



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Marquardt

Neuroendokrine Gegenregulation bei wiederholten Hypoglykämien

-

Einfluss GABAerger Signalwege auf die Adaptation

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Birte Kahle

aus Herdecke an der Ruhr

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Manfred Hallschmid

2. Berichterstatter: PD Dr. med Klaus Gerlach

Tag der mündlichen Prüfung 21. Juli 2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21. Juli 2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungen und Sonderzeichen	VI
Kapitel 1: Einleitung	1
1.1 Hypoglykämie: Definition und Ursachen	1
1.2 Symptome und hormonelle Gegenregulation	3
1.3 Mechanismen der Adaptation und Beteiligung des GABA-Systems.....	5
1.4 Ziele und Fragestellung	7
Kapitel 2: Material und Methoden.....	8
2.1 Probanden.....	8
2.2 Studiendesign	9
2.3 Versuchsablauf	10
2.4 Symptom-Rating-Skala.....	12
2.5 Stroop-Test.....	13
2.6 Analytische Methoden.....	14
2.7 Statistische Auswertung	14
Kapitel 3: Ergebnisse	16
3.1 Glukosemetabolismus und Modafinilspiegel.....	16
3.2 Endokrine Reaktion auf die Hypoglykämie	21
3.3 Hypoglykämiesymptome und Aufmerksamkeit.....	23
3.4 Herzfrequenz und Blutdruck	25

Kapitel 4: Diskussion	27
4.1 Einfluss der GABA-Blockade auf die endokrine Gegenregulation	27
4.2 Wirksamkeit von Modafinil	29
4.3 Metabolische Plastizität und Limitationen	30
4.4 Klinische Relevanz und Ausblick.....	31
Kapitel 5: Zusammenfassung	34
Kapitel 6: Literaturverzeichnis.....	35
Kapitel 7: Anhang	41
Studienprotokoll.....	41
Symptom-Rating-Skala	46
Votum der Ethikkommission	47
Kapitel 8: Danksagung.....	49
Kapitel 9: Lebenslauf	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus	9
Abbildung 2: Konzentration der Blutglukose.....	17
Abbildung 3: Glukoseinfusionsrate	18
Abbildung 4: Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen	20
Abbildung 5: Gegenregulatorische Hormone	22
Abbildung 6: Neuroglykopenie und autonome Symptome.....	24
Abbildung 7: Herzfrequenz.....	25
Abbildung 8: Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	26

Abkürzungen und Sonderzeichen

Abb.	Abbildung
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AMP	Adenosinmonophosphat
ANOVA	Analysis Of Variance
aS	analytische Sensitivität
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
C-Peptid	Connecting-Peptid
dl	Deziliter
GABA	γ -Aminobuttersäure
GH	Growthhormon, Synonym: Somatotropin, Wachstumshormon
GIR	Glukoseinfusionsrate
HAAF	Hypoglycemia associated autonomic failure
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
Hypo	Hypoglykämie
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mU	Milliunit
μ g	Mikrogramm
ng	Nanogramm
PBO	Placebo
p.o.	per os, orale Einnahme
PVN	paraventrikulärer Nukleus
SEM	Standardfehler des Mittelwertes

Abkürzungen und Sonderzeichen

U	Unit
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VK	Variationskoeffizient
VMH	Ventromedialer Hypothalamus
vs	versus
z.B.	zum Beispiel

Kapitel 1: Einleitung

1.1 Hypoglykämie: Definition und Ursachen

Diese Arbeit befasst sich mit der neuroendokrinen Gegenregulation während wiederholter Hypoglykämiephasen und den zugrundeliegenden Mechanismen.

Als Hypoglykämie bezeichnet man einen Abfall der Glukosekonzentration im kapillären Vollblut auf unter 54 mg/dl (International Hypoglycaemia Study Group 2017). Zu diesem Grenzwert finden sich variierende Definitionen, da das Auftreten von Symptomen nicht streng mit der Höhe des Blutglukosespiegels verknüpft ist.

