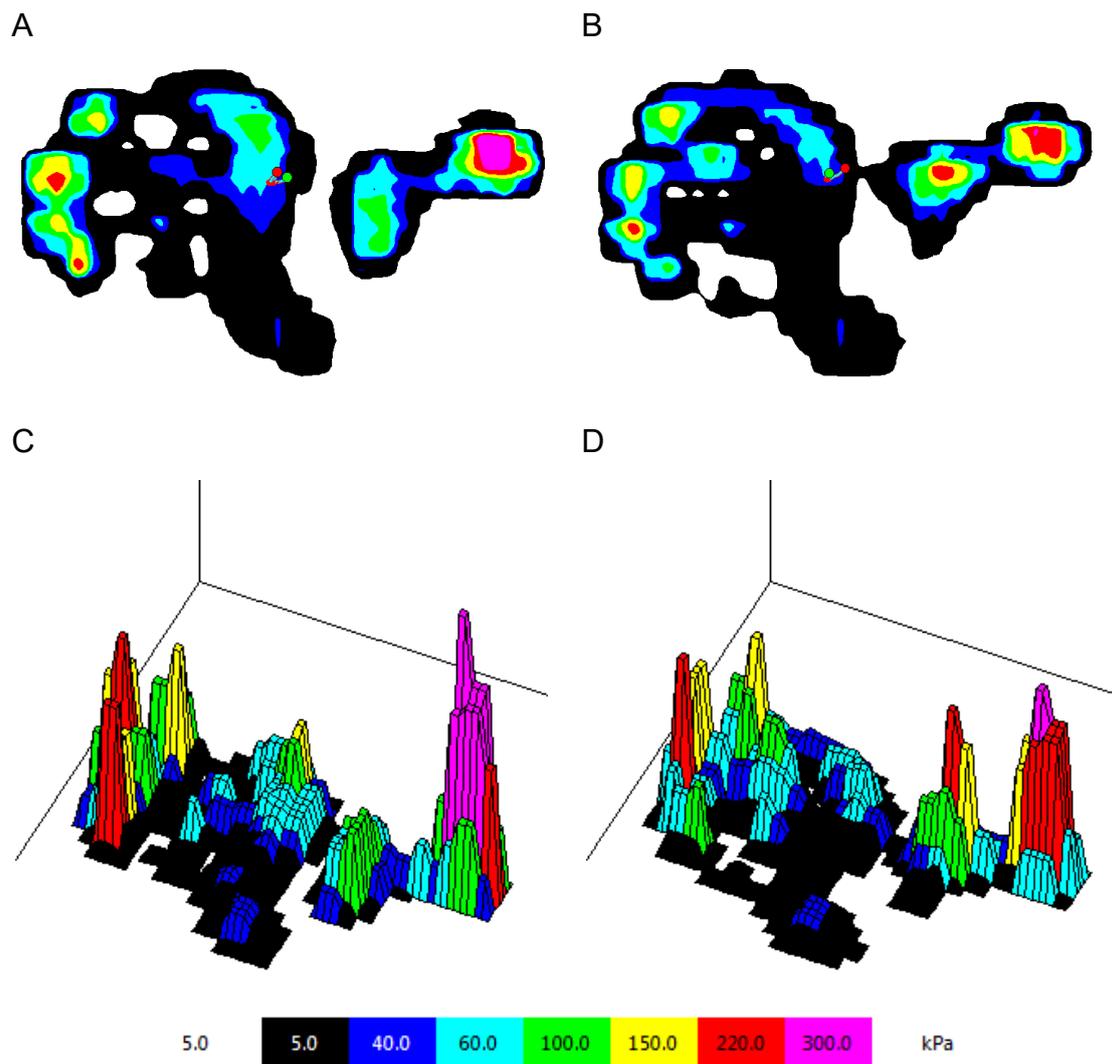


Abb. 19: Exemplarische Darstellung der Druckverteilung unter der Hand eines Patienten (li) und einer Kontrolle (re). Die Ergebnisse sind sowohl als Isobaren (A, B) als auch 3-dimensional (C, D) dargestellt.

Die Spitzendrücke der einzelnen Handzonen unterschieden sich zwischen den Patienten und Kontrollen weder auf der dominanten noch auf der nicht-dominanten Seite signifikant (Tab. 8).

Tab. 8: Spitzendruck der Hände von Patienten und Kontrollen

Dominante Hand	T1DM (9m/14w)	CON (8m/16w)
männlich		
Gesamte Hand [kPa]	373,1 ± 159,9	373,7 ± 113,7
Daumen [kPa]	326,8 ± 182,9	330,7 ± 127,7
Zeigefinger [kPa]	218,3 ± 69,9	261,4 ± 78,8
Mittelfinger [kPa]	216,6 ± 77,1	250,7 ± 49,5
Ringfinger [kPa]	149,6 ± 45,2	193,4 ± 46,8
Kleinfinger [kPa]	127,5 ± 61,2	130,5 ± 64,9
Handfläche [kPa]	156,4 ± 30,0	179,8 ± 80,7
weiblich		
Gesamte Hand [kPa]	321,1 ± 157,1	298,1 ± 73,6
Daumen [kPa]	290,5 ± 157,8	268,2 ± 70,6
Zeigefinger [kPa]	207,6 ± 101,0	197,2 ± 73,5
Mittelfinger [kPa]	190,4 ± 97,3	182,0 ± 58,4
Ringfinger [kPa]	129,5 ± 74,8	134,0 ± 31,4
Kleinfinger [kPa]	114,6 ± 74,5	130,8 ± 38,6
Handfläche [kPa]	134,8 ± 65,8	144,1 ± 47,3
Nicht-dominante Hand		
männlich		
Gesamte Hand [kPa]	381,9 ± 151,1	411,8 ± 80,3
Daumen [kPa]	298,5 ± 120,5	321,6 ± 121,0
Zeigefinger [kPa]	202,6 ± 85,7	250,1 ± 49,7
Mittelfinger [kPa]	208,7 ± 70,7	256,1 ± 78,6
Ringfinger [kPa]	121,5 ± 51,2	169,3 ± 47,4
Kleinfinger [kPa]	124,5 ± 70,0	142,9 ± 61,7
Handfläche [kPa]	174,1 ± 122,0	200,1 ± 117,0
weiblich		
Gesamte Hand [kPa]	324,6 ± 125,5	278,4 ± 72,1
Daumen [kPa]	272,1 ± 127,2	247,4 ± 68,6
Zeigefinger [kPa]	188,1 ± 97,9	175,6 ± 53,2
Mittelfinger [kPa]	188,3 ± 77,8	167,6 ± 45,7
Ringfinger [kPa]	134,9 ± 66,6	126,6 ± 39,3
Kleinfinger [kPa]	98,7 ± 64,9	125,0 ± 44,9
Handfläche [kPa]	149,6 ± 75,2	128,1 ± 53,5

Weibliche Kontrollen zeigten im Vergleich zu weiblichen T1DM-Patienten signifikant höhere Messwerte in Bezug auf den mittleren Druck des Ringfingers der dominanten Hand (Abb. 20).

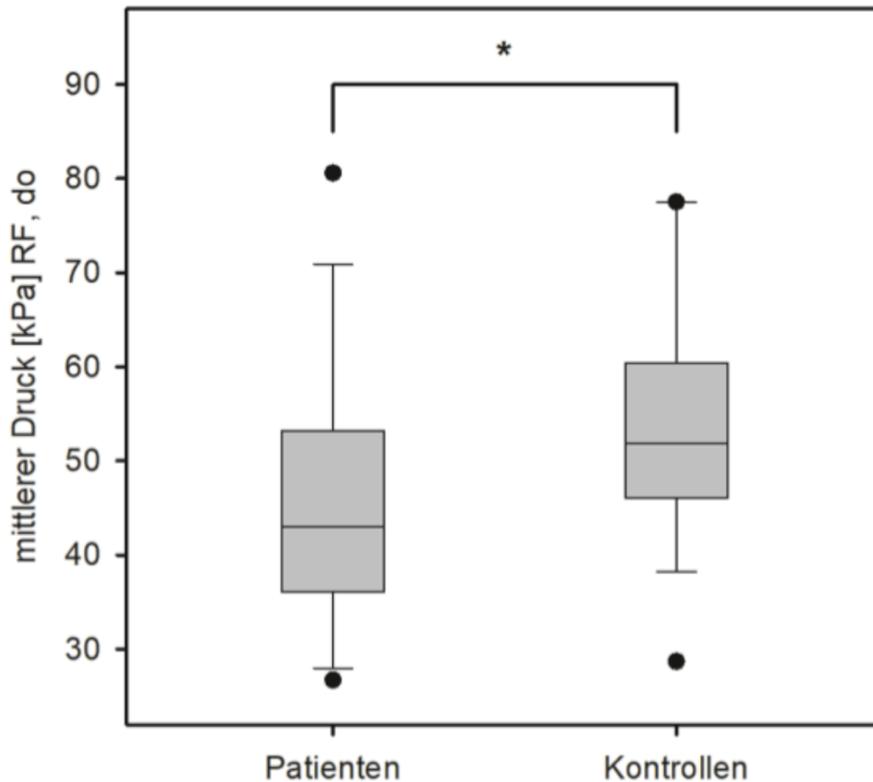


Abb. 20: Mittlerer Druck [kPa] des Ringfingers (RF) der dominanten (do) Hand von T1DM-Patientinnen und weiblichen Kontrollen ($p \leq 0,05$)

Die Abb. 21 stellt den Greifvorgang während der Manographie am Beispiel von jeweils einem T1DM-Patienten und einer Kontrolle dar.

