

Aus der
Neurologischen Klinik
des Zentrums Neurologische Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Dengler)

Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und rezidivierenden
Hyperinsulinämien mit konsekutiven, moderaten Hypoglykämien bei
Typ-1-Diabetikern mit Intensivierter Insulintherapie.

Eine Untersuchung mit neuropsychologischen, laborchemischen und
magnetresonanztomographischen Methoden.

Dissertation
zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin
an der
Medizinischen Hochschule Hannover

vorgelegt von
Thorsten Süß
aus Salzgitter

Hannover, 2008

Angenommen vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover am
05.05.2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Hochschule Hannover.

Präsident: Prof. Dr. med. D. Bitter-Suermann

Betreuerin: Frau Prof. Dr. med. K. Weissenborn

Referent: PD Dr. med. A. Holstein

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Dietrich

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2009

Mitglieder des Promotionsausschusses:

Prof. Dr. med. H. Müller-Vahl

Prof. Dr. Dr. med. H. E. Emrich

Prof. Dr. med. F. T. Schuppert

Zwischen Idee
Und Wirklichkeit
Zwischen Regung
Und Tat
Fällt der Schatten

T. S. Elliot

1	<u>EINLEITUNG</u>	6
1.1	KOGNITIONSMODELLE	6
1.2	MILD COGNITIVE IMPAIRMENT / DEMENZ VOM ALZHEIMER TYP	9
1.3	DIABETES MELLITUS TYP 1	11
1.3.1	EPIDEMIOLOGIE	11
1.3.2	THERAPIE	11
1.4	HYPOGLYKÄMIE	13
1.4.1	DEFINITION	13
1.4.2	HYPOGLYKÄMIE UND ZEREBRALE SCHÄDEN	13
2	<u>THEMA UND AUFGABENSTELLUNG</u>	15
3	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	21
3.1	KONTINUIERLICHE BLUTZUCKERMESSUNG	21
3.2	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTBATTERIE	23
3.2.1	HAMBURG-WECHSLER-INTELLIGENZTEST FÜR ERWACHSENE	23
3.2.2	WORT-BILD-GEDÄCHTNIS-TEST	27
3.2.3	RECURRING-FIGURES-TEST	28
3.2.4	REY-OSTERRIETH-COMPLEX-FIGURE-TEST	29
3.2.5	LURIJA-WÖRTERLISTE	30
3.2.6	GEGENSTÄNDE ERINNERN	30
3.2.7	TEST D2	31
3.2.8	PSE-SYNDROM-TEST	32
3.2.9	MINI-MENTAL-STATUS-TEST	37
3.2.10	BECK-DEPRESSIONS-INVENTAR	38
3.3	MR-UNTERSUCHUNGEN	39
3.3.1	MR-TOMOGRAPHIE	39
3.3.2	MR-SPEKTROSKOPIE	39
3.4	LABORUNTERSUCHUNGEN	41
3.5	STICHPROBE	42
3.5.1	AUSWAHL DER PROBANDEN	42
3.5.2	GRUPPENEINTEILUNG	42
3.6	DURCHFÜHRUNG DER GESAMTUNTERSUCHUNG	45
3.7	STATISTIK	48
4	<u>ERGEBNISSE</u>	49
4.1	KONTINUIERLICHE BLUTZUCKERMESSUNG	49
4.2	NEUROPSYCHOLOGIE	51
4.2.1	HAWIE-R	51
4.2.2	RECURRING-FIGURES-TEST	52
4.2.3	WORT-BILD-GEDÄCHTNIS-TEST	52
4.2.4	GEGENSTÄNDE ERINNERN	53
4.2.5	PSE-SYNDROM-TEST	54
4.2.6	LURIJA-WÖRTERLISTE	55
4.2.7	COMPLEX-FIGURE-TEST	57
4.2.8	TEST D2 NACH BRICKENKAMP	57

4.2.9	BECKS-DEPRESSIONS-INVENTAR	58
4.2.10	MINI-MENTAL-STATUS-TEST	58
4.2.11	VERGLEICH MIT VORUNTERSUCHUNGEN	58
4.3	MR-UNTERSUCHUNGEN	60
4.3.1	MR-TOMOGRAPHIE	60
4.3.2	MR-SPEKTROSKOPIE	60
4.3.2.1	Hippocampus rechts	60
4.3.2.2	Hippocampus links	61
4.3.2.3	Parieto-occipitale weiße Substanz	61
4.4	LABORUNTERSUCHUNGEN	62
4.5	KORRELATIONEN	63
4.5.1	NEUROPSYCHOLOGIE	63
4.5.2	MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE	64
4.5.3	LABORERGBNISSE	64
4.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	66
5	DISKUSSION	68
5.1	DISKUSSION DER METHODIK	68
5.1.1	STICHPROBE UND GRUPPENEINTEILUNG	68
5.1.2	KONTINUIERLICHE BLUTZUCKERMESSUNG	71
5.1.3	NEUROPSYCHOLOGIE	71
5.1.4	MR-UNTERSUCHUNGEN	72
5.1.5	LABORUNTERSUCHUNGEN	72
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	74
5.2.1	KONTINUIERLICHE BLUTZUCKERMESSUNG	74
5.2.2	NEUROPSYCHOLOGIE	75
5.2.3	MR-UNTERSUCHUNGEN	78
5.2.4	LABORUNTERSUCHUNGEN	80
5.3	PATHOPHYSIOLOGISCHE ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN INSULIN, B-AMYLOID UND M. ALZHEIMER	82
6	ZUSAMMENFASSUNG	88
7	ANHANG	89
7.1	TABELLEN	89
7.2	LITERATURVERZEICHNIS	91
7.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	109
7.4	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	111
7.5	TABELLENVERZEICHNIS	112
7.6	LEBENS LAUF	113
7.7	ERKLÄRUNG NACH § 2 ABS. 2 NR. 5 UND 6 PROMOTIONSORDNUNG	115
7.8	DANKSAGUNG	116

1 Einleitung

1.1 Kognitionsmodelle

Obwohl erste systematische Untersuchungen zum menschlichen Gedächtnis schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts von Ebbinghaus durchgeführt wurden (Ebbinghaus 1885, zitiert nach Anderson 2001), begann die eigentliche Geschichte der kognitiven Psychologie erst in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts.

Basierend auf Untersuchungen von Broadbent (1958) sowie Waugh & Norman (1965) postulierten Atkinson & Shiffrin 1968 die Theorie des Kurzzeitgedächtnisses:

Wie Abb.1 veranschaulicht, können Informationen, welche aus der Umgebung auf das Individuum einwirken, für kurze Zeit in einem sensorischen Speicher festgehalten werden. Sie gehen jedoch schnell verloren, wenn ihnen keine Aufmerksamkeit zuteil wird. Die Theorie des Kurzzeitgedächtnisses impliziert, dass mit Aufmerksamkeit versehene neue Informationen in ein zwischengeschaltetes Kurzzeitgedächtnis überführt werden können. Dieses Kurzzeitgedächtnis verfügt jedoch nur über eine begrenzte Kapazität. Sollen die dort gespeicherten Informationen nicht verloren gehen, müssen sie memoriert werden, um in das Langzeitgedächtnis zu gelangen.



Abb. 1 Gedächtnismodell nach Broadbent (1958) und Atkinson & Shiffrin (1968), in dem ein zwischengeschaltetes Kurzzeitgedächtnis angenommen wird (aus: Anderson 2001).

Dieses relativ starr auf dem zeitlichen Ablauf basierende Kognitionsmodell hat heute einer weiteren Theorie Platz gemacht, welche den modulartigen Charakter des Gedächtnisses mit durchaus fließenden Übergängen betont. Die Grundlagen hierfür reichen ebenfalls in die fünfziger Jahre zurück:

1957 beschrieben Scoville und Milner tiefgreifende und selektive Gedächtnisstörungen bei Patienten, an denen eine bilaterale temporale Lobektomie durchgeführt worden war.

Die Patienten litten seit der Operation unter anterograder Amnesie für alle ihnen bewusstwerdenden Gedächtnisinhalte, d.h. der Aufbau eines Langzeitgedächtnisses war ihnen unmöglich

geworden. Das retrograde Gedächtnis (für vor der Operation gelernte Inhalte) war bei diesen Patienten jedoch intakt und andere kognitive Leistungen, die auf früherem Lernen beruhten, waren ebenfalls kaum gestört.

Die anterograde Amnesie von Patienten mit Läsionen im Bereich des Hippocampus bezieht sich jedoch nur auf bewusstwerdende Inhalte sowie die Erinnerung an Fakten, Bilder, Gesichter und die Kenntnis der Umgebung (Raumorientierung). Solche Gedächtnisinhalte werden als *deklaratives* (oder *explizites*) Gedächtnis zusammengefasst (s. Abb. 2 auf Seite 8).

Das Vervollständigen von Bildern anhand zuvor gezeigter Vorlagen, das Assoziieren von Wörtern oder sinnlosen Silben ist nicht gestört, obwohl die Patienten sich nicht erinnern, solche Übungen jemals durchgeführt zu haben. Diese automatisch bzw. unbewusst gelernten Inhalte werden als *prozedurales* (auch: *implizites*) Gedächtnis bezeichnet. Dazu zählen neben den oben genannten Fähigkeiten auch die einfache klassische Konditionierung ebenso wie das Priming (erleichtertes Erinnern von ähnlich erlebten Situationen oder früher wahrgenommenen Reizmustern) (s. Abb. 2 auf Seite 8). Aus diesen Erkenntnissen ergab sich die Schlussfolgerung, dass der mediale Temporallappen mit den darin enthaltenen Strukturen (v.a. dem limbischen System mit dem Hippocampus und den parahippocampalen Strukturen, wie dem entorhinalen Kortex) beim Menschen essentiell für die Bildung von neuen, deklarativen Gedächtnisinhalten ist.

Das Gedächtnis ist also einerseits an bestimmten definierten Punkten zu lokalisieren, weil verschiedene Teile des Gehirns unterschiedliche Aspekte der Informationen speichern. Andererseits aber ist dies auch wieder nicht möglich, da schon an der Repräsentation einfacher Informationen mehrere Bereiche des Neokortex mitwirken. Wenn eine kortikale Aktivität, die der Wahrnehmung und dem kurzfristigen Behalten zugrunde liegt, als stabile, dauerhafte, deklarative Langzeiterinnerung erhalten bleiben soll, muss sie in das im Temporallappen lokalisierte Gedächtnissystem gelangen. Durch Assoziationsbahnen in diesen Bereichen werden Verbindungen ausgebildet und gespeichert, welche die dezentral verteilten Aufzeichnungen eines Gesamt ereignisses verknüpfen können.

Die Verbindung aus limbischem System und Zwischenhirn, die dem deklarativen Gedächtnis zugrunde liegt, schafft also die Möglichkeit des bewussten Erinnerns (Squire & Zola-Morgan 1991).

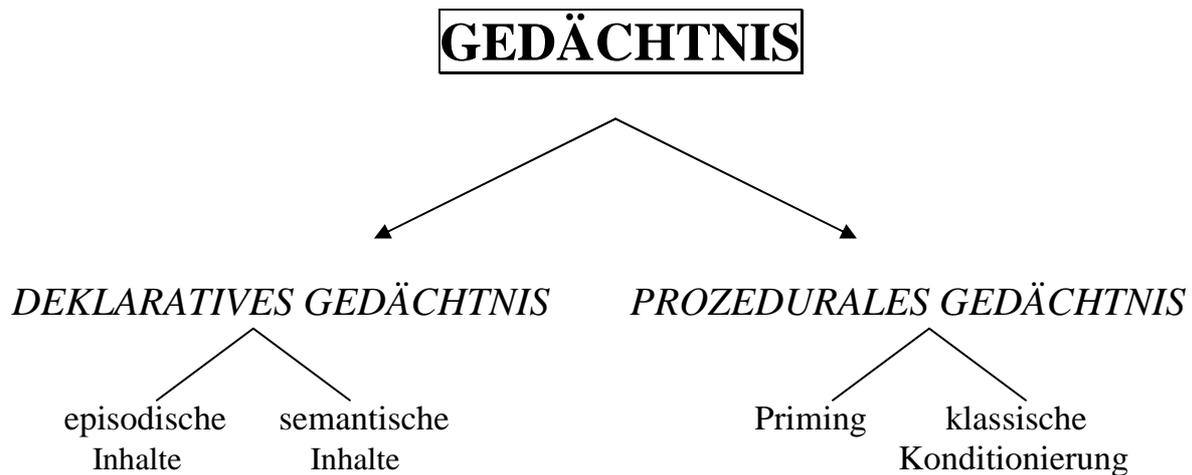


Abb. 2 GEDÄCHTNISMODELL modifiziert nach Squire & Zola-Morgan.

Das deklarative (auch: explizite) Gedächtnis umfasst episodische Informationen (biographische, zeitlich und örtlich definierte Ereignisse) und semantische Inhalte (allgemeines Faktenwissen, grammatische Kenntnisse, usw.). Es ist auf ein funktionsfähiges limbisches System angewiesen.

Das prozedurale (auch implizite) Gedächtnis arbeitet unabhängig von Strukturen des Temporallappens. Es umfasst eine Vielzahl von Fähigkeiten, von denen nur zwei beispielhaft genannt sind (nach Squire & Zola-Morgan 1991).

Durch zahlreiche Untersuchungen an sog. Split-Brain-Patienten (Patienten, bei denen das Corpus callosum durchtrennt wurde) konnte zudem gezeigt werden, dass sich die beiden Hemisphären deutlich in ihren Funktionen unterscheiden. Generell scheint die rechte Hemisphäre stärker mit wahrnehmungsgebundenen und räumlichen Prozessen assoziiert zu sein, die linke Hemisphäre dagegen stärker mit der Verarbeitung verbaler Informationen. Dementsprechend ist der linke Hippocampus beim Wortgedächtnis intensiver beteiligt.

Diese Verallgemeinerung ist als erste Näherung richtig, vereinfacht letztlich aber stark. Tatsächlich ist die rechte Hemisphäre für die Verarbeitung von Wörtern offensichtlich wichtiger als die linke, wenn die Leistung nicht von Klang oder Bedeutung der Wörter abhängt, sondern von ihrer visuellen Form. Diese Erkenntnis konnte in PET Studien bestätigt werden (Squire et al. 1992).

1.2 Mild Cognitive Impairment / Demenz vom Alzheimer Typ

Als "Mild cognitive impairment" (MCI) oder leichte kognitive Störung werden erworbene Zustände verminderter Merkfähigkeit, verminderter Aufmerksamkeit oder gestörten Denkvermögens bezeichnet, die zwar über die physiologische, altersbedingte Abnahme der Gedächtnisfunktion der jeweiligen Altersgruppe hinausgehen ohne aber den klinischen Grad einer Demenz zu erreichen.

Das Konzept des MCI war von Flicker et al. (1991) und einer Arbeitsgruppe der Mayo-Klinik um Petersen 1995 eingeführt worden, um die Lücke zwischen normalen, mit dem Alter assoziierten kognitiven Veränderungen und solchen im Rahmen einer manifesten Demenz zu überbrücken.

Zur genaueren Festlegung des MCI-Konzeptes sind in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an Definitionen vorgeschlagen worden. Derzeit am Häufigsten eingesetzt wird die Definition der Arbeitsgruppe um Ronald C. Petersen aus der Mayo-Klinik in Rochester, USA. Diese Definition, die im Übrigen den erstmaligen Gebrauch des Terminus „MCI“ einschloss, nennt folgende Kriterien (Petersen et al. 2001, Kurz et al. 2004):

- Unterdurchschnittliche Leistungen im Vergleich zum Erwartungswert der betreffenden Altersgruppe unter Berücksichtigung des Ausbildungsstandes für einen der folgenden Bereiche: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Fähigkeiten, Sprache.
- Anderweitig nicht wesentlich eingeschränkte intellektuelle Leistungsfähigkeit.
- Subjektive Klagen über Gedächtnisstörungen, welche möglichst durch eine Bezugsperson bestätigt werden sollten.
- Keine Beeinträchtigung üblicher Alltagstätigkeiten.

Im Verlauf der Jahre sind andere Subtypen des MCI-Konzeptes definiert worden, so dass die oben beschriebenen Kriterien der sog. amnestischen Form des MCI zugeordnet wurden, da hier die Veränderungen der Gedächtnisfunktion besonders betont werden. Am Häufigsten finden sich bei Patienten mit MCI vom amnestischen Typ Störungen des episodischen Gedächtnis, wobei die Einspeicherung stärker betroffen ist als der Abruf bereits gespeicherter Informationen (Whang et al. 2002).

In verschiedenen prospektiven Studien an Patienten mit dieser Unterform des MCI zeigten im Verlauf eines Beobachtungszeitraumes zwischen zwei und sieben Jahren 4% bis 23% der un-

tersuchten Patienten einen Übergang vom MCI zur Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) (z.B. Tierney et al. 1996, Visser et al. 2002).

Bei der DAT handelt es sich um eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung, welche mit einem zunehmenden Verlust der Hirnfunktionen einhergeht.

In den frühesten Stadien einer DAT zeigen sich Gedächtnisstörungen vor allem wenn die Patienten mit alltäglichen Aufgaben aus dem Bereich des episodischen Gedächtnisses konfrontiert werden (Bondi et al. 1994). In neuropsychologischen Testverfahren zeigt sich dies besonders in Aufgaben, welche Erlernen und Abruf von verbalen oder non-verbalen Informationen erfordern. Alzheimer Patienten zeigen schwere Defizite bei Wiedererkennungs- bzw. Abrufaufgaben und haben schwere Defizite beim Transfer von neuen Informationen in den Langzeitspeicher. Delis et al. berichteten 1991, dass diese Störung weniger auf Problemen beim Abruf von Informationen beruht, sondern dass hier im Gegenteil ein Defekt im Bereich der Konsolidierung der Gedächtnisinhalte zugrunde liegt. Dieser Defekt scheint durch Schäden im Bereich des Hippocampus und des entorhinalen Kortex bedingt (Hyman et al. 1984).

Eine genaue Vorhersage über die Entwicklung einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz früh im Verlauf der Erkrankung könnte große Auswirkungen auf Entwicklung und Effizienz von möglichen Therapien haben. Hierfür erscheint das genaue Studium kognitiver Defizite bei Patienten mit MCI ein vielversprechender Ansatz zu sein.

1.3 Diabetes mellitus Typ 1

1.3.1 Epidemiologie

1994 betrug die Zahl der weltweit an Diabetes mellitus Typ 1 Erkrankten 11,5 Millionen (King et al. 1998). Im Jahr 2000 fand sich bereits ein Anstieg auf 18,1 Millionen Erkrankte und für das Jahr 2010 wird mit 23,7 mit Millionen Erkrankten gerechnet. Diese Zunahme beruht zum einen auf einer gesteigerten Inzidenz der Erkrankung, zum anderen jedoch auch auf einer höheren Lebenserwartung für Typ-1-Diabetiker aufgrund besserer Therapiemöglichkeiten (Green et al. 1992, Karvonen et al. 1993).

In Deutschland leiden schätzungsweise 0,14% der Kinder und Jugendlichen unter 20 Jahren an einem Typ-1-Diabetes, wobei Mädchen und Jungen gleichermaßen betroffen sind. Hochgerechnet entspricht das für diese Altersgruppe einer Zahl von etwa 25.000 Erkrankten in Deutschland (Rosenbauer et al. 2002).

Wie in anderen Ländern (Onkamo et al. 1999) ist auch in Deutschland zu beobachten, dass der Typ-1-Diabetes bei den unter 15-Jährigen häufiger wird, was Mädchen etwas stärker betrifft als Jungen. Eine Untersuchung in der Düsseldorfer Region ergab für den Zeitraum von 1987 bis 2000 eine Zunahme der Neuerkrankungsrate um 4,3% pro Jahr bei Mädchen und 3,0% pro Jahr bei Jungen (Rosenbauer et al. 2002). Zieht man zum Vergleich das Diabetes-Register der ehemaligen DDR heran, liegen Inzidenz und Prävalenz heute etwa zweimal höher als Ende der 1980er Jahre (Rosenbauer et al 2001).

In den anderen Altersgruppen liegt die Prävalenz des Typ-1-Diabetes bei 0,2 bis 0,3 %. Männer sind dabei geringfügig häufiger betroffen als Frauen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass mindestens 200.000 Menschen in Deutschland an einem Typ-1-Diabetes mellitus leiden (Hauner et al. 2003).

1.3.2 Therapie

Ein Großteil der Anstrengungen bei der Therapie des Diabetes mellitus wird auf die Vermeidung der damit verbundenen Komplikationen bzw. Spätschäden wie Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie verwendet.

Grundpfeiler der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 ist seit 1921 die Insulinsubstitutionstherapie, die vom amerikanischen Diabetologen Eliot Joslin in Boston eingeführt wurde. Ihm stand jedoch lediglich ein kurzwirksames, tierisches Insulin zur Verfügung, welches mehrmals täglich und auch nachts injiziert werden musste.

Unterstützt durch neue Erkenntnisse über Pharmakokinetik des subkutan injizierten Insulins sowie durch Messungen von Insulinsekretionsraten von Nichtdiabetikern konnten ab 1974 die Voraussetzungen für die moderne Insulintherapie geschaffen werden. Einen entscheidenden Beitrag dazu leistete die Ergänzung der Stoffwechselüberwachung durch die Blutzucker-selbstkontrolle des Patienten und die Möglichkeit zur Messung des HbA1c Wertes. Ab 1993 wurden schließlich die rekombinanten Insulinanaloga eingeführt.

Die heute gebräuchlichsten Therapieformen des Diabetes mellitus Typ 1 sind die sog. konventionelle Insulintherapie (CT) sowie die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) und die Insulinpumpentherapie als Sonderform der ICT.

Bei der CT spritzen sich die Patienten zweimal täglich eine Mischung aus Normal- und Verzögerungsinsulin. Bei diesem Therapieregime werden wesentliche Parameter fixiert, die von den Patienten nicht variiert werden: Insulindosis, Injektionszeit, Menge und Zeitpunkt der täglichen Nahrungsaufnahme. Um Hypoglykämien zu vermeiden, müssen daher mehrmals täglich zu festgelegten Zeiten bestimmte Mengen an Kohlenhydraten aufgenommen werden.

Im Gegensatz dazu zielt die ICT auf eine Imitation der physiologischen Insulinplasmakonzentration. Bei dieser Behandlungsmethode werden sowohl schnell wirkende Insuline (z.B. Normalinsulin) als auch Verzögerungs- bzw. Basalinsuline gespritzt. Während das Verzögerungsinsulin die kontinuierliche Insulinsekretion des Pankreas imitiert, fängt das Normalinsulin den Blutzuckeranstieg nach den Mahlzeiten ab. Um die richtige Dosis zu berechnen, muss der Patient vor jeder Mahlzeit den Blutzuckerwert messen und den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit abschätzen.

Der bisher umfangreichste Vergleich der beiden Therapieformen in Bezug auf Entstehung und Fortschreiten der Langzeitkomplikationen ist der "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT), eine multizentrische, randomisierte klinische Studie aus dem Jahre 1993.

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie war eine Senkung des Risikos für eine Retinopathie bei einem mit ICT behandelten Patienten um 76 % sowie ein um 69 % geringeres Risiko für eine Neuropathie (DCCT 1993). Mit dem intensivierten Therapieregime wird allerdings eine um den Faktor drei erhöhte Rate an Hypoglykämien in Kauf genommen. Die Hypoglykämien stellen somit den häufigsten nachteiligen Effekt der ICT dar (DCCT 1997).

1.4 Hypoglykämie

1.4.1 Definition

Hypoglykämien sind häufige Komplikationen bei Typ-1-Diabetikern, wobei man davon ausgehen kann, dass zwischen 4% und 13% dieser Patienten mindestens eine schwere hypoglykämische Episode pro Jahr erleiden (Potter et al. 1982).

Außerdem sind 3-4 % aller Todesfälle bei Typ-1-Diabetes auf schwere Hypoglykämien zurückzuführen (Tunbridge 1981).

Ursächlich liegt Hypoglykämien ein absolut oder relativ zu hoher Insulinspiegel zugrunde.

Bei Nüchternblutzuckerwerten unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l) Glucose spricht man definitionsgemäß von einer Hypoglykämie, obwohl im Allgemeinen erst bei Blutzuckerwerten von unter 40 mg/dl (2,2 mmol/l) typische hypoglykämische Symptome wie Schwitzen, Tachykardie, Tremor bis hin zu Sehstörungen, Somnolenz und Koma auftreten.

Man unterscheidet zwischen moderaten, selbstbehandelbaren Hypoglykämien (welche bei „normnaher“ Einstellung ca. 1-2 mal pro Woche zu erwarten sind), schweren Episoden, bei denen der Patient der Hilfe durch andere bedarf, aber noch bei Bewusstsein ist, sowie schweren Episoden mit Bewusstlosigkeit.

Problematisch dabei ist, dass mehr als 50% aller Hypoglykämien während des Schlafes auftreten und andererseits ca. 1/3 der hypoglykämischen Episoden, die im wachen Zustand auftreten, nicht mit Warnsymptomen einhergehen (Binder & Bendtson 1992).

1.4.2 Hypoglykämie und zerebrale Schäden

Seit der Entdeckung des Insulins im Jahre 1921 bestand großes Interesse an der Frage nach möglichen Schädigungen neuronalen Gewebes durch insulininduzierte Hypoglykämien (Banting et al. 1923). Ein Großteil der Arbeiten beschäftigte sich mit Tiermodellen oder Untersuchungen an schizophrenen Patienten, bei denen durch Insulinapplikation ein hypoglykämischer Komazustand induziert wurde, woraus man sich eine neue Option für die Schizophrenietherapie erhoffte. Der Wirkungsmechanismus dieser „Insulinschocktherapie“ wurde in dem resultierenden diffusen Hirnschaden vermutet, wobei dem Insulin selbst die schädigende Wirkung zugeschrieben wurde (Sakel 1933, 1937).

Der amerikanische Neuropathologe Arthur Weil war einer der wenigen Forscher jener Zeit, der nach Experimenten an Kaninchen das größte Ausmaß der Schädigung im Hippokampus

(besonders im Gyrus dentatus) vermutete (Weil et al. 1938). Richardson et al. waren der Meinung, dass entweder eine Glukoseverarmung oder ein Sauerstoffmangel der Neuronen zu einer nachfolgenden neuronalen Schädigung führt (Richardson et al. 1959; Brierley et al. 1973). Entgegen dieser lange verbreiteten Annahme konnten nachfolgende Untersuchungen im Tierversuch jedoch morphologische Unterschiede zwischen hypoglykämischen und ischämischen Schädigungsmustern zeigen. So kam es nach zerebraler Schädigung durch Hypoglykämien vorwiegend zu einem Untergang der hippocampalen Neuronen, während die ischämischen Insulte eher den zerebralen Kortex betrafen (Auer 1986, Auer & Siesjö 1989, Patrick & Campbell 1990, Fujioka et al. 1997).

Auf neurochemischer Ebene fiel das Fehlen von Lactat bei einem hypoglykämischen Koma auf. Hieraus resultiert, im Gegensatz zur bei Ischämie auftretenden Azidose, eine Erhöhung des pH-Wertes im Gehirn (Patrick & Campbell 1990). Zudem führt die Hypoglykämie zu einem deutlichen Anstieg der Aminosäure Aspartat, welche als Neurotoxin bekannt ist. Nachdem Novelli et al. 1988 zeigen konnten, dass auch Glutamat bei Energiemangelzuständen wie einer Hypoglykämie über den N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor eine neurotoxische Wirkung entfalten kann, wurde die Ansammlung von Neurotoxinen wie Glutamat, Aspartat u.a. im Liquor als Erklärung für die morphologischen Schäden einer Hypoglykämie herangezogen. Auer und Siesjo konnten diese Form des selektiven neuronalen Zelltodes durch exzitatorische Aminosäuren bei schweren Hypoglykämien 1993 bestätigen.

2 Thema und Aufgabenstellung

Die Untersuchung von kognitiven Fähigkeiten in Verbindung mit Diabetes mellitus hat eine lange, bis in die frühen zwanziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurückreichende Geschichte (Miles & Root 1922, zitiert nach Strachan et al. 1997). Ein großer Anteil dieser Forschung betrifft die Untersuchung von akuten schweren und akuten moderaten Unterzuckerungszuständen (Pramming et al. 1985, Holmes et al. 1983, Herold et al. 1985).

Die o.g. Studien konnten kurzzeitige negative Auswirkungen von akuten Hypoglykämien auf die Kognition zeigen, befassten sich jedoch nicht mit den potentiellen Effekten über Jahre andauernder rezidivierender Unterzuckerungszustände. Dieser Themenbereich wird bis heute zum einen nur durch wenige Studien abgedeckt, zum anderen erschwert die Uneinheitlichkeit in den angewandten neuropsychologischen Testbatterien Vergleiche zwischen den Untersuchungen (Strachan et al. 1997).

In einer der frühesten Studien zur Problematik der Langzeitauswirkungen rezidivierender Hypoglykämien führte Bale 1973 einen Wort-Lern-Test (Walton Black modified New Word Learning Test) mit 100 Diabetikern durch, deren mittleres Alter 47 Jahre betrug. Dabei erreichten 17% der Diabetiker, jedoch keiner der Patienten der Kontrollgruppe Werte, die im Bewertungsbereich „Hirnschädigung“ lagen. Bei diesen Patienten wurde zusätzlich der Wechsler-Adult-Intelligence-Scale durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Mehrheit dieser Patienten, die im Walton Black Test signifikant schlechter abgeschnitten hatten, im normalen IQ-Bereich lagen, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Verbal- und Handlungs-IQ vorlagen. Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer oder Alter der Testpersonen konnte nicht festgestellt werden. Es fand sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen niedrigen Testergebnissen und der Zahl vorausgegangener hypoglykämischer Episoden (Bale, 1973).

Wredling et al. konnten 1990 zeigen, dass Typ-1-Diabetiker mit rezidivierenden, schweren Hypoglykämien in den Testbereichen Motorik, Kurzzeitgedächtnis und visuell-räumliche Aufgaben zur Prüfung allgemeiner Problemlösungsfähigkeit signifikant schlechter abschnitten als eine Kontrollgruppe von Diabetikern ohne schwere Hypoglykämien.

Ähnliche Ergebnisse erzielten Langan et al. 1991. Diese Ergebnisse unterstützen die Beobachtungen von Ryan et al. 1985 und 1988 an diabetischen Kindern, die zeigten, dass die Anzahl ernster Hypoglykämien eng mit Störungen in der intellektuellen Entwicklung verbunden waren.

Im Gegensatz dazu konnten bei der DCCT 1996 keine neuropsychologischen Veränderungen bei Diabetikern mit rezidivierenden Hypoglykämien festgestellt werden. Allerdings muss hierzu angemerkt werden, dass in beiden Patientengruppen die gleiche Anzahl hypoglykämischer Komata vorlag und dass somit ein Vergleich beider Gruppen in Hinsicht auf eventuelle Schädigungen problematisch war.

In eigenen Studien zu diesem Thema wurden Typ-1-Diabetiker mit rezidivierenden, moderaten Hypoglykämien neuropsychologisch auf Störungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Diese Untersuchungen zeigten bei den Diabetikern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikante Defizite besonders im Bereich des Wiedererkennens von Bildern und des Erinnerns von Wörtern. Zusätzlich konnten MR-spektroskopisch Neuronenuntergänge im Bereich des rechten Hippocampus der Diabetiker festgestellt werden, die sich in der gesunden Kontrollgruppe nicht fanden. Dies zeigte sich besonders an der signifikanten Erniedrigung des Peaks des Neuronenmarkers N-Acetyl-Aspartat (NAA) im Bereich des rechten Hippocampus sowohl im Vergleich zur Gegenseite als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ellringmann et al. 1999, 2000).

Zahlreiche andere Studien konnten Verschiebungen der Metaboliten in der Magnetresonanztomographie (MRS) bei Diabetikern sowie bei Patienten mit dementiellen Syndromen in unterschiedlicher Ausprägung feststellen.