Die „International Hypoglycaemia Study Group“ hat 2017 eine Definition verabschiedet, nach der ein Blutglukosewert $< 70\text{mg/dl}$ als Hypoglykämie-Warn-Wert (Stufe 1) bezeichnet wird. Ab einer Hypoglykämie unter 54 mg/dl liegt eine klinisch relevante Hypoglykämie vor (Stufe 2). Eine schwere Hypoglykämie (Stufe 3) geht mit gravierenden kognitiven Einschränkungen einher und ist mit keinem spezifischen Schwellenwert definiert (International Hypoglycaemia Study Group 2017).

Typische hypoglykämische Symptome sind Zittern, Kaltschweißigkeit, Hungergefühl, Palpitationen und Konzentrationsstörungen (Deary, Hepburn et al. 1993). Die Symptome zeigen typischerweise eine Besserung nach der Gabe von Glukose.

Zudem wird der Schweregrad einer Hypoglykämie anhand der Notwendigkeit von Fremdhilfe beurteilt. Eine leichte Hypoglykämie zeichnet sich dadurch aus, dass der Betroffene noch selbständig durch Glukoseaufnahme den Blutglukosespiegel anheben kann. Bei einer schweren Hypoglykämie ist Fremdhilfe notwendig, um beispielsweise Glukose oder Glukagon als Injektion oder intranasal zu verabreichen (American Diabetes Association 2021a).

Zumeist kommt es im Rahmen einer Insulinüberdosierung oder bei der oralen Einnahme von blutzuckersenkenden Medikamenten wie Sulfonylharnstoffen oder Gliniden zu einer Hypoglykämie. Damit sind vor allem Patienten mit einem Diabetes mellitus gefährdet bei der medikamentösen Blutzuckereinstellung eine

Unterzuckerung zu erleiden (Cryer 2008). Personen ohne einen Diabetes mellitus sind deutlich seltener von Hypoglykämien betroffen.

Zu den weiteren Risikofaktoren für eine Hypoglykämie zählen Alkohol- und Cannabiskonsum, körperliche Anstrengung, Leberfunktionsstörungen, unzureichende Aufnahme von Kohlenhydraten und infektbedingte gastrointestinale Funktionsstörungen. Differentialdiagnostisch kommen ein Insulinom oder eine Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) in Betracht. Des Weiteren sind nach bariatrischen Operationen, insbesondere bei der Anlage eines Magenbypass vermehrte post-bariatrische Hypoglykämien zu beobachten, bezeichnet als sogenanntes Dumping-Syndrom (Salehi, Vella et al. 2018).

Diabetes mellitus ist der Überbegriff für unterschiedliche Stoffwechselerkrankungen, bei denen es zu Störungen in der Regulation des Blutglukosespiegels kommt. Dabei werden Diabetes mellitus Typ 1 und 2, der Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft, sowie seltenere Formen (Typ 3) unterschieden (American Diabetes Association 2021a).

In Deutschland steigt die Prävalenz des Diabetes mellitus seit Jahren an, zwischen 2009 und 2015 stieg die Prävalenz von 8,9% auf 9,8% (Boehme, Buechele et al. 2015, Heidemann, Du et al. 2016, Heidemann and Scheidt-Nave 2017, Goffrier 2018, Schmidt, Reitzle et al. 2020). Auch der „Deutsche Gesundheitsbericht Diabetes 2022“ geht von einer Prävalenz von 9-10% unter der erwachsenen Bevölkerung aus. Dabei wurden die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen und bevölkerungsbezogene Surveys ausgewertet (Heidemann and Scheidt-Nave 2017, Goffrier 2018, Schmidt, Reitzle et al. 2020).

Die genauen Zahlen weichen in den unterschiedlichen Veröffentlichungen deutlich voneinander ab, je nach bewerteter Altersgruppe, Diabetesdefinition und dem Erhebungsjahr; der Anstieg der Gesamtzahlen ist jedoch in allen Untersuchungen vergleichbar.

Die jährliche kumulative Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland wird nach einer Auswertung der gesetzlichen Krankenkassen mit 1,0% berechnet, dies entspricht ca. 565 000 Neuerkrankungen pro Jahr. Dabei ist Diabetes mellitus Typ 2 die häufigste Form, hier liegt die Erkrankungshäufigkeit 2021 nach

Hochrechnungen bei 8,5 Millionen Menschen in Deutschland (Tonnies, Rockl et al. 2019).