Die Handkraft sowie die von den einzelnen Zonen der Hand entwickelten maximalen Kräfte waren bei Patienten und Kontrollen vergleichbar. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 9 dargestellt.

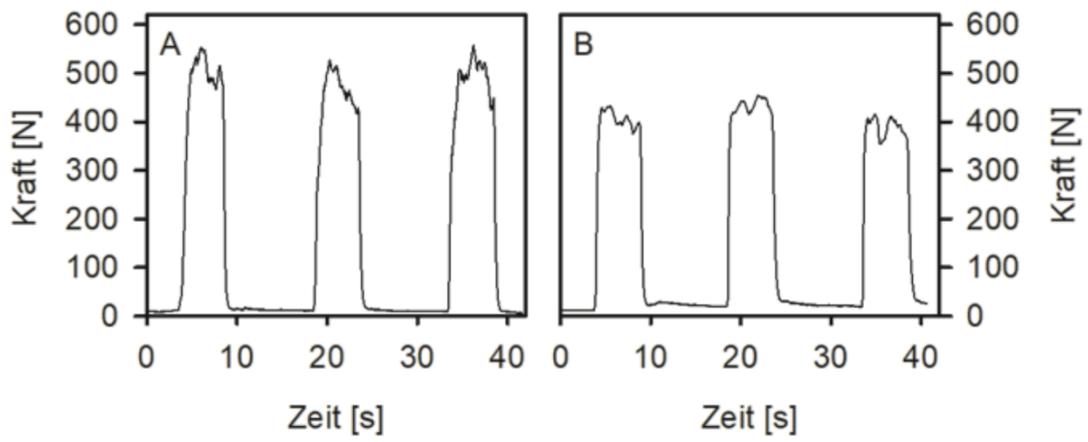


Abb. 21: Exemplarische Darstellung der im zeitlichen Verlauf aufgewendeten Kraft während der drei Messungen der Manographie (A) Patient (B) Kontrolle

Tab. 9: Maximalkraft der Hände von Patienten und Kontrollen

Dominante Hand	T1DM (9m/14w)	CON (8m/16w)
männlich		
Gesamte Hand [N]	394,1 ± 124,3	441,0 ± 106,8
Daumen [N]	104,1 ± 60,0	132,4 ± 43,0
Zeigefinger [N]	52,9 ± 17,1	62,5 ± 20,1
Mittelfinger [N]	55,6 ± 23,1	56,0 ± 19,0
Ringfinger [N]	33,7 ± 13,5	36,6 ± 15,8
Kleinfinger [N]	22,9 ± 19,0	18,6 ± 10,4
Handfläche [N]	118,4 ± 55,1	129,0 ± 59,8
weiblich		
Gesamte Hand [N]	259,8 ± 103,3	261,6 ± 61,2
Daumen [N]	92,1 ± 53,6	82,7 ± 33,6
Zeigefinger [N]	37,1 ± 12,1	39,4 ± 14,6
Mittelfinger [N]	35,2 ± 15,3	32,8 ± 10,6
Ringfinger [N]	19,3 ± 8,1	20,9 ± 6,2
Kleinfinger [N]	12,9 ± 8,6	17,1 ± 10,4
Handfläche [N]	54,6 ± 24,5	64,2 ± 20,9
Nicht-dominante Hand		
männlich		
Gesamte Hand [N]	364,1 ± 125,2	410,5 ± 71,9
Daumen [N]	102,0 ± 53,7	118,9 ± 32,4
Zeigefinger [N]	49,6 ± 19,5	61,2 ± 16,2
Mittelfinger [N]	47,6 ± 20,6	52,5 ± 13,0
Ringfinger [N]	24,7 ± 14,4	33,1 ± 9,0
Kleinfinger [N]	13,8 ± 9,4	13,7 ± 6,3
Handfläche [N]	105,0 ± 54,0	114,3 ± 36,3
weiblich		
Gesamte Hand [N]	234,7 ± 101,8	241,7 ± 62,8
Daumen [N]	79,1 ± 46,7	75,0 ± 28,4
Zeigefinger [N]	35,0 ± 9,9	33,8 ± 11,2
Mittelfinger [N]	31,9 ± 14,6	29,7 ± 8,3
Ringfinger [N]	19,0 ± 10,2	19,4 ± 7,0
Kleinfinger [N]	11,4 ± 7,8	14,6 ± 7,9
Handfläche [N]	50,6 ± 23,4	56,4 ± 17,9

Auch bei Betrachtung der Maximalkraft in Bezug auf die Körpergröße, den BMI, Lean tissue index (LTI) sowie Fat tissue index (FTI) und unter Berücksichtigung der Seitendominanz und Zoneneinteilung der Hand konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Die in der Tab. 12 (s. Anhang) aufgelisteten Werte des Kraft-Zeit-Integrals unterscheiden sich insgesamt sowie hinsichtlich der einzelnen Zonen der Hand unter Berücksichtigung des Geschlechts zwischen den Patienten und Kontrollen weder auf der dominanten noch auf der nicht-dominanten Seite signifikant.

4.3.4 Vergleich von Dynamometer und Manugraphie

Zwischen den mit der Manugraphie und dem Jamar Dynamometer erhobenen Maximalkraftwerten bestanden sowohl auf der dominanten als auch auf der nicht-dominanten Seite keine Korrelationen (Abb. 22).

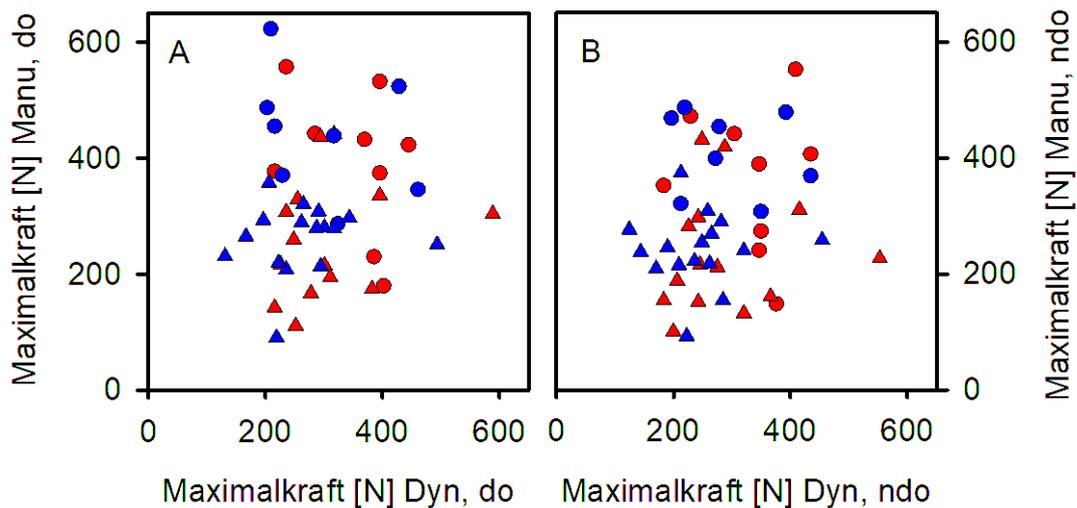


Abb. 22: Die Ergebnisse der Messungen mit Manugraphie und Dynamometer auf der dominanten (A) und nicht-dominanten (B) Seite von weiblichen (\blacktriangle) und männlichen (\bullet) T1DM-Patienten (rot) und Kontrollen (blau)

4.4 Zusammenhänge zwischen Blutzuckereinstellung, Erkrankungsdauer sowie muskuloskelettalen Parametern der T1DM-Patienten und Kontrollen

Im Vergleich zwischen Patienten mit relativ guter ($HbA_{1c} \leq 8,0\%$) und schlechter ($HbA_{1c} > 8,0\%$) Blutzuckereinstellung zeigten sich in der Manographie keinerlei Unterschiede. Auch die mit dem Jamar Dynamometer gemessene Maximalkraft und die Knochendichte unterschieden sich bei Patienten mit niedrigen und höheren HbA_{1c} -Werten nicht signifikant.

Allerdings generierten weibliche Patienten mit hohen HbA_{1c} -Werten mit der nicht-dominanten Hand niedrigere Spitzendrücke als Patientinnen mit weniger hohen HbA_{1c} -Werten (Abb. 23). Dieser Befund ließ sich weder auf der dominanten Seite der T1DM-Patientinnen noch bei den männlichen Patienten erheben.