Kreis und Ross zeigten bereits 1992 erhöhte Peaks für MyoInositol (MI), einen Gliosemarker, sowie erniedrigte Peaks für NAA bei einem Kollektiv aus Typ-1- und Typ-2-Diabetikern. In mehreren weiteren Studien konnte eine ähnliche Konstellation aus erhöhtem MI und erniedrigtem NAA für verschiedene andere Krankheitsbilder festgestellt werden. Jessen et al. konnten dies im Jahr 2000 für die DAT feststellen, ebenso Kantarci et al. 2000 und 2004. Kantarci et al. fanden darüber hinaus Hinweise für einen zeitlichen Ablauf der MRS-Veränderungen im Rahmen der Progression kognitiver Defizite bei gesunden Probanden, Patienten mit MCI und Patienten mit DAT.

In einer weiteren eigenen neuropsychologischen Studie an 46 Typ-1-Diabetikern konnten die Ergebnisse einer signifikant beeinträchtigten kognitiven Funktion bei Patienten mit häufigen moderaten Hypoglykämien im Vergleich zu Diabetikern mit wenigen Hypoglykämien bestätigt werden. Der kritische Grenzwert, bei gleichen HbA1c-Werten in beiden Gruppen, lag nach Durchführung einer Diskriminanzanalyse in dieser Untersuchung bei acht moderaten Hypoglykämien pro Monat (Hermanek 2005), wobei die Blutzucker-Tagebuchaufzeichnungen der Patienten ausgewertet wurden.

In der großangelegten „Rotterdam-Studie“ mit 5510 Teilnehmern konnte 1996 ein Zusammenhang zwischen kognitiven Veränderungen und dem Bestehen eines Diabetes mellitus Typ 2 hergestellt werden. Die Arbeitsgruppe um Ott et al. fand dabei Korrelationen zwischen einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer vaskulären Demenz ebenso wie einer Alzheimer Demenz. Bei genauerer statistischer Analyse ergab sich jedoch ein besonders starker Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Alzheimer Demenz bei Patienten, die mit Insulin behandelt wurden. Diese Assoziation blieb auch bestehen, nachdem Patienten mit zerebrovasculären Erkrankungen im Rahmen einer Regressionsanalyse aus der Analyse ausgeschlossen worden waren. Daher sah diese Studie, ebenso wie die Arbeit von Kalmijn et al. 1995, die schädigende Wirkung direkt bei den Hypoglykämien (Ott et al. 1996, Stolk et al. 1997). In weiteren Untersuchungen konnte dieser Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten bei Diabetikern mit rezidivierenden Hyperinsulinämien und dementiellen Entwicklungen bestätigt werden. Sowohl Meneilly und Hill als auch Kuusisto et al. konnten 1997 bei Patienten mit einer DAT signifikant erhöhte Nüchternplasmainsulinwerte nachweisen, obwohl diese keine Diabetiker waren. Andere Arbeitsgruppen kamen zu gleichen Ergebnissen (Kalmijn et al. 1995).

Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse von Craft et al. 2000 sowie Vanhanen & Soininen 1998, die mittels standardisierter neuropsychologischer Testbatterien den Effekt des Insulins auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersuchten. Bei diesen Studien wurde auch erstmals der Zusammenhang zwischen der Insulinmodulation und zwei entscheidenden Pathomechanismen einer Alzheimer Demenz, dem Apolipoprotein-E-Genotyp sowie dem zellulären Amyloidmetabolismus analysiert. Craft et al. konnten dabei nachweisen, dass die Gabe von Insulin in physiologischer Konzentration bei homozygoten Apolipoprotein-E- ϵ 4-Allel positiven Alzheimer Patienten signifikante kognitive Einbußen im Vergleich zu der ϵ 4-Allel negativen Gruppe hervorruft.

Das auf Chromosom 19 lokalisierte Apolipoprotein E (APO E)-Gen konnte mit Hilfe von Kopplungsuntersuchungen (Pericak-Vance et al. 1991) und Assoziationsuntersuchungen (Saunders et al. 1993) als genetischer Suszeptibilitätsfaktor für die multifaktoriell bedingte, sporadische Form der Alzheimer Demenz charakterisiert werden (Strittmatter et al. 1993). Diese stellt die überwiegende Mehrheit aller M. Alzheimer Fälle dar (> 95%). Die dabei relevanten Allele wurden als ϵ 2, ϵ 3 und ϵ 4 bezeichnet.

Wie mittlerweile von zahlreichen Autoren bestätigt werden konnte, ist die Häufigkeit des APO E- ϵ 4-Allels bei Alzheimer Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollgruppen etwa um das dreifache erhöht (u.a. Corder et al. 1993, Roses 1996).

APO E, im ZNS vorwiegend von Astrozyten produziert, ist in den Lipoproteintransport involviert und besitzt eine wichtige Funktion bei den Regulationsprozessen des Gehirns (Poirier 1994, Uchihara et al. 1995). Im Gehirn von Alzheimer Patienten findet man APO E auch in senilen Plaques und in den Alzheimerschen Neurofibrillenveränderungen (Namba et al. 1991, Dickson et al. 1995). Ferguson et al. konnten 2003 einen Zusammenhang zwischen APO E- ϵ 4-Trägertum bei Typ-1-Diabetikern und signifikant schlechteren Ergebnissen in kognitiven Tests wie dem HAWIE-R (wobei nur die nonverbalen Tests durchgeführt wurden) nachweisen. Allerdings fand sich dieser Zusammenhang nur für Frauen.

Weitere klinische und experimentelle Studien unterstützen den Zusammenhang zwischen dem APO E- ϵ 4-Allel und kognitiven Defiziten bei Diabetikern. So zeigten beispielsweise ältere Typ-2-Diabetiker mit dem APO E- ϵ 4-Allel einen stärkeren und früheren kognitiven Verfall verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe (Kalmijn et al. 1996, Haan et al. 1999).

Auch die Arbeitsgruppe um Peila et al. definierte in der „Honolulu-Asia-Aging-Study“ 2002 einen Diabetes mellitus Typ 2 als Risikofaktor für vaskuläre- und Alzheimer Demenzen. APO E- ϵ 4 positive Studienteilnehmer zeigten eine erhöhte Zahl von hippocampalen Alzheimer Plaques. Insgesamt ergab sich aus der Arbeit eine besonders starke Assoziation zwischen Diabetes mellitus und einer Alzheimer Demenz bei APO E- ϵ 4-Allel Trägern (Peila et al. 2002).

In biochemischen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die APO E-Isoform- ϵ 4 stärker an β -Amyloid, den Grundbaustein der Alzheimerplaques, bindet als die Isoform- ϵ 3 (Sanan et al. 1994, LaDu et al. 1994). Durch diese erhöhte Bindungsaffinität könnte die Isoform- ϵ 4 die β -Amyloid Ablagerung und die Bildung der Plaques begünstigen (Strittmatter et al. 1993).

In ihren Untersuchungen zu den Zusammenhängen zwischen Insulin und M. Alzheimer konnten Craft et al. 2000 weiterhin zeigen, dass die Gabe von Insulin die Plasma-Amyloid-Precursor-Protein Level bei APO E- ϵ 4-homozygoten Alzheimer-Patienten erhöht.

β -Amyloid-Precursor-Protein (β -APP), kodiert auf Chromosom 21, ist ein regulär vorkommendes neuronales Transmembranprotein. Es dient der Reparatur von Zellmembranen. Von diesem β -APP wird durch Proteolyse vom extrazellulär lokalisierten carboxyterminalen Ende β -Amyloid abgespalten (Selkoe et al. 1988).

Das APP unterliegt der Spaltung durch drei enzymatische Aktivitäten. Dabei kann zwischen zwei Wegen bzw. Möglichkeiten bei der Spaltung unterschieden werden. Der nicht-amyloidogene Weg führt nicht zur Bildung von β -Amyloid, wogegen es im amyloidogenen Weg zur β -Amyloid Entstehung kommt. Der nicht-amyloidogene Weg ist charakterisiert

durch die enzymatische Aktivität der α -Sekretase, die das APP mitten in der β -Amyloid-Sequenz schneidet. Der amyloidogene Weg dagegen ist gekennzeichnet durch die enzymatische Aktivität der β -Sekretase an der β -Amyloid Sequenz des APP. Die enzymatische Aktivität der γ -Sekretase führt schließlich zur Freisetzung von β -Amyloid. Die variierende Länge der β -Amyloide entsteht höchstwahrscheinlich durch unterschiedliche γ -Sekretasen-Schnittstellen (s. Abb. 4). Durch Akkumulation in der extrazellulären Matrix bildet β -Amyloid die charakteristischen Alzheimer Plaques.

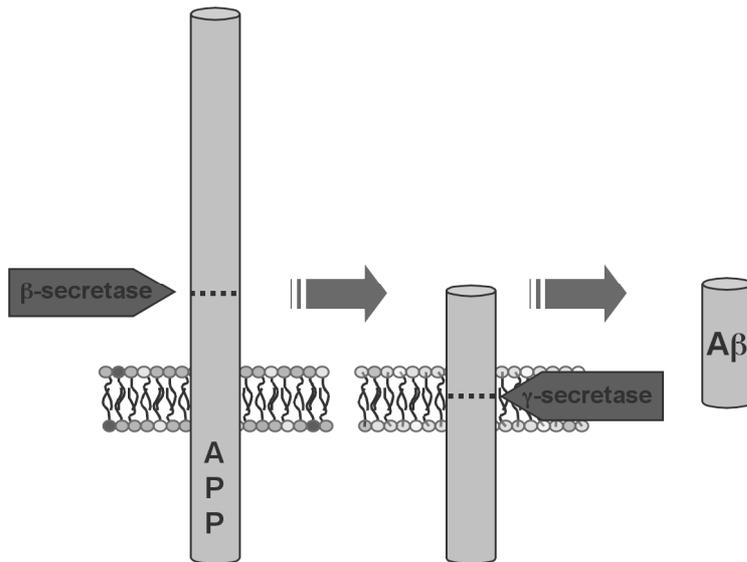


Abb. 3 Schematisch vereinfachte Entstehung des Beta-Amyloids durch die enzymatischen Aktivitäten der β - und γ -Sekretase. Am Beginn der amyloidogenen Kaskade steht die β -Sekretase. Letztendlich führt dann die Aktivität der γ -Sekretase zur Freisetzung von Beta-Amyloid-Protein.

(Online Ressource. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Image:APP_processing.png. Abruf 20.10.2007).

Kommt es zu Energiemangelzuständen, z.B. einem um bis zu 70% gedrosselten Glukosestoffwechsel bei einer Alzheimer Demenz (Meier-Ruge et al. 1994, Meltzer et al. 1996), kann β -APP nicht in die Zellmembranen eingebaut werden. Als Folge kommt es zur Akkumulation von β -APP und zur Entstehung von β -Amyloid. Shi et al. konnten zudem im Tierversuch nachweisen, dass Hypoglykämien eine verstärkte Amyloid-Precursor-Protein mRNA-Expression verursachen und in diesem energiearmen Milieu alternativ das Exon gespliced wird, welches das KPI (Kunitz type serine protease inhibitor)-Domain enthaltende APP770 kodiert (Shi et al. 1997). Diese APP-Isoform wiederum besitzt die größte amyloidogene Potenz der bisher bekannten Isoformen (Ho et al. 1996).

Einer durch langjährige moderate Hypoglykämien induzierten neuronalen Energieverarmung wird ebenso wie der direkt schädigenden Wirkung von exzitatorischen Aminosäuren, wie z.B. Glutamat, eine entscheidende pathophysiologische Rolle bei der Störung dieses komplexen Systems zugeschrieben (Auer & Siesjö 1993, Meltzer et al 1996; s. auch Kap. 1.4.2).

Neben diesen Faktoren trägt auch die geringere Bindungsaffinität des Apolipoproteinkomplexes zum β -Amyloid bei homozygoten APO E- ϵ 4-Merkmalsträgern zu einer weiteren Verminderung der β -Amyloid Clearance bei und potenziert somit die extrazelluläre Anhäufung des β -Amyloids (Yhang et al. 1997).

Diese Wechselbeziehung von Dyskatabolie und neuronaler Energieverarmung wurde bisher nur an Alzheimer-Patienten nicht jedoch an Diabetikern untersucht, obwohl dies gerade bei Typ-1-Diabetikern mit langjähriger intensivierter Insulintherapie eine immense Bedeutung haben könnte.

Aus diesen Punkten ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende **Fragestellungen**:

- Lassen sich signifikante Unterschiede der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der Gruppe der Typ-1-Diabetiker nachweisen (Gruppe 1 „seltene Hypoglykämien“ versus Gruppe 2 „häufige Hypoglykämien“)?
- Finden sich in der MR-Spektroskopie bei Typ-1-Diabetikern mit häufigen oder mit seltenen Hypoglykämien im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv Zeichen einer neuronalen Schädigung?
- Finden sich Zusammenhänge zwischen der Anzahl moderater Hypoglykämien und dem Ausmaß möglicher kognitiver Defizite?
- Beeinflussen rezidivierende, moderate Hyperinsulinämien den β -Amyloid Stoffwechsel bei insulinpflichtigen Diabetikern?
- Besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der β -Amyloid Metabolisierung und möglichen kognitiven Defiziten?
- Korrelieren neuropsychologisch nachgewiesene kognitive Defizite mit möglichen MR-spektroskopischen Veränderungen?

3 Material und Methodik

3.1 Kontinuierliche Blutzuckermessung

Für diesen Teil der Untersuchung wurde das tragbare Blutzuckermesssystem CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) verwendet, das zusammen mit den dazugehörigen Sensoren von der Firma MiniMed hergestellt wird. Es handelt sich hierbei um das erste System dieser Art, welches von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) 1999 für die längerfristige Blutzuckerüberwachung zugelassen wurde.

Das CGMS System ist ein tragbares und minimal invasives Messsystem zur Erfassung kontinuierlicher Blutzuckerdaten. Das System nutzt eine Mikroelektrode mit einem Sensor, welche - ähnlich dem Prinzip einer Insulinpumpe - in das subkutane Fettgewebe des Patienten eingebracht wird. Der Sensor generiert ein elektronisches Signal, dessen Stärke proportional zur Menge an Glukose in der den Sensor umgebenden interstitiellen Flüssigkeit ist. Das Signal wird alle 5 Minuten durch einen ca. 10 * 12 cm großen Monitor (s. Abb. 4 links) gespeichert und in einen Blutglukosewert umgerechnet. Hierzu ist die regelmäßige kapilläre Blutzuckerselbstmessung durch den Patienten notwendig, wobei die gemessenen Werte in den Monitor eingegeben werden müssen, um gegen die durch den Sensor gemessenen Glukosewerte in der interstitiellen Flüssigkeit kalibriert zu werden. Zur ausreichend guten Kalibrierung ist die Eingabe von mindestens vier durch den Patienten selbst gemessenen Blutzuckerwerten pro Tag erforderlich. Auf diese Art kommen 288 Messungen durch das System pro Tag über eine maximale Dauer von drei Tagen zu Stande. Das System erfasst Glukosewerte im Bereich von 40 – 400 mg/dl.

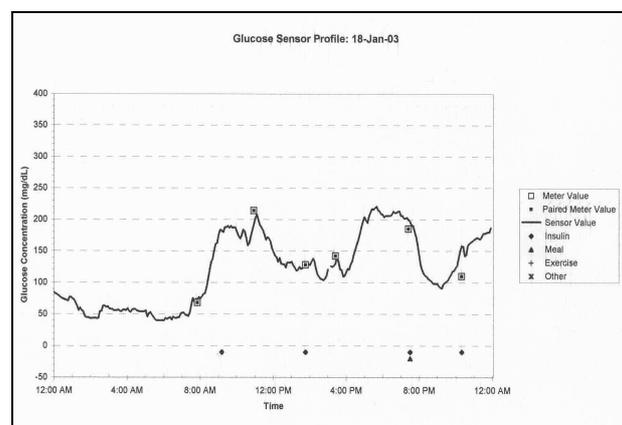
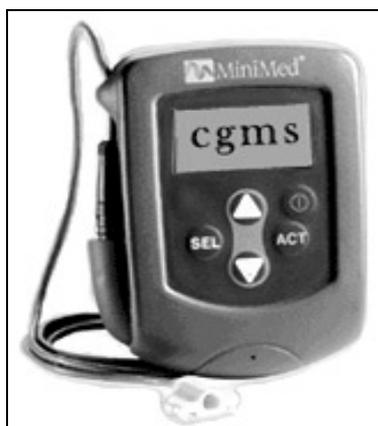


Abb. 4 Links: CGMS Monitor der Firma MiniMed, welcher in der vorliegenden Untersuchung verwendet wurde. **Rechts:** Beispiel für die Ausgabe eines Blutzuckertagesprofils durch die CGMS Software.

Nach Beendigung der Messphase werden die in dem Monitor gespeicherten Werte auf einen Computer überspielt und mittels einer von der Firma MiniMed entwickelten Software ausgewertet. Es werden neben einer detaillierten tabellarischen Ansicht für jeden Tag graphische Aufbereitungen des Blutzuckerprofils (s. Abb. 4, S. 21 rechts) erstellt (Mastrototaro 1999 und 2000, Gross et al. 2000).

Wie oben beschrieben, betrug die maximale Funktionsdauer des Sensors 72 Stunden. Da eine reibungslose Funktion des Sensors über diese Zeitspanne nicht bei allen Messungen erwartet werden konnte, definierten wir für unsere Untersuchung einen Zeitraum von minimal 48 Stunden Messung als Ziel.

3.2 Neuropsychologische Testbatterie

Um Informationen über die kognitive Leistungsfähigkeit der Diabetiker zu erhalten und diese Ergebnisse mit denen der Labor- und MRS-Untersuchungen zu vergleichen, wurden zehn neuropsychologische Tests durchgeführt, welche im Folgenden näher dargestellt werden sollen (vgl. dazu u.a. Lezak 1983, Hartje & Poek 1997).

3.2.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

Bedeutung:

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in der revidierten Fassung (HAWIE-R) ist eines der am Häufigsten eingesetzten Verfahren zur Erfassung der Intelligenzleistung. Der zu berechnende Gesamt-Intelligenzquotient (Gesamt-IQ) gibt einen Hinweis auf das allgemeine geistige Leistungsvermögen des Probanden (Tewes 1991).

Der HAWIE-R besteht aus insgesamt elf Untertests, die sich in einen Verbalteil und einen Handlungsteil untergliedern lassen:

Verbalteil:

- Allgemeines Wissen
- Zahlennachsprechen
- Wortschatz-Test
- Rechnerisches Denken
- Allgemeines Verständnis
- Gemeinsamkeitenfinden

Handlungsteil:

- Bilderergänzen
- Bilderordnen
- Mosaik-Test
- Figurenlegen
- Zahlen-Symbol-Test

Es folgt eine kurze Übersicht über Bedeutung, Durchführungsmodalitäten und Testwerte der einzelnen Untertests:

Allgemeines Wissen

Der Testperson werden maximal 24 Fragen aus dem Wissensgebiet der Allgemeinbildung gestellt.

Trotz der beträchtlichen Abhängigkeit von Bildung und kulturellen Erfahrungen des Probanden ist dieser Untertest ein guter Indikator der intellektuellen Fähigkeit, da er neben dem allgemeinen Wissensniveau auch Neugier und Aufgeschlossenheit der Umwelt gegenüber widerspiegelt (Wechsler 1939).

Jede richtig beantwortete Frage wird mit einem Punkt bewertet.

Zahlennachsprechen

Der Untertest Zahlennachsprechen (ZN) setzt sich aus zwei Teilen zusammen, in denen die Probanden jeweils mündlich Zahlensequenzen wiederholen müssen, die ihnen unmittelbar zuvor vom Versuchsleiter vorgegeben werden. Im ersten Teil soll die Reproduktion vorwärts erfolgen, im zweiten Teil rückwärts.

ZN gilt als Gedächtnis – und Aufmerksamkeitstest. Dabei werden „ZN-vorwärts“ eher die Merkmale eines Aufmerksamkeitstests zugeordnet, während „ZN-rückwärts“ die Charakteristika eines Gedächtnistests im Sinne einer aktiven eigenständigen Bearbeitung der gespeicherten Informationen erfüllt.

Jeder richtige Durchgang in beiden Testanteilen wird mit einem Punkt bewertet.

Wortschatz-Test

Die Leistung in diesem Test, bei dem der Testperson maximal 34 Wörter vorgegeben werden, deren Bedeutung erklärt werden soll, gilt als gutes Maß für die vom Lebensalter unabhängige Intelligenz. Wieder wird jede richtig beantwortete Aufgabe mit einem Punkt bewertet.

Rechnerisches Denken

Dem Probanden werden vom Testleiter 14 Rechenaufgaben vorgelesen, die in einen kurzen Sachverhalt eingebunden sind. Zur Lösung der Aufgaben sind je nach Schwierigkeitsgrad verschiedene Zeitspannen vorgegeben. Neben den richtigen Antworten wird auch die Geschwindigkeit der Antworten durch maximal zwei Bonuspunkte bewertet.

Der Untertest „Rechnerisches Denken“ ist ein gutes Maß für die allgemeine Intelligenzleistung, obwohl die Leistungen eine recht große Abhängigkeit von schulischen und beruflichen Erfahrungen aufweisen können.

Allgemeines Verständnis

Bei diesem Untertest soll die Testperson 13 kurze Fragen beantworten. Neben der Fähigkeit zum allgemeinen logischen Denken werden auch Sprachverständnis und sprachliches Ausdrucksvermögen getestet. Es handelt sich dabei nicht um Wissensfragen, sondern um eher abstrakte Zusammenhänge, wie z.B. „Warum wäscht man seine Kleidung?“.

Jede Antwort wird vom Testleiter nach vorgegebenen Bewertungsrichtlinien mit 2, 1, oder 0 Punkten bewertet.

Gemeinsamkeitenfinden

Dem Probanden werden 16 Paare von jeweils zwei Gegenständen genannt. Die Aufgabe besteht darin, deren Gemeinsamkeiten zu finden. Wie im vorhergehenden Untertest werden die Antworten auch hier nach vorgegebenen Maßstäben mit 2, 1, oder 0 Punkten bewertet. Der errechnete Testwert erlaubt eine Aussage über sprachliches sowie allgemeines Abstraktionsvermögen des Probanden.

Bilderergänzen

Der Testleiter legt dem Probanden 17 Bilder vor, auf denen jeweils ein wichtiges Detail fehlt. Dieses muss innerhalb von 20 Sekunden benannt werden. Jede innerhalb der vorgegebenen Zeit richtig beantwortete Aufgabe wird mit einem Punkt bewertet.

Dieser Untertest erfasst im Wesentlichen Wahrnehmung und Begriffsbildung, wobei hier vornehmlich im unteren Intelligenzbereich differenziert wird.

Bilderordnen

Jede der zehn Aufgaben besteht aus einer Serie von Bildern, die eine kleine Geschichte erzählen. Die Bilder werden dem Probanden in falscher Reihenfolge vorgelegt. Er muss sie anschließend innerhalb vorgegebener Zeitgrenzen in die richtige Reihenfolge bringen.

Jede richtige Serie wird nach Schwierigkeitsgrad mit ein bis vier Punkten bewertet. Zusätzlich werden ein oder zwei Zeitpunkte vergeben, wenn der Proband eine Aufgabe besonders schnell gelöst hat.

Mosaik-Test

Der Testperson werden neun Karten mit Mustern vorgelegt, die mit vier (im ersten Teil des Untertests) bzw. neun (im zweiten Teil) Würfeln nachgebaut werden sollen. Dabei sind je nach Schwierigkeitsgrad verschiedene Zeitgrenzen vorgegeben. Ähnlich dem vorhergehenden Untertest werden zwei bis vier Punkte für richtig gelöste Aufgaben sowie bis max. drei Punkte für besonders schnelle Lösungen vergeben. Erfasst werden die Fähigkeiten zu Wahrnehmung, Analyse und Reproduktion einer komplexen Figur.

Figurenlegen

Der Testleiter legt dem Probanden einzelne Pappteile vor, die zusammengesetzt eine Figur ergeben. Vier Figuren (Mann, Hand, Profil, Elefant) müssen durch den Probanden zusammengesetzt werden. Die Figuren werden nach Anzahl der richtig gesetzten Schnittstellen und der Durchführungszeit bewertet. Dabei sind zwischen acht und fünf Punkten, sowie maximal drei Punkte als Zeitbonus möglich. In diesem Untertest wird allgemein die Vertrautheit mit Formen geprüft sowie die Fähigkeit, Zusammenhänge zwischen Einzelheiten und einem Ganzen herzustellen.

Zahlen-Symbol-Test

Dem Probanden wird eine Tabelle vorgelegt, in der jeder der Ziffern 1 bis 9 ein abstraktes Symbol zugeordnet ist. In 90 Sekunden soll so vielen in zufälliger Folge angeordneten Ziffern wie möglich das jeweilige Symbol aus der vorliegenden Tabelle zugeordnet werden. Dieser Untertest erfasst die visuelle Wahrnehmung von geometrischen Figuren und deren assoziative Verknüpfung mit Zahlen. Die Geschwindigkeit bei der Umstellung von Denk- und Handlungsabläufen dient als Maß der intellektuellen Fähigkeiten ebenso wie der visuell-konstruktiven Koordination.

Testwerte:

Zunächst werden die in den einzelnen Untertests erreichten Rohwerte zu drei verschiedenen Summen addiert:

- Summe der Wertepunkte der sechs Verbaltests
- Summe der Wertepunkte der fünf Handlungstests
- Summe der Wertepunkte aller elf Untertests

Mit diesen Wertepunktsummen können aus entsprechenden Tabellen der äquivalente Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ berechnet werden.

3.2.2 Wort-Bild-Gedächtnis-Test

Bedeutung:

Der Wort-Bild-Gedächtnis-Test (WBGT) in seiner jetzigen Form erfasst neben Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit vor allem das visuelle Langzeitgedächtnis, wobei eine Unterscheidung zwischen konkreten und abstrakten Items möglich ist.

Durchführung:

Der WBGT besteht aus zwei durch ein zehnminütiges Intervall getrennten Testphasen.

Während der sog. Lernphase werden dem Probanden für jeweils sieben Sekunden insgesamt 44 Karten gezeigt, auf denen je ein Wort und ein Bild abgebildet sind (Abb. 5). Die Zusammenstellung variiert dabei zwischen konkreten und abstrakten Worten als auch zwischen Objekten (konkrete Bilder) und Symbolen (abstrakte Bilder). Außerdem befinden sich in den 44 Karten der Lernphase vier sog. Doubletten, d.h. zwei identische Karten.

Während der Lernphase hat der Proband die Aufgabe, sich die auf den Karten dargestellten Worte und Bilder einzuprägen sowie die vier Doubletten zu erkennen.

Nach einer Distraktoraufgabe von acht bis zehn Minuten Dauer folgt die Testphase des WBGT, in der dem Probanden 104 Karten für jeweils drei Sekunden vorgelegt werden. Auf den Karten ist jetzt nur noch ein Wort oder ein Bild dargestellt. Innerhalb der drei Sekunden muss der Proband entscheiden, ob er sich an das Wort bzw. an das Bild aus der Lernphase erinnern kann.

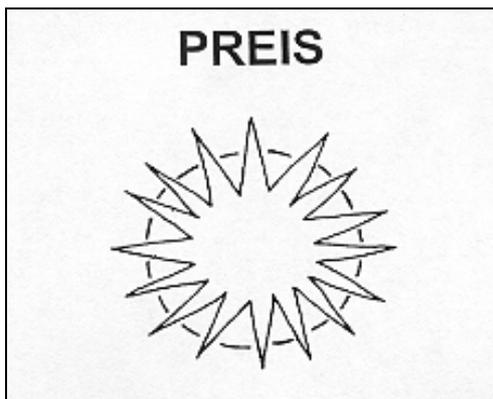


Abb. 5 Beispielkarte aus dem Wort-Bild-Gedächtnis-Test

3.2.3 Recurring-Figures-Test

Bedeutung:

Beim Recurring-Figures-Test (RFT) handelt es sich um ein Verfahren zur Prüfung der nicht-verbale Merkfähigkeit (Kimura 1963, Hartje et al. 1978).

Nach der Methode des Wiedererkennens wird dabei das Lernen und Abrufen sinnfreier Strichfiguren (geometrische Figuren und unregelmäßige Fadenzüge) geprüft (Abb. 6).

Durchführung:

In der ursprünglichen Testversion von Kimura aus dem Jahre 1963 wurden den Probanden dabei zunächst 20 „Stimuluskarten“ in Abständen von drei Sekunden vorgelegt. Danach folgten 140 weitere Karten, wobei die Versuchsperson die Aufgabe hatte, sich wiederholende „Stimuluskarten“ wiederzuerkennen.

In dieser Arbeit wurde eine verkürzte RFT Form nach Sturm (unveröffentlicht) verwendet, die aber an über 400 Probanden normiert worden ist.

Dem Probanden werden hierbei statt insgesamt 160 Karten nur 120 Karten gezeigt. Außerdem wurde die Reihenfolge der Karten verändert und man versuchte durch veränderte Testinstruktionen eine Fixierung des Probanden auf die 20 Stimuluskarten zu vermeiden.

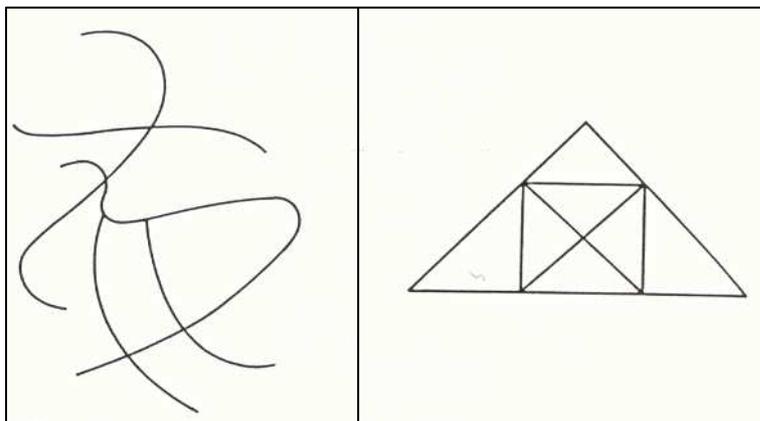


Abb. 6 Zwei Items aus dem Recurring-Figures-Test

3.2.4 Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test

Bedeutung:

Der Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (CFT) prüft das kurzfristige Behalten einer komplexen geometrischen Figur (Abb. 7) nach der Reproduktionsmethode.

Durchführung:

Bei dem von Rey entwickelten und von Osterrieth modifizierten Test hat der Proband die Aufgabe, die ihm vorgelegte Figur innerhalb kürzester Zeit mit möglichst allen Einzelheiten zu kopieren. Ein angekündigter Abruf erfolgt nach Durchführung einer Distraktoraufgabe.

Die Auswertung erfolgt mit einer Schablone, bei der jedem Element der Figur ein Punktwert zugeordnet ist (Bylsma & Corwin 1993).

Testwerte:

Punktwerte für Kopie- und Abfragedurchgang.