In Anbetracht der zunehmenden Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus ist damit auch von einem steigenden Therapiebedarf mit Insulin und anderen Antidiabetika und einer ansteigenden Häufigkeit von therapieassoziierten Nebenwirkungen wie der Hypoglykämie zu rechnen.

Erschwerend kommt hinzu, dass insbesondere das kardiovaskuläre Risiko während und nach einer Hypoglykämie deutlich erhöht ist. Dabei kommt es zu einer vermehrt zu rhythmogenen Ereignissen wie beispielsweise ventrikulären Tachykardien durch QT-Zeit-Verlängerung, zum anderen kann der Anstieg der Katecholamine im Sinne einer proarrhythmischen Stimulation zu Kammerflimmern führen (Nordin 2010, Lo, Yang et al. 2019). Des Weiteren haben bisherige Untersuchungen gezeigt, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod längerfristig erhöht ist, insbesondere im ersten Monat nach einer schweren Hypoglykämie (Kornelius, Yang et al. 2018, Lo, Yang et al. 2019).

In Anbetracht der erhöhten Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Hypoglykämien ist die Notwendigkeit eines verbesserten Verständnisses der Regulationsmechanismen bei Hypoglykämien dringend gegeben.

1.2 Symptome und hormonelle Gegenregulation

Bisherige klinische Studien konnten zeigen, dass eine stufenweise herbeigeführte Hypoglykämie mit neuroendokrinen, neurokognitiven und subjektiven Reaktionen beantwortet wird (Mitrakou, Ryan et al. 1991). Die endokrine Gegenregulation besteht aus der Freisetzung der Hormone Adrenalin, Glukagon, Kortisol und Somatotropin (GH). Dabei wird ab einer Blutglukosekonzentration von unter 70 mg/dl zuerst Adrenalin (ab ca. 69 mg/dl), Glukagon (ab ca. 68 mg/dl) und danach GH (ab ca. 66 mg/dl) freigesetzt. Fällt der Blutzuckerspiegel unter 58 mg/dl erfolgt die Ausschüttung von Kortisol (Schwartz, Clutter et al. 1987, Mitrakou, Ryan et al. 1991). Daraus resultierend entwickelt der Betroffene zuerst autonome Symptome wie Schwitzen, Herzrasen oder Zittern, gefolgt von neuroglykopenen Beschwerden

wie Schwindel, Schwäche, Sehstörungen und Konzentrationsstörungen, aber auch Reizbarkeit und Wortfindungsstörungen (Cox, Gonder-Frederick et al. 1993). Bei einem Blutglukosespiegel unter 50 mg/dl kann es schließlich zu neurokognitiven Reaktionen wie Bewusstseinsverlust und Krampfanfällen kommen. Die beschriebenen Symptome sind als Alarmsignale zu werten und sollten mit einer unverzüglichen Glukosegabe behandelt werden. Ist die betroffene Person hierzu nicht mehr in der Lage und besteht keine Möglichkeit einer intravenösen Glukosegabe, so ist die Gabe von Glukagon mittels eines Notfallpens oder intranasal möglich (American Diabetes Association 2021b).

Bei wiederholten Hypoglykämien ist ein vermindertes Auftreten dieser Warnsignale und damit eine reduzierte hormonelle Gegenregulation zu beobachten (Gerich, Mookan et al. 1991, Heller and Cryer 1991, Davis and Shamoon 1991b, Widom and Simonson 1992, Veneman, Mitrakou et al. 1993). Dieser Prozess wird als Adaptation bzw. als „Hypoglycaemia associated autonomic-failure“ (HAAF, Hypoglykämie-assoziiertes autonomes Versagen) oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörung bezeichnet (Cryer 2013b).