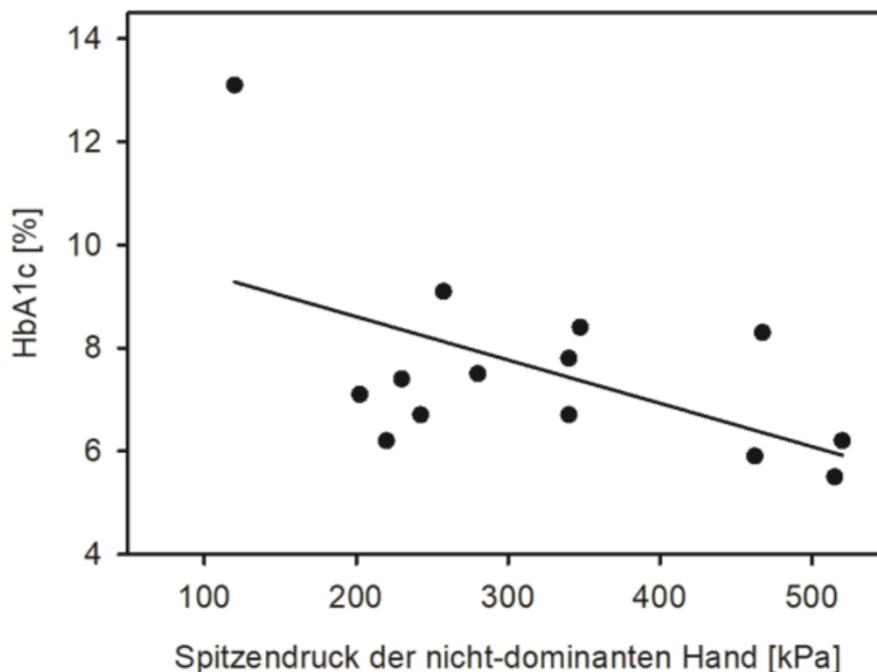


Abb. 23: Assoziation zwischen dem Spitzendruck [kPa] der nicht-dominanten Hand und dem HbA_{1c} -Wert [%] bei weiblichen T1DM-Patienten ($R = -0,56$, $p \leq 0,05$)

Wird die Erkrankungsdauer ($>10a$ vs. $\leq 10a$) als Kriterium zur Kategorisierung der Patienten herangezogen, unterscheiden sich Kraftmaximum und Spitzendruck des Zeigefingers signifikant (Abb. 24).

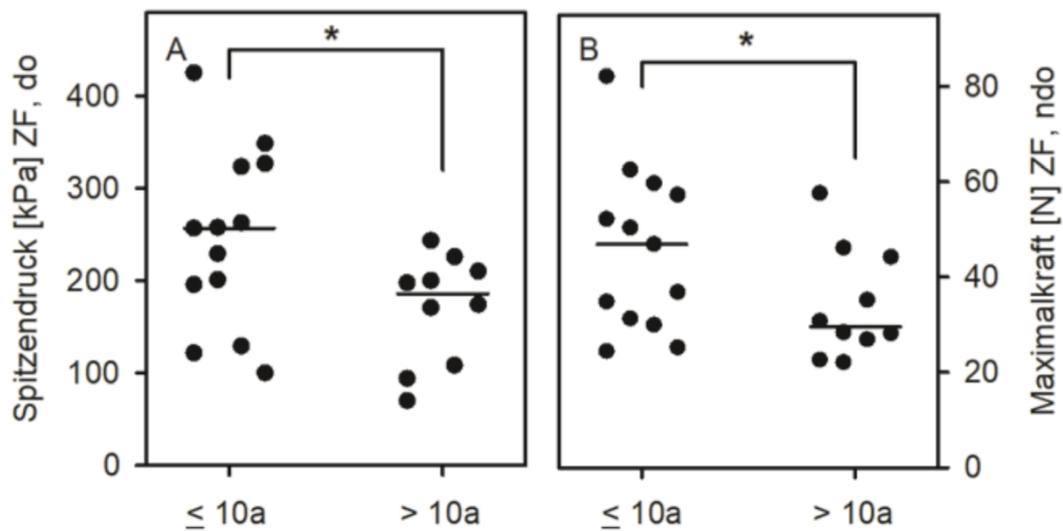


Abb. 24: Unterschiede von Maximalkraft und Spitzendruck des (nicht-) dominanten (ndo/do) Zeigefingers (ZF) zwischen T1DM-Patienten mit kurzer (≤ 10 Jahre) und langer (> 10 Jahre) Erkrankungsdauer

Die Ergebnisse der Manographie, des Jamar Dynamometers sowie der Knochendichte von Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 10 Jahren unterschieden sich auch unter Berücksichtigung des Geschlechts nicht signifikant von den Ergebnissen der Kontrollen.

Patienten mit langer Erkrankungsdauer (> 10 Jahre) sowie schlechter Blutzuckereinstellung ($HbA_{1c} > 8,0\%$) und Kontrollen zeigten die in Abb. 25 dargestellten Unterschiede. Diese Patienten generierten im Bereich des Ringfingers der nicht-dominanten Seite signifikant niedrigere Spitzendrücke, eine deutlich geringere Maximalkraft und ein geringeres Kraft-Zeit-Integral (Abb. 25 A, C, E) als Kontrollen. Auch der Spitzendruck des Kleinfingers der dominanten Hand sowie die Maximalkraft und das Kraft-Zeit-Integral der Handfläche der nicht-dominanten Seite unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen (Abb. 25 B, D, F).

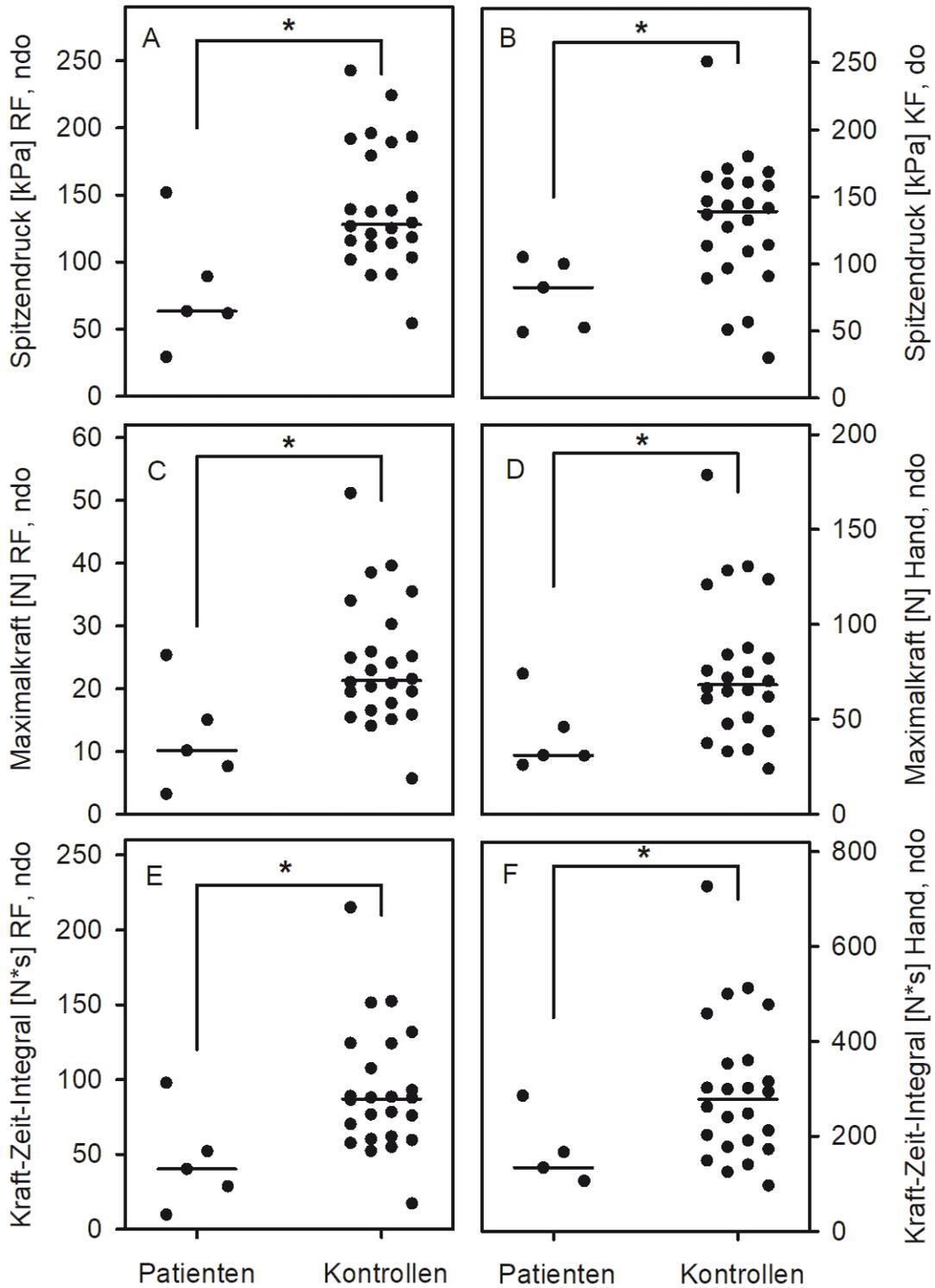


Abb. 25: Zonenspezifische Darstellungen der signifikanten Unterschiede des Spitzendrucks von Ring- (*RF*; A) und Kleinfinger (*KF*; B) sowie der Maximalkraft und des Kraft-Zeit-Integrals von Ringfinger (C, E) und Handfläche (*Hand*; D, F) von Patienten mit langer Erkrankungsdauer und schlechter Blutzuckereinstellung sowie Kontrollen. *do*=dominant; *ndo*=nicht-dominant (* $p \leq 0,05$)

5 Diskussion

In dieser prospektiven Querschnittsstudie wurde untersucht, ob bei T1DM-Patienten bereits in der Adoleszenz Folgen für das muskuloskeletale System nachweisbar sind. Dafür wurden die Knochendichte, die Körperzusammensetzung sowie die Handkraft von 23 T1DM-Patienten mit den Befunden einer ähnlichen Kontrollgruppe verglichen.