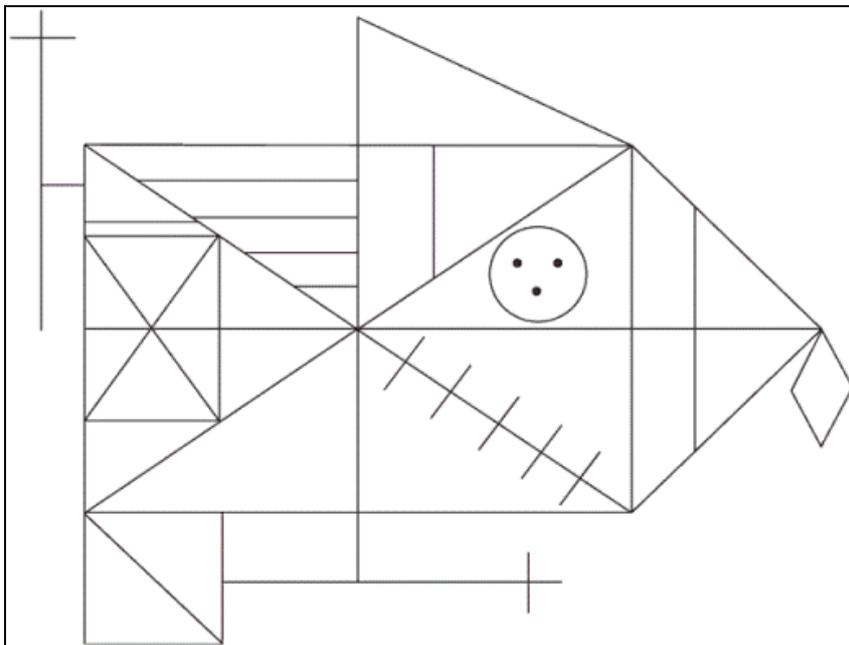


Abb. 7 Complex-Figure nach Rey-Osterrieth

3.2.5 Lurija-Wörterliste

Bedeutung:

Die Lurija-Wörterliste (LW) stammt aus der Tübinger-Lurija-Christensen-Neuropsychologischen-Untersuchungsreihe (TÜLUC) von Hamster/Langner/Mayer aus dem Jahre 1980. Dabei handelt es sich um eine deutschsprachige Bearbeitung der Testversion von Christensen aus dem Jahre 1975, die ursprünglich auf den russischen Neuropsychologen Lurija zurückgeht (Wolfram 1989). Der Test prüft das verbale Kurzzeitgedächtnis sowie das Langzeitgedächtnis mit Hilfe der Reproduktionsmethode.

Durchführung:

Der Versuchsperson werden zehn konkrete Hauptwörter vorgelesen, von denen sie unmittelbar danach möglichst viele frei produzieren soll. Anschließend werden dem Probanden alle zehn Wörter erneut vorgetragen. Dabei kommt es zu fünf Durchgängen, wobei die Wörter vor jedem Durchgang repetiert werden. (Wolfram 1989).

Um auch die längerfristige Merkfähigkeit der Testperson zu erfassen, wird nach einer zehnminütigen Distraktoraufgabe ein unangekündigter Abruf ("recall") ohne erneute Vorgabe der Wörter durchgeführt.

Testwerte:

Memorierte Wortzahl je Testdurchgang.

3.2.6 Gegenstände erinnern

Bedeutung:

Gegenstände erinnern (GE) ist ein Subtest aus dem Lern- und Gedächtnistest (LGT-3) von Bäumler (1974). Er dient zur Ermittlung des Behaltensumfanges bzw. der Erinnerungsfähigkeit visueller Inhalte nach der Reproduktionsmethode.

Durchführung:

Der GE setzt sich aus einer Lern- und einer Testphase zusammen, unterbrochen durch ein ca. zehnminütiges Testintervall, in dem eine Distraktoraufgabe durchgeführt wird.

In der einminütigen Lernphase soll der Proband sich 20 auf einem DIN A4 Bogen dargestellte Gegenstände einprägen (Abb. 8, S. 30). In der Testphase sollen von der Testperson innerhalb

von zwei Minuten möglichst viele Gegenstände mit Namen oder Bezeichnung benannt und aufgeschrieben werden.

Testwert:

Anzahl der memorierten Gegenstände nach zehnminütigem Intervall.

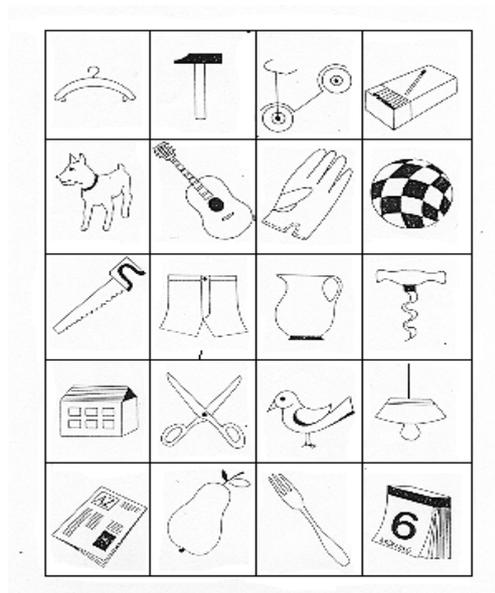


Abb. 8 Die 20 Gegenstände der Lernphase des Tests „Gegenstände erinnern“

3.2.7 Test d2

Bedeutung:

Bei dem Test d2 nach Brickenkamp handelt es sich um einen sog. Papier- und Bleistifttest zur Erfassung der fokussierten visuellen Aufmerksamkeit unabhängig von der Intelligenz.

Durchführung:

Der Versuchsperson wird ein DIN A4 Bogen vorgelegt, der 14 Zeilen mit jeweils 47 randomisiert angeordneten Zeichen enthält. Bei den Zeichen handelt es sich um die Buchstaben „d“ und „p“ (Abb. 9, S. 31). Die Aufgabe des Probanden ist es, innerhalb von 20 Sekunden nur jene „d“ in einer Zeile anzustreichen, die mit insgesamt zwei Strichen versehen sind. Nach Ablauf der 20 Sekunden soll der Proband sofort mit der Bearbeitung der nächsten Zeile beginnen (Brickenkamp 1975).

Testwerte:

- Gesamtzahl der bearbeiteten Buchstaben minus Fehlerzahl
- Prozentsatz der Fehler – gemessen an der Gesamtpunktzahl
- Streubreite der pro Zeiteinheit bearbeiteten Buchstaben

	GZ	F	Fp
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

Abb. 9 Test d2 nach Brickenkamp, Durchführungsbogen

3.2.8 PSE-Syndrom-Test

Bedeutung:

Beim PSE-Syndrom-Test handelt es sich um ein psychometrisches Testverfahren, welches primär zur Erfassung der minimalen portosystemischen Enzephalopathie entwickelt wurde.

Es hat sich aber gezeigt, dass dieses Verfahren auch bei anderen metabolisch (z.B. Diabetes mellitus) oder toxisch bedingten zerebralen Funktionsstörungen eingesetzt werden kann (Schomerus et al. 1999, Ennen 2000).

Der PSE-Syndrom-Test besteht aus fünf Untertests: Zahlen-Symbol-Test (ZST), Zahlen-Verbindungs-Test in den Versionen A & B (ZVA & ZVB), Kreise punktieren (KP), Linien-Nachfahr-Test (LNF).

Im Folgenden soll kurz auf die Charakteristika der Untertests bezüglich Inhalt und Durchführung eingegangen werden:

Zahlen-Symbol-Test

Bedeutung:

Dieser Untertest erfasst die visuelle Wahrnehmung von geometrischen Figuren und deren assoziative Verknüpfung mit Zahlen.

Die Geschwindigkeit bei der Umstellung von Denk- und Handlungsabläufen dient als Maß der intellektuellen Fähigkeiten ebenso wie der visuell-konstruktiven Koordination.

Durchführung:

Dem Probanden wird eine Vorlage demonstriert, auf der den Zahlenwerten „1“ bis „9“ jeweils ein geometrisches Symbol zugeordnet ist. Nach einer Übungsreihe lautet die Aufgabe, innerhalb von 90 Sekunden möglichst viele passende Symbole den in fortlaufender Reihe randomisiert angeordneten Zahlenwerten zuzuordnen (Abb. 10).

Testwert:

Gesamtzahl der richtig bearbeiteten Kästchen.

Test 1A

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	△	Λ	X	▽	□	△	□

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
□	V	△	V	Λ															

1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	□	△	Λ	X	▽	□	△	□

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	3	6	2

1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8

9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2

7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

Abb. 10 Zahlen-Symbol-Test

Zahlen-Verbindungs-Test, Version A

Bedeutung:

Die Version A des aus insgesamt zwei Versionen bestehenden Zahlen-Verbindungs-Tests prüft vor allem die psychomotorische Schnelligkeit. Verlängerungen in den Testzeiten treten daher vor allem bei Aufmerksamkeitsstörungen oder Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Orientierung auf.

Durchführung:

Aufgabe ist es, die auf einem DIN A4 Bogen wahllos verteilten Ziffern 1-25 so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge zu verbinden ohne dabei den Stift abzusetzen (Abb. 11).

Testwert:

Bearbeitungszeit in Sekunden.

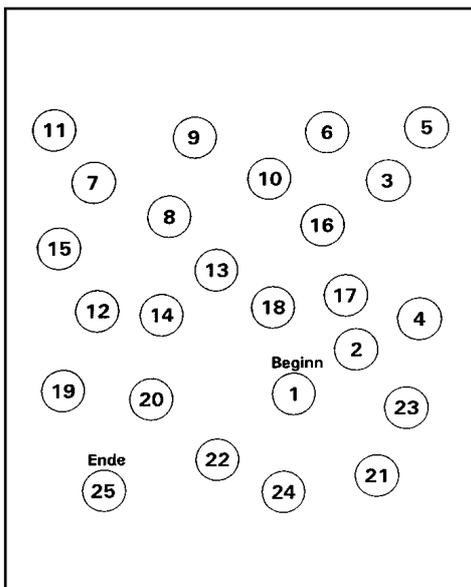


Abb. 11 Zahlen-Verbindungs-Test, Version A

Zahlen-Verbindungs-Test, Version B

Bedeutung:

Zusätzlich zu den schon bei der Version A genannten Parametern, werden hier insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit sowie die Fähigkeit zum Aufmerksamkeitswechsel erfasst. Dabei handelt es sich um das ständig geforderte Umdenken zwischen Zahlen- und Buchstabenreihe.

Durchführung:

Die Vorlage ähnelt der Version A mit dem Unterschied, dass zusätzlich zu den Ziffern 1-12 die Buchstaben A-L auf dem Testbogen verteilt sind. Dementsprechend lautet die Aufgabe - wiederum ohne den Stift abzusetzen - Zahlen und Buchstaben alternierend in der richtigen Reihenfolge zu verbinden (Abb. 12).

Testwert:

Bearbeitungszeit in Sekunden.

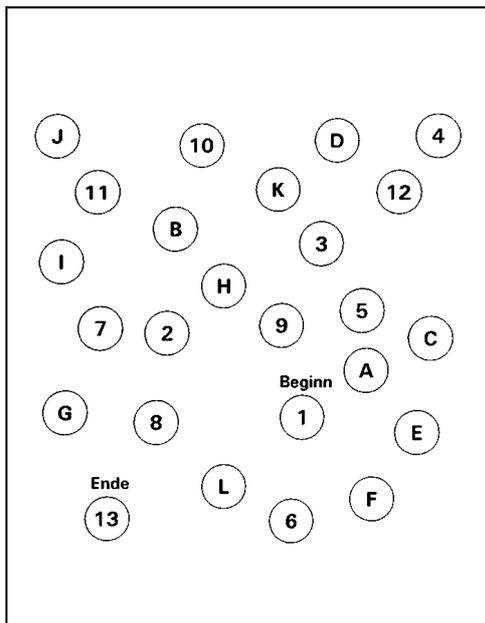


Abb. 12 Zahlen-Verbindungs-Test, Version B

Kreise punktieren

Bedeutung:

Dieser Untertest überprüft neben Aufmerksamkeit und Konzentration hauptsächlich die feinmotorische Koordination von Zielbewegungen unter zeitlichen Stressbedingungen.

Durchführung:

Die Aufgabe besteht darin, möglichst schnell einen Punkt in jeden von zehn Kreisen zu setzen, die in zehn Reihen untereinander angeordnet sind.

Testwert:

Bearbeitungszeit in Sekunden.

Linien-Nachfahr-Test

Bedeutung:

Dieses Verfahren erfasst im Wesentlichen Geschwindigkeit und Genauigkeit der feinmotorischen Koordination.

Durchführung:

Der Proband soll bei diesem Test einen von zwei Linien begrenzten Raum nachfahren. Dies soll möglichst schnell, ohne Berührung der Begrenzungslinien sowie ohne Absetzen des Stiftes geschehen (Abb. 13).

Testwerte:

- Bearbeitungszeit in Sekunden
- Fehlerpunktwert (ermittelt nach Zahl und Art der Berührungs- und Überschreitungsfehler).

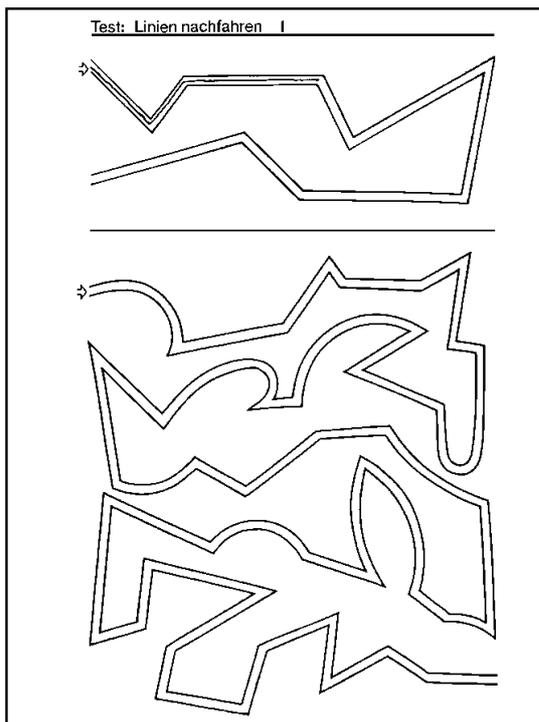


Abb. 13 Linien-Nachfahr-Test

3.2.9 Mini-Mental-Status-Test

Bedeutung:

Dieser 1974 von Folstein et al. herausgebrachte Test ist zum bekanntesten und anerkanntesten Vertreter der sog. Demenztests geworden.

Er prüft mit 30 sehr einfachen Aufgaben Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprachverständnis und visuelle Wahrnehmung (Folstein et al. 1974; Kessler et al. 1990; Pausch & Wolfram 1997). Allerdings ist dieser Test nur zur groben Orientierung über einen Krankheitsprozess hilfreich. Eine genaue Differenzierung ist vor allem im oberen Testbereich nur schwer möglich.

Durchführung:

Der Proband wird zu Ort und Zeit befragt. Anschließend werden ihm drei Objekte zum Memorieren genannt. Er wird aufgefordert von 100 in sieben Schritten rückwärts zu zählen. Anschließend sind die drei zuvor genannten Objekte frei wiederzugeben. Man bittet den Probanden schließlich eine Uhr und einen Stift zu benennen, den Satz „Ohne wenn und aber“ zu wiederholen, zwei aufgeschriebenen Aufforderungen nachzukommen und schließlich zwei ineinander verschlungene Fünfecke zu kopieren.

Testwert:

Jede richtige Antwort ergibt einen Punktwert. Maximal können 30 Punkte erreicht werden.

3.2.10 Beck-Depressions-Inventar

Bedeutung:

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik. Es wird in verschiedenen Versionen seit über 30 Jahren im angloamerikanischen Raum und seit 20 Jahren im deutschsprachigen Raum angewendet.

Durchführung:

Die verwendete Version des BDI enthält 21 Gruppen von Aussagen, durch welche typische depressive Symptome (z.B. Pessimismus, Ermüdbarkeit, Reizbarkeit und Suizidimpulse) erfragt werden.

Jede der Gruppen enthält vier Aussagen, welche die Symptome in aufsteigender Reihenfolge von 0 = nicht vorhanden bis 3 = starke Ausprägung beschreiben. Der Proband soll aus jeder Gruppe die Aussage auswählen, die seine gegenwärtige Stimmung am besten beschreibt (Hautzinger et al. 1995).

Testwert:

Summenwert der Einzelitems.

3.3 MR-Untersuchungen

3.3.1 MR-Tomographie

Die zerebrale MR-Tomographie erfolgte wie auch die MR-Spektroskopie in Zusammenarbeit mit der Abteilung Neuroradiologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Genutzt wurde ein Scanner der Firma GE Medical Systems mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla. Die MR-tomographische Untersuchung umfasste eine axiale, T2-gewichtete Flair-Sequenz sowie eine koronare, T1-SPGR-gewichtete Sequenz mit 3 mm Schichtdicke. Die Auswertung erfolgte visuell durch einen Assistenzarzt der Neuroradiologie (Dr. med. M. Bokemeyer) unter oberärztlicher Supervision und sollte vor allem Vorhandensein und Ausprägung subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie (SAE), subkortikale- und kortikale Atrophie und Hippocampussklerose erfassen.

3.3.2 MR-Spektroskopie

Die physikalische Grundlage der MR-Spektroskopie ist identisch mit der Grundlage der MR-Bildgebung. Atome sind über ihre Ordnungszahl, welche die Anzahl der Protonen im Atomkern repräsentiert sowie ihre Masse, welche von Protonen und Neutronenzahl abhängig ist, charakterisiert. Da sowohl Proton wie Neutron einen Eigendrehimpuls ("Spin") besitzen, hat der Kern üblicherweise ebenfalls einen Drehimpuls, mit welchem ein magnetisches Dipolmoment verbunden ist. Ausnahme sind Kerne mit gerader Protonenzahl: hier heben sich die Spins der Protonen gegenseitig auf.

Werden Atomkerne mit oben beschriebenem magnetischen Dipolmoment (beispielsweise die Protonen des Wassers) in einem Magnetfeld einem Hochfrequenzpuls (HF-Puls) ausgesetzt, kommt es durch die darauf folgende Umorientierung dieser Dipole zur Ausstrahlung von Energie in Form von elektromagnetischen Wellen. Diese werden von einem Empfänger registriert. Das dabei aufgenommene Energiespektrum bildet intramolekulare Feldänderungen ab, die durch Wechselwirkungen der Protonen mit der Elektronenhülle und benachbarten Atomkernen verursacht werden. Diese sind charakteristisch für die chemische Bindung, in der sich das Atom befindet, sodass das Spektrum wie ein Fingerabdruck der beobachteten Verbindung zu werten ist. Die Fläche unter dem Spektrum ist proportional zur Konzentration der Verbindung. So können im Prinzip die Konzentrationen verschiedener Verbindungen ermittelt werden.

In der Spektroskopie werden die Intensitäten üblicherweise nicht in Abhängigkeit von der Energie (oder Frequenz) sondern in Abhängigkeit von der relativen Verschiebung, bezogen

zur bekannten Frequenz einer Referenzsubstanz, aufgetragen. Da diese in der Größenordnung von 10^{-6} liegen, spricht man von „parts per million“ (ppm).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die ^1H -Spektroskopie verwendet, bei welcher die Wasserstoffkerne in Metaboliten und Neurotransmittern gemessen werden können. Voraussetzung ist, dass das Wasser- und das Fettsignal durch geeignete Pulssequenzen unterdrückt werden.

Die ^1H -Spektroskopie bietet die Möglichkeit, die Signalintensität folgender Metabolite zu messen: N-Acetyl-Aspartat (NAA) als Marker für die Neuronendichte in der Region, Cholin (Cho) als Marker für den Zellmembranstoffwechsel, Myo-Inositol (MI), ein Osmolyt, dessen Signalintensität als indirekter Marker für die zelluläre Homöostase gilt (Zunahme des Peaks bei Zellschrumpfung, Abnahme bei Zellschwellung), Glutamat, eine exzitatorische Aminosäure, sowie Creatin (Cr), welches aufgrund seiner stabilen Konzentration als Konstante für semiquantitative Analysen der Veränderungen der übrigen Metabolite genutzt wird (Raab et al. 2002, Lanfermann et al. 2004).

Da das Interesse dieser Untersuchung vor allem an einzelnen Spektren aus besonderen interessierenden Regionen („regions of interest“, „ROI“) lag, musste dafür gesorgt werden, dass nur Signale aus diesen Regionen bei der Aufnahme der Daten registriert wurden. Dies geschieht durch die Schaltung von Magnetfeldgradienten und einer bestimmten Abfolge von Hochfrequenz-Pulsen (Sequenz). In unserer Untersuchung wurde eine sog. „point resolved spectroscopy“ (PRESS)-Sequenz mit 128 Akquisitionen, einer Echozeit $TE = 35$ ms, einer Relaxationszeit $TR = 1500$ ms und 8 NEX (Anzahl der Mittelungen) eingesetzt.

An den zuvor hergestellten koronaren Schichten wurden graphisch quaderförmige ROI von 8cm^3 Größe in den folgenden Bereichen definiert: Hippocampus beidseits und parietooccipitale weiße Substanz. Anschließend wurde die Gleichförmigkeit des Magnetfeldes durch halbautomatisches „Shimming“ optimiert und der Präparationspuls für die Wasserunterdrückung ermittelt.

Die Auswertung der Spektren erfolgte zunächst mit der systemeigenen Spektroskopieanalysesoftware als semiquantitative Analyse der Peaks für NAA, Cho und MI als Verhältnis zum Cr Peak. Zusätzlich zu dieser herkömmlichen semi-quantitativen Analyse erfolgte mit Hilfe des Programms LCModel (Provencher 1993) eine quantitative Analyse der Metabolite. Dieses Programm erstellt ausgehend von den Rohdaten aller Spektren absolute Metabolitkonzentrationen in mmol/l. In die statistische Auswertung gingen, wie von der Herstellerfirm empfohlen, nur Ergebnisse ein, für die das Programm eine Standardabweichung von unter 20% errechnet hatte.

3.4 Laboruntersuchungen

Die Blutentnahme für die Laboruntersuchungen erfolgte bei allen Probanden im Anschluss an die neuropsychologische Untersuchung. Es wurde eine Venenpunktion und Abnahme der Probe in eine Standard EDTA-Monovette (Sarstedt) durchgeführt. Nach der Abnahme wurde die Probe bei +4°C für zehn Minuten zentrifugiert (1000*g) und das Plasma anschließend in je zwei 500µl Rörchen aliquotiert. Die so gewonnenen Proben wurden bei -80°C tiefgefroren.

Nach Abschluss der Gesamtuntersuchung wurden die Proben in einer Spezialverpackung nach Erlangen transportiert. Dort wurden die Proben im Labor für Molekulare Neurobiologie der Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Universitätsklinik Erlangen / Nürnberg) unter der Leitung von Prof. Dr. med. J. Wiltfang analysiert.

Zur Auftrennung der β -Amyloidpeptide im Plasma wurde der Bicine/bis-Tris/Tris/sulfat SDS-PAGE Immunoblot verwendet (Beschreibung der Methode bei Wiltfang et al. 1997&2002, Lewczuk et al. 2004).

Diese Untersuchungsmethode war ursprünglich zur Auftrennung der β -Amyloidpeptide in humanem Liquor entwickelt worden. Wiltfang et al. nutzten die Methode erstmals zur Auftrennung der β -Amyloidpeptide in humanem Plasma.

Wie in den Liquoranalysen zeigte auch im Plasma das Peptid A β 1-42 die höchsten Konzentrationen, wobei die allgemeine Konzentration der A β -Peptide im Plasma ungefähr 100 mal niedriger war als im Liquor. Im Plasma ließen sich insgesamt sechs A β -Peptide differenzieren: A β 1-37/38/39/40/42 sowie A β 2-40. Außerdem wurde die Gesamt A β -Konzentration bestimmt.

3.5 Stichprobe

3.5.1 Auswahl der Probanden

Die Diabetes mellitus Typ 1 Patienten rekrutierten sich aus dem Patientenkollektiv der Vorarbeiten zu dieser Studie (Ellringmann et al. 1999, Hermanek 2005) sowie aus der Diabetesambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover. Von den insgesamt 28 untersuchten Patienten hatten 19 bereits an der Untersuchung von Hermanek teilgenommen, die ca. 3 Jahre zuvor durchgeführt worden war. In dieser Untersuchung waren teilweise identische neuropsychologische Testverfahren angewendet worden.

Eingeschlossen in die vorliegende Untersuchung wurden ausschließlich Typ-1-Diabetiker mit einer Krankheitserstmanifestation im Erwachsenenalter (d.h. > 18 Jahre). Dies geschah, um z.B. durch Hypoglykämien bedingte Schäden des ZNS in der zerebralen Entwicklungsphase ausschließen zu können.

Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit Drogenabusus, Epilepsie, Z.n. Hirninfarkt oder anderen, das ZNS beeinträchtigen internistischen, neurologischen und psychiatrischen Krankheiten sowie Patienten, die mit zentral wirksamen Medikamenten behandelt wurden. Ebenso wurden Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen, bei welchen sich bereits schwere diabetische Folgeschäden entwickelt hatten, von welchen ein deutlicher Einfluss auf die Testergebnisse anzunehmen war. Hierzu zählten beispielsweise eine schwere Retinopathie mit relevanter Visusminderung oder eine ausgeprägte Neuropathie mit Einfluss auf Feinmotorik und Reaktionszeiten. Die Erfassung dieser Komorbiditäten erfolgte mittels ausführlicher Anamnese sowie einer neurologischen Untersuchung.

Drei Patienten wurden im Nachhinein aus der Analyse ausgeschlossen, da unterschiedliche Verstöße gegen die Auswahlkriterien bestanden.

Das Kontrollgruppenkollektiv bestand aus Freunden, Verwandten und Kollegen der Studienleiter. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie in der Patientengruppe.

Die Patienten und Probanden willigten in schriftlicher Form nach entsprechender Aufklärung in die Untersuchungen ein.

3.5.2 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden in zwei Gruppen à 14 Probanden unterteilt (Gruppe 1: Hypoglykämiefrequenz < 8 pro Monat, Gruppe 2: Hypoglykämiefrequenz > 8 pro Monat).

Die Aufteilung der Patienten in eine der beiden Gruppen erfolgte nach den oben beschriebenen, eigenen Vorstudien (Ellringmann et al. 1999, 2000, Hermanek 2005), in denen sich in

Diskriminanzanalysen ein kritischer Grenzwert von acht moderaten Hypoglykämien pro Monat für das Auftreten einer signifikanten Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung ergeben hatte.

Außerdem zeigte sich in der Auswertung der aktuellen Blutzuckertagebücher der Patienten der aktuellen Studie ein Mittelwert von 8,36 (SD 7,365) Hypoglykämien pro Monat.

Die Probanden der Patientengruppe unterschieden sich in Alter, Geschlecht und Schulbildung nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe (Tab. 1 auf S. 44). Auch bezüglich des Alters der beiden Patientengruppen untereinander fanden sich im post-hoc Paarvergleich nach Bonferroni keine signifikanten Unterschiede (p für Alter=0,710; p für Anzahl Schuljahre=1,00).

Im Vergleich der Patientengruppen untereinander fand sich in der Gruppe mit mehr als acht moderaten Hypoglykämien im Durchschnitt eine leicht erhöhte Anzahl jemals durchgemachter hypoglykämischer Komata sowie ein insgesamt etwas längerer Krankheitsverlauf. Keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant. Im Rahmen des Anamnesegespräches wurden die Patienten auch nach dem Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung befragt. Dies geschah mittels der Frage, ob die Patienten den Beginn einer Hypoglykämie durch entsprechende Symptome (z.B. Unruhe, Schwindel, Schwitzen, Zittern, etc.) bemerkten. Hierbei gab keiner der Patienten eine Antwort, welche als Hinweis auf eine schwere Wahrnehmungsstörung für Hypoglykämien hätte gewertet werden können. Auch bezüglich leichter diabetischer Folgeschäden bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Diese bestanden bei fünf Patienten der Gruppe 1 und drei Patienten der Gruppe 2 ($p=0,678$). Hierbei handelte es sich in Gruppe 1 um drei Fälle einer milden, nicht proliferativen Retinopathie sowie zwei Fälle einer leichtgradigen sensiblen Neuropathie und in Gruppe 2 um zwei Fälle einer leichten sensiblen Neuropathie und einen Fall einer Mikroalbuminurie bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion (Nephropathie Stadium 1a). Patienten mit schweren diabetischen Folgeschäden, waren - ebenso wie Patienten mit anderen schwerwiegenden Komorbiditäten, welche die Kognition (auch durch eine etwaige Medikation) hätten beeinflussen können (s. Kapitel 3.5.1) - von der Teilnahme an der Untersuchung ausgeschlossen.

Bei den eingeschlossenen Patienten lagen lediglich die bei Diabetikern zu erwartenden Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie und ein Fall einer koronaren Herzkrankheit sowie außerdem Hypothyreose - mit den entsprechenden Begleitmedikationen - vor.

Auch bezüglich des HbA1c-Wertes bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede. Da die vorliegenden HbA1c-Werte der Patienten aus unterschiedlichen Laboren stammten und

bekannt ist, dass die Messung dieses Parameters zwischen verschiedenen Laboren nicht einheitlich standardisiert ist (Kerner et al. 2004), wurde auf die Angabe eines Referenzwertes verzichtet. Allgemein empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft in ihren Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 einen HbA1c Wert von unter 7,5% anzustreben (Martin et al. 2007).

	Gruppe 1= > 8 Hypoglykämien/ Monat N=14		Gruppe 2= < 8 Hypoglykämien/ Monat N=14		Gruppe 3= Kontrollen N=14			
							p	
Alter* (MW/SD)	45,57	8,78	41,64	9,40	43,20	7,76	0,487	n.s.
Geschlecht - weiblich [§] (Absolute/relative Häufigkeiten)	5 (35,7%)		8 (57,1%)		7 (46,7%)		0,524	n.s.
Anzahl Schuljahre* (MW/SD)	11,79	1,31	12,14	1,23	12,00	1,31	0,762	n.s.
Erkrankungsdauer/ Jahre# (MW/SD)	21,43	9,28	15,79	7,12	-	-	0,083	n.s.
Anzahl jemals erlittener hypoglykämischer Komata# (MW/SD)	2,86 (Spannweite: 0 – 8)	2,85	1,79 (Spannweite: 0 – 5)	1,58	-	-	0,230	n.s.
HbA1c# (MW/SD)	6,81	0,93	7,15	0,67	-	-	0,229	n.s.
Anzahl moderater Hypoglykämien/ Monat# (MW/SD)	13,36 (Spannweite: 8 – 30)	7,32	3,36 (Spannweite: 0 – 7)	2,27	-	-	< 0,001	sign.
Diabetische Spätfolgen [§] (Absolute/relative Häufigkeiten)	5 (35,7%)		3 (21,4%)		-	-	0,678	n.s.

Tabelle 1: Gruppenmerkmale

*Gruppenvergleich mittels Univariater Varianzanalyse (Post-hoc Paarvergleich nach Bonferroni s. Text), § Chi-Quadrat-Test nach Pearson, # t-Test für unverbundene Stichproben, § Exakter Test nach Fischer.

MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung .

3.6 Durchführung der Gesamtuntersuchung

Vor Beginn der Untersuchungen wurden Ziele und Methoden der Studie im Rahmen eines Antrages bei der Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) eingereicht. Diese erteilte ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie. Das Votum kann unter der Bearbeitungsnummer 3020 eingesehen werden.

Die Durchführung der gesamten Untersuchung nahm eine Zeit von ca. vier bis fünf Stunden in Anspruch, wobei eine Aufteilung auf zwei Tage vermieden wurde.

Die neuropsychologischen Untersuchungen wurden alle in einem ruhigen Raum der MHH durchgeführt. Die neuroradiologische Untersuchung erfolgte im Funktionsbereich der Abteilung Neuroradiologie der MHH.

Zunächst wurden in einem kurzen Anamnesegespräch mit den Patienten die jeweilige Therapieform, etwaige Komplikationen, die Anzahl der erlittenen moderaten und schweren Hypoglykämien sowie weitere Vorerkrankungen und Begleitmedikationen besprochen. Es folgte eine neurologische Untersuchung.

Die Frequenz der moderaten Hypoglykämien (BZ < 50 mg/dl Bewusstseinsverlust) wurde anhand der patienteneigenen Dokumentationshefte zur BZ-Selbstkontrolle ermittelt.

Um den Einfluss einer akuten hypoglykämischen Stoffwechsellage auf die kognitiven Fähigkeiten auszuschließen, wurde vor den neuropsychologischen Untersuchungen der Patientengruppe eine Blutzuckerkontrolle durchgeführt. Mit der Durchführung der Testbatterie wurde ausschließlich bei einem Blutzuckerwert > 50 mg/dl begonnen.