Der Effekt der Adaptation im Sinne einer reduzierten hormonellen Gegenregulation bei wiederholten Hypoglykämien kann auch bei gesunden Probanden mittels artifizieller Blutglukosesenkung bei hyperinsulinämen Hypoglykämie-Clamp-Versuchen ausgelöst werden (de Galan, Schouwenberg et al. 2006). Dieser Prozess ist bereits nach der ersten Hypoglykämie zu beobachten und innerhalb einiger Wochen reversibel, wenn weitere Hypoglykämien strikt vermieden werden (Cranston, Lomas et al. 1994, Dagogo-Jack, Rattarasarn et al. 1994, Fanelli, Pampanelli et al. 1994).

Die reduzierte hormonelle Gegenregulation birgt aufgrund der verminderten Warnsignale ein gesteigertes Risiko für schwere und länger anhaltende Hypoglykämien und geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für lebensbedrohliche Komplikationen der Insulintherapie einher (Cryer 1993). Das Mortalitätsrisiko ist daher bei diesen Patienten erhöht (Cryer 2006, Cryer 2008, Cryer 2012). Als weitere Problematik kommt hinzu, dass im klinischen Alltag eine suffiziente Blutzuckereinstellung durch diese Zusammenhänge erschwert wird.

Trotz intensiver Forschung zum Thema Hypoglykämie und Adaptation sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt und weiterhin Gegenstand der Forschung.

1.3 Mechanismen der Adaptation und Beteiligung des GABA-Systems

Zur Erklärung der möglichen Mechanismen der Adaptation wurden in der Vergangenheit verschiedene Ansätze verfolgt. Beispielsweise wurde untersucht, inwiefern eine Reduktion der adrenergen Gegenreaktion zum Versagen der Regulation führt (Cryer 2013a, Cryer 2013b). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt im Bereich des zerebralen Glukosetransportes. Dabei wurde untersucht, inwiefern eine Hochregulation der GLUT-1 und GLUT-3 Transporter und damit ein erhöhter Glukosetransport ins Gehirn den Schwellenwert für die Gegenregulation beeinflusst (Segel, Fanelli et al. 2001, Bingham, Dunn et al. 2005, Seaquist, Moheet et al. 2017). Andere Studien befassten sich mit der Hypothese, dass Laktat als alternative Energiequelle die Adaptation ermöglicht (Wiegers, Rooijackers et al. 2016). Weitere Forschung beschäftigte sich mit dem modulierenden Einfluss des Opioidsystems auf die hormonelle Gegenreaktion auf Hypoglykämien (Leu, Cui et al. 2009, McCrimmon 2011). Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern Veränderungen im Glukose-Sensing im Gehirn, zum Beispiel mittels einer AMP-aktivierten Proteinkinase im ventromedialen Hypothalamus, die Adaptation modulieren (McCrimmon, Fan et al. 2004).

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem Einfluss der GABAergen Signalwege. Im Tiermodell fanden sich Hinweise darauf, dass Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zumindest anteilig Einfluss auf den Blutzuckermetabolismus nimmt (Chan, Lawson et al. 2007, Chan, Cheng et al. 2008). GABA wirkt im zentralen Nervensystem (ZNS) als wichtiger inhibitorischer Transmitter und agiert unter anderem im ventromedialen Hypothalamus (VMH). In bisherigen Untersuchungen zeigte sich, dass eine reduzierte GABAerge Aktivität im ventromedialen Hypothalamus zu einer verstärkten physiologischen Gegenregulation auf sinkende Glukosekonzentrationen führt (Chan, Cheng et al. 2008). Eine

Magnetresonanzspektroskopie-Studie am Menschen konnte außerdem zeigen, dass ein Trend zur Reduktion der GABA-Konzentration im Hypothalamus als Reaktion auf eine Hypoglykämie besteht (Moheet, Emir et al. 2014).

Tierversuche an Ratten zeigten, dass die GABA-Konzentration im VMH während einer Unterzuckerung bei Tieren nach vorangegangener Hypoglykämie deutlich höher waren als bei Tieren ohne vorausgehende Hypoglykämie. Zudem war eine verringerte Adrenalin- und Glukagonausschüttung messbar, dies wurde im Sinne einer reduzierten Gegenregulation gewertet. Nach Blockade des GABA-Signalweges konnte jedoch eine erneute Steigerung der gegenregulatorischen neuroendokrinen Antwort im ventromedialen Hypothalamus erreicht werden (Chan, Cheng et al. 2008).