Die Befunde dieser Querschnittsstudie sprechen dafür, dass insbesondere bei jugendlichen T1DM-Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer und einer schlechten Blutzuckereinstellung bereits in jungen Jahren Veränderungen der Greifkraft bzw. des Greifvorgangs und damit der Handfunktion vorliegen. Dabei scheint vor allem die Erkrankungsdauer in subtiler Weise die Generierung von Spitzendrücken und Maximalkraft durch die verschiedenen Zonen der Hand zu beeinflussen.

5.1 Knochendichte und –qualität bei jugendlichen T1DM-Patienten und Auswirkungen auf das Frakturrisiko

Zur Bestimmung der Knochendichte, Bone Mineral Density (BMD), als Surrogatparameter der Knochenqualität wurde das Bindex-Gerät genutzt.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über aktuelle Studienergebnisse zur Untersuchung der Knochendichte bzw. Knochenqualität bei jungen T1DM-Patienten. Sie verdeutlicht die kontroverse Studienlage dieses Themengebiets.

Tab. 10: Studienergebnisse zur Untersuchung der Knochendichte /-qualität von Patienten mit T1DM

Autor, Jahr	Alter [Jahre]	n	Ergebnisse
Valerio et al. 2002	13,1 ± 1,7	27	BMD der lumbalen Wirbelsäule bei T1DM-Patienten vermindert
Salvatoni et al. 2004	Mehrere Messzeit- punkte im Kinder- und Jugendalter	57	ähnliche BMD von T1DM-Patienten und Kontrollen
Heap et al. 2004	14,7 ± 1,9	55	reduzierte totale und trabekuläre BMD, verminderter Knochenmineralgehalt

Moyer-Mileur et al. 2004	männlich: 14,9 ± 1,8 weiblich: 14,1 ± 1,8	42	jugendliche T1DM-Patienten zeigen trotz normalem Wachstum und Reife verminderte Knochenmasse/-größe, verminderte trabekuläre aber vorübergehend erhöhte kortikale Knochendichte
Bechtold et al. 2006	11,7 ± 3,0	88	totale, trabekuläre und kortikale BMD im Referenzbereich, veränderte Knochengeometrie (reduzierte Querschnittsfläche von Knochen und Kortikalis) bei jüngeren T1DM-Patienten
Brandao et al. 2007	15,5 ± 2,4	44	BMD der lumbalen Wirbelsäule bei T1DM-Patienten und Kontrollen ähnlich
Saha et al. 2009	männlich: 15,2 (12,0 - 17,4) weiblich: 15,1 (12,2 - 17,8)	48	Knochenmineralgehalt der lumbalen Wirbelsäule, des proximalen Femurs, Radius und der Tibia bei männlichen T1DM-Patienten insgesamt >10% und bei weiblichen Patienten <5% reduziert, bis auf eine ca. 5% niedrigere trabekuläre BMD der distalen Tibia im Vergleich zu Kontrollen liegt keine Assoziation von trabekulärer oder kortikaler Knochendichte mit Diabetes vor
Armas et al. 2012	31,1 (25,4 - 38,0)	18	keine Veränderungen der BMD oder Histomorphologie des Knochens vor klinischer Manifestation von Diabeteskomplikationen
Roggen et al. 2013	männlich: 17,9 (17,2 - 24,8) weiblich: 18,1 (17,8 - 22,9)	56	ähnliche trabekuläre BMD bei T1DM und Kontrollen
Loureiro et al. 2014	12 (6 - 20)	75	reduzierte BMD von T1DM-Patienten an der lumbalen Wirbelsäule
Ishikawa et al. 2015	38,2 ± 7,2	17	reduzierte kortikale und totale BMD, Kortikalisdicke und kortikale Querschnittsfläche

Abdalrahaman et al. 2015	22 (16,9 - 36,1)	30	Knochenvolumen und Trabekelanzahl reduziert, Abstand zwischen den Trabekeln erhöht
Maratova et al. 2018	16,2 ± 1,2	95	Verminderung der trabekulären Knochendichte, des Stress-Strain-Index sowie der Kortikalisdicke, aber erhöhte kortikale Knochendichte an der Tibia

Altersangabe als Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Range

In einer Metaanalyse von 25 einzelnen Studien beschrieben Pan et al. (2014), dass eine signifikante Assoziation zwischen T1DM und verminderter Knochendichte des gesamten Körpers bestehe und diese bereits früh nach Diagnosestellung auftrete. Sie schlussfolgerten, dass widersprüchliche Ergebnisse früherer Studien darauf hinweisen, dass die Knochendichte sowohl vom Messort als auch vom Alter und Geschlecht der T1DM-Patienten abhängig sei. Unsere Untersuchungen ergaben eine höhere Knochendichte bei männlichen Diabetikern auf der nicht-dominanten Seite im Vergleich zu männlichen Kontrollen. In den meisten Untersuchungen werden zur Bestimmung der Knochendichte die Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DXA-Messung) oder die periphere Computertomographie (pQCT) verwendet. Die signifikante Korrelation zwischen der mit dem Bindex erhobenen Knochendichte und der DXA-Messung konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden (Karjalainen et al. 2014, Behrens et al. 2016). Dennoch ist der unmittelbare Vergleich mit anderen Studienergebnissen bei Verwendung unterschiedlicher Messinstrument nicht optimal. Insgesamt deutet die kontroverse Literatur zwar darauf hin, dass die Knochendichte bereits bei jungen T1DM-Patienten reduziert ist, die Einflussfaktoren, welche zu widersprüchlichen Studienergebnissen führen, jedoch noch nicht gänzlich identifiziert wurden.

In der Literatur zeigt sich ein erhöhtes Frakturrisiko bei Diabetikern, welches allerdings neben der Knochendichte auch von physikalischen und Materialeigenschaften abzuhängen scheint (Kanazawa & Sugimoto 2018, Yamamoto 2015). Für die Knochenqualität sind insbesondere die Mineralisierung und die Mikroarchitektur des Knochens sowie ein ausgewogener Knochenumbau von Bedeutung. Obwohl die pathophysiologischen Hintergründe noch nicht vollends verstanden sind, wird vermutet, dass chronische Hyperglykämie sowie eine gestörte Funktion der Osteoblasten, ein reduzierter IGF-1-Spiegel (Insulin-like growth factor 1) und die damit einhergehende Akkumulation von AGE eine Rolle spielen (Kanazawa & Sugimoto 2018). Es wird angenommen, dass die physiologische

Zunahme der Knochenmineralisierung während der Pubertät bei T1DM-Patienten reduziert ist und ein erhöhtes Risiko für eine spätere Osteoporose bedingt. In früheren Studien wurde gezeigt, dass die Konzentration des für die Knochenmineralisierung wichtigen Hormons IGF-1 bei jungen T1DM-Patienten erniedrigt ist (Moyer-Mileur et al. 2008). Während das erhöhte Frakturrisiko bei T1DM-Patienten im Erwachsenenalter vielfach beschrieben wird (Yamamoto et al. 2015), deuten im Kindes- und Jugendalter einige Studien für und andere Studien gegen ein erhöhtes Frakturrisiko (Weber et al. 2015, Heap et al. 2004, Moyer-Mileur et al. 2004, Roggen et al. 2013). Da allerdings das Kindes- und Jugendalter eine wichtige Phase des Knochenwachstums ist und ein Großteil des Knochenmineralgehalts in diesem Alter akquiriert wird, könnte die Beeinträchtigung der Knochenentwicklung im Jugendalter zu einem erhöhten Frakturrisiko im Erwachsenenalter führen (Maratova et al. 2018).