Die verschiedenen neuropsychologischen Tests wurden bei den Patienten in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- WBGT-Testerklärung und Lernphase
- Allgemeines Wissen (aus: HAWIE-R)
- Zahlen-Symbol-Test (aus: PSE-Syndrom Test)
- Zahlen-Verbindungs-Test, Version A (aus: PSE-Syndrom-Test)
- Zahlen-Verbindungs-Test, Version B (aus: PSE-Syndrom-Test)
- WBGT-Abrufphase
- Test d2
- Bilderergänzen (aus: HAWIE-R)
- Gegenstände erinnern-Lernphase
- Zahlennachsprechen (aus: HAWIE-R)

- Bilder ergänzen (aus: HAWIE-R)
- Bilder ordnen (aus: HAWIE-R)
- Gegenstände erinnern-Abrufphase
- Mosaik-Test (aus: HAWIE-R)
- Rechnerisches Denken (aus: HAWIE-R)
- Figurenlegen (aus: HAWIE-R)
- Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test Kopie
- Kreise punktieren (aus: PSE-Syndrom-Test)
- Gemeinsamkeiten finden (aus: HAWIE-R)
- Allgemeines Verständnis (aus: HAWIE-R)
- Linien-Nachfahr-Test (aus: PSE-Syndrom-Test)
- Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test Abruf
- Wortschatz-Test
- Lurija-Wörterliste Lernphase
- Recurring-Figures-Test
- Zahlen-Symbol-Test (aus: HAWIE-R)
- Lurija-Wörterliste Abrufphase
- Mini-Mental-Status-Test
- Becks-Depressions-Inventar

Im Unterschied zu den Diabetikern wurden bei den gesunden Kontrollprobanden nicht alle o.g. Tests durchgeführt, da ein Gruppenvergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe lediglich für die Tests geplant war, die in den Voruntersuchungen Auffälligkeiten bei den Diabetikern gezeigt hatten. In diesen Voruntersuchungen (Ellringmann 1999, Hermanek 2005) hatten sich vor allem Störungen in den Tests des episodischen Gedächtnisses gezeigt, daher wurden in der vorliegenden Untersuchung lediglich der Wort-Bild-Gedächtnis-Test, der Recurring-figures-Test sowie die Lurija-Wörterliste durchgeführt.

Die übrigen Tests dienten der Beschreibung des allgemeinen Leistungsniveaus der Patienten und wurden anhand der in den Testbeschreibungen angegebenen Normwerte beurteilt.

Im Anschluss an die neuropsychologische Untersuchung wurde, wie oben bereits erwähnt, eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der β -Amyloid Stoffwechselprodukte entnommen und weiterverarbeitet.

Schließlich wurden MR-Tomographie und MR-Spektroskopie durchgeführt, nachdem die Patienten durch einen Assistenzarzt der Abteilung Neuroradiologie der MHH über diese Untersuchung aufgeklärt worden waren.

Nachdem diese Untersuchung abgeschlossen war, wurden die Patienten mit dem CMGS-System vertraut gemacht. Nach Anlage des Sensorsystems wurde eine kurze Funktionsprüfung zur Gewährleistung einer regelrechten Sensorfunktion durchgeführt. Dies bildete den Abschluss der eigentlichen Untersuchung.

Nach Ablauf der 48-stündigen Messperiode wurde das CGMS Gerät von den Patienten zur weiteren Auswertung an die Studienleiter zurückgegeben.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows, Version 13.0.

Deskriptive Statistik:

Alle erhobenen Daten wurden getrennt nach Gruppen mit folgenden Parametern beschrieben: Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung bzw. absolute und relative Häufigkeiten. Im Rahmen dieser Analyse wurde das Vorliegen der Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests überprüft. Das weitere Vorgehen ergab sich nach dem Ergebnis dieses Tests.

Analytische Statistik:

Für stetige Variablen wurden Mittelwertunterschiede zwischen drei verschiedenen Gruppen (also beiden Patienten- und der Kontrollgruppe) bei Erfüllung der Kriterien der Normalverteilung mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA = "Analysis of Variance") ermittelt. Bei Vorliegen eines signifikanten Gruppenunterschiedes erfolgte zusätzlich der Post-hoc Paarvergleich nach der Bonferroni-Prozedur. Zum Vergleich der Mittelwerte zwischen zwei verschiedenen Gruppen wurde der t-test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Bei kategorialen Daten erfolgte der Gruppenvergleich mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson, bzw. mittels des exakten Tests nach Fischer.

Bei Nichterfüllen des Kriteriums der Normalverteilung wurden Mittelwertvergleiche zwischen drei verschiedenen Gruppen mittels eines nicht-parametrischen Tests, in diesem Falle dem Kruskal-Wallis-H-Test, durchgeführt. Bei signifikanten Ergebnissen in diesem Test wurde zum Paarvergleich der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Beim Vergleich zwischen zwei verschiedenen Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz.

Korrelationsanalysen erfolgten bei Vorliegen der Normalverteilung bivariat nach Pearson, ansonsten nach Spearman. Eine Adjustierung für multiples Testen erfolgte mittels der Bonferroni-Methode.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Analysen ein Niveau von $\alpha=0,05$ festgelegt. Alle Analysen erfolgten mittels zweiseitiger Testung.

4 Ergebnisse

4.1 Kontinuierliche Blutzuckermessung

Die kontinuierliche 48 Stunden dauernde Blutzuckermessung mit dem in Kapitel 3.1 beschriebenen CGMS-System der Firma MiniMed wurde von allen Patienten über den gesamten Zeitraum durchgeführt. Alle Ergebnisse konnten daher in die Analyse einbezogen werden.

Die CGMS-Messung lieferte Blutzuckereinzelnwerte in fünfminütigen Abständen. Aus diesen Einzelwerten wurde die Gesamtsumme aller hypoglykämischen Blutzuckerwerte über die 48-stündige Messperiode ermittelt (Daten s. Tab. 2, S. 48). Parallel dazu erfolgten durch die Patienten während der Meßperiode eigenständige Blutzuckerkontrollen („Self monitoring blood glucose“ = SMBG). Die Ergebnisse wurden direkt nach der Messung von den Patienten in den CGMS-Monitor eingegeben. Es zeigte sich in unserer Untersuchung, dass mit der CGMS-Messung deutlich mehr hypoglykämische Blutzuckerwerte aufgedeckt werden können, als durch SMBG.

Bei der Auswertung der Daten nach Ende der Messperiode wurden neben den Einzelwerten auch ein Durchschnittswert aller CGMS-Werte und ein Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang der durch die CGMS-Messung sowie der durch SMBG zustande gekommenen Blutzuckerwerte ausgegeben. Dieser Korrelationskoeffizient ist als Maß für die Güte der durch das CGMS-System gewonnenen Daten zu sehen und lag bei beiden Gruppen über 0,8 (Tab. 2, S. 48).

Es zeigte sich außerdem, dass die CGMS-Messung bei beiden Patientengruppen im Mittel ähnliche Durchschnittswerte ergeben hatte (Gruppe 1: $140,54 \pm 62,0$ mg/dl; Gruppe 2: $134,52 \pm 55,6$ mg/dl).

Bezüglich der Anzahl an Hypoglykämien fand sich in der CGMS-Messung ein Mittelwert von $37,67 \pm 53,1$ Werten im hypoglykämischen Bereich in Gruppe 1 sowie von $22,57 \pm 20,3$ hypoglykämischen Werte in Gruppe 2.

Aufgrund extremer Ausreißerwerte, welche die hohen Standardabweichungen der Mittelwerte vor allem in Gruppe 1 bedingten, wurde zusätzlich zum arithmetischen Mittelwert der Median berechnet. Hier zeigte sich überraschenderweise für Gruppe 1 ein Median von 18,5 und für Gruppe 2 ein Median von 23,5. Mögliche Ursachen für diese ungleiche Verteilung werden in Kapitel 5 diskutiert.

Um die ungleiche Gewichtung zwischen der großen Anzahl der CGMS-Messwerte (288 Werte pro Tag) und der im Vergleich niedrigen Anzahl an SMBG-Werten (ca. 4 bis 5 Werte pro Tag) auszugleichen, wurde zusätzlich die Anzahl an hypoglykämischen Episoden in der

CGMS-Messung betrachtet. Als eine hypoglykämische Episode wurde eine ununterbrochen unterhalb von 50 mg/dl liegende Abfolge von Blutzuckerwerten definiert, unabhängig von der Dauer. Hierbei betrug der Median für beide Gruppen 1,5 Episoden innerhalb der 48 stündigen Messphase.

		SMBG		CGMS			
		Anzahl Hypoglykämien /Monat	Anzahl Hypoglykämien/48h	Anzahl Hypoglykämien/48h	Durchschnittswert /48h	Durchschnittl. Korrelationskoeffizient	Anzahl hypogl. Episoden/48h
Gruppe 1	MW	13,36	0,5	37,64	140,54	0,88	2,21
	SD	7,31	0,94	53,12	21,14	-	2,51
	Median	10,5	-	18,5	-	-	1,5
Gruppe 2	MW	3,36	0,5	22,57	134,52	0,83	1,64
	SD	2,34	0,65	20,32	20,14	-	1,34
	Median	3,0	-	23,5	-	-	1,5

Tab. 2 Ergebnisse SMBG- und CGMS-Messungen

In die oben angegebenen Ergebnisse waren bei Betrachtung der SMBG-Daten der Patienten lediglich jene Messungen eingegangen, die parallel zu der 48 stündigen CGMS-Messphase ermittelt worden waren.

Betrachtet man alle Werte aus den einmonatigen Blutzuckertagebuchaufzeichnungen der Patienten und vergleicht diese mit den CGMS-Daten, so findet sich in einer Korrelationsanalyse kein Zusammenhang zwischen den Daten (Gruppe 1: $r = -0,227$, $p = 0,435$; Gruppe 2: $r = 0,290$, $p = 0,340$). Die möglichen Ursachen für diese Ergebnisse werden in Kapitel 5 eingehender betrachtet.

4.2 Neuropsychologie

4.2.1 HAWIE-R

Dieser Test wurde lediglich mit den beiden Patientengruppen und nicht mit der Kontrollgruppe durchgeführt. Da einige Daten nicht normalverteilt waren, wurden diese mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Bei den normalverteilten Daten wurde der t-Test angewandt.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen im „Zahlen-Symbol-Test“ (s. auch Kap. 4.2.5), sowie im Untertest „Allgemeines Verständnis“

Die Ergebnisse für den Verbal- bzw. den Handlungs-IQ zeigten ebenso wie die Ergebnisse für den Gesamt-IQ keine signifikanten Unterschiede (Tabellen 3a & 3b).

		Gruppe 1		Gruppe 2		t-Test	
		MW	SD	MW	SD	p	
Allgemeines Wissen	RW	17,71	3,79	17,43	3,63	0,840	n.s.
Zahlen-Symbol-Test	RW	50,29	10,31	60,50	13,11	0,030	sign.
Verbal-IQ		119,57	14,41	121,14	12,75	0,762	n.s.
Handlung-IQ		116,79	17,01	122,71	15,36	0,342	n.s.
Gesamt-IQ		120,71	15,71	125,29	14,59	0,432	n.s.

Tab. 3a Ergebnisse HAWIE-R für normalverteilte Daten

		Gruppe 1		Gruppe 2		Mann-Whitney-U-Test	
		MW	SD	MW	SD	p	
Zahlennachsprechen	RW	16,50	3,81	18,36	3,22	0,311	n.s.
Wortschatz	RW	23,57	4,27	24,57	3,77	0,511	n.s.
Rechnen	RW	15,14	3,71	14,79	3,68	0,769	n.s.
Allg. Verständnis	RW	23,14	2,03	24,50	1,87	0,022	sign.
Gemeinsamkeiten	RW	28,71	3,43	27,93	2,30	0,121	n.s.
Bilder ergänzen	RW	15,14	2,41	15,36	1,82	0,981	n.s.
Bilder ordnen	RW	33,64	9,62	36,79	9,03	0,357	n.s.
Mosaik-Test	RW	34,00	9,93	38,14	6,88	0,231	n.s.
Figuren legen	RW	31,00	5,30	32,36	3,91	0,355	n.s.

Tab. 3b Ergebnisse HAWIE-R für nicht-normalverteilte Daten

4.2.2 Recurring-figures-Test

Der Recurring-figures-Test wurde sowohl mit beiden Patienten- als auch mit der Kontrollgruppe durchgeführt.

Da die Ergebnisse nach Analyse mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nicht normalverteilt waren, erfolgte die Gruppenanalyse mittels Kruskal-Wallis-H-Test (Tabelle 4). Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Analyse (p-Werte nicht aufgeführt).

		Gruppe 1		Gruppe 2		Kontrollen	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
Geometrisch	Richtig positiv	19,00	1,10	18,87	1,50	18,71	2,12
	Falsch positiv	1,86	1,61	0,87	1,35	1,07	1,43
	Gesamt	17,14	1,74	18,00	2,17	17,64	2,73
Nonsens	Richtig positiv	15,21	3,57	15,53	3,98	13,93	5,31
	Falsch positiv	7,00	7,27	4,80	5,93	5,64	3,87
	Gesamt	8,21	6,20	10,60	5,97	8,29	4,30
Gesamt		25,36	6,86	29,07	7,31	25,93	5,83

Tab. 4 Ergebnisse Recurring-figures-Test

4.2.3 Wort-Bild-Gedächtnis-Test

Ein Großteil der Ergebnisse dieses Untertests konnte bei Vorliegen der Normalverteilung mittels t-Test analysiert werden, bei einigen Daten war dies jedoch nicht der Fall, so dass in diesem Fall ein nicht-parametrischer Test zur Anwendung kam.

Im WBG-T hatten sich in den Vorstudien der eigenen Arbeitsgruppe stets signifikante Gruppenunterschiede nachweisen lassen. In dieser Durchführung zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen und den Kontrollprobanden. Mit einer Ausnahme zeigte sich jedoch bei Betrachtung der Werte durchweg ein besseres Abschneiden der Kontrollgruppe, ohne dass diese Unterschiede die Grenze der statistischen Signifikanz erreicht hätten (Tab. 5, S. 51; p-Werte nicht aufgeführt).

		Gruppe 1		Gruppe 2		Kontrollen	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
Konkrete Wörter	RW	5,64	3,83	4,71	3,04	6,20	3,36
Abstrakte Wörter	RW	5,86	3,52	6,07	2,89	5,80	3,14
Objekte	RW	8,43	3,03	7,86	2,50	8,93	2,52
Symbole	RW	4,00	2,38	5,50	3,41	5,87	4,20
Wörter	RW	11,50	5,94	10,79	5,30	12,00	5,95
Bilder	RW	12,43	4,98	13,36	5,03	14,13	6,08
Konkrete Items	RW	13,93	5,79	12,57	4,98	14,80	4,91
Abstrakte Items	RW	9,79	5,19	11,57	5,44	12,00	5,85
Gesamt	RW	24,57	10,33	24,86	10,25	26,13	9,77

Tab. 5 Ergebnisse Wort-Bild-Gedächtnis-Test

4.2.4 Gegenstände erinnern

Dieser Test wurde nur mit beiden Patientengruppen durchgeführt und zeigte ein signifikantes Ergebnis. Während in der Gruppe der Patienten mit vielen Hypoglykämien ein Mittelwert von $9,21 \pm 3,490$ zustande kam, konnte sich die Gruppe der Patienten mit wenigen Hypoglykämien im Mittel an $11,93 \pm 3,025$ Gegenstände erinnern. Dieses Ergebnis ist bei einem p-Wert von 0,037 im t-Test statistisch signifikant (Tab. 6 und Abb. 14). Ebenfalls statistisch signifikant ist der Unterschied der T-Werte.

	Gruppe 1		Gruppe 2		t-test	
	MW	SD	MW	SD	p	
Rohwerte	9,21	3,49	11,93	3,02	0,037	sign.
T-Werte	48,93	12,62	58,36	9,99	0,038	sign.

Tab. 6 Ergebnisse Gegenstände erinnern

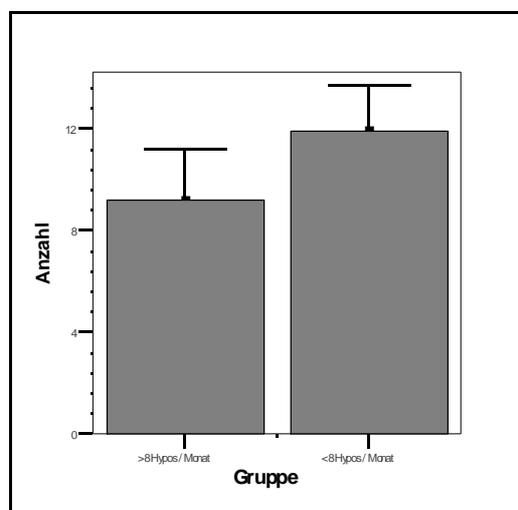


Abb. 14 Ergebnisse „Gegenstände erinnern“

4.2.5 PSE-Syndrom-Test

Auch in diesem Test waren einige der Ergebnisse nicht normalverteilt, entsprechend kam bei diesem Teil ein nicht-parametrischer Test zur Anwendung.

In der Gruppenanalyse fanden sich Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in drei der insgesamt sechs Untertests. So zeigen sich im Zahlen-Verbindungs-Test, Version A (ZVA), im Zahlen-Symbol-Test (ZST) und im Untertest Kreise punktieren (KP) signifikant schlechtere Ergebnisse in der Patientengruppe mit häufigen Hypoglykämien.

Die Fähigkeiten der motorischen Geschwindigkeit (KP) und der zentralen Verarbeitungskapazität in Form von geteilter Aufmerksamkeit (ZST-hier auch Auffälligkeiten im äquivalenten Test aus dem HAWIE-R, vgl. Kap. 4.2.1) und zentraler Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (ZVA) scheinen bei Patienten mit häufigen Hypoglykämien gestört zu sein. Außerdem zeigt sich mit der Auffälligkeit im ZST auch eine Störung im Bereich des visuellen Langzeitgedächtnisses (Tab. 7a/b und Abb. 15 auf S. 53).

		Gruppe 1		Gruppe 2		t-Test	
		MW	SD	MW	SD	p	
ZVT B	Zeit (sek.)	57,00	20,75	58,21	22,50	0,883	n.s.
Kreise punktieren	Zeit (sek.)	39,79	5,84	33,71	4,81	0,006	sign.
Linien-Nachfahr-Test	Zeit (sek.)	72,50	18,97	65,79	14,99	0,308	n.s.
Zahlen-Symbol-Test	RW	48,57	9,07	57,14	9,31	0,021	sign.

Tab. 7a Ergebnisse PSE-Syndrom-Test für Normalverteilte Daten

		Gruppe 1		Gruppe 2		Mann-Whitney U-Test	
		MW	SD	MW	SD	p	
ZVT A	Zeit (sek.)	31,29	9,16	23,71	7,75	0,025	sign.
	WP	-0,14	0,53	0,36	0,49	0,021	sign.
ZVT B	WP	0,43	0,64	0,36	0,49	0,619	n.s.
Kreise punktieren	WP	0,21	0,42	0,57	0,51	0,057	n.s.
Linien-Nachfahr-Test	WP Zeit	-0,43	0,51	-0,14	0,53	0,170	n.s.
	Fehler	13,94	9,62	14,00	14,60	0,872	n.s.
	WP Fehler	0,64	0,49	0,50	0,51	0,454	n.s.
Zahlen-Symbol-Test	WP	0,00	0,67	0,29	0,61	0,255	n.s.
Gesamt	WP	0,79	1,57	1,36	2,02	0,262	n.s.

Tab. 7b Ergebnisse PSE-Syndrom Test für nicht-normalverteilte Daten

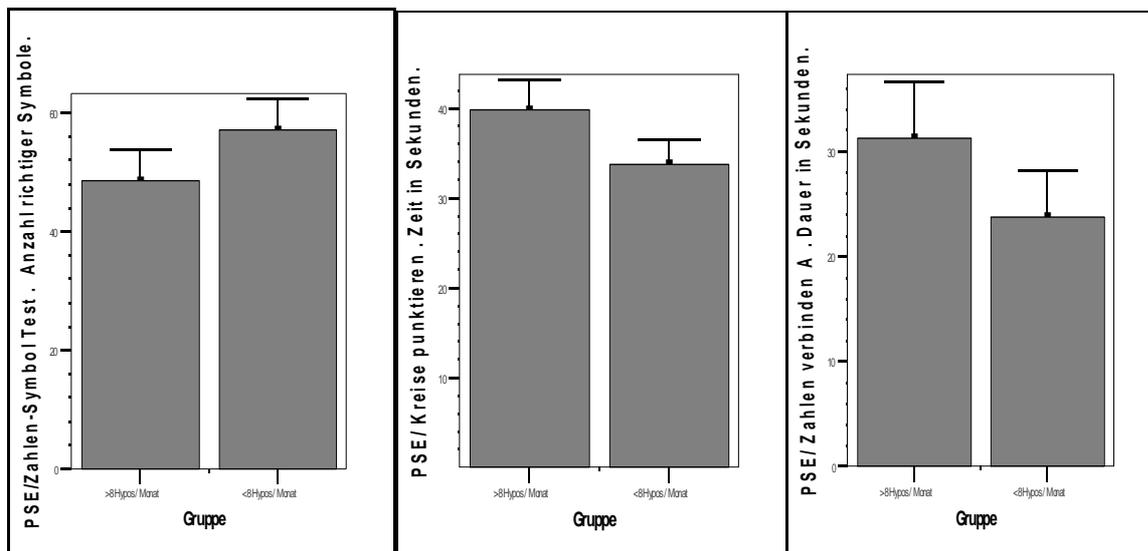


Abb. 15 Ergebnisse der Untertests ZST, KP und ZVA des PSE-Syndrom-Tests

4.2.6 Lurija-Wörterliste

Auch bei diesem Test mussten unterschiedliche Instrumente zur Gruppenanalyse herangezogen werden, da einige der Ergebnisse nicht normalverteilt waren. Es kamen jeweils die oben beschriebenen Tests zur Anwendung.

Es ergaben sich zwei wesentliche Ergebnisse: Zum Einen fand sich ein Unterschied in der Lernkurve der zehn Wörter zwischen den beiden Patientengruppen. Bereits in den ersten drei Lerndurchgängen zeigten sich für die Gruppe der Patienten mit wenigen Hypoglykämien leichte Vorteile, welche schließlich im 4. Durchgang in ein signifikant schlechteres Ergebnis der Gruppe mit häufigen Hypoglykämien mündeten. Im letzten Lerndurchgang erreichen schließlich beide Gruppen vergleichbare Ergebnisse.

Kurz gefasst zeigen diese Ergebnisse, dass Gruppe 1 ungefähr einen Lerndurchgang mehr benötigte, um ein ähnliches Resultat wie Gruppe 2 zu erreichen. Im jeweiligen Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen sie diese Auffälligkeiten nicht.

Das zweite wesentliche Ergebnis dieses Tests ist der signifikante Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe im unangekündigten Recall (6. Durchgang).

Das signifikant schlechtere Ergebnis beider Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe spricht für eine Störung im Bereich der Konsolidierung bzw. des Abrufes von episodischen Langzeitgedächtnisinhalten. Auch im Vergleich der Patientengruppen untereinander findet sich ein schlechteres Ergebnis für Gruppe 1, ohne das sich hier eine statistische Signifikanz nachweisen ließe (Tab. 8a/b/c auf S. 54 und Abb. 16 auf S.55. Die Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse sowie des Kruskal-Wallis-H-Tests sind nicht aufgeführt. In diesen Tests fan-

den sich signifikante Gruppenunterschiede für die Ergebnisse des 4. und 6. Durchgangs sowie der Gesamtsumme aller memorierten Wörter in allen Durchgängen. Die Ergebnisse des jeweiligen post-hoc-Paarvergleichs bzw. des Mann-Whitney-U-Tests sind unten aufgeführt).

		Gruppe 1		Gruppe 2		Kontrollen	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
1. Durchgang	RW	6,36	1,82	6,43	1,39	6,60	1,35
2. Durchgang	RW	7,93	1,20	8,50	1,45	8,47	1,45
3. Durchgang	RW	8,71	1,43	9,36	0,84	9,13	1,12
4. Durchgang	RW	8,86	1,09	9,79	0,42	9,60	0,50
5. Durchgang	RW	9,21	0,89	9,46	0,74	9,80	0,41
Abfrage nach 10 Minuten	RW	6,57	1,95	7,64	2,30	9,53	1,06
Summe aller Durchgänge	RW	46,21	7,94	51,36	4,92	53,71	4,89

Tab. 8a Ergebnisse Luria-Wörterliste

			Post-hoc-Paarvergleich n. Bonferroni	
			p	
Lurija 6. DG	Gruppe 1	Gruppe 2	0,381	n.s.
		Gruppe 3	< 0,001	sign.
	Gruppe 2	Gruppe 1	0,381	n.s.
		Gruppe 3	0,025	sign.
Lurija alle Durchgänge	Gruppe 1	Gruppe 2	0,091	n.s.
		Gruppe 3	0,006	sign.
	Gruppe 2	Gruppe 1	0,091	n.s.
		Gruppe 3	0,894	n.s.

Tab. 8b Lurija-Wörterliste. Ergebnisse der Gruppenanalyse bei normalverteilten Daten.

			Mann-Whitney-U-Test	
			p	
Lurija 4. DG	Gruppe 1	Gruppe 2	0,011	sign.
		Gruppe 3	0,055	n.s.
	Gruppe 2	Gruppe 1	0,011	sign.
		Gruppe 3	0,288	n.s.

Tab. 8c Lurija-Wörterliste. Ergebnisse der Gruppenanalyse bei nicht-normalverteilten Daten.

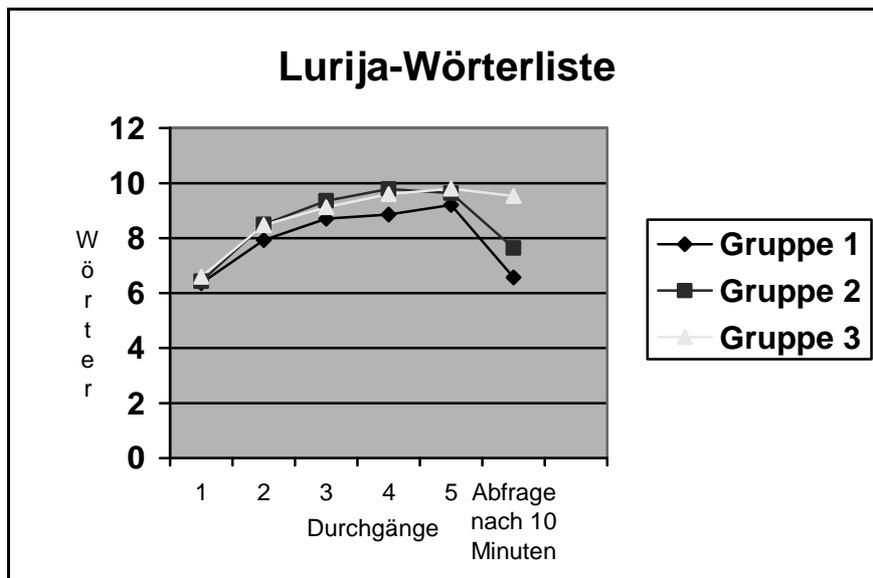


Abb. 16 Ergebnisse Lurija-Wörterliste

4.2.7 Complex-figure-Test

Dieser Test zeigte nicht-normalverteilte Ergebnisse. Die Analyse erfolgte daher mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Bei der Anfertigung der Kopie unter Vorlage des Originals erreichten beide Gruppen mit Mittelwerten von $35,64 \pm 0,745$ (Gruppe 1) sowie $35,64 \pm 1,082$ (Gruppe 2) Wertepunkten ähnliche Ergebnisse. Auch bei der im Rahmen eines unangekündigten Recalls nach zehnmütiger Distraktoraufgabe aus dem Gedächtnis auszuführenden Kopie zeigte sich bei Mittelwerten von $24,321 \pm 5,154$ (Gruppe 1) bzw. $23,536 \pm 5,380$ (Gruppe 2) Wertepunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.2.8 Test d2 nach Brickenkamp

In diesem Test, der Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Fähigkeit zum Fokuswechsel prüft, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Es ist jedoch auffällig, dass Gruppe 1 in allen Aspekten schlechter abschneidet als Gruppe 2. Insofern zeigt sich hier doch ein Zusammenhang zu den auffälligen Ergebnissen des PSE-Syndrom-Tests.

Die Analyse erfolgte für die Normalverteilten Ergebnisse mittels t-Test. Für die nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt (Tab. 9a/b, S. 56).

	Gruppe 1		Gruppe 2		t-Test	
	MW	SD	MW	SD	p	
Gesamtzahl (GZ)	440,50	69,14	480,50	87,82	0,192	n.s.
GZ-Fehler	355,93	111,17	411,50	88,18	0,155	n.s.

Tab. 9a Test d2. Ergebnisse für normalverteilte Daten.

	Gruppe 1		Gruppe 2		Mann-Whitney-U-Test	
	MW	SD	MW	SD	p	
Fehlerprozent	20,341	17,68	14,949	12,44	0,408	n.s.
Schwankungsbreite	11,50	3,73	12,79	6,50	0,578	n.s.

Tab. 9b Test d2. Ergebnisse für nicht-normalverteilte Daten.

4.2.9 Becks-Depressions-Inventar

Dieser Untertest wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Es waren erwartungsgemäß keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen erkennbar. Bei Mittelwerten von $4,93 \pm 4,859$ für Gruppe 1 sowie von $3,00 \pm 2,746$ für Gruppe 2 ergaben sich jeweils unauffällige Testergebnisse ohne Anzeichen für das Vorliegen einer wesentlichen depressiven Symptomatik.

4.2.10 Mini-Mental-Status-Test

Auch in diesem Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Mittelwerte $29,86 \pm 0,535$ für Gruppe 1 bzw. $29,93 \pm 0,267$ für Gruppe 2).

Bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung erfolgte die Analyse abermals mit dem Mann-Whitney-U-Test.

4.2.11 Vergleich mit Voruntersuchungen

Wie bereits in Abschnitt 3.5.1 beschrieben, hatten von den insgesamt 28 Diabetikern 19 bereits an einer ca. drei Jahre zuvor durchgeführten Studie mit ähnlichen neuropsychologischen Testverfahren teilgenommen. Von diesen 19 Patienten waren in der ersten Untersuchung 10 in die Gruppe mit > 8 Hypoglykämien pro Monat (Gruppe 1) und 9 in die Gruppe mit < 8 Hypoglykämien (Gruppe 2) eingeteilt worden. In der jetzigen Untersuchung bestand das Ver-

hältnis aus 8 Patienten in Gruppe 1 und 11 Patienten in Gruppe 2. Einen Überblick über wesentliche Charakteristika der Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten gibt Tab. 10:

	2000		2003		t-test bei 2 verbundenen Stichproben	
	MW	SD	MW	SD	p	
	Anzahl Hypoglykämien	5,28	4,71	7,48		
ICT Therapie Dauer	9,73	4,64	11,16	5,54	0,102	n.s.
HbA1c	7,167	1,75	7,050	0,81	0,689	n.s.

Tab. 10 Vergleich mehrfach teilnehmender Patienten.

Der Vergleich der Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen in den Jahren 2000 und 2003 mittels t-Test bei gepaarten Stichproben zeigte bei einer Vielzahl von Tests signifikant schlechtere Ergebnisse bei der Untersuchung im Jahr 2000. Lediglich für zwei Tests (GE und KP) zeigte sich bei der zweiten Untersuchung im Jahr 2003 ein signifikant schlechteres Ergebnis als in der ersten Untersuchung 2000 (Tab. 11).