Ähnliches konnte in nachfolgenden Untersuchungen an diabetischen Rattenmodellen gezeigt werden, dabei war nach lokaler Injektion eines GABA-Antagonisten in den ventromedialen Hypothalamus ebenfalls eine Zunahme der Gegenregulation durch Adrenalin und Glukagon messbar, sobald also eine Blockade des GABA-Signalweges erfolgte (Chan, Paranjape et al. 2011).

Zur Übertragung dieser im Tiermodell gewonnenen Erkenntnisse erfolgten Untersuchungen am Menschen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Einnahme eines GABA-Agonisten wie Alprazolam erwartungsgemäß zu einer reduzierten neuroendokrinen Gegenregulation auf eine Hypoglykämie führte (Giordano, Grottoli et al. 2003). Dies bestätigte sich in einer weiteren Arbeit, bei der neben endokrinen auch die autonomen Reaktionen auf wiederholte Hypoglykämiephasen beurteilt wurden (Hedrington, Farmerie et al. 2010). Es zeigte sich eine reduzierte Ausschüttung von GH und Glukagon, wenn vor der initialen Hypoglykämie Alprazolam eingenommen wurde.

Zur Evaluation der gegenteiligen Stimulation, also einer Reduktion der GABA-Konzentration, lagen zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen nur wenige Erkenntnisse vor. Erste Arbeiten ließen darauf schließen, dass mittels Reduktion der GABA-Konzentration durch den GABA-Blocker Modafinil eine Steigerung der Wahrnehmung von autonomen Reaktionen auf eine Hypoglykämie zu erreichen ist (Smith, Pernet et al. 2004). Unklar blieb, inwiefern ein gesteigerter Effekt der

Blockade des GABAergen Signalweges zu erwarten ist, wenn die Probanden bereits eine Adaptation an wiederholte Hypoglykämien erfahren haben.

1.4 Ziele und Fragestellung

Die Hypothese dieser Arbeit lautet, dass eine Blockade des GABAergen Signalweges durch die Verabreichung von Modafinil an gesunde Probanden zu einem Erhalt der hormonellen Gegenregulation führt und eine Adaptation an wiederholte Hypoglykämien verhindert.

Zum Nachweis dieser Hypothese werden gesunde Probanden zunächst am ersten Studientag zwei aufeinanderfolgenden Hypoglykämie-Clamp-Versuchen unterzogen. Am Folgetag wird nach der Einnahme der Studienmedikation (Modafinil versus Placebo) ein dritter Hyperglykämie-Clamp durchgeführt. Modafinil ist ein GABA-Blocker, welcher in der Behandlung der neurologischen Erkrankung Narkolepsie eingesetzt wird (Roth, Schwartz et al. 2007). Es gehört als zentral wirksames Sympathomimetikum zu den psychostimulierenden Substanzen (Psychoanaleptikum).

Bei einer Plasmahalbwertszeit von ca. 10-12 Stunden nach einmaliger Einnahme und einer maximalen Plasmakonzentration nach ca. zwei Stunden wird eine GABA-Blockade während des dritten Clamp-Versuchs erwartet (Wong, Simcoe et al. 1999). Diese sollte zu einem Erhalt der physiologischen hormonellen Gegenregulation während der dritten Hypoglykämie führen.

In der Placebobedingung unsere Studie erwarten wir die bisher bekannten Ergebnisse vorangegangener Hypoglykämie-Clamp-Versuche zu replizieren, also eine abgeschwächte hormonelle und symptomatische Gegenregulation auszulösen.

Kapitel 2: Material und Methoden

2.1 Probanden

Als Probanden wurden 16 gesunde junge Männer zwischen 20 und 35 Jahren und einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 19 und 25 kg/m² rekrutiert. Ein Proband wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da es zu einer groben zeitlichen Verschiebung an einem der Versuchstage und zudem zu einer Probenverwechslung kam. Bei einem weiteren Probanden lagen die Baselinekonzentrationen der Stresshormone so deutlich über der Norm, dass ein Ausschluss notwendig war. Damit wurden 14 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren (mittleres Alter $25,4 \pm 0,9$ Jahre) und mit einem durchschnittlichen BMI von 24 kg/m² (mittlerer BMI $23,6 \pm 0,4$ kg/m²) in die Studie eingeschlossen.