5.2 Griffstärke und Greifvorgang von adoleszenten T1DM-Patienten

Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass die Greifkraft von Patienten mit einem Diabetes im Vergleich zur Kraft von gesunden Kontrollen reduziert ist (Cetinus et al. 2005, Savaş et al. 2007, Sayer et al. 2005, Fricke et al. 2008). Diese Studien beziehen sich zum größten Teil auf Typ 2 Diabetes und kaum auf den Greifvorgang bei jungen T1DM-Patienten. Im Gegensatz dazu fanden Bechtold et al. (2006) bei Kindern und Jugendlichen mit T1DM sogar eine höhere Greifkraft. In unserer Studie übten die weiblichen T1DM-Patienten mit dem dominanten Ringfinger einen höheren mittleren Druck aus als die gesunden Probandinnen. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede bzgl. des Spitzendrucks, des Kraft-Zeit-Integrals oder der Maximalkraft der gesamten Hand bzw. der einzelnen Zonen der Hand. D'Souza et al. (2013) postulierten, dass ein T1DM bei Jugendlichen Auswirkungen auf die langfristige Funktionsfähigkeit der Muskulatur hat, da Atrophie bedingende Stimuli in der Wachstumsphase mit höherer Wahrscheinlichkeit zu irreversiblen Veränderungen der Muskulatur führen. Die diabetische Myopathie stellt demnach eine in der Wissenschaft vernachlässigte Komplikation des Diabetes dar, welche aufgrund der Tatsache, dass die Skelettmuskulatur am meisten Glukose aufnimmt und daher die Blutzuckerhomöostase stark beeinflusst, einen unmittelbaren Einfluss auf die Entwicklung von Komorbiditäten haben könnte (D'Souza et al. 2013). Derzeit gibt es verschiedene Vermutungen zur Ätiologie der Handmuskelschwäche bzw. Störungen der Handfunktion. Möglicherweise hat die Diabeteserkrankung negative

Auswirkungen auf die Ausdauer des Muskels und den kontraktile Apparat im Sinne einer reduzierten Motilität des Myosins (Ramamurthy et al. 2001). Es wird vermutet, dass ein mit Insulinmangel einhergehender Proteinkatabolismus, Hyperglykämien und die Akkumulation von AGE zu funktionellen Veränderungen des Muskels führen (Maratova et al. 2018). Andererseits könnten auch komplexe neuropathische Pathomechanismen ursächlich sein (Zyluk & Puchalski 2015). Eine geringere Zahl motorischer Einheiten sowie eine durch Demyelinisierung und axonale Schädigungen reduzierte Erregbarkeit von motorischen Nerven bei T1DM-Patienten im Kindes- und Jugendalter konnte bereits gezeigt werden (Maratova 2018, van der Heyden et al. 2013, Toth et al. 2014). Allerdings konnten Andreassen et al. (2014) bei T1DM-Patienten mit diabetischer Polyneuropathie weder eine geringere Muskelfasergröße noch einen Zusammenhang zwischen Muskelfaserverteilung und Vaskularisierung mit dem Grad der Polyneuropathie nachweisen.

5.2.1 Vergleich der Manographie mit dem Jamar Dynamometer und weiteren Geräten zur Handkraftmessung

Die Schwachstelle vieler zuvor verwendeter, meist rein statisch messender Geräte zur Handkraftmessung (vgl. Hazelton et al. 1975, Talsania & Kozin 1998, Mentzel et al. 2011) ist, dass diese aufgrund ihrer Funktionsweise bzw. begrenzten Anzahl von Sensoren Kräfte nur an einigen definierten Bereichen der Hand messen können. Insbesondere die Kraft an Fingerspitzen und Daumen wird oft nicht berücksichtigt, was dazu führt, dass die Gesamtkraft der Hand nicht gemessen werden kann (Mühldorfer-Fodor et al. 2017).

In Studien zur Untersuchung der Ergonomie von Werkzeugen (Welcome et al. 2004, Dong et al. 2008) wurden zur Handkraftmessung Matten verwendet, in die eine Vielzahl von Drucksensoren eingearbeitet sind und die zylindrischen Griffobjekte ummanteln. Solche Messgeräte ermöglichen eine über die Erfassung einzelner Werte hinausgehende dynamische Handkraftmessung mit hoher räumlicher Auflösung, bei der die Kräfte und ihre Verteilung auf einzelne Bereiche der Hand während des gesamten Druckvorgangs registriert werden.

Studien von Mühldorfer-Fodor et al. (2014, 2017) zeigen eine signifikante Korrelation zwischen den Messergebnissen des Jamar Dynamometers als „Goldstandard“ und der Manographie. Sie deuten auf eine hohe Reliabilität der Manogra-

graphie hin und betonen die Bedeutung einer standardisierten Handposition zur Vermeidung inkonsistenter Messergebnisse. Im Gegensatz dazu konnten wir keine Korrelation zwischen den mit der Manographie und dem Dynamometer gemessenen Maximalkraftwerten nachweisen. Dies stimmt mit dem Studienergebnis von Wimer et al. (2009) überein, welche ebenfalls zwischen den Messergebnissen des Jamar Dynamometers und denen eines zylindrischen Messgeräts keine zuverlässige Korrelation fanden. Die Greifkraft ist abhängig von der Form und Größe des Messgeräts in Relation zur Handgröße des Probanden. Während in einigen Studien beschrieben wurde, dass die Greifkraft mit zunehmender Zylindergröße abnehme (Amis 1987, Kong & Lowe 2005), konnte diese Aussage von anderen Studien (Edgren et al. 2004) nicht bestätigt werden. Es steht jedoch fest, dass das Jamar Dynamometer im Gegensatz zu zylindrischen Messgeräten wie der Manographie den von den Fingerspitzen und Daumen ausgeübten Druck nicht registriert (McDowell et al. 2012, Mühldorfer-Fodor et al. 2017). Dies führt dazu, dass nicht die gesamte Kraft der Hand gemessen wird und daher differente Messergebnissen auftreten. Darüber hinaus können mit der Manographie nicht nur Maximalkräfte, sondern auch dezente Veränderungen während des gesamten Greifvorgangs zonenspezifisch erfasst werden. Die Manographie scheint demnach empfindlicher für Veränderungen des Greifvorgangs zu sein. Dass sich zwischen den Messgeräten keine Korrelation der Maximalkräfte darstellen lässt, ist vermutlich am ehesten auf die Unterschiede in ihrer Funktionsweise, ihrer Form und ihrem Material sowie auf die verschiedenen Auswirkungen der Messgerätgrößen auf die Maximalkraftentwicklung zurückzuführen.

5.2.2 Einfluss der Erkrankungsdauer und Blutzuckereinstellung auf den Greifvorgang

Die Erkrankungsdauer scheint bereits bei jungen T1DM-Patienten einen Einfluss auf die Funktion der Hand zu haben. Wir konnten zeigen, dass Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 10 Jahren im Vergleich zu Diabetikern mit längerer Erkrankungsdauer in bestimmten Bereichen der Hand einen höheren Spitzendruck und eine größere Maximalkraft generieren. Dieser Befund ist mit den Ergebnissen von Maratova et al. (2018) konkordant. Sie beschrieben, dass die mit einer Sprungmechanographie ermittelte gewichtsadaptierte Muskelkraft von adoleszenten T1DM-Patienten besonders bei längerer Erkrankungsdauer vermindert ist. Zwischen bereits länger erkrankten Patienten und Kontrollen

konnten wir hingegen bzgl. der Ergebnisse der Manographie und des Jamar Dynamometers keine signifikanten Unterschiede aufzeigen. Ein Anstieg der Prävalenz von Erkrankungen der Hand bei Diabetespatienten bei Zunahme der Erkrankungsdauer wird in der Literatur vielfach beschrieben (Pandey et al. 2013, Cagliero et al. 2002, Fitzgibbons et al. 2018, Gerrits et al. 2015, Mustafa et al. 2016).

Gemessen am HbA_{1c} scheint bei unseren männlichen T1DM-Patienten die Blutzuckereinstellung keinen wesentlichen Einfluss auf die Maximalkraft zu haben. Wir konnten allerdings feststellen, dass weibliche Patienten mit einem höheren HbA_{1c} (> 8,0%) mit der nicht-dominanten Handfläche geringere Spitzendrücke erzielten als Patientinnen mit einem niedrigeren HbA_{1c} (<8,0%). Einige Autoren beschrieben, dass es zwischen den HbA_{1c} -Werten und der Griffstärke der gesamten Hand (Cetinus et al. 2005) bzw. diabetischen Komplikationen im Sinne einer diabetischen Hand keinen Zusammenhang gibt (Mustafa et al. 2016, Cagliero et al. 2002). Andere Autoren berichten hingegen, dass der Grad der Blutzuckereinstellung mit Veränderungen der Handfunktion assoziiert ist (Yosipovitch 1990, Gerrits 2015). Im Gegensatz dazu beschrieben Fricke et al. (2008), dass T1DM-Patienten mit einem höheren HbA_{1c} (>8,5%) eine höhere Muskelkraft aufweisen als Probanden mit einem HbA_{1c} von weniger als 8,5%.