		2000		2003		t-test bei 2 verbundenen Stichproben	
		MW	SD	MW	SD	p	
		WBGT	Wörter ges.	10,79	5,46		
	Bilder ges.	12,32	5,21	15,47	5,23	0,005	sign.
PSE-Syndromtest	Kreise punktieren (Zeit)	34,68	5,04	37,95	5,69	0,011	sign.
Lurija Wörterliste	6.Durchgang	7,05	2,31	7,89	1,69	0,057	n.s.
	Alle Durchgänge	39,05	10,20	50,32	4,75	0,001	sign.
GE	Rohwert	11,79	3,26	7,89	2,53	<0,001	sign.

Tab. 11 Vergleich Ergebnisse neuropsychologischer Tests mehrfach teilnehmender Patienten.

Aufgeführt sind alle Tests mit statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnissen. Lediglich für den WBGT wurden einige der Untertests mit signifikant unterschiedlichen Ergebnissen aus Platzgründen nicht aufgeführt.

4.3 MR-Untersuchungen

4.3.1 MR-Tomographie

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe erbrachte die visuelle Auswertung der MR-tomographischen Untersuchung keine Hinweise auf klinisch relevante Ausprägungen von subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie (SAE), subkortikaler- oder kortikaler Atrophie und Hippocampussklerose.

4.3.2 MR-Spektroskopie

Die Messungen der MR-spektroskopischen Untersuchung ergaben teilweise normalverteilte und teilweise nicht normalverteilte Werte. Es wurde in diesen Fällen entsprechend dem in Kapitel 3.7 beschriebenen Vorgehen verfahren. Die in den folgenden Tabellen dargestellten Ergebnisse waren alle normalverteilt und konnten daher mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Post-hoc-Paarvergleich nach Bonferroni untersucht werden. Die unterschiedliche Patientenzahl in den jeweiligen Analysen ergibt sich aus der sehr störanfälligen Untersuchungsmethode.

4.3.2.1 Hippocampus rechts

Im Bereich des rechten Hippocampus zeigte sich ein auffälliges Ergebnis bezüglich der MI-Konzentration in der quantitativen Analyse durch das Programm LC-Model.

Nachdem die einfaktorielle ANOVA Hinweise auf das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen ergeben hatte, fanden sich im Post-hoc-Paarvergleich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 2 und der Kontrollgruppe (Gruppe 3). Auch der Wert von Gruppe 1 lag über dem von Gruppe 3. Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz (Tab. 12a und Tab. 12b, S. 59).

Bei den Konzentrationen von Glutamin, Glutamat und Kreatin ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Daten sind in einer Tabelle im Anhang aufgeführt (Kap. 7.1).

		Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
		MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
NAA/Cr	Semiquantitative Analyse	1,3540	0,205	10	1,3240	0,197	10	1,318	0,327	15
Cho/Cr	„	0,9636	0,134	11	1,0330	0,124	10	0,9807	0,119	14
MI/Cr	„	0,7870	0,060	10	0,8656	0,183	9	0,8292	0,124	13
Cho Konz.	Quantitative Analyse	3,1866	4,683	12	2,4834	2,020	11	2,0124	1,321	12
MI Konz.	„	5,6507	1,131	11	6,6911	1,828	10	5,0701	1,090	11
NAA Konz.	„	6,3288	1,130	9	6,4630	1,562	9	7,0255	3,084	6

Tab. 12a Spektroskopieergebnisse Hippocampus rechts.

				Post-hoc- Paarvergleich n. Bonferroni	
				p	
MI- Konzentration	Gruppe 1	Gruppe 2		0,281	n.s.
		Gruppe 3		0,990	n.s.
	Gruppe 2	Gruppe 1		0,281	n.s.
		Gruppe 3		0,034	sign.

Tab. 12b Gruppenvergleich der Spektroskopieergebnisse Hippocampus rechts.

4.3.2.2 Hippocampus links

Im Bereich des linken Hippocampus zeigten sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse keine signifikanten Gruppenunterschiede für die einzelnen Parameter.

Bei den Ergebnissen der Konzentrationen von Glutamin, Glutamat und Kreatin fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (für die kompletten Daten s. Tabelle in Kap. 7.1).

		Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
		MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
NAA/Cr	Semiquantitative Analyse	1,5023	0,351	13	1,5200	0,176	11	1,3854	0,340	13
Cho/Cr	„	1,0375	0,141	12	0,9991	0,091	11	0,9236	0,136	14
MI/Cr	„	0,7818	0,158	11	0,8982	0,300	11	0,8867	0,285	12
Cho Konz.	Quantitative Analyse	1,4971	0,396	10	1,5967	0,499	10	1,6352	0,438	12
MI Konz.	„	5,0407	1,384	10	5,0131	0,716	8	5,5015	1,120	10
NAA Konz.	„	6,1306	1,063	9	6,2137	1,456	10	5,9464	1,449	8

Tab. 13 Spektroskopieergebnisse Hippocampus links.

4.3.2.3 Parieto-occipitale weiße Substanz

Im Bereich der parieto-occipitalen weißen Substanz fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

Bei den Ergebnissen der Konzentrationen von Glutamin, Glutamat und Kreatin fanden sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede (für die kompletten Daten s. Tabelle in Kap. 7.1).

		Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
		MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
NAA/Cr	Semiquantitative Analyse	1,7692	0,218	13	1,8108	0,158	13	1,7953	0,218	15
Cho/Cr	„	1,1400	0,156	11	1,0831	0,103	13	1,0280	0,135	15
MI/Cr	„	0,7550	0,104	12	0,7908	0,180	13	0,6886	0,233	14
Cho Konz.	Quantitative Analyse	1,6122	0,346	13	1,5225	0,175	13	1,4693	0,312	14
MI Konz.	„	4,4078	0,934	12	4,3630	1,295	13	3,7825	0,922	13
NAA Konz.	„	5,4942	0,911	13	5,7554	0,679	13	5,6812	1,010	14

Tab. 14 Spektroskopieergebnisse parieto-occipitale weiße Substanz.

4.4 Laboruntersuchungen

In der einfaktoriellen ANOVA fanden sich in den Ergebnissen der Laboruntersuchungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen.

Rein deskriptiv ist festzuhalten, dass für alle getesteten Parameter des β -Amyloid-metabolismus ein erhöhter Titer in den Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe resultierte. Diese Unterschiede verfehlten jedoch durchweg die Schwelle der Signifikanz, allerdings zeigte sich für einige Parameter ein Signifikanztrend (z.B. $A\beta$ 2-40 ng/ml: $p=0,094$; $A\beta$ -Total: $p=0,081$). In einem weiteren Schritt wurden die Ergebnisse aller Patienten gemeinsam mit den Daten der Kontrollprobanden verglichen. Auch hier ergaben sich in der Patientengruppe durchgehend erhöhte Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese zeigten mit einer Ausnahme alle einen Trend zu statistischer Signifikanz. Für einen Parameter ($A\beta$ 2-40 ng/ml) konnte bei einem p-Wert von 0,045 statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Tab. 15a/b).

		Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 3	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
1-42 ng/ml	RW	0,02346	0,00627	0,02345	0,00442	0,02037	0,00512
2-40 ng/ml	RW	0,01726	0,00417	0,01745	0,00454	0,01462	0,00349
1-40 ng/ml	RW	0,20804	0,03683	0,21566	0,06163	0,18297	0,04732
1-38 ng/ml	RW	0,02138	0,00706	0,02206	0,00701	0,01830	0,00504
1-37 ng/ml	RW	0,01784	0,00497	0,01986	0,00455	0,01615	0,00444
1-39 ng/ml	RW	0,02498	0,00707	0,02409	0,00582	0,02181	0,00537
$A\beta$ total ng/ml	RW	0,31297	0,06153	0,32257	0,07894	0,27560	0,06668

Tab. 15a Ergebnisse β -Amyloidstoffwechsel

		Patienten		Kontrollen		t-Test	
		MW	SD	MW	SD	p	
1-42 ng/ml	RW	0,02346	0,00532	0,02037	0,00512	0,081	n.s.
2-40 ng/ml	RW	0,01734	0,00428	0,01462	0,00349	0,045	sign.
1-40 ng/ml	RW	0,21185	0,04997	0,18297	0,04732	0,095	n.s.
1-38 ng/ml	RW	0,02172	0,00691	0,01830	0,00504	0,108	n.s.
1-37 ng/ml	RW	0,01885	0,00478	0,01615	0,00444	0,085	n.s.
1-39 ng/ml	RW	0,02453	0,00637	0,02181	0,00537	0,177	n.s.
$A\beta$ total ng/ml	RW	0,31777	0,06962	0,27560	0,06668	0,068	n.s.

Tab. 15b Ergebnisse β -Amyloidstoffwechsel, Gruppenvergleich Patienten vs. Kontrollen

4.5 Korrelationen

Im Folgenden sollen abschnittsweise die Ergebnisse der Korrelationsanalysen dargestellt werden. Die vollständigen Ergebnisse in Tabellenform sind im Anhang in Kapitel 7.1 dargestellt.

4.5.1 Neuropsychologie

Es stellt sich an dieser Stelle die Frage nach einem Zusammenhang der oben dargestellten Auffälligkeiten in den durchgeführten Untersuchungen untereinander, sowie mit anderen Faktoren, z.B. der Häufigkeit der Hypoglykämien pro Monat, der Erkrankungsdauer oder dem HbA1c-Wert.

In der Analyse zeigten zwei im Wesentlichen die Aufmerksamkeitsleistung prüfende Tests (Untertests KP und ZST des PSE-Syndrom-Tests) signifikante Korrelationen zur Erkrankungsdauer (r für KP 0,645, $p < 0,001$; r für ZST -0,590, $p < 0,001$). Auch nach Anwendung der Alphafehler-Korrektur nach Bonferroni blieben diese Ergebnisse statistisch signifikant (Adjustiertes Signifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur: $\alpha = 0,0125$). Die unterschiedlichen Vorzeichen (ebenso die Unterschiede in den Steigungen der Regressionsgeraden in Abb. 17) ergeben sich aus der Tatsache, dass im ZST die Anzahl der richtigen Symbole, im KP jedoch die Zeit den Ergebnisparameter darstellt. Bei beiden Untertests sind also schlechtere Leistungen in den Tests mit längerer Erkrankungsdauer verbunden. Die Anzahl der monatlichen Hypoglykämien oder der HbA1c-Wert zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit diesen Ergebnissen.

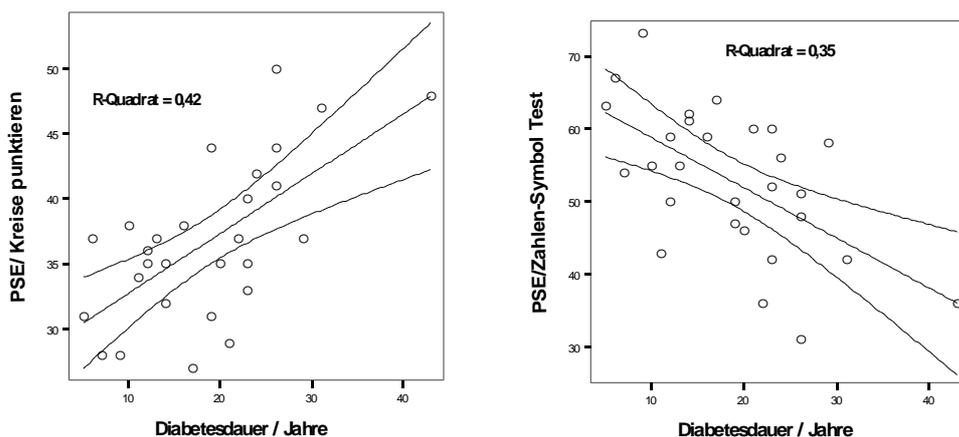


Abb. 17 Einfache lineare Regressionen des Untertests ZST sowie des Untertests KP aus dem PSE-Syndrom-Test mit Erkrankungsdauer der Patienten.

Dargestellt sind die Regressionsgerade sowie das jeweilige 95% Konfidenzintervall.

Für Tests, die der Überprüfung des episodischen Gedächtnisses dienen (GE, Lurija-Wörterliste), ergab sich ein Zusammenhang mit der Anzahl der Hypoglykämien pro Monat. Für den Test GE betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson $-0,345$. Hier wurde bei einem p-Wert von $0,072$ die statistische Signifikanz verfehlt. Für das Gesamtergebnis der Lurija-Wörterliste ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von $0,380$ ($p=0,046$). Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur verliert letzteres Ergebnis die statistische Signifikanz (Adjustiertes Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur: $\alpha=0,0125$).

Der für den 4. Durchgang der Lurija-Wörterliste aufgrund fehlender Normalverteilung zu berechnende Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug $-0,456$ ($p=0,012$).

Es fanden sich also Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer und Leistung in den Aufmerksamkeitstests sowie zwischen einer erhöhten Anzahl an Hypoglykämien pro Monat und den Leistungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses.

4.5.2 Magnetresonanzspektroskopie

Es fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den auffälligen Ergebnissen der MRS in der Gruppenanalyse und den neuropsychologischen und laborchemischen Daten. Die Ergebnisse der Analyse finden sich in einer Tabelle im Anhang (Kap. 7.1).

4.5.3 Laborergebnisse

In einer Korrelationsanalyse der auffälligen Ergebnisse in den neuropsychologischen Untersuchungen mit den Ergebnissen des β -Amyloidstoffwechsels fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des 6. Durchgangs der Lurija-Wörterliste mit dem Parameter $A\beta_{2-40}$ ng/ml ($r= -0,375$, $p=0,049$). Da die Daten normalverteilt waren, wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient angegeben. Die statistische Signifikanz geht allerdings nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur verloren (nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur beträgt das adjustierte Signifikanzniveau $\alpha=0,0083$). Die weiteren Ergebnisse erbrachten keine signifikanten Korrelationen mit den Parametern des β -Amyloidstoffwechsels.

Schließlich sollte der Frage nachgegangen werden, ob rezidivierende Hyperinsulinämien mit konsekutiven moderaten Hypoglykämien einen Einfluss auf den β -Amyloidstoffwechsel haben. In Abschnitt 4.4 wurden bereits die Unterschiede im β -Amyloidstoffwechsel bei Diabetikern und gesunden Kontrollprobanden dargestellt.

In den Korrelationsanalysen konnte in dieser Arbeit jedoch kein Zusammenhang zwischen der Anzahl monatlicher Hypoglykämien und dem β -Amyloidstoffwechsel nachgewiesen werden. Auch zwischen HbA1c und Erkrankungsdauer sowie Dauer der ICT und dem β -Amyloidstoffwechsel fanden sich keine signifikanten Korrelationen (zu den Daten dieser Analysen s. Kap. 7.1).

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Typ-1-Diabetikern mit gehäuften Hypoglykämien pro Monat im Vergleich zu Diabetikern mit wenigen Hypoglykämien signifikant schlechtere Leistungen in den Bereichen

- Abruf von visuellen Gedächtnisinformationen,
- Einspeichern von verbalen Gedächtnisinhalten,
- „Einfache“ (Zentrale Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit) und „komplexe“ Aufmerksamkeit (geteilte Aufmerksamkeit).

Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe fanden sich bei den Diabetikern insgesamt schlechtere Gedächtnisleistungen im Bereich

- Abruf von verbalen Gedächtnisinhalten.

Im Vergleich zu Voruntersuchungen mit der gleichen Testbatterie, an denen 19 der 28 Patienten drei Jahre zuvor teilgenommen hatten, zeigte sich für alle Testergebnisse - mit Ausnahme des Ergebnisses für die Tests GE und KP - ein teilweise auch signifikant schlechteres Abschneiden im Rahmen der ersten Durchführung. Für die Tests GE und KP hingegen zeigte sich ein signifikant schlechteres Abschneiden in der jetzigen Untersuchung.

Die auffälligen Ergebnisse für den Bereich des episodischen Gedächtnisses zeigen einen Zusammenhang mit der Anzahl der moderaten Hypoglykämien pro Monat. Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests zeigen einen Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer der Patienten. Weiterhin zeigen sich erhöhte Titer der β -Amyloidstoffwechselprodukte in der Patientengruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den vorliegenden neuropsychologischen Defiziten und der β -Amyloidmetabolisierung ließ sich statistisch nicht sicher nachweisen.

Bei den MRS-Untersuchungen fand sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für den Parameter MI im Bereich des rechten Hippocampus. Es zeigten sich Unterschiede zwischen allen drei Gruppen, wobei jedoch nur der Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3 signifikant war. Ein Zusammenhang zwischen MR-spektroskopischen Ergebnissen und den Daten der neuropsychologischen Testung ließ sich statistisch nicht nachweisen.

Zusammenfassend finden sich in der vorliegenden Untersuchung Hinweise für kognitive Defizite bei Typ-1-Diabetikern mit häufig rezidivierenden Hypoglykämien sowohl im Vergleich zu Patienten mit wenigen Hypoglykämien als auch im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Außerdem zeigen sich erhöhte Titer von Abbauprodukten des β -Amyloidstoffwechsels bei den Patienten. Es deutet sich eine Assoziation der neuropsychologischen

Defizite zur Anzahl der monatlichen Hypoglykämien und zur Dauer der Erkrankung an. Eindeutige Zusammenhänge zwischen den neuropsychologischen Defiziten und dem β -Amyloid-metabolismus und MR-spektroskopischen Veränderungen ließen sich in der vorliegenden Arbeit nicht mit ausreichender statistischer Sicherheit nachweisen.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Stichprobe und Gruppeneinteilung

Die Auswahl der Diabetiker erfolgte zum einen aus einer Gruppe von Patienten, die bereits an vorhergehenden Untersuchungen zur gleichen Thematik teilgenommen hatten und zum anderen aus einem Pool geeigneter Patienten der Diabetesambulanz der MHH. Voraussetzung war das Bestehen einer intensivierten Insulintherapie sowie eine Erstmanifestation der Erkrankung nach dem 16. Lebensjahr. Hiermit sollten Einflüsse der Erkrankung auf die präpubertäre Entwicklung der Patienten ausgeschlossen werden.

Die Aufteilung der Patienten in zwei Untergruppen erfolgte anhand der patienteneigenen Blutzuckertagebücher. Es wurde die Anzahl der monatlichen Hypoglykämien (entsprechend Blutzuckerwerten < 50 mg/dl) erfasst. Jeder Patient hatte pro Tag mindestens vier Blutzuckerwerte dokumentiert. Anamnestisch bestand bei keinem der Patienten eine ausgeprägte Wahrnehmungsstörung für Hypoglykämien. Hypoglykämische Komata waren bei keinem der Patienten innerhalb des letzten Jahres vor Durchführung der Untersuchung aufgetreten. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant bezüglich der Parameter Alter, Bildung, Erkrankungsdauer, HbA_{1c}, Anzahl jemals durchgemachter hypoglykämischer Komata und dem Vorliegen diabetischer Spätkomplikationen.

Bezüglich der Anzahl schwerer Hypoglykämien und hypoglykämischer Komata ist anzumerken, dass Ergebnisse einer Untersuchung von Jorgensen et al. im Jahre 2003 zeigen, dass schwere Hypoglykämien häufiger durch enge Bezugspersonen, als durch den Erkrankten selbst registriert werden. Im Rahmen der hier durchgeführten retrospektiven Befragung erscheint diese Tatsache aber vernachlässigbar, da davon auszugehen ist, dass die Patienten von ihren Bezugspersonen im Anschluss an eine solche Episode davon unterrichtet werden.

Weiterhin bestanden zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer leichten diabetischen Folgeerkrankung. Teilnehmer mit schweren Komorbiditäten, welche die Kognition und damit die Untersuchungsergebnisse - möglicherweise auch durch eine entsprechende Medikation - hätten beeinträchtigen können (wie beispielsweise Epilepsie, Z.n. Hirninfarkt oder eine schwere diabetische Retino- oder Neuropathie) waren a priori von der Teilnahme ausgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten lagen lediglich Erkrankungen vor, von denen keine wesentlichen Einflüsse auf die Ergebnisse sowohl der neuropsychologischen, als auch der laborchemischen und der MR-

Untersuchungen zu erwarten waren. Die häufigste Komorbidität der Patienten war - nicht überraschend für ein Kollektiv von Typ 1 Diabetikern - ein arterieller Hypertonus. Die Tatsache, dass beispielsweise in der MR-Tomographie keine Hinweise auf ausgeprägte mikroangiopathische Veränderungen - wie sie als Folge eines langjährigen, schlecht eingestellten Hypertonus auftreten - beobachtet wurden, spricht dagegen, dass diese Erkrankung wesentliche verzerrende Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten hätte haben können, zumal sich die Häufigkeit dieser Erkrankungen zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterschied.

Insgesamt jedoch ist die beschriebene Vorgehensweise zur Gruppeneinteilung durchaus diskutabel:

Es ist beispielsweise davon auszugehen, dass die von den Patienten selbst vorgenommenen Messungen aufgrund verschiedener Einflussfaktoren (Hygiene, Technik der Blutentnahme) fehlerhaft sind. In der Literatur sind Fehlerraten von bis zu 20% angegeben (Schmeisl 1997) angegeben. Die vom Gerät angezeigten und von den Patienten dokumentierten Werte entsprechen also nicht unbedingt dem wahren Blutzuckerwert.

In der Nacht auftretende und daher vom Patienten unbemerkte Hypoglykämien werden nicht miterfasst und gehen daher nicht in die Auswertung ein. Allerdings ist davon auszugehen, dass gerade Patienten mit einer erhöhten Anzahl von moderaten Hypoglykämien am Tag auch in der Nacht eher zu Unterzuckerungen neigen (DCCT 1997).

Insgesamt erscheint das reine Zählen von hypoglykämischen Episoden als schwacher Ersatz für die Erfassung des individuellen Schweregrades der Hypoglykämien. Trotz durchgehend angewandter Definitionen der jeweiligen „Schwere“ der Episoden, kann deren Effekt auf das einzelne Individuum natürlich hierdurch nicht nachvollzogen werden. Es erscheint wahrscheinlich, dass diese individuellen Effekte z.B. von der Ausprägung und der Dauer der Hypoglykämie ebenso wie von personenspezifischen Faktoren abhängig sind.

Einen biologischen, und daher vermeintlich effektiveren Marker zur Erfassung von Ausmaß und Ausdehnung jeglicher durch Hypoglykämie verursachten zerebralen Schädigung gibt es bisher aber nicht (Austin et al. 1999, Deary 1997). Alle Studien zu diesem Thema haben mit diesem Problem zu kämpfen. Auch eine andere Methode zur Erfassung der Hypoglykämien, wie in dieser Untersuchung mittels CGMS-System versucht, beseitigt diese Problematik nicht (vgl. hierzu Kap. 5.1.2 und 5.2.1).

Schließlich besteht das Problem einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die Patienten innerhalb eines Anamnesegesprächs nach

dieser Komplikation befragt. Hierbei ergaben die Antworten der Patienten keine Hinweise auf das Vorliegen einer relevanten Hypoglykämiewahrnehmungsstörung. Diese Angaben sind fraglos nicht ohne Skepsis zu betrachten und auch die Ergebnisse der kontinuierlichen Blutzuckermessung - bei welcher sich deutlich mehr leichte Hypoglykämien zeigten, als in den Daten der Selbstmessung der Patienten - könnten als Hinweise auf das Vorliegen einer Störung der Hypoglykämiewahrnehmung interpretiert werden. Die Anwendung eines standardisierten Instrumentes zur Erfassung dieser Komplikation hätte in dieser Frage eventuell etwas Klarheit schaffen können, wobei gesagt werden muss, dass auch Fragebögen zu dieser Problematik nicht vollkommen reliabel und valide sind (Geddes et al. 2007). Im Übrigen verwendet eines der in der internationalen Literatur gängigen Instrumente eine ähnliche Ausgangsfrage zur Erfassung einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung wie die vorliegende Untersuchung (Gold et al. 1994). Bei dieser Methode werden die Patienten gefragt „Do you know when your Hypoglycemia is commencing?“. Im Unterschied zu unserer Untersuchung werden die Antworten der Patienten dann jedoch mittels einer sieben Punkte umfassenden Likert-Skala erfasst.

Andere Indizien für das Vorliegen einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung sind beispielsweise ein niedriger HbA1c-Wert oder die Tatsache, dass die Ergebnisse der kontinuierlichen Blutzuckermessung eine höhere Zahl an Hypoglykämien ergab, als die Selbstmessung der Patienten. Hierbei ist anzumerken, dass nicht auszuschließen ist, dass viele Typ-1-Diabetiker bewusst oder unbewusst leichte Hypoglykämien in Kauf nehmen oder für nicht relevant erachten, weil sie sich hierdurch in größerer Sicherheit vor den Folgeschäden ihrer Erkrankung wähnen. Dies würde die niedrigen HbA1c-Werte ebenso wie die höhere Zahl an Unterzuckerungen in der kontinuierlichen Blutzuckermessung erklären.

Schließlich muss auch darauf hingewiesen werden, dass eine Fehlklassifikation der Patienten bezüglich der Gruppeneinteilung innerhalb unserer Untersuchung auch bei genauer Kenntnis über individuelle Störungen der Hypoglykämiewahrnehmung nicht sicher hätte vermieden werden können.

Im Zentrum dieses Problems steht die korrekte und valide Erfassung des Blutzuckerspiegels der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchungsdurchführung technisch nicht besser durchführbar war, als dies geschehen ist. Wie aber oben schon beschrieben, haben alle Studien zu diesem Thema mit diesen Problemen zu kämpfen. Erst in den letzten Jahren wurden Methoden zur längerfristigen und objektivierbaren Erfassung der Blutzuckersituation geschaffen. Es ist also zu hoffen, dass diese Problematik bei zukünftigen Studien weniger relevant sein wird.

Nichtsdestotrotz bleiben die besprochenen Punkte aber die wesentlichen einschränkenden Faktoren bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchung.

Der Einfluss einer akuten Hypoglykämie auf die Testergebnisse wurde in unserer Studie durch Blutzuckerselbstkontrollen der Patienten während der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Auswahl der gesunden Kontrollpersonen erfolgte nach den Kriterien einer möglichst großen Übereinstimmung mit den Patientengruppen bezüglich Alter und Schulbildung. Dies scheint ausreichend gut gelungen.

5.1.2 Kontinuierliche Blutzuckermessung

Zur kontinuierlichen Erfassung der Blutzuckereinstellung bei Diabetikern wurde das CGMS-System verwendet. Dieses System, welches von der Firma MiniMed entwickelt wurde, ist ein tragbares und minimal invasives Messsystem zur Erfassung kontinuierlicher Blutzuckerdaten. Das System nutzt einen Glukoseoxidasensoren zur fünfminütigen Messung der interstitiellen Glukosekonzentration im subkutanen Fettgewebe, welche gegen vom Patienten selbst gemessene Blutzuckerwerte kalibriert wird (Mastrototaro 1999 und 2000, Gross et al. 2000).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass mit diesem CGMS-System eine zwei- bis dreifach höhere Anzahl an Hypoglykämien im Vergleich zur herkömmlich Selbstmessung der Diabetiker ("SMBG") aufgedeckt werden können (Boland et al. 2001, Zick et al. 2007).

Wie McGowan et al. jedoch 2002 berichteten, zeigt das CGMS-System besonders bei Patienten mit sehr gut eingestelltem Diabetes mellitus - gemessen an einem niedrigen HbA1c - deutliche Schwächen bezüglich der Messgenauigkeit vor allem während der Nachtstunden und interessanterweise vor allem im hypoglykämischen Messbereich. Aufgrund dieser Einschränkungen (auch die Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten bei einem durchschnittlichen HbA1c-Wert von $6,96 \pm 0,82$ eine prinzipiell sehr gute Blutzuckereinstellung) wurde die Gruppeneinteilung für diese Studie wie in den vorangegangenen Untersuchungen mittels der Selbstmessungen der Diabetiker durchgeführt.

5.1.3 Neuropsychologie

Die Auswahl der neuropsychologischen Tests für diese Studie erfolgte mit Betonung der kognitiven Bereiche Erinnern und Wiedererkennen getrennt für Kurz- und Langzeitgedächtnis.

In tierexperimentellen und neuropathologischen Untersuchungen hat sich der Hippocampus als besonders anfällig für Schäden nach iatrogenen Hypoglykämie erwiesen (Auer 1986, Auer

& Siesjö 1989). Dieser Anteil des limbischen Systems ist ein in beiden Temporallappen gelegener Teil des Cortex cerebri und besitzt eine zentrale Rolle in den oben beschriebenen Funktionen des Gedächtnisses.

Um einen wesentlichen Nachteil anderer zu diesem Thema publizierter Studien zu vermeiden und einen möglichst umfassenden Einblick in die kognitiven Funktionen der Patienten zu erhalten, wurden auch Tests zur Prüfung von Aufmerksamkeit, Psychomotorik und depressiver Symptomatik in die Studie aufgenommen.

5.1.4 MR-Untersuchungen

Die MR-Tomographie wurde durchgeführt um Läsionen, wie sie nach schweren Hypoglykämien beschrieben sind (Perros et al. 1997), nachzuweisen bzw. auszuschließen. Die koronare SPGR-Sequenz stellt als T1-gewichtete Sequenz die anatomischen Strukturen besonders gut dar, und wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Voxel für die Spektroskopie gut positionieren zu können.

Für die MR-Spektroskopie wurde in Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien (Perros et al. 1997, Ellringmann 1999) eine PRESS-Sequenz mit einer Voxelgröße von 8cm^3 gewählt. Das wesentliche Problem bei dieser Untersuchung bestand in der korrekten Positionierung des Voxels vor allem bei Untersuchung der Hippocampi. Der Einschluss von anderen, benachbarten Strukturen wie z.B. der Sella turcica oder des Tentorium cerebelli führte zu teilweise deutlich ausgeprägten Artefakten. Hierin liegt die Ursache für die teilweise geringere Anzahl Spektren in den Ergebnissen der MR-Spektroskopie als nach der Zahl an Probanden zu erwarten gewesen wäre.

Die MR-Spektroskopie ist jedoch trotz dieser Einschränkungen ein geeignetes Instrument zur Detektion makroskopisch noch nicht nachweisbarer Auffälligkeiten in den untersuchten Regionen. Sie findet inzwischen Einsatz in praktisch allen Bereichen der Neuroradiologie, so z.B. im Rahmen der Diagnostik von Hirntumoren (Oshiro et al. 2007), Epilepsie (Riederer et al. 2007), bipolaren Erkrankungen (Olvera et al. 2007) und M. Alzheimer (Rami et al. 2007).

5.1.5 Laboruntersuchungen

Wie bereits in Kap. 3.4 beschrieben, erfolgte die Bestimmung der β -Amyloidstoffwechselprodukte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. J. Wiltfang aus der Abteilung Molekulare Neurobiologie der Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Universität Er-

langen/Nürnberg). Die verwendete Methode wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Wiltfang entwickelt und publiziert (Lewczuk et al. 2004, Maler et al. 2007).

Bis zu diesem Zeitpunkt war die am besten validierte und standardisierte Methode zur Erfassung von β -Amyloidstoffwechselprodukten ein ELISA, welcher jedoch auf die Erfassung von A β 1-40 und A β 1-42 beschränkt war (Vanderstichele et al. 2000). Mittels des neuen, auf einem Bicine/bis-Tris/Tris/sulfat SDS-PAGE Immunoblot basierenden Verfahren konnten erstmals fünf verschiedene β -Amyloidpeptide im Plasma nachgewiesen werden. In einer Erweiterung der Methode konnten 2007 sogar 30 verschiedene Peptide teilweise erstmalig charakterisiert werden (Maler et al. 2007).

Ein Nachteil der Bestimmung der β -Amyloidstoffwechselprodukte im Plasma sind die bis zu 100-fach geringeren Konzentrationen im Vergleich zum Liquor. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass peripheres β -Amyloid neben dem ZNS auch anderen Quellen entstammen kann, z.B. dem Skelettmuskel (Kuo et al. 2000) oder Thrombozyten (Di Luca et al. 1998).

Bezüglich der von der Arbeitsgruppe um Wiltfang entwickelten und in dieser Studie verwendeten Methode ist außerdem noch einschränkend auf die kleine zur Validierung genutzte Patientenzahl zu verweisen (8 DAT Patienten und 9 gesunde Kontrollen bei Lewczuk et al. 2004).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Kontinuierliche Blutzuckermessung

Im Rahmen der kontinuierlichen Blutzuckeraufzeichnung zeigte sich, dass die durch SMBG ermittelten Blutzuckerwerte offensichtlich bis zu dreimal weniger hypoglykämische Episoden abbilden, als dies mittels CGMS der Fall ist. Dies könnte ein Hinweis auf eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sein. Einschränkend ist hier jedoch immer wieder auf die relativ kurze Messdauer des CGMS-Systems von 48 Stunden in unserer Studie zu verweisen. Auch nur leichte Veränderungen des „normalen“ Verhaltens der Patienten (z.B. vermehrte körperliche Aktivität) könnten hier für die erhöhte Zahl an Hypoglykämien verantwortlich sein, welche dann nicht repräsentativ für den Normalzustand wäre.

Schließlich zeigte sich in der nach Gruppen (welche wie oben beschrieben nach den SMBG Daten der Patienten gebildet worden waren) getrennten Analyse der CGMS-Daten überraschenderweise ein höherer Median der Anzahl an Hypoglykämien bei Gruppe 2, d.h. bei der Patientengruppe, die nach SMBG als weniger von Hypoglykämien betroffen klassifiziert worden war. Auch in diesem Fall könnte das oben beschriebene Problem der kurzen Messdauer des CGMS-Systems mit der entsprechenden Anfälligkeit für kurzfristige Verhaltensänderungen der Patienten die Erklärung für diese paradox erscheinenden Ergebnisse darstellen.

In einer Einzelbetrachtung der CGMS-Ergebnisse aller Patienten fiel außerdem auf, dass eine Vielzahl der beobachteten hypoglykämischen Episoden in der Nacht auftrat. Dies würde die Tatsache erklären, dass die Messung mit dem CGMS-System eine deutlich höhere Anzahl hypoglykämischer Episoden bei beiden Gruppen hervorbrachte, da die Mehrzahl der Patient nicht regelmäßig in der Nacht den Blutzucker kontrolliert. Dieses Ergebnis steht auch in Übereinstimmung mit den meisten publizierten Untersuchungen zum CGMS-System (Zick et al. 2007, Boland et al. 2001). In diesem Zusammenhang muss jedoch erneut einschränkend die Untersuchung von McGowan et al. aus dem Jahre 2002 erwähnt werden. Hier hatten die Untersucher zeigen können, dass es besonders bei Patienten mit gut eingestelltem Diabetes und entsprechend geringen Schwankungen in den per SMBG ermittelten und zur Kalibrierung in das CGMS-System eingegebenen Blutzuckerwerte zu einer Vielzahl falsch niedriger Messungen vor allem während der Nachtstunden kam. Ähnliche Befunde wurden von verschiedenen anderen Arbeitsgruppen berichtet (Schierloch et al. 2001).

Auch hier läge also ein möglicher Grund für die fehlende Übereinstimmung zwischen den CMGS-Daten über 48 Stunden und den Selbstmessungen der Patienten über einen Monat. Die

häufigeren Hypoglykämien in der CGMS-Messung wären also Folge einer möglicherweise fehlerhaften Kalibrierung.

5.2.2 Neuropsychologie

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich in den neuropsychologischen Untersuchungen kurz gefasst folgende Ergebnisse:

- Signifikante Unterschiede im Bereich des episodischen Gedächtnisses zwischen den beiden Patientengruppen im Test „Gegenstände erinnern“ und im 4. (Lern-) Durchgang der Lurija-Wörterliste sowie zwischen der Patienten und einer alters- und bildungsgematchten Kontrollgruppe für die Recallaufgabe der Lurija-Wörterliste. Das Ergebnis des 4. Durchgangs der Lurija-Wörterliste zeigt eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der monatlichen Hypoglykämien.
- Signifikant schlechtere Ergebnisse der Patientengruppe mit vielen Hypoglykämien pro Monat im Vergleich zur Patientengruppe mit wenigen Hypoglykämien pro Monat in verschiedenen Untertests des PSE-Syndrom-Tests als Hinweis auf eine Störung im Bereich der Aufmerksamkeit.

Der erste Befund bestätigt Ergebnisse aus zwei Studien der eigenen Arbeitsgruppe zu dem gleichen Thema. Auch dort hatten sich Defizite für verschiedene Aspekte des episodischen Gedächtnisses bei Diabetikern mit häufigen Hypoglykämien (im Vergleich zu Diabetikern mit wenigen Hypoglykämien sowie gesunden Kontrollprobanden) gezeigt (Ellringmann 1999, Hermanek 2005). In beiden Untersuchungen ließen sich diese Defizite vor allem durch auffällige Testergebnisse im WBGT belegen. Dieser Test war in der jetzigen Untersuchung sowohl im Vergleich beider Patientengruppen als auch im Vergleich der Patientengruppen insgesamt mit dem gesunden Normkollektiv ohne signifikanten Unterschied geblieben.

Dieses Ergebnis könnte auf eine Verfälschung durch einen Wiederholungseffekt zurückzuführen sein, da 19 von 28 Patienten dieser Untersuchung bereits mindestens einmal zuvor mit dem WBGT untersucht worden waren. Dieser Verdacht wird teilweise erhärtet durch den direkten Vergleich der Testergebnisse der 19 Patienten aus den verschiedenen Untersuchungsphasen. Hier zeigen sich für alle durchgeführten Tests mit Ausnahme der Tests GE und KP teilweise signifikant schlechtere Ergebnisse in der ersten Untersuchung von Hermanek aus dem Jahre 2000 (vgl. Kap. 4.2.11). Interessanterweise zeigen sich jedoch - wie oben beschrieben - in GE und in der Lurija-Wörterliste auch in unserer Untersuchung weiterhin signifikant schlechtere Ergebnisse in der Gruppe mit häufigeren Hypoglykämien. Dies ist überraschend, da gerade GE und die Lurija-Wörterliste zwar einen ähnlichen Gedächtnisbereich abprüfen

wie der WBGT, aber im Vergleich zu diesem die gröberen und weniger differenzierenden Testverfahren darstellen. Zu erwarten wäre also, dass gerade in diesen weniger differenzierenden Tests der beobachtete Effekt zuerst verloren geht.

Da außerdem beim WBGT eine ausreichende Re-Testreliabilität vorliegt und zwischen den einzelnen Untersuchungen Zeiträume von durchschnittlich 3 Jahren lagen, ist also letztlich eine Verfälschung durch einen Wiederholungseffekt eine eher unwahrscheinliche Ursache für dieses Ergebnis.

In der Arbeit von Hermanek 2005 war darüber hinaus im Rahmen der statistischen Analyse aufgefallen, dass die Patienten, bei denen u.a. im Rahmen des WBGT Defizite im Bereich des episodischen Gedächtnisses nachgewiesen werden konnten, signifikant kürzer mit einer intensivierten Insulintherapie (ICT) behandelt worden waren. Bei länger auf diese Therapieform eingestellten Patienten ließen sich die kognitiven Defizite nicht in demselben Ausmaß nachweisen. Ein weiterer Erklärungsansatz für die jetzt unauffälligen Ergebnisse des WBGT könnte also lauten, dass die kognitiven Defizite der Diabetiker mit häufigen Hypoglykämien vor allem zu Beginn einer ICT bestehen und im Verlauf der Therapie über einen bisher nicht bekannten Mechanismus wieder reversibel sind.

Eine weitere Möglichkeit wäre die Annahme, dass es sich bei den auffälligen Ergebnissen in den Voruntersuchungen um zufällige Ergebnisse gehandelt hat. Dies ist allerdings sehr unwahrscheinlich, da ähnliche Ergebnisse in zwei Vorstudien (Ellringmann 1999, Hermanek 2005) nachweisbar waren, wobei es in diesen Untersuchungen bezüglich des Patientenkollektivs keine Überschneidungen gab.

Schließlich ist auch ein Problem in der statistischen Analyse als Ursache dieser Problematik nicht auszuschließen. Zumindest in der Untersuchung von Hermanek war das Patientenkollektiv mit insgesamt 50 Patienten deutlich größer als in der vorliegenden Untersuchung. Theoretisch wäre es also möglich, dass durch die geringere Fallzahl in der vorliegenden Untersuchung ein Fehler zweiter Art aufgetreten ist und ein tatsächlich vorhandener Effekt statistisch nicht nachgewiesen werden konnte.

Letztlich deuten die neuropsychologischen Daten dieser Untersuchung trotz aller Einschränkungen aber erneut in die Richtung einer erhöhten Vulnerabilität des Hippocampus als wesentlicher Struktur für die Verarbeitung episodischer Gedächtnisinhalte gegenüber moderaten Hypoglykämien.

Wie oben beschrieben hat sich der Hippocampus als besonders anfällig für Schäden nach iatrogenen Hypoglykämie erwiesen (Auer 1986, Auer & Siesjö 1989). In PET-Studien konnte

der besondere Anteil dieses Systems an Neuerwerb, vorübergehender Speicherung und Konsolidierung (Überführung in ein langzeitiges Gedächtnis) von expliziten Gedächtnisinhalten gezeigt werden (Squire et al. 1992, Markowitsch 2001). Der Hippocampus selbst ist jedoch nicht der Speicherort der Gedächtnisinhalte. Vielfältige auf- und absteigende Verbindungen der Hippocampusformation mit neokortikalen Arealen sprechen für eine Speicherung deklarativer Gedächtnisinhalte in diesen Bereichen (Kapur et al. 1994, Squire et al. 1992). Der Hippocampus kann also stark vereinfacht als Filter gesehen werden, der von eingehenden Informationen für das episodische Gedächtnis passiert werden muss, damit diese in das Langzeitgedächtnis überführt werden können (Markowitsch 2001).

Aus diesen Gründen erscheint ein Zusammenhang zwischen rezidivierenden Hypoglykämien und kognitiven Defiziten wahrscheinlich. Die Vielzahl der zu diesem Thema durchgeführten Studien zeigte jedoch gemischte Resultate. Während eine große Zahl von Querschnittsstudien, nicht zuletzt aus der eigenen Arbeitsgruppe, diesen Zusammenhang in jeweils unterschiedlicher Ausprägung bestätigen konnte (u.a. Wredling et al. 1990, Langan et al. 1991, Deary et al. 1993, Ellringmann 1999, Hermanek 2005, Brands et al. 2005), fand sich in zwei großen Longitudinalstudien, dem Diabetes Control and Complications Trial (DCCT 1996) sowie der Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS, Reichard et al. 1994) kein solcher Zusammenhang. Dieses Ergebnis konnte auch in einer Reanalyse der DCCT-Daten durch Austin und Deary 1999 bestätigt werden.

Allerdings bestehen bei diesen Studien Unterschiede in Herangehensweise und Auswertung im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit: Zum einen wurden unter der Bezeichnung Hypoglykämie nur schwere Hypoglykämien mit Bewußtseinsverlust verstanden, moderate Unterzuckerungen ohne schwerwiegende Komplikationen wurden nicht in die Analyse einbezogen. Außerdem – und hierin besteht der wesentliche Unterschied – wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests zu sog. kognitiven Domänen (u.a. räumliche Wahrnehmung, Gedächtnis, Problemlösung) zusammengefasst. Ein Vergleich der einzelnen Untertests erfolgte nicht. Es überrascht nicht, dass in diesem Fall subtile Veränderungen, wie eine selektive Störung im Bereich des episodischen Gedächtnisses, verschleiert werden.

Das zweite auffällige Ergebnis des neuropsychologischen Teils dieser Untersuchung war das schlechtere Abschneiden der Patientengruppe mit häufigen Hypoglykämien bei insgesamt drei Aufmerksamkeitstests. Im Gegensatz zu den Auffälligkeiten im Bereich des episodischen Gedächtnis ließ sich hier kein Zusammenhang zur Anzahl der monatlichen Hypoglykämien

feststellen. Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang der Testergebnisse mit der Erkrankungsdauer.

Diese Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit einer von Brands et al. 2005 durchgeführten Metaanalyse von 33 Studien zu kognitiven Defiziten bei Typ-1-Diabetikern. Bei dieser Untersuchung, in welcher die verschiedenen Tests ebenfalls zu "kognitiven Domänen" zusammengefasst wurden, zeigten sich kognitive Auffälligkeiten bei Typ-1-Diabetikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in den Domänen „Psychomotorische Aktivität“ (hierzu zählten Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und die motorische Geschwindigkeit) sowie „Kognitive Flexibilität“. Lern- und Gedächtnisfunktionen zeigten in dieser Studie keine Auffälligkeiten. In einem weiteren Schritt wurden in dieser Metaanalyse nur die Daten von Studien betrachtet, die speziell Patienten mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien untersucht hatten. Hier konnte allerdings kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr gefunden werden, weder für die Domäne „Lernen- und Gedächtnis“ noch für die Domänen „Psychomotorische Aktivität“ und „Kognitive Flexibilität“ (Brands et al. 2005, 2006).

Es scheint sich also bei diesen auch in unserer Untersuchung nachvollziehbaren Veränderungen im Bereich der Aufmerksamkeit um Folgen des Diabetes zu handeln, welche - im Gegensatz zu den Störungen des episodischen Gedächtnis - nicht auf eine vermehrte Anzahl moderater Hypoglykämien zurückzuführen sind.

5.2.3 MR-Untersuchungen

In der Auswertung der MR-Tomographie ergaben sich hinsichtlich Veränderungen und Ausprägung von SAE, Hippocampussklerose und kortikaler- bzw. subkortikaler Atrophie keine klinisch relevanten Auffälligkeiten. Perros et al. konnten dagegen 1997 im Vergleich von Diabetikern mit und ohne schwere Hypoglykämien ein signifikant häufigeres Vorkommen von kortikaler Atrophie bei der Gruppe mit schweren Hypoglykämien nachweisen. Allerdings hatten diese Patienten fünf oder mehr schwere, mit Bewusstseinsverlust einhergehende Unterzuckerungen erlitten. In unserer Untersuchung ging es vor allem darum, die Auswirkungen moderater Hypoglykämien zu untersuchen. Auch war die Frequenz schwerer Hypoglykämien in unserem Kollektiv geringer.

Auch SAE fand sich in unserer Untersuchung nicht in klinisch relevantem Ausmaß. Der Grund hierfür könnte die relativ gute Einstellung des Diabetes bei den untersuchten Patienten sein.

In den MRS-Untersuchungen zeigte sich in den univariaten Varianzanalysen lediglich ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich der MyoInositol (MI) Konzentration im Bereich des rechten Hippocampus. Im post-hoc-Paarvergleich nach Bonferroni fand sich ein signifi-

kanter Gruppenunterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3, d.h. der Patientengruppe mit wenigen Hypoglykämien und der gesunden Kontrollgruppe.

Hiermit konnte das Ergebnis aus eigenen Voruntersuchungen (Ellringmann 1999) nur teilweise bestätigt werden. Der dort festgestellte erniedrigte NAA-Peak bei Patienten mit häufigen moderaten Hypoglykämien fand sich in dieser Untersuchung nicht.

Eine Vielzahl anderer Studien hatte ein ähnliches Metabolitenprofil aus erhöhtem MI-Peak und erniedrigtem NAA-Peak bei DAT- und teilweise auch bei MCI-Patienten nachweisen können (Kantarci et al. 2000, Ackl et al. 2005, Rami et al. 2007). Rami et al. konnten zusätzlich einen Zusammenhang zwischen den veränderten Metabolitkonzentrationen und den Ergebnissen eines Wort-Lern-Tests ähnlich der Lurija-Wörterliste herstellen. Erklärt wurden diese Befunde durch Neuronenverluste im Bereich des Hippocampus (NAA-Peak ↓) und anschließende gliomatöse Veränderungen (MI-Peak ↑).

Die Patienten dieser Untersuchung zeigten zwar Hinweise auf Störungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses, der NAA-Peak befand sich jedoch bei beiden Patientengruppen oberhalb dessen der Kontrollgruppe. Ein die neuropsychologischen Defizite auslösender Neuronenverlust ließ sich also mit dieser Methode nicht nachweisen.

Auch das vorliegende Ergebnis eines erhöhten MI-Peaks im Bereich des rechten Hippocampus ist aus statistischer Sicht nicht ohne Skepsis zu betrachten. Zwar ist der entsprechende p-Wert im Rahmen der post-hoc Analyse nach Bonferroni bereits α -korrigiert, aber es ist zu beachten, dass dieses Ergebnis das einzige statistisch signifikante Ergebnis bei der Analyse der MRS-Daten darstellte, so dass ein im Rahmen des α -Fehlers von 5% zufällig entstandenes Ergebnis nicht auszuschließen ist.

Als Erklärung für die Diskrepanz der vorliegenden Ergebnisse im Vergleich zur Literatur ist die Möglichkeit zu diskutieren, dass die bei unseren Patienten gefundenen Störungen im neuropsychologischen Befund so diskret sind, dass sich mit den herkömmlichen Methoden noch kein morphologisches Korrelat nachweisen lässt.

Eine alternative Erklärung wäre, dass vor allem der fehlende Nachweis eines erniedrigten NAA-Peaks auf der Schwierigkeit basiert, im Bereich des anteromedialen Temporallappens, wo die pathologischen Veränderungen zuerst auftreten, ausreichend gute und nicht durch inhomogene Magnetfelder verzerrte Spektren zu erhalten. Hier wären es also aufgrund einer Messproblematik in Wirklichkeit vorhandene Ergebnisse verloren gegangen. Diese Fehlerquelle ist, wie bereits im Kapitel über die MRS-Methode beschrieben, gerade bei Messungen im Bereich des Hippocampus nur sehr schwer auszuschalten.

5.2.4 Laboruntersuchungen

β -Amyloid Plaques bestehen hauptsächlich aus Peptiden, die durch enzymatischen Abbau des β -Amyloid-Precursor-Proteins (β -APP) entstehen (Kang et al 1987). Dieses Transmembranprotein wird beim Menschen auf Chromosom 21 kodiert.

β -APP wird durch α -, β -, und γ -Sekretasen sequentiell enzymatisch gespalten, so dass letztlich verschieden lange Unterformen von β -Amyloid Peptiden entstehen. Diese Peptide beginnen aminoterminal mit Aspartat (Position 1) und enden carboxyterminal mit verschiedenen hydrophoben Aminosäuren an den Positionen 37-42. Hierdurch entsteht das sog. „ β -Amyloid-Peptid-Quintett“ ($A\beta$ 1-37/38/39/40/42), das regelhaft in menschlichem Liquor und Plasma nachgewiesen werden kann (Wiltfang et al. 1997, 2001, 2002, 2005, Lewczuk et al. 2004, Maler et al. 2007). Letztlich stellen diese Peptide in unterschiedlicher Zusammensetzung den Hauptbaustein der Amyloidplaques dar, welche bei einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere jedoch bei der Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) nachgewiesen wurden. Eine direkte Neurotoxizität der Peptide konnte ebenfalls gezeigt werden (Assis-Nascimento et al. 2007). $A\beta$ 1-40 sowie $A\beta$ 1-42 stellen die am Häufigsten vorkommenden Isoformen dar, wobei es sich bei $A\beta$ 1-42 um eine besonders amyloidogene Unterform handelt (Kulstadt et al. 2006). In unserer Untersuchung fanden sich durchweg erhöhte β -Amyloidstoffwechselprodukte bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. In einem Fall war dieses Ergebnis statistisch signifikant, in einem Großteil der anderen Fälle zeigte sich ein deutlicher Trend. Für dieses Ergebnis sind verschiedene Erklärungsansätze denkbar:

Zum einen konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass aus dem ZNS stammendes β -Amyloid die Blut-Hirn-Schranke überwand und im Plasma nachweisbar war (Shiiki et al. 2004, Shibata et al. 2000). Es erscheint daher möglich, dass die erhöhten β -Amyloidspiegel in unserer Arbeit zumindest teilweise aus erhöhtem Transport aus dem ZNS resultieren.

Weiterhin ist es möglich, dass diese erhöhten β -Amyloidspiegel Folge eines gestörten β -Amyloidabbaus sind. In mehreren in-vitro Studien konnte gezeigt werden, dass das sogenannte Insulin-degradierende-Enzym (IDE) β -Amyloid degradierte und somit eine bedeutende Clearancefunktion für diesen Grundbaustein der Alzheimer Plaques besitzt (Bertram et al. 2000, Boyt et al. 2000, McDermott and Gibson 1997, Qui et al. 1998, Vekrellis et al. 2000). Bei IDE handelt es sich um eine Metalloprotease, die in vielen Gewebeformen vorkommt, aber in besonders hohen Konzentrationen im Gehirn vertreten ist (Kuo et al. 1991). Zusätzlich zu β -Amyloid degradiert IDE eine Vielzahl von Peptiden wie beispielsweise Insulin und ANP

(Atriales Natriuretisches Peptid). Während sich die IDE-Substrate deutlich in ihren Sequenzen unterscheiden, hat eine Vielzahl die Fähigkeit, amyloide Fibrillen zu bilden. Dies spricht für eine Spezifität des IDE für amyloidogene Peptide (Duckworth et al. 1998, Selkoe 2001). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass IDE die neurotoxischen Effekte von sowohl A β 1-40 als auch A β 1-42 eliminieren und die Ablagerung von β -Amyloid in einem amyloidogenen Plaque verhindern konnte (Mukherjee et al. 2000). Interessanterweise liegt das für IDE kodierende Gen in einer Region von Chromosom 10, in der ein mit der sporadischen Form des M. Alzheimer assoziierter Locus identifiziert werden konnte (Bertram et al. 2000).

Wie oben erwähnt, stellt Insulin selbst ein Substrat des IDE dar. Zusätzlich konnten Perez et al. 2000 nachweisen, dass die Affinität des IDE zu Insulin deutlich höher ist, als zu anderen Substraten. Auf diese Weise können rezidivierende Hyperinsulinämien kompetitiv die Degradierung und so die Clearance von β -Amyloid beeinflussen. Nach bisherigen Erkenntnissen führt dies zu einem verzögerten Abbau von β -Amyloid (Qui et al. 1998, Vekrellis et al. 2000) und über dessen extrazelluläre Anhäufung zu einer vermehrten Bildung von Alzheimer-Plaques (Perez et al. 2000).

Die dritte Erklärung für die erhöhten β -Amyloidmetaboliten in unserer Untersuchung ist eine mögliche β -Amyloid Freisetzung aus anderen peripheren Quellen. Hier sind insbesondere die Thrombozyten zu nennen. Diese besitzen einen funktionellen Insulinrezeptor und Insulin ist als potenter Thrombozytenaktivator bekannt. Da wiederum nach Thrombozytenaktivierung ein erhöhter β -Amyloidausstoß aus dem Zytosol beobachtet wurde (Li et al. 1998, Matsubara et al. 2002), ist es nicht auszuschließen, dass erhöhte β -Amyloidspiegel bei Diabetikern mit rezidivierenden Hyperinsulinämien zumindest zum Teil Folge einer verstärkten Thrombozytenaktivierung durch Insulin sind. In den beiden o.g. Studien wurde die Thrombozytenaktivierung jedoch nicht durch Insulin erreicht. Auch ist die Fähigkeit von Insulin, eine β -Amyloid Freisetzung aus isolierten Thrombozyten zu stimulieren, noch nicht speziell untersucht worden.

Es ist also aus der gegenwärtigen Studienlage nicht möglich, eine eindeutige Erklärung für die erhöhten β -Amyloidspiegel in der Patientengruppe unserer Studie zu finden.

Allerdings lassen die bekannten Interaktionen zwischen Insulin, β -Amyloidstoffwechsel und kognitiven Defiziten im Rahmen eines M. Alzheimer bzw. dessen Vorstufen durchaus annehmen, dass auch bei der Gruppe der Diabetiker ein Zusammenhang zwischen diesen Faktoren bestehen könnte.

5.3 Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Insulin, β -Amyloid und M. Alzheimer

Ein erster entwicklungsgeschichtlich weit zurückliegender Zusammenhang zwischen Insulin und dem zentralen Nervensystem findet sich in der Tatsache, dass die insulinproduzierenden pankreatischen β -Zellen ursprünglich aus insulinproduzierenden „Ur-“Neuronen hervorgegangen sind (Rulifson et al. 2002).

In der jüngeren Vergangenheit sind zunehmend Zusammenhänge zwischen gestörtem Insulinmetabolismus und der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen, vor allem der DAT, untersucht worden. Diese Entwicklung war durchaus überraschend, denn das Gehirn war zuvor in der internationalen Literatur lange als nicht-Insulin-sensitives Organ betrachtet worden. Diese Auffassung war aber erstmalig durch die Entdeckung von Insulinrezeptoren im ZNS in Frage gestellt worden. Die dichteste Verteilung dieser Rezeptoren findet sich im Bereich des Hippocampus, des Hypothalamus sowie der Amygdala (Havrankova et al. 1978, Unger et al. 1991).

Diese Tatsache deckt sich mit der Beobachtung, dass durch Insulin verschiedene Gedächtnisfunktionen beeinflusst werden können. So zeigten Ratten nach intrahippocampaler Insulininjektion bessere Ergebnisse in einer Schmerz-Vermeidungsaufgabe als mit Kochsalz behandelte Kontrolltiere (Babri et al. 2007). Auch beim Menschen zeigten sich nach intravenöser Insulingabe (bei aufrechterhaltener Euglykämie) bessere Ergebnisse in verschiedenen kognitiven Tests (Craft et al. 1999, Kern et al. 2001).

Umgekehrt scheint Lernen auch die Insulinrezeptordichte und –funktion zu beeinflussen. So zeigten sich bei Ratten, die einer räumlichen Lernaufgabe ausgesetzt waren, erhöhte Insulinrezeptor-mRNA-Werte im Gyrus dentatus sowie im CA1-Abschnitt des Hippocampus (Zhao et al. 1999).

Außerdem gibt es Hinweise auf einen möglichen Einfluss von Insulin auf die ZNS-Konzentrationen von Neurotransmittern wie Noradrenalin und Acetylcholin, welche ebenfalls die Kognition beeinflussen können (Kopf et al. 1999, Watson et al. 2006).

Zusammengenommen geben diese Untersuchungen Hinweise darauf, dass Insulin einen Beitrag zur intakten Gedächtnisfunktion bei Gesunden leistet.

Paradoxerweise legen jedoch andere Studien den Schluss nahe, dass chronische bzw. rezidivierende Hyperinsulinämien wie sie z.B. von Typ-1-Diabetikern mit einer intensivierten Insulintherapie regelmäßig selbst induziert werden, einen negativen Einfluss auf kognitive

Funktionen ausüben könnten (u.a. Vanhanen et al. 1999, Luchsinger et al. 2004, Luchsinger et al. 2007).

Eine Erklärung für diese Thesen ließe sich in den Zusammenhängen zwischen Insulin und der Freisetzung bzw. dem Abbau von β -Amyloid sehen. In-vitro Untersuchungen konnten zeigen, dass peripher zugeführtes Insulin die Blut-Hirn-Schranke überwindet und an die regional unterschiedlich verteilten Insulinrezeptoren des ZNS (z.B. im Bereich des Hippocampus) bindet (Baskin et al. 1987, Baura et al. 1993). Im ZNS fördert Insulin die Freisetzung von β -Amyloid (Gasparini et al. 2001): ein erhöhter ZNS-Insulinspiegel - hervorgerufen durch eine periphere Hyperinsulinämie - führt daher zu erhöhten Spiegeln von β -Amyloid in extrazellulären Kompartimenten, wie z.B. dem Liquor. Ebenfalls im Tiermodell konnten Shiiki et al 2004 zeigen, dass dieses „zerebrale“ β -Amyloid die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Plasma nachgewiesen werden konnte.

Weiterhin führen die erhöhten ZNS-Insulinspiegel zu dem bereits im vorangehenden Kapitel beschriebenen kompetitiven Antagonismus zwischen Insulin und β -Amyloid bei ihrem jeweiligen Abbau durch IDE, wobei die höhere Affinität von Insulin zu IDE ebenfalls zu einem erhöhten β -Amyloidspiegel beiträgt. Der Einfluss von Insulin auf den β -Amyloidspiegel konnte in verschiedenen Untersuchungen in den letzten Jahren auch beim Menschen nachgewiesen werden (Watson et al. 2003, Kulstad et al. 2006, Fishel et al. 2005).

In der Untersuchung von Watson et al. konnte 2003 gezeigt werden, dass Insulingabe mit einem besseren Abschneiden in kognitiven Testungen einherging. Gleichzeitig zeigte sich aber auch, dass diese „Verbesserung“ der Testleistung umso geringer ausfiel, je höher der β -Amyloidspiegel nach Insulingabe anstieg. Die Untersucher schrieben diesen Effekt dem bereits oben beschriebenen verminderten Abbau der β -Amyloidstoffwechselprodukte zu. Es zeigten sich somit in diesem Fall die potentiell positiven ebenso wie die negativen Auswirkungen von Insulin auf die Kognition innerhalb einer Untersuchung. Es wurde gefolgert, dass Erhöhungen des β -Amyloidspiegels die für die Kognition notwendigen zellulären Funktionen beeinträchtigen und damit bereits vor der Bildung von β -Amyloidplaques zu einer Einschränkung der Gedächtnisfunktion führen. Dies wäre im Übrigen der Zustand welcher sich in der vorliegenden Untersuchung für die Patienten mit Störungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses abzeichnet.

In einer in-vivo Studie konnten Fishel et al. 2005 zudem zeigen, dass periphere Hyperinsulinämien nicht nur Einfluss auf den β -Amyloidspiegel im Liquor haben, sondern das durch periphere Insulinadministration auch der Plasma β -Amyloidspiegel aktiv beeinflusst werden kann. Ergänzend zu den Auswirkungen auf den β -Amyloidstoffwechsel konnte der

Einfluss von Hyperinsulinämien auf Entzündungsparameter im Liquor und im Plasma von gesunden älteren Probanden nachgewiesen werden. Nach Insulininfusion mit gleichzeitiger Glukosegabe zur Aufrechterhaltung einer Euglykämie fanden sich erhöhte Werte für Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α). Für diese Entzündungsmediatoren konnte wiederum bereits in verschiedenen vorhergehenden Untersuchungen ein großer Einfluss auf den β -Amyloidstoffwechsel nachgewiesen werden. IL-6 und IL-1 β haben in-vitro regulierenden Einfluss auf die Verarbeitung von β -APP, aus welchem letztlich β -Amyloid entsteht und können die Entstehung von β -Amyloid verstärken (Buxbaum et al. 1992, Papassotiropoulos et al. 2001). TNF- α wiederum hatte in einer in-vivo Studie einen hemmenden Effekt auf die β -Amyloid Clearance aus dem ZNS (Carro et al. 2002).

Ein weiterer Faktor mit erheblichem Einfluss auf dieses komplexe System ist das Nebennierenrindenmarkshormon Noradrenalin. Die Untersuchungen von Watson et al. 2006 zeigten einen Anstieg der NoradrenalinKonzentration im Liquor von gesunden Patienten nach peripherer Insulingabe (wiederum unter Erhaltung einer euglykämischen Stoffwechsellage). Bei Diabetikern, bei denen im Gegensatz zu dem hier untersuchten Modell nach Auftreten einer Hyperinsulinämie keine Euglykämie aufrechterhalten werden kann, sondern eine meist moderate Hypoglykämie auftritt, muss jedoch davon ausgegangen werden, dass rezidivierende Hypoglykämien zu einer neuronalen Energieverarmung führen. In diesem Fall ist die Freisetzung von Katecholaminen (u.a. Noradrenalin) und Gegenregulationshormonen vermindert (Powell et al. 1993, Jacobs et al. 1999). Diese reduzierte Noradrenalinaktivität könnte wiederum - in Umkehrung des oben beschriebenen Effektes bei Anhebung des Noradrenalinspiegels - zu einer Hemmung des antientzündlichen Effektes von Noradrenalin und damit zu einer Verstärkung der oben beschriebenen negativen Effekte von verschiedenen Entzündungsmediatoren auf den β -Amyloidspiegel führen.