Wir konnten eine positive Assoziation zwischen der Erkrankungsdauer und dem HbA_{1c} -Wert nachweisen. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass den jugendlichen Patienten die langfristigen Folgen einer schlechten Einstellung des Blutzuckers nicht bewusst sind bzw. diese Folgen aufgrund der zeitlichen Dimensionen nicht fassbar erscheinen. Ob dies tatsächlich so ist, lässt sich anhand unserer Daten allerdings nicht erkennen.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten Patienten mit langer Erkrankungsdauer (> 10 Jahren) und schlechter Blutzuckereinstellung (> 8,0%) niedrigere Ergebnisse des Spitzendrucks, der Maximalkraft und/oder des Kraft-Zeit-Integrals. Da die T1DM-Patienten und die Kontrollen dieser Studie ein ähnliches körperliches Aktivitätsniveau zeigten, stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit der Aussage von Maratova et al. (2018), dass T1DM-Patienten trotz eines vergleichbaren Aktivitätslevels im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verminderte körperliche Fitness aufweisen.

Diese Unterschiede zwischen T1DM-Patienten und Gesunden legen nahe, dass sich eine Erkrankung am Typ 1 Diabetes bereits im jungen Alter auf den Greifvorgang der Hand auswirkt und Faktoren wie die Erkrankungsdauer und die Einstellung des Blutglukosewertes Einfluss auf die Entwicklung einer veränderten Handfunktion haben.

5.3 Grenzen der vorliegenden Studie und Ausblick

Die Bestimmung der Knochendichte mit der quantitativen Pulsechographie hat den Nachteil, dass die Aussagekraft über die Mikroarchitektur des Knochens als wesentlichem Faktor der Knochenqualität und der Frakturvermeidung im Vergleich zur pQCT eingeschränkt ist.

Der in dieser Studie nur einmalig erhobene HbA_{1c} -Wert spiegelt lediglich die mittlere Blutglukose der letzten 8-12 Wochen wider. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen keine Kausalität, sondern weisen lediglich auf mögliche Assoziationen hin. Zur Beurteilung der Einflussnahme des Blutzuckerspiegels bietet sich für zukünftige Studien ein CGM an (Ajjan et al. 2019).

Die Einordnung der Manographiebefunde in die Ergebnisse der Literatur stellt sich als relativ schwierig dar, unter anderem weil in der Mehrheit früherer Studien weder zwischen T1DM und T2DM noch zwischen jungen und erwachsenen Diabetespatienten differenziert wurde.

Zudem beschrieben Mühldorfer-Fodor et al. (2017), dass es kein allgemeingültiges Schema zur Verteilung der Belastung in den Händen gibt, sondern nur individuelle Muster. Da die intraindividuellen Verteilungsmuster der dominanten und nicht-dominanten Hand allerdings ähnlich sind, kann eine Änderung von Kraftverteilungen eher durch den Vergleich einer kranken mit einer gesunden Hand derselben Person registriert werden als durch den Vergleich verschiedener Individuen (Mühldorfer-Fodor et al. 2017). Da Veränderungen des Greifvorgangs beim T1DM möglicherweise an beiden Händen und bereits vor der Manifestation von klinischen Beschwerden vorliegen, ist ein intraindividueller Vergleich nicht problemlos möglich. Der Vergleich von mehreren Individuen ist zudem dadurch erschwert, dass die Handkraft bzw. die Kräfteverteilung von verschiedenen Aspekten wie dem Trainingszustand, der Motivation bei Durchführung der Testung (Mühldorfer-Fodor 2017), dem Geschlecht und der gewählten Zylindergröße in Relation zur Handgröße (Kong & Lowe 2005, Seo & Armstrong 2008) abhängt,

deren vollständige Berücksichtigung bei Untersuchungen schwierig ist. Bei zukünftigen Studien zur Handkraft sollte eine Messung der Handgröße durchgeführt werden, da diese die Greifstärke beeinflusst (Wichelhaus et al. 2018). Entsprechend der Handgröße sollten fest definierte Messzylindergrößen verwendet werden, deren Durchmesser eine optimale Kraftentwicklung ermöglichen. Die Hand- und Zylindergrößen bzw. ihre Relation nehmen zweifelsfrei Einfluss auf die Kraftentwicklung beim Greifvorgang (Kong & Lowe 2005, Seo & Armstrong 2008, McDowell et al. 2012). Aufgrund der kontroversen Studienlage bzgl. ihrer Wechselwirkung und konkreten Auswahl der passenden Zylindergröße zur individuellen Hand bedarf es diesbezüglich allerdings weiterer Forschung.

5.4 Fazit

Mit dieser Querschnittsstudie konnten wir zeigen, dass ein T1DM schon bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen erste Auswirkungen auf das muskuloskelettale System und insbesondere den Greifvorgang der Hand hat, auch wenn sich diese Veränderungen im alltäglichen Leben noch nicht stark bemerkbar machen.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die funktionelle Charakterisierung des muskuloskelettalen Systems bei adoleszenten T1DM-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei sollte die Frage beantwortet werden, ob bereits bei jungen T1DM-Patienten Veränderungen der Körperzusammensetzung, der Knochendichte und/oder der Greifkraft bzw. Funktion der Hand auftreten.

Es wurden insgesamt 23 T1DM-Patienten und 24 Kontrollen im Alter von 14 bis 26 Jahren untersucht. Neben einem höheren standardisierten BMI der weiblichen Patienten im Vergleich zu gesunden Probandinnen, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der Körperzusammensetzung. Die Knochendichte der nicht-dominanten Seite war bei männlichen T1DM-Patienten höher als bei männlichen Kontrollen. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer oder HbA_{1c} mit den Knochendichtewerten. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede der Handfunktion zwischen Patienten und Kontrollen. Patienten mit eher kurzer Erkrankungsdauer (< 10 Jahren) generierten im Vergleich zu T1DM-Patienten mit längerer Erkrankungsdauer (> 10 Jahren) zonenspezifisch veränderte Werte des Spitzendrucks und der Maximalkraft. Zwischen bereits länger erkrankten Patienten und Kontrollen zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse der Handkraftmessungen. Zwischen der Erkrankungsdauer und den HbA_{1c}-Werten konnten wir einen positiven Zusammenhang nachweisen. Patientinnen mit einem höheren HbA_{1c} (> 8,0%) erzielten mit der nicht-dominanten Handfläche niedrigere Spitzendrücke als jene mit einem niedrigeren HbA_{1c} (<8,0%). Ansonsten zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit niedrigeren und höherem HbA_{1c} (>8,0%) hinsichtlich des Greifvorgangs. Patienten mit langer Erkrankungsdauer (> 10 Jahren) und schlechter Blutzuckereinstellung (> 8,0%) zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe zonenspezifisch niedrigere Ergebnisse der Maximalkraft, des Kraft-Zeit-Integrals und des Spitzendrucks.

7 Thesen

Im Rahmen dieser prospektiven, klinisch-experimentellen Querschnittsstudie wurde untersucht, ob bereits bei adoleszenten T1DM-Patienten Veränderungen des muskuloskelettalen Systems vorliegen. Dazu wurden die Ergebnisse der Untersuchungen zur Körperzusammensetzung, Knochendichte und Handfunktion der T1DM-Patienten (n=23) mit denen einer vergleichbaren Kontrollgruppe (n=24) verglichen.

1. Zwischen den mit der Manographie und dem Jamar Dynamometer gemessenen Maximalkraftwerten liegt keine Korrelation vor.
2. Im Gegensatz zur reinen Maximalkraftmessung mit einem Dynamometer bietet die Manographie als dynamische Messmethode darüber hinaus durch Analyse verschiedener Parameter wie dem Spitzendruck und dem Kraft-Zeit-Integral sowie durch zonenspezifische Zuordnung der Messwerte eine präzise Interpretation des gesamten Greifvorgangs.
3. Bis auf eine leichte Abweichung des mittleren Drucks beim Greifvorgang von weiblichen Probanden gibt es keine Unterschiede der Manographie zwischen T1DM-Patienten und Kontrollen.
4. Zwischen der Erkrankungsdauer und den HbA_{1c} -Werten der adoleszenten T1DM-Patienten ist eine positive Korrelation nachweisbar.
5. T1DM-Patientinnen mit einem höheren HbA_{1c} (> 8,0%) erzielen mit der nicht-dominanten Handfläche niedrigere Spitzendrücke als Patientinnen mit einem niedrigeren HbA_{1c} (<8,0%).
6. Im Vergleich zu T1DM-Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer (< 10 Jahren) generieren Patienten mit längerer Erkrankungsdauer (> 10 Jahren) in bestimmten Bereichen der Hand einen niedrigeren Spitzendruck und eine geringere Maximalkraft.
7. Insbesondere T1DM-Patienten mit einer langen Erkrankungsdauer und einem höheren HbA_{1c} zeigen im Vergleich zu gesunden Probanden in Abhängigkeit von der Zone der Hand und der Seitendominanz niedrigere Ergebnisse des Spitzendrucks, der Maximalkraft und des Kraft-Zeit-Integrals.
8. Schon vor der klinischen Manifestation lassen sich Veränderungen des muskuloskelettalen Systems bei adoleszenten T1DM-Patienten nachweisen.