Zusammengenommen deuten die oben beschriebenen Erkenntnisse, die in Abb. 18 auf Seite 82 schematisch zusammengefasst dargestellt sind, auf einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) hin.

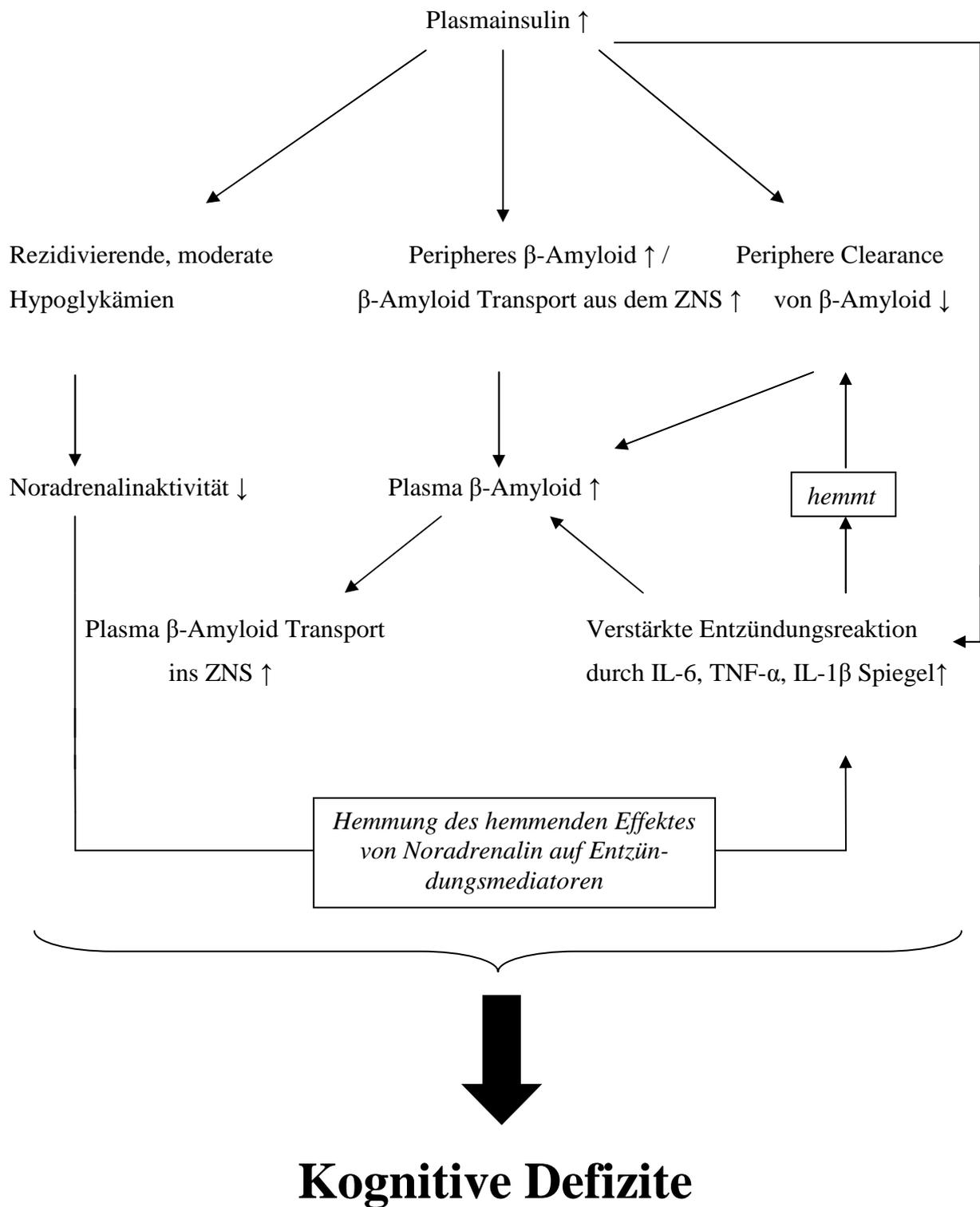


Abb. 18 Schematische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge

Craft et al. konnten 1998 zeigen, dass DAT-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung deutlich erhöhte Plasmainsulinspiegel aufweisen. Gleiche Ergebnisse finden sich in Studien von Meinelly & Hill 1993 und Kalmijn et al. 1995, die ebenfalls erhöhte Plasmainsulinspiegel und einen gestörten Insulin-Metabolismus bei DAT-Patienten zeigen. Interessanterweise fand sich diese Auffälligkeit besonders bei DAT-Patienten ohne das APO E-ε-4-Allel, welches als gut belegter genetischer Risikofaktor für die DAT gilt (Strittmatter et al. 1993). Hieraus wurde von den Autoren gefolgert, dass rezidivierende Hyperinsulinämien einen neuen Risikofaktor für diese Untergruppe von DAT-Patienten darstellen.

Der Zusammenhang zwischen rezidivierenden Hyperinsulinämien und der DAT konnte in einer Vielzahl von epidemiologischen Arbeiten bestätigt werden (u.a. Ott et al. 1999, Curb et al. 1999, Peila et al. 2002). Interessanterweise betrachten all diese Studien das Problem aus der Sicht von DAT-Patienten bzw. von Patienten mit Hyperinsulinämien auf dem Boden einer peripheren Insulinresistenz wie sie als Vorstufe bzw. im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 2 auftritt. Bei dieser Form des Diabetes mellitus kommt es jedoch seltener zu relevanten Hypoglykämien.

Keine Studie untersuchte jedoch bisher den Einfluss von rezidivierend durch die Patienten im Rahmen einer Intensivierten Insulintherapie (ICT) selbstinduzierten Hyperinsulinämien mit konsekutiven, moderaten Hypoglykämien.

Entscheidend hieran ist, dass es bei diesen Patienten nicht alleine zu den oben beschriebenen Einflüssen der Hyperinsulinämien auf den β -Amyloidstoffwechsel kommt, sondern dass ein zusätzlicher schädlicher Effekt von den hierdurch induzierten, moderaten Hypoglykämien ausgeht.

Dieser Einfluss, der bei einer chronischen Erkrankung wie dem Diabetes mellitus über Jahre besteht und letztlich in einer zusätzlichen Störung des β -Amyloidstoffwechsels - induziert durch die neuronale Energieverarmung - mündet, wurde in den genannten Studien durch die Aufrechterhaltung einer Euglykämie während der Untersuchungen umgangen und fließt daher nicht mit in deren Ergebnisse ein.

Hierin lag der Ansatzpunkt der vorliegenden Studie.

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung im Zusammenhang, finden sich neuropsychologische Defizite bei Typ-1-Diabetikern, die mit einer ICT behandelt werden und vermehrten moderaten Hypoglykämien im Rahmen von selbstinduzierten Hyperinsulinämien ausgesetzt sind, verglichen mit einer Gruppe von Patienten mit einer geringeren Zahl an Hypoglykämien. Gleichzeitig zeigen sich Defizite in ähnlichen kognitiven Domänen beim

Vergleich zwischen der Gesamtgruppe der Typ-1-Diabetiker mit ICT und einer gesunden Kontrollgruppe. Es liegt hier also ein Befund vor, der mit den Diagnosekriterien der amnestischen Form des Mild Cognitive Impairment in Einklang zu bringen ist. Es muss jedoch auch in diesem Zusammenhang nochmals betont werden, dass gerade bei der Erfassung der moderaten Hypoglykämien im zum Untersuchungszeitpunkt durchführbaren Studiendesign Fehlklassifikationen nicht auszuschließen sind, welche zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnten.

Zusätzlich zeigt sich ein deutlicher Trend zu einem pathologischen β -Amyloidmetabolismus bei Typ-1-Diabetikern im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die Arbeitsgruppen um Scheuner et al. und Mayeux et al. konnten 1996 bzw. 1999 zeigen, dass Patienten mit einer solchen Konstellation ein deutlich erhöhtes Risiko besaßen, im Verlauf des Lebens an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken.

Ob dieses Risiko auch für die von uns im Rahmen dieser und zwei vorhergehender Arbeiten untersuchten Patienten besteht, kann mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Hierzu wäre die prospektive Follow-up Untersuchung eines weitaus größeren Patientenkollektivs notwendig, da die kleine Patientenzahl einen der wesentlichen einschränkenden Faktoren bei der Beurteilung der vorliegenden Untersuchung darstellt. Außerdem wäre die Bestimmung des APO E-Status der Patienten sinnvoll, um diesen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz in die Bewertung einbeziehen zu können.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Aufdeckung möglicher Zusammenhänge zwischen moderaten Hypoglykämien und kognitiven Defiziten bei Diabetes mellitus Typ 1.

Folgender Personenkreis wurde dazu neuropsychologisch und magnetresonanztomographisch/-spektroskopisch untersucht: 14 mit ICT behandelte Typ-1-Diabetiker mit mehr als acht moderaten Hypoglykämien pro Monat sowie eine jeweils gleich große Anzahl von Typ-1-Diabetikern mit gleicher Therapieform - jedoch mit weniger als acht moderaten Hypoglykämien pro Monat - und gesunder Kontrollprobanden. Außerdem wurde eine Blutprobe zur Bestimmung der β -Amyloidstoffwechselprodukte gewonnen und es wurde versucht, mittels eines Systems zur kontinuierlichen Blutzuckermessung die Erfassung der moderaten Hypoglykämien zu objektivieren.

Für die Gruppe der Diabetiker mit häufigen Hypoglykämien ergaben sich signifikant schlechtere Gedächtnisleistungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses sowie der Aufmerksamkeit. Im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe fanden sich bei den Diabetikern insgesamt ebenfalls schlechtere Gedächtnisleistungen im Bereich des episodischen Gedächtnisses. Die auffälligen Ergebnisse für den Bereich des episodischen Gedächtnisses zeigen einen Zusammenhang mit der Anzahl der moderaten Hypoglykämien pro Monat. Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests zeigen einen Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer der Patienten. Weiterhin zeigen sich erhöhte Titer der β -Amyloidstoffwechselprodukte in der Patientengruppe im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe.

Bei den MRS-Untersuchungen fanden sich Hinweise auf einen gestörten Metabolismus von MyoInositol im Bereich des rechten Hippocampus.

Diese Ergebniskonstellation bestätigt und erweitert das vorliegende Wissen über Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und kognitiven Defiziten im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen wie Mild Cognitive Impairment und der Alzheimer-Demenz.

Eingeschränkt wird die Aussage der vorliegenden Untersuchung vor allem durch die kleine Patientenzahl sowie ein methodisches Problem bezüglich der quantitativen Erfassung der individuellen Hypoglykämien. Besonders mit letzterem Problem haben jedoch alle zu diesem Thema publizierten Studien zu kämpfen.

7 Anhang

7.1 Tabellen

		Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
		MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
NAA/Cr	Semiquantitative Analyse	1,3540	0,205	10	1,3240	0,197	10	1,318	0,327	15
Cho/Cr	„	0,9636	0,134	11	1,0330	0,124	10	0,9807	0,119	14
MI/Cr	„	0,7870	0,060	10	0,8656	0,183	9	0,8292	0,124	13
Cho Konz.	Quantitative Analyse	3,1866	4,683	12	2,4834	2,020	11	2,0124	1,321	12
MI Konz.	„	5,6507	1,131	11	6,6911	1,828	10	5,0701	1,090	11
NAA Konz.	„	6,3288	1,130	9	6,4630	1,562	9	7,0255	3,084	6
Cr Konz.	„	5,7171	0,988	12	7,1677	2,539	11	5,7298	1,370	11
Glutamat Konz.	„	10,0292	1,416	11	12,0475	2,379	6	15,8553	4,202	4

Anhang 1a Vollständige Spektroskopieergebnisse Hippocampus rechts.

		Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
		MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
NAA/Cr	Semiquantitative Analyse	1,5023	0,351	13	1,5200	0,176	11	1,3854	0,340	13
Cho/Cr	„	1,0375	0,141	12	0,9991	0,091	11	0,9236	0,136	14
MI/Cr	„	0,7818	0,158	11	0,8982	0,300	11	0,8867	0,285	12
Cho Konz.	Quantitative Analyse	1,4971	0,396	10	1,5967	0,499	10	1,6352	0,438	12
MI Konz.	„	5,0407	1,384	10	5,0131	0,716	8	5,5015	1,120	10
NAA Konz.	„	6,1306	1,063	9	6,2137	1,456	10	5,9464	1,449	8
Cr Konz.	„	5,0527	0,880	10	6,2793	3,147	11	5,2594	1,452	12
Glutamat Konz.	„	12,0787	0,943	5	14,4024	3,761	5	20,2932	16,528	7

Anhang 1b Vollständige Spektroskopieergebnisse Hippocampus links.

		Gruppe 1			Gruppe 2			Gruppe 3		
		MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
NAA/Cr	Semiquantitative Analyse	1,7692	0,218	13	1,8108	0,158	13	1,7953	0,218	15
Cho/Cr	„	1,1400	0,156	11	1,0831	0,103	13	1,0280	0,135	15
MI/Cr	„	0,7550	0,104	12	0,7908	0,180	13	0,6886	0,233	14
Cho Konz.	Quantitative Analyse	1,6122	0,346	13	1,5225	0,175	13	1,4693	0,312	14
MI Konz.	„	4,4078	0,934	12	4,3630	1,295	13	3,7825	0,922	13
NAA Konz.	„	5,4942	0,911	13	5,7554	0,679	13	5,6812	1,010	14
Cr Konz.	„	4,3401	0,671	13	4,7275	0,745	13	4,3809	0,780	14
Glutamat Konz.	„	8,6974	1,943	8	8,0920	1,061	7	9,3238	2,785	6

Anhang 1c Vollständige Spektroskopieergebnisse parieto-occipitale weiße Substanz.

	GRUNDLAGEN (n=28)				NEUROPSYCHOLOGIE (n=28)							MRS
	Anzahl Hypos	HbA1c	Erkrankungsdauer	ICT-Dauer	GE	PSE/ZST	PSE/KP	Lurija 4. DG#	Lurija 6. DG	Lurija alle DG	Inositol Konz.	
L A B O R	1-42 ng/ml	-0,025 p=0,898	0,007 p=0,971	0,116 p=0,556	-0,006 p=0,976	0,082 p=0,677	-0,138 p=0,437	0,071 p=0,720	-0,302 p=0,118	-0,200 p=0,308	-0,119 p=0,608	
	2-40 ng/ml	0,148 p=0,451	-0,111 p=0,575	0,087 p=0,659	-0,099 p=0,930	0,114 p=0,564	-0,080 p=0,687	0,123 p=0,533	-0,375 p=0,049	-0,109 p=0,582	0,050 p=0,829	
	1-40 ng/ml	0,101 p=0,608	-0,037 p=0,851	0,213 p=0,277	0,277 p=0,245	-0,144 p=0,464	-0,064 p=0,745	0,135 p=0,495	0,135 p=0,495	-0,258 p=0,185	0,010 p=0,966	
	1-38 ng/ml	0,095 p=0,629	-0,314 p=0,104	0,044 p=0,826	0,194 p=0,323	0,123 p=0,533	-0,130 p=0,510	0,050 p=0,799	-0,190 p=0,330	-0,229 p=0,241	-0,041 p=0,860	
	1-37 ng/ml	-0,049 p=0,803	-0,310 p=0,108	0,073 p=0,712	0,333 p=0,083	0,262 p=0,179	-0,305 p=0,114	0,284 p=0,142	-0,015 p=0,938	-0,330 p=0,087	-0,005 p=0,978	
	1-39 ng/ml	0,109 p=0,579	-0,047 p=0,813	0,041 p=0,835	0,205 p=0,295	-0,082 p=0,679	0,030 p=0,878	0,098 p=0,620	-0,299 p=0,123	-0,364 p=0,071	0,006 p=0,978	
	Aβ-total ng/ml	0,024 p=0,794	0,096 p=0,627	0,157 p=0,298	0,223 p=0,254	-0,068 p=0,732	-0,093 p=0,639	0,138 p=0,485	-0,270 p=0,151	-0,314 p=0,103	-0,005 p=0,982	
		-0,345 p=0,072	-0,037 p=0,353	-0,262 p=0,178	-0,009 p=0,962	-	-	-	-	-	-	
N E U R O P S Y C H.	GE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	PSE/ZST	-0,133 p=0,499	-0,140 p=0,479	-0,590 p=0,001	-0,151 p=0,444	-	-	-	-	-	-	
	PSE/KP	0,207 p=0,289	0,191 p=0,331	0,645 p<0,001	0,328 p=0,089	-	-	-	-	-	-	
	Lurija 4. DG#	-0,456 p=0,012	0,023 p=0,906	-0,061 p=0,757	0,061 p=0,756	-	-	-	-	-	-	
	Lurija 6. DG	-0,065 p=0,742	-0,306 p=0,057	-0,240 p=0,219	0,064 p=0,745	-	-	-	-	-	-	
	Lurija Gesamt	0,380 p=0,046	-0,176 p=0,370	0,223 p=0,253	0,087 p=0,660	-	-	-	-	-	-	
M R S	-0,354 p=0,115	0,371 p=0,098	-0,074 p=0,750	0,148 p=0,521	-0,073 p=0,755	0,194 p=0,400	0,051 p=0,826	0,137 p=0,553	0,191 p=0,407	-0,149 p=0,519	-	

Anhang 2 Tabelle der Korrelationen. Angegeben sind jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson (Ausnahme s.u.) sowie der entsprechende p-Wert. Signifikante Ergebnisse auf dem Niveau $\alpha=0,05$ sind fett gedruckt. #: In diesem Fall ist bei nicht normalverteilten Daten der Korrelationskoeffizient nach Spearman angegeben. n: Anzahl der in die Analyse eingeflossenen Daten.

7.2 Literaturverzeichnis

Ackl, N., Ising, M., Schreiber, Y. A., Atiya, M., Sonntag, A., Auer, D. P.:

Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Neurosci Letters 2005; 384: 23-28.

Anderson, J. R.:

Kognitive Psychologie.

Heidelberg 2001.

Assis-Nascimento, P., Jarvis, K. M., Montague, J. R., Mudd, L. M.:

Beta-amyloid toxicity in embryonic rat astrocytes.

Neurochem Res 2007; 32: 1476-1482.

Auer, R. N.:

Progress review: Hypoglycemic brain damage.

Stroke 1986; 17: 699-708.

Auer, R. N., Siesjö, B. K.:

Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy.

Ann Neurol 1989; 24: 699-707.

Auer, R. N., Siesjö, B. K.:

Hypoglycemia: brain neurochemistry and neuropathology.

Bailleres Clin Endocrinol Metab 1993; 7: 611-625.

Austin, E. J., Deary, I. J.:

Effects of repeated Hypoglycemia on cognitive function.

Diab Care 1999; 22: 1273-1277.

Babri, S., Badie, H. G., Khamenei, S., Seyedlar, M. O.:

Intrahippocampal insulin improves memory in a passive-avoidance task in male wistar rats.

Brain Cogn 2007; 64: 86-91.

Bale, R.N.:

Brain damage in diabetes mellitus.

Br J Psychiatry 1973; 122: 337-41.

Banting, F. G., Campbell, W. R., Fletcher, A. A.:

Further clinical experience with insulin (pancreatic extract) in the treatment of diabetes mellitus.

Br Med J 1923; 1: 8-12.

Banks, W. A., Jaspan, J. B., Kastin, A. J.:

Effect of diabetes mellitus on the permeability of the blood-brain barrier to insulin.

Peptides 1997; 18: 1577-1584.

Bäumler, G.:

Lern- und Gedächtnistest LGT-3.
Göttingen 1974.

Baskin, D., Figlewitz, D., Woods, S., Porte, D., Dorsa, D.:

Insulin in the brain.
Annu Rev Physiol 1987; 49: 335-347.

Baura, G. D., Foster, D. M., Porte, D. :

Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery in vivo.
J Clin Invest 1993; 92: 1824-1830.

**Bertram, L., Blacker, D., Mullin, K., Keeney, D., Jones, J., Basu, S., Yhu, S.,
McInnis, M. G., Go, R. C. P., Vekrellis, K., Selkoe, D. J., Tanzi, R. E.:**

Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q.
Science 2000; 290:2302-2303.

Binder, C., Bendtson, J.:

Hypoglycemia.
Bailleres Clin Endocrinol Met 1992; 6: 23-37.

Boland, E., Monsod, T., Delucia, M., Crandt, A. T., Fernando, S., Tamborlane, W.:

Limitations of conventional methods of self-monitoring blood glucose.
Diabetes Care 2001; 24: 1858-1862.

Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N.:

In R. D. Terry, R. Katzmann, K. L. Bick (Eds.): Alzheimer Disease.
New York 1994: 41-63.

**Boyt, A. A., Taddei, K., Hallmayer, J., Helmerhorst, E., Gandy, S. E., Craft, S.,
Martins, R. N.:**

The effect of insulin and glucose on the plasma concentration of alzheimer's amyloid precursor protein.
Neuroscience 2000; 95: 727-734.

Brands, A. M., A., Biessels, G. J., de Haan, E. H. F., Kappelle, L. J., Kessels, R. P.:

The effect of Type 1 Diabetes on cognitive performance.
Diab Care 2005; 28: 726-735.

**Brands, A. M. A., Kessels, R. P. C., Hoogma, R. P. L. M., Henselmans, J. M. L.,
v. d. Beek Boter, J. W., Kappelle L. J., de Haan, E. H. F., Biessels, G. J.:**

Cognitive Performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes.
Diabetes 2006; 55: 1800-1806.

Brickenkamp, R.:

Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Handanweisung.
Göttingen 1975.

Brierley J. B., Meldrum, B. S., Brown, A. W.:

The threshold and neuropathology of cerebral “anoxic-ischemic” cell change.
Arch Neurol 1973; 29; 367-374.

Buxbaum, J. D., Oishi, M., Chen, H. I.:

Cholinergic agonists and interleukin 1 regulate processing and secretion of the Alzheimer beta/A4 amyloid protein precursor.
Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 10075-10078.

Bylsma, F. W., Corwin, J.:

Psychological Examination of Traumatic Encephalopathy:
The Complex-Figure-Copy-Test
Clin Neuropsychol 1993; 7: 3-21.

Carro, E., Trejo, J. L., Gomez-Isla, T., LeRoith, D., Torres-Aleman, I.:

Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels.
Nat Med 2002; 8: 1390-1397.

Cook, D. G., Leverenz, J. B., McMillan, P. J., Kulstad, J. J., Ericksen, S., Roth, R. A., Schellenberg, G. D., Jin, L. W., Kovacina, K. S., Craft, S.:

Reduced hippocampal Insulin-Degrading Enzyme in Late-Onset Alzheimer’s disease is associated with the Apolipoprotein E-ε4-allele.
Am J Pathol; 2003, 162: 313-319.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Srtittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A.:

Gene dose of apolipoprotein e type 4 allele and the risk of Alzheimer’s disease in late onset families.
Science 1993; 261: 921-923.

Craft, S., Peskind, E., Schwartz, M. W., Schellenberg, G. D., Raskind, M., Porte, D.:

Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer’s disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype.
Neurology 1998; 50: 164-168.

Craft, S., Asthana, S., Newcomer, J.:

Enhancement of memory in Alzheimers disease with insulin and somatostation, but not glucose.
Ach Gen Psychiatry 1999; 56: 1135-1140.

Craft, S., Asthana, S. M., Strittmater, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A.:

Insulin effects on glucose metabolism, memory, and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer’s disease differ according to apolipoprotein E genotype.
Ann NY Acad Sci 2000; 903: 222-228.

Curb, J. D., Rodriguez, B. L., Abbott, R. D., Petrovich, H, Ross, G. W., Masaki, K. H., Foley, D., Blanchette, P. L., Harris, T, Chen, R., White, L. R.:

Longitudinal association of vascular and Alzheimer’s dementias, diabetes and glucose tolerance.
Neurology 1999; 52: 971-975.

Deary, I. J.:

Hypoglycemia-induced cognitive decrements in adults with Type I: A case to answer?
Diab Spect 1997; 10: 42-47.

Deary, I. J., Crawford, J. R., Hepburn, D. A., Langan, S. J., Blackmore, L. M., Frier, B. M.:

Severe Hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes.
Diabetes 1993; 42: 341-344.

Delis, D. C., Massmann, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Kramer, J. H., Cermak, L.:

Profiles of demented and amnesic patients on the California verbal learning test: Implications for the assessment of memory disorders.
Psychological Assessment 1991; 3: 19-26.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT):

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of Long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.
New Engl J Med 1993; 329: 977-986.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT):

Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial.
Ann Intern Med 1996; 124: 379-388.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT):

Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial.
Diabetes 1997; 46: 271-286.

Dickson, D. W., Ivanushkin, A., Heitner, J, Yen, S. H., Davies, P.:

Apolipoprotein E immunoreactivity is increased in amyloid deposits of Alzheimer's disease, but not pathological aging or diffuse lewy body disease.
Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders 1995: 371-383.

Di Luca, M., Pastorino, L., Bianchetti, A., Perez, J., Vignolo, L. A., Lenzi, G. L., Trabucchi, M., Cattabeni, F., Padovani, A.:

Differential level of platelet amyloid beta precursor protein isoforms: an early marker for Alzheimer disease.
Arch Neurol 1998; 55: 1195-1200.

Duckworth, W. C., Bennett, R. G., Hamel F. G.:

Insulin degradation: progress and potential.
Endocr Rev 1998; 19: 608-624.

Ellringmann, U.:

Auswirkungen rezidivierender moderater Hypoglykämien auf die Hirnfunktion: Eine Untersuchung mittels psychometrischer Verfahren und Magnet-Resonanz-Spektroskopie.
Medizinische Hochschule Hannover; Dissertation 1999.

Ellringmann, U., Brabant, G., Balks, H. J., Schöfl, C., von zur Mühlen, A., Dengler, R., Weissenborn, K.:

Impaired memory function following frequent longstanding hypoglycemia.
Diabetologia Suppl 1999; 42: 218.

Ellringmann, U., Schmidt, A., Köstler, H., Bokemeyer, M., Schöfl, C., Brabant, G., Balks, H. J., von zur Mühlen, A., Becker, H., Weissenborn, K.:

¹H MR spektroskopische Auffälligkeiten im Hippocampus bei Diabetikern mit rezidivierenden moderaten Hypoglykämien.
Acta Neurol Suppl 2000; 27: 184.

Ennen, J. C.:

Der PSE-Syndrom-Test: Diagnosestandardisierung der latenten portosystemischen Enzephalopathie mittels psychometrischer Testverfahren.
Medizinische Hochschule Hannover; Dissertation 2000.

Ferguson, S. C., Deary, I. J., Evans, J. C., Ellard, S., Hattersley, A. T., Frier, B. M.:

Apolipoprotein-E influences aspects of intellectual ability in type 1 diabetes.
Diabetes 2003; 52: 145-148.

Fishel, M. A., Watson, G. S., Montine, T. J., Wang, G., Green, P. S., Kulstad, J. J., Cook, D. G., Peskind, E. R., Baker, L. D., Goldgaber, D., Nie, W., Asthana, S., Plymate, S. R., Schartz, M. W., Craft, S.:

Hyperinsulinaemia provokes synchronous increases in central inflammation and β -Amyloid in normal adults.
Arch Neurol 2005; 62: 1539-1544.

Flicker, C., Ferris, S. H., Reisberg, B.:

Mild cognitive impairment in the elderly: predictor of dementia.
Neurology 1991; 41: 1006-1009.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R.:

“Mini-Mental-State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.
J Psychiat Res 1975; 12: 189-198.

Fujioka M., Okuchi, K., Hiramatsu, K. I., Sakari, T., Sakaguchi, S., Ishii, Y.:

Specific changes in human brain after hypoglycemic injury.
Stroke 1997; 28: 584-587.

Gasparini, L., Gouras, G. K., Wang, R.:

Stimulation of β -Amyloid precursor protein by insulin reduces intraneuronal β -Amyloid and required mitogen-activated protein kinase signaling.
J Neurosci 2001; 21: 2561-2570.

Geddes, J., Wright, R. J., Zammit, N. N., Deary, I. J., Frier, B. M.:

An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes.
Diabetes Care 2007; 30: 1868-1870.

Gold, A. E., MacLeod, K. M., Frier, B. M.:

Frequency of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia.

Diabetes Care 1994; 17: 697-703.

Green, A., Gale, E. A. M., Patterson, C. C.:

Incidence of childhood-onset insulin dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study.

Lancet 1992; 339: 905-909.

Gross, T. M., Bode, B. W., Einhorn, D., Kaye, D. M., Reed, J. H., White, N. H., Mastrototaro, J. J.:

Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use.

Diabetes Technol Ther 2000; 2: 49-56.

Haan, M. N., Shemanski, L., Jagust, W. J., Manolio, T. A., Kuller, L.:

The role of APO E epsilon4 allele in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons.

JAMA 1999; 282: 40-46.

Hartje, W., Poek, K.:

Klinische Neuropsychologie.

Stuttgart 1997.

Hartje, W., Rixecker, H.:

Der Recurring-Figures-Test von Kimura. Normierung an einer deutschen Stichprobe.

Nervenarzt 1978; 49: 354-356.

Hauner, H., Ferber, L., Köster, I.:

Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2632-2638.

Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F.:

Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch.

Bern 1995.

Havrankova, J., Roth, J., Brownstein, M.:

Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system.

Nature 1978; 272: 827-829.

Hermanek, S.:

Zu den Auswirkungen rezidivierender moderater Hypoglykämien auf kognitive Funktionen.

Medizinische Hochschule Hannover; Dissertation 2005.

Herold, K. C., Polonsky, K. S., Cohen, R. M., Levy, J., Douglas, F.:

Variable deterioration in cortical function during insulin-induced hypoglycemia.

Diabetes 1985; 34: 677-685.

Ho, L., Fuckuchi, K., Younkin, S. G.:

The alternatively spliced Kunitz protease inhibitor domain alters amyloid beta protein precursor processing and amyloid beta protein production in cultured cells.
J Biol Chem 1996; 271: 30929-30934.

Holmes, C. S., Hayford, J. T., Gonzales, J. L., Weydert, J. A.:

A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons.
Diab Care 1983; 6: 180-185.

Hyman, B. T., van Hoesen, G. W., Damasio, G., Barnes, C. L.:

Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampus formation.
Science 1984; 225: 1168-1170.

Jacobs, R. J., Dziura, J., Blumberg, M., Morgen, J. P., Sherwin, R. S.:

Effects of recurrent hypoglycaemia on brainstem function in diabetic BB rats: protective adaptation during acute hypoglycaemia.
Diabetes 1999; 48: 141-145.

Jessen, F., Block, W., Träber, F., Keller, E., Flacke, S., Papassotiropoulos, A., Lamerichs, R., Heun, R., Schild, H. H.:

Proton MR Spectroscopy detects a relative decrease of N-acetylaspartat in the medial temporal lobe of patients with AD.
Neurology 2000; 55: 684-688.

Jorgensen, H. V., Rasmussen, A. K., Pedersen-Bjergaard, U., Borch-Johnsen, K.:

The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with Type 1 Diabetes.
Diabetes Care 2003; 26: 1106-1109.

Kalmijn, S., Feskens, E. J. M., Launer, L. J., Stijnen, T., Kromhout, D.:

Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men.
Diabetologia 1995; 38: 1096-1102.

Kalmijn, S., Feskens, E. J. M., Launer, L. J., Kromhout, D.:

Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men.
Stroke 1996; 27: 2230-2235.

Kang, J., Lemaire, H. G., Unterbeck, A., Salbaum, J. M., Masters, C. L., Grzeschik, K. H., Multhaup, G., Bayreuther, K., Mueller-Hill, B.:

The precursor of Alzheimer's disease amyloid protein resembles a cell-surface receptor.
Nature 1987; 325: 733-736.

Kantaci, K., Jack, C. R., XU, Y. C., Campeau, N. G., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Kokmen, E., Tangalos, E. G., Petersen, R. C.:

Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study.
Neurology 2000; 55: 210-217.

Kantaci, K., Petersen, R. C., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Tang-Wai, D. F., O'Brien, P. C., Weigand, S. D., Edland, S. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Ferman, T. J., Tangalos E. G., Jack C. R.:

¹H MR spectroscopy in common demetias.

Neurology 2004; 63: 1393-1398.

Kapur, S., Craik, F. I. M., Tulving, E., Wilson, A. A., Houle, S., Brown, G. M.:

Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: Levels of processing effect.

Pro Natl Acad Sci 1994; 91: 2008-2011.

Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I., LaPorte, R.:

A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin – dependent) diabetes mellitus.

Diabetologia 1993; 36: 883-892.

Kern, W., Peters, A., Frühwald-Schultes, B., Deininger, E., Born, J., Fehm, H. L.:

Improving influence of insulin on cognitive functions in humans.

Neuroendocrinology 2001; 74: 270-280.

Kerner, W., Brückel, J., Böhm, B. O.:

Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus.

Aktualisierte Version 2004.

Online Ressource. URL: www.deutsche-diabetes-esellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf. Zugriff: 02.10.2008

Kessler, J., Markowitsch, H.J., Denzler, P.:

Mini Mental Status Test.

Beltz, Weinheim 1990.

Kimura, D.:

Right temporal lobe damage: Perception of unfamiliar stimuli after damage.

Arch Neurol 1963; 8: 264-271.

Kopf, S., Baratti, C.:

Effects of posttraining administration of insulin on retention of a habituation response in mice: participation of a central cholinergic mechanism.

Neurobiol Learn Mem 1999; 71: 50-61.

Kreis, R., Ross, B.D.:

Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus:

Detection with Proton MR Spectroscopy.

Radiology 1992; 184: 123-130.

Kulstadt, J. J., Green, P. S., Cook, D. G., Watson, G. S., Reger, M. A., Baker, L. D., Plymate, S. R., Asthana, S., Rhoads, K., Mehta, P. D., Craft, S.:

Differential modulation of plasma β -amyloid by insulin in patients with Alzheimer disease.

Neurology 2006; 66: 1506-1510.

Kuo, W. L., Gehm, B. D., Rosner, M. R.:

Regulation of insulin degradation: expression of an evolutionary conserved insulin-degrading enzyme increases degradation via an intracellular pathway.
Mol Endocrinol 1991; 5: 1467-1476.

Kuo, Y. M., Kokjohn, T. A., Watson, M. D., Woods, A. S., Cotter, R. J., Sue, L. I., Kalback, W. M., Emmerling, M. R., Beach, T. G., Roher, A. E.:

Elevated abeta42 in skeletal muscle of Alzheimer disease patients suggests peripheral alterations of AbetaPP metabolism.
Am J Pathol 2000; 156: 797-805.

Kurz, A., Diehl, J., Riemenschneider, M., Perneczky, R., Lautenschlager, N.:

Leichte kognitive Störung: Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie.
Nervenarzt 2004; 75: 6-15.

LaDu M. J., Falduto, M. T., Manelli, A. M., Reardon, C. A., Getz, G. S., Frail, D. E.:

Isoform specific binding of apolipoprotein E to β -Amyloid.
J Biol Chem 1994; 269: 23403-23406.

Lanfermann, H., Herminghaus, S., Pilatus, U., Hattingen, E., Zanella, F. E.:

Bedeutung der ¹H-MR-Spektroskopie bei der Differentialdiagnose und Graduierung intrakranieller Tumoren.
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 649-655.

Langan, S. J., Deary, I. J., Hepburn, D. A., Frier, B. M.:

Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus.
Diabetologia 1991; 34: 337-344.

Levinoff, E. J., Saumier, D., Chertkow, H.:

Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.
Brain Cogn 2005; 57: 127-130.

Lewczuk, P., Esselmann, H., Bibl, M., Paul, S., Svitek, J., Miertschischk, J., Meyrer, R., Smirnov, A., Maler, J. M., Klein, C., Otto, M., Bleich, S., Sperling, W., Kornhuber, J., Rütger, E., Wilfang, J.:

Electrophoretic separation of amyloid β peptides in plasma.
Electrophoresis 2004; 25: 3336-3343.

Lezak, M. D.:

Neuropsychological assessment.
London 1983.

Li, Q. X., Whyte, S., Tanner, J. E., Evin, G., Beyreuther, K., Masters C. L.:

Secretion of Alzheimer's disease abeta amyloid peptide by acitvatet human platetlets.
Lab Invest 1998; 78: 461-469.

Luchsinger, J. A., Tang, M. X., Shea, S., Mayeux, R.:

Hyperinsulinaemia and the risk of Alzheimer disease.

Neurology 2004; 63: 1187-1192.

Luchsinger, J. A., Reitz, C., Patel, B., Tang, M. X., Manly, J. J., Mayeux, R.:

Relation of diabetes to mild cognitive impairment.

Arch Neurol 2007; 64: 570-575.

Maler, J. M., Klafki, H. W., Paul, S., Spitzer, P., Groemer, T. W., Henkel, A. W., Esselmann, H., Lewczuk, P., Kornhuber, J., Wiltfang, J.:

Urea- based two-dimensional electrophoresis of beta-amyloid peptides in human plasma: Evidence for novel A β species.

Proteomics 2007; 7: 3815-3820.

Markowitsch, H. J.:

Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses.

Spektrum der Wissenschaft Digest 2/2001; 52-61.

Martin, S., Dreyer, M., Kiess, W., Lüdecke, H. J., Müller, U. A., Schatz, H., Waldhäusl, W.:

Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Aktualisierte Leitlinie 2007.

Online Ressource. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ1_Update_2007.pdf. Zugriff: 02.10.2008.

Mastrototaro J.:

The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS).

J Pediatr Endocrinol Metab 1999;12: 751-758.

Mastrototaro J.:

The MiniMed continuous glucose monitoring system.

Diabetes Technol Ther 2000;2(Suppl): S13-S18.

Matsubara, E., Shoji, M., Murakami, T., Abe, K., Frangione, B., Ghiso, J.:

Platelet microparticles as carriers of soluble Alzheimer's amyloid beta.

Ann NY Acad Sci 2002; 977: 340-348.

Mayeux, R., Tang, M. X., Jacobs, D. M., Manly, J., Bell, K., Merchant, C., Small, S. A., Stern, Y., Wisniewski, H. M., Mehta, P. D.:

Plasma Amyloid β -Peptide and Incipient Alzheimer's disease.

Ann Neurol 1999; 46: 412-416.

McCall, A. C.:

Impact of diabetes on the CNS.

Diabetes 1992; 51: 557-570.

McDermott, J. R., Gibson, A. M.:

Degradation of Alzheimer's beta-amyloid protein by human and rat brain peptidases: involvement of insulin-degrading enzyme.

Neurochem Res 1997; 22: 49-56.

McGowan, K., Thomas, W., Moran, A.:

Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled Type 1 Diabetes.

Diabetes Care 2002; 25: 1499-1503.

Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K. H. (Hrsg.):

Diabetologie in Klinik und Praxis.

Stuttgart 1999.

Meier-Ruge, W., Bertoni-Freddari, C., Iwangoff, P.:

Changes in brain glucose metabolism as a key to the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Gerontology 1994; 40: 246-252.

Meltzer, C. C., Zubieta, J. K., Brandt, J., Tune, L. E., Mayberg, H. S., Frost, J. J.:

Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging.

Neurology 1996; 47: 457-461.

Meneilly, G. S., Hill, A.:

Alterations in glucose metabolism with Alzheimer's disease.

J Am Geriatr Soc 1993; 41: 710-714.

Mukherjee, A., Song, E., Kihiko-Ehmann, M., Goodman Jr., J. P., St. Pyrek, J., Estus, S., Hersh, L. B.:

Insulysin hydrolyzes amyloid β peptide to products that are neither neurotoxic nor deposit on amyloid plaques.

J Neurosci 2000; 20: 8745-8749.

Namba, Y., Tomonga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., Ikeda, K.:

Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease.

Brain Res 1991; 541: 163-166.

Novelli, A., Reilly, J. A., Lysko, P. G., Henneberry, R. C.:

Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when intracellular energy levels are reduced.

Brain Res 1988; 451: 205-212.

Olvera, R. L., Caetano, S. C., Fonseca, M., Nicoletti, M., Stanley, J.A., Chen, H. H., Hatch, J. P., Hunter, K., Pliszka, S. R., Soares, J. C.:

Low levels of N-acetyl aspartate in the left dorsolateral prefrontal cortex of pediatric bipolar patients.

J Child Adolesc Psychopharmacol 2007;17: 461-73.

Onkamo, P., Väänänen, S., Karvonen, M.:

Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends.

Diabetologia 1999; 42: 1395-1403.

Oshiro S., Tsugu H., Komatsu F., Abe H., Onishi H., Ohmura T., Iwaasa M., Sakamoto S., Fukushima T.:

Quantitative assessment of gliomas by proton magnetic resonance spectroscopy.
Anticancer Res 2007; 27: 3757-3763.

Ott, A., Stolk, R. P., Hofmann, A., von Harskamp, F., Grobee, D. E., Breteler, M. M. B.:

Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study.
Diabetologia 1996; 39: 1392-1397.

Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofmann, A., Breteler, M. M.:

Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.
Neurology 1999; 53: 1937-1942.

Panegyres, P. K.:

The amyloid precursor protein gene: A neuropeptide with diverse functions in the central nervous system.

Neuropeptides 1997; 31: 523-535.

Papassotiropoulos, A., Hock, C., Nitsch, R. M.:

Genetics of interleukin 6: implications for Alzheimer's disease.
Neurobiol Aging 2001; 22: 863-871.

Patrick, A. W., Campbell, I. W.:

Fatal hypoglycemia in insulin-treated diabetes mellitus: clinical features and neuropathological changes.

Diab Med 1990; 7: 349-354.

Pausch, J., Wolfram, H.:

Vergleich psychodiagnostischer Verfahren zur Demenz- und Abbaudiagnostik.

Nervenarzt 1997; 68: 638-646.

Peila, R., Rodriguez, B. L., Jauner, L. J.:

Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the risk for Dementia and related pathologies.

Diabetes 2002; 51: 1256-1262.

Petersen, R. C.:

Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease.

The Neurologist 1995; 1: 326-344.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Vabins, P. V., Ritchie, K., Rosser, M., Thal, L., Winblad, B.:

Current concepts in mild cognitive impairment.

Arch Neurol 2001, 58: 1985-1992.

Perez, A., Morelli, L., Cresto, J. C., Castano, E. M.:

Degradation of soluble amyloid beta-peptides 1-40, 1-42, and the dutch variant 1-40Q by insulin degrading enzyme from Alzheimer disease and control brains.

Neurochem Res 2000; 25: 247-255.

Perizak-Vance, M. A., Bebout, J. L., Gaskell, P. C., Yamaoka, L. H., Hung, W. Y., Alberts, M. J., Walker, A. P., Bartlett, R. J., Haynes, C. A., Welsh, K. A., Earl, N. L., Heymann, A., Clark, C. M., Roses, A.:

Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence für chromosome 19 linkage.
Am J Hum Genet 1991; 48: 1034-1050.

Perros, P. Deary, I. J., Sellar R. J., Best, J. J., Frier, B. M.:

Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of severe hypoglycemia.
Diabetes Care 1997; 20: 1013-1018.

Poirier, A.:

Apolipoprotein E in animal model of CNS injury and in Alzheimer's disease.
Trends Neurosci 1994; 17: 535-530.

Potter, J., Clarke, P., Gale, E. A. M., Dave, S. H., Tattersall, R. B.:

Insulin-induced hypoglycemia in an emergency department: tip of an iceberg?
Br Med J 1982; 285: 1180-1182.

Powell, A. M., Sherwin, R. S., Shulman, G. I.:

Impaired hormonal responses to hypoglycaemia in spontaneously diabetic and recurrently hypoglycaemic rats. Reversibility and stimulus specificity of the stimulus.
J Clin Invest 1993; 92: 2667-2674.

Pramming, S., Thorsteinson, B., Theilgaard, A., Pinner, E. M., Binder, C.:

Cognitive function during hypoglycemia in Type 1 diabetes mellitus.
Br Med J 1985; 291: 376-379.

Provencher, S. W.:

Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra.
Magn Reson Med 1993; 30: 672.

Qui, W. Q., Walsh, D. M., Yw, Z., Vekrellis, K., Zhang, J., Podlisny, M. B., Rosner, M. R., Safavi, A., Hersh, L. B., Selkoe, D. J.:

Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of beta-amyloid protein by degradation.
J Biol Chem 1998; 273: 32730-32738.

Raab, P., Pilatus, U., Lanfermann, H., Zanella, F. E.:

Grundlagen und klinische Anwendung der MR-Spektroskopie des Gehirns.
Akt Neurol 2002; 29: 53-62.

Rami, L., Gómez-Ansón, B., Bosch, B., Sánchez-Valle, R., Monte, G.C., Villar, A., Molinuevo, J.L.:

Cortical brain metabolism as measured by proton spectroscopy is related to memory performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.
Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24: 274-9.

Reichard, P., Pihl, M.:

Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study.
Diabetes 1994; 43: 313-317.

Richardson J. C., Chambers R. A., Heywood, P. M.:

Encephalopathies of anoxia and hypoglycemia.
Arch Neurol 1959; 1: 178-190.

Riederer, F., Bittsansky, M., Lehner-Baumgartner, M., Bazumgartner, C., Mlyarik, V., Gruber, S., Moser, E., Kaya, M., Serles, W.:

Decrease of NAA with aging outside the seizure focus in medial temporal lobe epilepsy- a proton-MRS study at 3 Tesla.
Brain Res 2007; 1179: 131-139.

Rosenbauer, J., Icks, A., Giani, G.:

Epidemiologie des Typ I-Diabetes im Kindes- und Jugendalter.
Kinder- und Jugendarzt 2001; 32: 326-331.

Rosenbauer, J., Icks, A., Schmitterer, D.:

Incidence of childhood type I diabetes mellitus is increasing at all age groups in Germany.
Diabetologia 2002; 45: 457-458.

Roses, A.:

Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease.
Annu Rev Med 1996; 47: 384-400.

Rulifson, E. J., Kim, S. K., Nusse, R.:

Ablation of insulin-producing neurons in flies: growth and diabetic phenotypes.
Science 2002; 296: 1118-1120.

Ryan, C. M., Vega, A., Drash, A.:

Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life.
Pediatrics 1985; 75: 921-927.

Ryan, C. M.:

Neurobehavioral complications in Type 1 diabetes: examination of possible risk factors.
Diab Care 1988; 11: 86-93.

Sakel, M.:

Neue Behandlungsart Schizophreniker (sic) und verwirrter Erreger.
Wien Klin Wochenschr 1933; 46: 1372-1373.

Sakel, M.:

The methodical use of hypoglycemia in the treatment of psychoses.
Am J Psychiat 1937; 94: 111-129.

Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., St George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., Rosi, B. L., Gusella, J. F., Crapper-MacLachlan, D. R., Alberts, M. J., Hulette, C., Crain, B., Goldgaber, D., Roses, A. D.:

Association of Apolipoprotein E allele epsilon-4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease.

Neurology 1993; 43: 1467-1472.

Schierloch, U., de Beaufort, C.:

Does morning ketonemia identify nocturnal hypo- or hyperglycemia?

J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14 (Suppl. 3): PP51.

Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M.:

Secreted amyloid β -Protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease.

Nat Med 1996; 2: 864-869.

Schmeisl, G. W. (Hrsg.):

Schulungsbuch für Diabetiker

Gustav Fischer Verlag Jena 1997.

Schomerus, H., Weißenborn, K., Hamster, W., Rückert, N., Hecker, H.:

PSE Syndrom Test. Manual.

Frankfurt 1999.

Selkoe, D. J., Podlinsky, M. D., Joachim, C., Vickers, E. A., Lee, G., Oltersdorf, T.:

Beta-amyloid precursor protein of Alzheimer's disease occurs at 110- to 135 kilodalton membrane - associated proteins in neuronal and nonneuronal tissues.

Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 7341-7345.

Selkoe, D. J.:

Clearing the brain's amyloid cobwebs.

Neuron 2001, 32: 177-180.

Shi, J, Xiang, Y., Simpkins, J. W.:

Hypoglycemia enhances the expression of mRNA encoding beta-amyloid precursor protein in rat primary cortical astroglial cells.

Brain Res 1997; 772: 247-251.

Shibata, M., Yamada, S., Kumar, S. R.:

Clearance of Alzheimer's amyloid 1-40 peptide from brain by LDL receptor related protein-1 at the blood-brain barrier.

J Clin Invest 2000; 106: 1489-1499.

Shiiki, T., Ohtsuki, S., Kurihara A.:

Brain insulin impairs amyloid-beta (1-40) clearance from the brain.

Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 24: 9632-9637.

Squire, L. R., Zola-Morgan, S.:

The medial temporal lobe memory system.

Science 1991; 253: 1380-1386.

Squire, L. R., Ojemann, J. G., Miezin, F. M., Petersen, S. E., Videen, T. O., Raichle, M. E.:

Activation of the hippocampus in humans: a functional anatomical study of memory.
Proc Natl Acad Sci 1992; 89: 1837-1841.

Strachan, M. W. J., Frier, B. M., Deary, I. J.:

Cognitive assessment in diabetes: the need for consensus.
Diabetic Med 1997; 14: 421-422.

Stolk, R. P., Breteler, M. M. B., Ott, A., Pols, H. A. P., Lamberts, S. W. J., Grobee, D. E., Hofman, A.:

Insulin and cognitive function in an elderly population.
Diab Care 1997; 20: 792-795.

Strittmatter, W. J., Saunders, M. A., Schmechel, D., Pericak – Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., Roses, A. D.:

Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease.
Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1977-1981.

Tewes, U.:

HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991.
Handbuch und Testanweisung.
Bern 1991.

Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G.:

Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study.
Neurology 1996; 46: 661-665.

Tunbridge, W. M. G.:

Factors contributing to deaths of diabetics under fifty years of age.
Lancet 1981; ii: 569-572.

Uchihara, T., Duyckaerts, C., He, Y., Kobayashi, K., Selkoe, D., Amouyel, P., Hauw, J. J.:

APO E immunoreactivity and microglial cells in Alzheimer's disease brain.
Neurosci Lett 1995; 195: 5-8.

Unger, J. W., Livingstone, J. N., Moss, A. M.:

Insulin receptors in the central nervous system. Localization, signalling mechanisms, and functional aspects.
Prog Neurobiol 1991; 36: 343-346.

U.S. Food and Drug Administration (FDA):

Summary of safety and effectiveness data for the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) 1999.
Online Ressource. URL: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p980022b.pdf>. Abruf 20.12.2007.

- Vanderstichele, H., Van, K.E., Hesse, C., Davidsson, P.:**
Standardization of measurement of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid and plasma.
Amyloid 2000; 7: 245-258.
- Vanhanen, M., Soininen, H.:**
Glucose intolerance, cognitive impairment and Alzheimer's disease.
Curr Opin Neurol 1998; 11: 673-677.
- Vanhanen, M., Koivisto, K., Kuuisto, J.:**
Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance.
Diabetes Care 1999; 21: 398-402.
- Vekrellis, K., Ye, Z., Qui, W. Q., Walsh, D., Harley, D., Chesneau, V., Rosner, M. R., Selkoe, D. J.:**
Neurons regulate extracellular levels of amyloid beta protein via proteolysis by insulin degrading enzyme.
J Neurosci 2000; 20: 1657-1665.
- Visser, P. J., Verheij, F. R. J., Jolles, J., Jonker, C.:**
Course of minimal dementia and predictors of outcome.
Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17: 835-841.
- Watson, G. S., Peskind, E. R., Asthana, S., Purganan, K., Wait, C., Chapman, D., Schwartz, M. W., Plymate, S., Craft, S.:**
Insulin increases CSF A β 42 levels in normal older adults.
Neurology 2003; 60: 1899-1903.
- Watson, G. S., Bernhardt, T., Reger, M. A., Cholerton, B. A., Baker, L. D., Peskind, E. R., Asthana, S., Plymate, S. R., Frölich L., Craft, S.:**
Insulin effects on CSF norepinephrine and cognition in Alzheimer's disease.
Neurobiol Aging 2006; 27: 38-41.
- Whang, Q. S., Zhou, J., N.:**
Retrieval and encoding of episodic memory in normal aging and patients with mild cognitive impairment.
Brain Res 2002; 924: 113-115.
- Wolfram, Neumann & Wiezorek:**
Psychologische Leistungstests in der Neurologie und der Psychiatrie.
Leipzig 1989.
- Wechsler, D.:**
Measurement of adult intelligence.
Baltimore 1939.
- Weil, A., Liebert, E., Heilbrunn, G.:**
Histopathologic changes in the brain in experimental hyperinsulinism.
Arch Neurol Psychiatr 1938; 39: 467-481.

Wiltfang, J., Smirnov, A., Schnierstein, B., Kelemen, G., Matthies, U., Klafki, H. W., Staufenbiel, M., Huther, G., Rütger, E., Kornhuber, J.:

Improved electrophoretic separation and immunoblotting of beta-amyloid (A beta) peptides 1-40, 1-42, and 1-43.

Electrophoresis, 1997; 18: 527-532.

Wiltfang, J., Esselmann, H., Cupers, P., Neumann, M., Kretzschmar, H., Beyermann, M., Schleuder, D., Jahn, H., Rütger, E., Kornhuber, J., Annaert, W., de Strooper, B., Saftig, P.:

Elevation of b-amyloid peptide 2-42 in sporadic and familial Alzheimers's disease and it's generation in PS1 knockout cells.

J Biol Chem 2001; 276: 42645-42657.

Wiltfang, J., Esselmann, H., Bibl, M., Smirnov, A., Otto, M., Paul, S., Schmidt, B., Klafki, H. W., Maler, M., Bienert, M., Beyermann, M., Rütger, E., Kornhuber J.:

Highly conserved and disease-specific patterns of carboxyterminally truncated Abeta peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation.

Neurochem 2002; 81: 481-496.

Wiltfang, J., Lewczuk, P., Riederer, P., Grünblatt, E., Hock, C., Scheltens, P., Hampel, H., Vanderstichele, H., Iqbal, K., Galasko, D., Lannfelt, L., Otto, M., Esselmann, H., Henkel, A., Kornhuber, J., Blennow, K.:

Consensus paper of the WFSBP Task force on biological markers of Dementia: The Role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia.

World J Biol Psychiatry. 2005;6: 69-84.

Wredling, R., Levander, S., Adamson, U., Lins, P. E.:

Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycemia in man.

Diabetologia 1990; 33: 152-157.

Yhang, D. S., Smith, J. D., Zhou, Z., Gandy, S. E., Martins, R. N.:

Characterization of the binding of amyloid-beta peptide to cell culture derived nature apolipoprotein E2, E3, and E4 isoforms and to isoforms from human plasma.

J Neurochem 1997; 68: 721-725.

Zhao, W., Chen, H., Xu, H.:

Brain insulin receptors and memory: correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats.

J Biol Chem 1999; 274: 34893-34902.

Zick, R., Petersen, B., Richter, M., Haug, C.:

Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy.

Diabetes Technol Ther 2007; 9: 483-492.

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA: Analysis of Variance

ANP: Atriales natriuretisches Peptid

APO E: Apolipoprotein E

BDI: Beck-Depressions-Inventar

β-APP: β-Amyloid Precursor Protein

CFT: Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test

CGMS: Continuous glucose monitoring system

Cho: Cholin

Cr: Creatin

CT: Konventionelle Insulintherapie

DAT: Demenz vom Alzheimer Typ

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay

FDA: Food and Drug Administration

GE: Gegenstände erinnern

HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligence-Examination (Revised Edition)

ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie

IDE: Insulin Degrading Enzyme

IL-1β: Interleukin 1β

IL-6: Interleukin 6

IQ: Intelligenzquotient

KP: Kreise punktieren

KPI: Kunitz type serine protease inhibitor

LNF: Linien-Nachfahr-Test

LW: Lurija-Wörterliste

MCI: Mild Cognitive Impairment

MHH: Medizinische Hochschule Hannover

MI: MyoInositol

MRS: Magnetresonanztomographie

MW: Mittelwert

n.s.: nicht signifikant

NAA: N-Acetyl-Aspartat

ppm: Parts per million

PET: Positronen-Emissions-Tomographie

PSE: Portosystemische Enzephalopathie

r: Korrelationskoeffizient

RFT: Recurring-Figures-Test

ROI: Region of interest

RW: Rohwert

SAE: Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

SD: Standardabweichung

SMBG: Self monitoring blood glucose

TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor α

WBGT: Wort-Bild-Gedächtnis-Test

ZNS: Zentrales Nervensystem

ZST: Zahlen-Symbol-Test

ZVA: Zahlen-Verbindungs-Test, Version A

ZVB: Zahlen-Verbindungs-Test, Version B

7.4 **Abbildungsverzeichnis**

1. Gedächtnismodell nach Broadbent; Atkinson & Shiffkin	6
2. Gedächtnismodell mod. nach Squire & Zola-Morgan	8
3. Schematische Darstellung der Entstehung von β -Amyloid	19
4. CGMS-Monitor/Beispiel Blutzuckertagesprofil n. CGMS	21
5. Beispielkarte aus dem Wort-Bild-Gedächtnis-Test	27
6. Zwei Items aus dem Recurring-Figures-Test	28
7. „Complex figure“ nach Rey-Osterrieth	29
8. 20 Gegenstände der Lernphase des Tests Gegenstände erinnern	31
9. Test d2 nach Brickenkamp	32
10. Zahlen-Symbol-Test aus dem PSE-Syndromtest	33
11. Zahlen-Verbindungs-Test, Version A aus dem PSE- Syndromtest	34
12. Zahlen-Verbindungs-Test, Version B aus dem PSE-Syndromtest	35
13. Linien-Nachfahr-Test aus dem PSE-Syndromtest	36
14. Ergebnisse Gegenstände erinnern	53
15. Ergebnisse ZST, KP, ZVA	55
16. Ergebnisse der Lurija-Wörterliste	57
17. Regressionsgerade für KP und ZST mit der Erkankungsdauer	63
18. Schematische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge	85

7.5 Tabellenverzeichnis

1. Gruppenmerkmale	44
2. Ergebnisse SMBG- bzw. CGMS-Messungen	50
3. Ergebnisse HAWIE-R	
a) für normalverteilte	51
b) für nicht normalverteilte Daten	51
4. Ergebnisse RFT	52
5. Ergebnisse WBGT	53
6. Ergebnisse GE	53
7. Ergebnisse PSE-Syndrom-Test	
a) für normalverteilte Daten	54
b) für nicht normalverteilte Daten	54
8. Ergebnisse Lurija-Wörterliste	
a) Ergebnisse der ANOVA	56
b) Ergebnisse der Gruppenanalyse bei normalverteilten Daten	56
c) Ergebnisse der Gruppenanalyse bei nicht-normalverteilten Daten	56
9. Ergebnisse Test d2	
a) für normalverteilte	58
b) für nicht normalverteilte Daten	58
10. Vergleich mehrfach teilnehmender Patienten	59
11. Vergleich Ergebnisse neuropsychologischer Tests bei mehrfach teilnehmenden Patienten	59
12. a) Spektroskopieergebnisse Hippocampus rechts	60
b) Gruppenanalyse MRS Hippocampus rechts	61
13. Spektroskopieergebnisse Hippocampus links	61
14. Spektroskopieergebnisse parieto-occipitale weiße Substanz	61
15. a) Ergebnisse β -Amyloidstoffwechsel	62
b) Ergebnisse β -Amyloidstoffwechsel, Gruppenvergleich Patienten vs. Kontrollen	62

7.6 Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Thorsten Süß
Geburtstag: 26.10.1977 in Salzgitter
Familienstand: ledig
Konfession: ev.-luth.

■ Schulbildung

1983 - 1988 Grundschule Am Ulmenried in Salzgitter
1988 - 1990 Orientierungsstufe an der Goethestraße in Salzgitter
1990 - 1997 Kranich-Gymnasium in Salzgitter
Abschluss Abitur (Durchschnittsnote: 1,9)

■ Zivildienst

1997 - 1998 Alten- und Pflegeheim „Haus Lindenhof“ in Salzgitter

■ Studium

1998 - 2005 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Hochschule Hannover

2000 Physikum
2001 1. Staatsexamen
2004 2. Staatsexamen

2004 - 2005 Praktisches Jahr:
Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien (Allgemeinchirurgie)
Klinikum Braunschweig (Neurochirurgie)
Medizinische Hochschule Hannover (Neurologie)
Klinikum Hannover Nordstadt (Innere Medizin)

14.06.2005 3. Staatsexamen (Endnote 2,16)

2007 - 2008 Aufbaustudiengang zum „Master of Public Health“ (MPH)
an der Berlin School of Public Health an der Charité
(Endnote: 1,5)

■ Berufliche Tätigkeit

01.08.2005 - 30.09.2007 Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik des Klinikum
Minden

seit 11/2008 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Infektions-
epidemiologie des Robert Koch - Instituts, Berlin

■ Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Ennen, J. C., **Süß, T.**, Bokemeyer, M., Mischnik, C., Lewczuk, P.,
Weißborn, K., Brabant, G., Wiltfang, J., Emrich, H.M., Dietrich, D. E.

Kognitive Defizite durch rezidivierende Hypoglykämien. (Poster)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Psychiatrie und
Psychotherapie (DGPPN), Berlin 2004.

Ennen, J. C., Wiltfang, J., Brabant, G., **Süß, T.**, Dietrich, D. E., Weißborn, K.

Type 2 diabetes and Alzheimer's disease: Is there a link?

European Journal of Geriatrics 2005; 7: 7-10.

Süß, T., Bokemeyer, M., Schomerus, G., Donnerstag, F., Manns, M.,
Klempnauer, J., Kolbe, H., Weissenborn, K.

**Video documented follow-up of Liver Transplantation in Wilson's disease
with predominant neurological manifestation.**

Movement disorders 2007; 22: 1036-1038.

Süß, T., Ebbinghaus, J., Behrens, S., Maier, B., Schoeller, R., Schühlen, H., Theres, H.:

**Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Krankenhausmortalität nach früher invasi-
ver Therapie bei Myokardinfarkt ohne persistierende ST-Hebung (NSTEMI).** (Poster)

5. Berliner Symposium „Geschlechterforschung in der Medizin“, 2008.

7.7 Erklärung nach § 2 Abs. 2 Nr. 5 und 6 Promotionsordnung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Hochschule Hannover zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Zusammenhänge zwischen kognitiven Defiziten und rezidivierenden Hyperinsulinämien mit konsekutiven, moderaten Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit Intensivierter Insulintherapie.

Eine Untersuchung mit neuropsychologischen, laborchemischen und magnetresonanzspektroskopischen Methoden.

in der Neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

unter Betreuung von Frau Prof. Dr. med. K. Weißenborn

und mit der Unterstützung von Prof. Dr. med. J. Wiltfang, Dr. med. M. Bokemeyer und Dr. med. J. C. Ennen

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, den 30.11.2008

7.8 Danksagung

Vielen herzlichen Dank an

- Frau Prof. Dr. med. K. Weißenborn für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche fachliche Unterstützung und Förderung über die Grenzen dieser Arbeit hinaus,
- Dr. med. J. Ennen für die kontinuierliche persönliche Betreuung unter Aufopferung eines Großteils seiner persönlichen Freizeit,
- Prof. Dr. Hecker, sowie die Mitarbeiter des Institutes Biometrie der MHH für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung,
- Prof. Dr. med. J. Wiltfang sowie die MitarbeiterInnen der Abteilung Molekulare Neurobiologie der Klinik mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Erlangen / Nürnberg für die Durchführung der laborchemischen Analysen,
- Prof. Dr. med. G. Brabant sowie die ärztlichen und pflegerischen MitarbeiterInnen der Diabetes-Ambulanz der MHH für die Hilfe bei der Suche nach geeigneten Patienten,
- die PatientInnen und KontrollprobandInnen, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre,
- meine Eltern, Familie und Freunde für die verschiedensten Formen der Ermutigung.