8 Literaturverzeichnis

- Abdalahman N, McComb C, Foster JE, McLean J, Lindsay RS, McClure J, McMilla M et al. (2015). Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res.* 30(8): 1386-1393
- Ajjan R, Slattery D, Wright E (2019). Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther.* 36(3): 579-596
- Amboss: <https://www.amboss.com/de>, Abgerufen: 2018-2019
- Amis, AA (1987). Variation of finger forces in maximal isometric grasp tests on a range of cylinder diameters. *J. Biomed. Eng.* 9(4): 313-320.
- Andreassen C, Jensen JM, Jakobsen J, Ulhoj BP, Andersen H (2014). Striated muscle fiber size, composition, and capillary density in diabetes in relation to neuropathy and muscle strength. *Journal of Diabetes* 6(5): 462-471
- Armas LA, Akhter MP, Drincic A, Recker RR (2012). Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone.* 50(1): 91-96
- Bechtold S, Dirlenbach I, Raile K, Noelle V, Bonfig W, Schwarz HP (2006). Early manifestation of type 1 diabetes in children is a risk factor for changed bone geometry: data using peripheral quantitative computered tomography. *Pediatrics.* 118(3): 627-634
- Behrens M, Felser S, Mau-Moeller A, Weippert M, Pollex J, Skripitz R, Herlyn PK, Fischer DC, Bruhn S, Schober HC, Zschorlich V, Mittlmeier T (2016). The Bindex(®) ultrasound device: reliability of cortical bone thickness measures and their relationship to regional bone mineral density. *Physiol. Meas.* 37 (9): 1528-1540
- Bindex: <http://www.bindex.fi/en>, Abgerufen: 2018-2019
- Brandao FR, Vicente EJ, Daltro CH, Sacramento M, Moreira A, Adan L (2007). Bone metabolism is linked to disease duration and metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 78(3): 334-339
- Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM (2002). Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 112(6):487-490

- Cetinus E, Buyukbese MA, Uzel M, Ekerbicer H, Karaoguz A (2005). Hand grip strength in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 70 (3): 278–286
- Danne T, Kordonouri O (2016). *Adipositas, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter.* Berlin/ Boston: De Gruyter
- Danne T, Kordonouri O, Lange K (2015). *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.* Berlin/ Heidelberg: Springer
- Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG (2018). *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes.* 2. Auflage
- Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Diabetes-Hilfe (2019). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019*
- Dong RG, Wu JZ, Welcome DE, McDowell TW (2008). A new approach to characterize grip force applied to a cylindrical handle. *Med Eng Phys.* 30(1): 20-33
- D'Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ (2013). Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front Physiol.* 4: 379
- Edgren CS, Radwin RG, Irwin CB (2004). Grip force vectors for varying handle diameters and hand sizes. *Hum Factors* 46 (2): 244-251.
- Ennis SL, Galea MP, O'Neal DN, Dodson MJ (2016). Peripheral neuropathy in the hands of people with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 119: 23-31
- Fitzgibbons PG, Weiss AP (2008). Hand manifestations of diabetes mellitus. *J Hand Surg Am.* 33(5): 771 – 775
- Fricke O, Seewi O, Semler O, Tutlewski B, Stabrey A, Schoenau E (2008). The influence of auxology and long-term glycemic control on muscle function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 8(2): 188-195
- Fresenius: <https://www.freseniusmedicalcare.com/en/home/> sowie http://www.fmc-my.com/pdf/body_composition_monitor/Body%20Composition%20Monitor.pdf Abgerufen: 2018-2019

- Gerrits EG, Landman GW, Nijenhuis-Rosien L, Bilo HJ (2015). Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J Diabetes*. 6(9): 1108-1112
- Goyal A, Tiwari V, Gupta Y (2018). Diabetic Hand: A Neglected Complication of Diabetes Mellitus. *Cureus* 10(6): 2772
- Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC (2012). Bone, sweet bone – osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat. Rev Endocrinol*. 8(5): 297–305
- Hazelton FT, Smidt GL, Flatt AE, Stephens RI (1975). The influence of wrist position on the force produced by the finger flexors. *J Biomech*. 8(5): 301-302
- Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ (2004). Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 144(1): 56-62
- Hien P, Claudi-Böhm S, Böhm B (2014). *Diabetes 1x1*. Berlin/ Heidelberg: Springer
- Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H (2007). Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 22(9): 1317-1328
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ et al. (2015). Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38(10):1964– 1974
- Ishikawa K, Fukui T, Nagai T, Kuroda T, Hara N, Yamamoto T, Inagaki K et al. (2015). Type 1 diabetes patients have lower strength in femoral bone determined by quantitative computed tomography: A cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 6(6): 726-733
- Jiao H, Xiao E, Graves DT (2015). Diabetes and Its Effect on Bone and Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 13(5): 327–335.
- Kanazawa I, Sugimoto T (2018). Diabetes Mellitus-induced Bone Fragility. *Intern Med*. 57(19): 2773-2785

- Karjalainen JP, Riekkinen O, Schousboe JT (2014). Bindex® technology for osteoporosis diagnostics in us primary care. Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Houston, Texas)
- Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG (2000). Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 23(5): 295-303
- Kong YK, Lowe BD (2005). Optimal cylindrical handle diameter for grip force tasks. *Int. J Ind. Ergon.* 35(6): 495-507.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A et al. (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr für Kinderheilkd.* 149(8): 807–818
- Lee JW, Rim K (1991). Measurement of finger joint angles and maximum finger forces during cylinder grip activity. *J Biomed Eng.* 13(2): 152-162
- Loureiro MB, Ururahy MA, Freire-Neto FP, Oliveira GH, Duarte VM, Luchessi AD, Brandao-Neto J et al. (2014). Low bone mineral density is associated to poor glycemic control and increased OPG expression in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 103(3): 452-457
- Lundbaek K (1957). Stiff hands in long-term diabetes. *Acta Med Scand.* 158(6): 447–451.
- Maratova K, Soucek O, Matyskove J, Hlavka Z, Petruzelkova L, Pruhova S, Kolouskova S et al. (2018). Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes. *Bone.* 106: 22-27
- Mathiowetz V (2002). Comparison of Rolyan and Jamar dynamometers for measuring grip strength. *Occup Ther Int.* 9(3): 201-209
- McBride MR, Mistretta CM (1982). Light touch thresholds in diabetic patients. *Diabetes Care.* 5(3): 311-315
- McDowell TW, Wimer BM, Welcome DE, Warren C, Dong RG (2012). Effects of handle size and shape on measured grip strength. *Int. J Ind. Ergon.* 42(2): 199-205
- Mentzel M, Apic G, Wachter NJ, Bauknecht S, Gulkin D, Gülke J (2011). Erfassung der Kraftprofile verschiedener primärer Griffe durch dynamische

Kraftmessung mit einem Sensorhandschuh. *Handchir Mikrochir plast Chir* 43(3): 155-161

Mieczkowska A, Mansur A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D, Mabileau G (2015). Alterations of the bone tissue material properties in type 1 diabetes mellitus. A Fourier transform infrared microspectroscopy study. *Bone*. 76: 31-39

Monnier L, Colette C (2008). Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 31 Suppl. 2: 150–154

Muehldorfer-Fodor M, Ziegler S, Harms C, Neumann J, Kundt G, Mittlmeier T, Prommersberger KJ (2017). Load distribution of the hand during cylinder grip analyzed by Manugraphy. *J Hand Ther*. 30(4): 529-537

Muehldorfer-Fodor M, Ziegler S, Harms C, Neumann J, Cristalli A, Kalpen A, Kundt G et al. (2014). Grip force monitoring on the hand: Manugraphy system versus Jamar dynamometer. *Arch Orthop Trauma*. 134(8): 1179–1188.

Moyer-Mileur LJ, Dixon SB, Quick JL, Askew EW, Murray MA (2004). Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 145(5): 662-669

Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, Murray MA (2008). IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res*. 23(12): 1884-1891

Mustafa KN, Khader YS, Bsoul AK, Ajlouni K (2016). Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its associated factors. *Int J Rheum Dis*. 19(7): 730-735

Müther S, Rodeck B, Wurst C, Nolting HD (2014). Transition von Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen in die Erwachsenenmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd*. 162(8): 711-718

NVL - Nationale Versorgungsleitlinie (2011). Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter

Novel GmbH, Flyer: Manugraphie. 2015

Pan H, Wu N, Yang T, He W (2014). Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 30(7): 531-542

- Pandey A, Usman K, Reddy H, Gutch M, Jain N, Qidwai S (2013). Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. *Ann Med Health Sci Res.* 3(3): 349-354.
- Ped(z) Kinderarzt Rechner: <https://www.pedz.de/de/rechner.html> Abgerufen: 2018-2019
- Piscitelli P, Neglia C, Vigilanza A, Colao A (2015). Diabetes and bone: biological and environmental factors. *Curr opin Endocrinol Diabetes Obes.* 22 (6): 439-445
- Ramamurthy B, Höök P, Jones AD, Larsson L (2001). Changes in myosin structure and function in response to glycation. *FASB J.* 15(13): 2415-2422
- Redmond CL, Bain GI, Laslett LL, McNeil JD (2012). Deteriorating tactile sensation in patients with hand syndromes associated with diabetes: a two-year observational study. *J Diabetes Complications.* 26(4): 313-318
- Roggen I, Gies I, Vanbesien J, Louis O, Schepper J (2013). Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr.* 79(2): 68-74
- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M (1981). Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med.* 305(4): 191–194.
- Saha MT, Sievänen H, Salo MK, Tulokas S, Saha HH (2009). Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos Int.* 20(8): 1401-1406
- Salvatoni A, Mancassola G, Biasoli R, Cardani R, Salvatore S, Brogгинi M, Nespoli L (2004). Bone mineral density in diabetic children and adolescents: a follow-up study. *Bone.* 34(5): 900-904
- Savaş S, Köroğlu BK, Koyuncuoğlu HR, Uzar E, Celik H, Tamer NM (2007). The effects of the diabetes related soft tissue hand lesions and the reduced hand strength on functional disability of hand in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 77(1): 77–83.

- Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, Gilbody HJ, Phillips DI, Cooper C (2005). Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care*. 28(10): 2541–2542
- Schories M (2016). Kontinuerliches Glucosemonitoring (CGM): Entwicklungen in der Diabetes-Technologie. Fortbildung: der informierte arzt _ 03 _ 2016
- Sellmeyer DE, Civitelli R, Hofbauer LC, Khosla S, Lecka-Czernik B, Schwartz AV (2016). Skeletal Metabolism, Fracture Risk, and Fracture Outcomes in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 65(7): 1757-1766
- Seo NJ, Armstrong TJ (2008). Investigation of grip force, normal force, contact area, hand size and handle size for cylindrical handles. *Hum Factors*. 50(5): 734–44
- Silbernagl S, Pape HC, Kurtz A (2014). *Physiologie*. Stuttgart: Thieme
- Singh P, Kokil GR, Tupally KR, Poddar K, Tan A, Venkatesan V, Parekh HS et al. (2016). *Therapeutic Perspectives in Type-1 Diabetes*. Singapur: Springer
- Singh R, Kishore L, Kaur N (2014). Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res* 80: 21-35
- Svens B, Lee H. (2005). Intra- and inter-instrument reliability of grip-strength measurements: GripTrack and Jamar hand dynamometers. *Br J Hand Ther*. 10(2): 47–55
- Talsania JS, Kozin SH (1998). Normal digital contribution to grip strength assessed by a computerized digital dynamometer. *J Hand Surg Br*. 23(2): 162-166
- Tang SY, Zeenath U, Vashishth D (2007). Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 40(4): 1144-1151
- Toth C, Hebert V, Gougeon C, Virtanen H, Mah JK, Pacaud D (2014). Motor unit number estimations are smaller in children with type 1 diabetes mellitus: A case-cohort study. *Muscle Nerve*. 50(4): 593-598
- Travieso D, Lederman SJ (2007). Assessing subclinical tactual deficits in the hand function of diabetic blind persons at risk for peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 88(12): 1662-1672

- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2009). Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 84(1): 45-55
- Wichelhaus A, Harms C, Neumann J, Ziegler S, Kundt G, Prommersberger KJ, Mittlmeier T et al. (2018). Parameters influencing hand grip strength measured with the manugraphy system. *BCM Musculoskelet Disord.* 19(1): 54
- Wimer B, Dong RG, Welcome DE, Warren C, McDowell TW (2009). Development of a new dynamometer for measuring grip strength applied on a cylindrical handle. *Med Eng Phys.* 31(6): 695-704
- Yamamoto M (2015). Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. *Endocr J.* 62 (4): 299-308
- Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A (2002). The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 58(2): 266-272
- Van der Heyden J, van der Meer, Birnie E, de Coo IF, Castro Cabezas M, Ozcan B, Veeze H et al. (2013). Decreased excitability of the distal motor nerve of young patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 14(7): 519-525
- Weber DR, Haynes K, Leonard MB, Willi SM, Denburg MR (2015). Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Diabetes Care.* 38(19): 1913-1920
- Welcome D, Rakheja S, Dong R, Wu JZ, Schopper AW (2004). An investigation on the relationship between grip, push and contact forces applied to a tool handle. *IJEG.* 34(6): 507-518
- Yosipovitch G, Mukamel M, Karp M (1990). Diabetic hand syndrome in juvenile diabetics. *Harefuah* 119 (3-4): 63-66
- Zyluk A, Puchalski P (2015). Hand disorders associated with diabetes: a review. *Acta Orthop Belg.* 81(2): 191-196

9 Tabellarischer Anhang

Tab. 11: Absolute Messwerte und Normierung der Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit der Manographie

Maximalkraft [N]

Prob.	Tag 1 (Referenz)	Tag 2	Tag 3	Tag 2 (norm.)	Tag 3 (norm.)
1	202,2 ± 44,1	196,6 ± 20,7	223,4 ± 23,3	0,97	1,11
2	370,1 ± 41,2	410,2 ± 33,0	396,3 ± 44,7	1,11	1,07
3	312,0 ± 13,7	296,9 ± 13,3	318,5 ± 7,85	0,95	1,02
4	189,9 ± 15,4	204,2 ± 25,5	222,4 ± 20,4	1,08	1,17
5	363,9 ± 30,2	381,4 ± 12,5	402,3 ± 14,6	1,05	1,11

Spitzendruck [kPa]

Prob.	Tag 1 (Referenz)	Tag 2	Tag 3	Tag 2 (norm.)	Tag 3 (norm.)
1	130,8 ± 18,1	113,8 ± 13,9	147,5 ± 29,9	0,87	1,13
2	256,3 ± 33,3	294,7 ± 26,0	323,8 ± 57,4	1,15	1,26
3	275,2 ± 20,9	272,2 ± 37,9	283,3 ± 20,6	0,99	1,03
4	188,6 ± 14,6	208,8 ± 26,1	215 ± 20,3	1,11	1,14
5	323,3 ± 38,5	368,8 ± 23,4	394,1 ± 37,6	1,14	1,22

Kraft-Zeit-Integral [N*s]

Prob.	Tag 1 (Referenz)	Tag 2	Tag 3	Tag 2 (norm.)	Tag 3 (norm.)
1	806,5 ± 168,7	829,55 ± 75,90	934,86 ± 113,6	1,03	1,16
2	1436,9 ± 220,0	1611,2 ± 226,4	1623,3 ± 276,7	1,12	1,13
3	1285,0 ± 87,34	1217,2 ± 55,24	1328,3 ± 71,51	0,95	1,03
4	821,58 ± 87,22	882,34 ± 100,5	986,23 ± 119,1	1,07	1,20
5	1571,5 ± 172,4	1763,9 ± 147,5	1805,7 ± 88,77	1,12	1,15

Mittelwerte und Standardabweichungen,

Prob. = Proband, norm. = normiert

Tab. 12: Kraft-Zeit-Integral der Hände von Patienten und Kontrollen

Dominante Hand	T1DM (9m/14w)	CON (8m/16w)
männlich		
Gesamte Hand [N*s]	1582,6 ± 382,3	1816,7 ± 363,3
Daumen [N*s]	451,5 ± 280,2	567,1 ± 197,0
Zeigefinger [N*s]	215,1 ± 80,6	248,9 ± 84,5
Mittelfinger [N*s]	226,5 ± 102,0	232,9 ± 78,0
Ringfinger [N*s]	131,7 ± 54,1	148,3 ± 64,8
Kleinfinger [N*s]	81,5 ± 78,5	67,4 ± 40,6
Handfläche [N*s]	476,4 ± 203,0	552,1 ± 272,3
weiblich		
Gesamte Hand [N*s]	1007,5 ± 273,0	1037,2 ± 190,3
Daumen [N*s]	383,3 ± 231,5	348,3 ± 141,8
Zeigefinger [N*s]	146,3 ± 48,6	158,8 ± 62,4
Mittelfinger [N*s]	142,5 ± 66,0	131,1 ± 43,0
Ringfinger [N*s]	74,5 ± 35,7	81,7 ± 25,3
Kleinfinger [N*s]	44,3 ± 36,7	59,5 ± 35,6
Handfläche [N*s]	216,6 ± 107,0	258,0 ± 92,0
Nicht-dominante Hand		
männlich		
Gesamte Hand [N*s]	1357,2 ± 361,7	1562,9 ± 230,4
Daumen [N*s]	422,8 ± 253,8	493,8 ± 154,9
Zeigefinger [N*s]	188,4 ± 77,8	233,2 ± 61,7
Mittelfinger [N*s]	188,0 ± 86,7	204,4 ± 48,8
Ringfinger [N*s]	95,1 ± 56,3	129,4 ± 40,3
Kleinfinger [N*s]	49,8 ± 44,1	48,6 ± 24,3
Handfläche [N*s]	413,1 ± 218,0	453,5 ± 143,8
weiblich		
Gesamte Hand [N*s]	898,8 ± 243,7	889,3 ± 150,4
Daumen [N*s]	325,3 ± 202,0	303,9 ± 112,2
Zeigefinger [N*s]	137,0 ± 42,3	129,6 ± 48,3
Mittelfinger [N*s]	124,9 ± 62,1	113,8 ± 31,9
Ringfinger [N*s]	72,9 ± 42,7	73,1 ± 28,0
Kleinfinger [N*s]	40,4 ± 32,2	51,0 ± 26,7
Handfläche [N*s]	198,3 ± 100,0	218,0 ± 71,9