Zu den Ausschlusskriterien der Studie gehörten chronische Erkrankungen und eine regelmäßige Medikamenteneinnahme. Ebenso wurden Probanden mit regelmäßigem Nikotin-, Drogen- oder Alkoholabusus ausgeschlossen. Des Weiteren durfte keine Schichtarbeit, kein Leistungssport und keine weitere Studienteilnahme im Zeitraum von vier Wochen vor und nach den von uns durchgeführten Versuchen vorliegen.

Die Suche nach geeigneten Testpersonen erfolgte über Aushänge auf dem Universitätscampus Lübeck und über mehrere Studenten-E-Mail-Verteiler.

Die Teilnahme an den Versuchen war freiwillig und das Einverständnis der Probanden wurde schriftlich dokumentiert. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigte die Studie vor Beginn der Versuche (siehe Anhang, AZ 07-068, Genehmigungsdatum 04/2009). Für die Teilnahme erhielt jeder Proband eine Aufwandsentschädigung von 250 €.

Alle Probanden wurden ausführlich über die Abläufe und Ziele der Studie aufgeklärt, anschließend fand eine Voruntersuchung statt. Hierzu gehörten eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Außerdem erfolgte eine laborchemische Diagnostik mit Bestimmung eines kleinen Blutbildes, sowie von Blutglukose, Blutfettwerten, Elektrolyten, Schilddrüsenhormonen,

Nierenretentionsparametern und Leberwerten. Bei pathologischen Befunden wurde eine Teilnahme ausgeschlossen.

2.2 Studiendesign

Das Studiendesign beschreibt zwei Versuchseinheiten von je zwei Tagen mit unterschiedlichen Bedingungen, an welchen jeder Proband teilnahm (siehe Abb. 1). Beide Blöcke fanden mit einem zeitlichen Mindestabstand von vier Wochen statt.

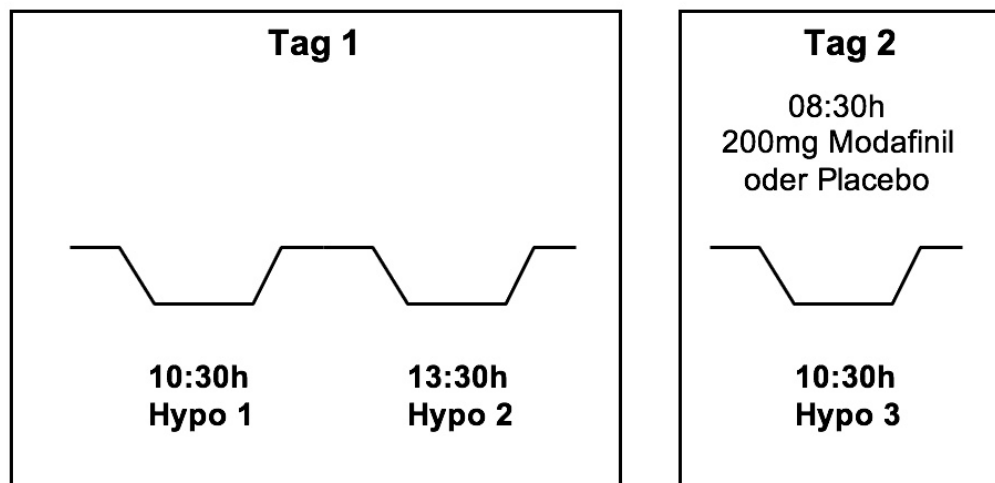


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Abgebildet ist der schematische Verlauf der Blutglukosekurve an den Studientagen (schwarze Linie). Der Versuchsaufbau sieht zwei Hypoglykämien am ersten Versuchstag zur Induktion der Adaptation vor. Am zweiten Versuchstag findet nach der Einnahme der Studienmedikation (Modafinil vs. Placebo) eine dritte Hypoglykämie statt. Die Hypoglykämieclamps am Vormittag finden zur gleichen Uhrzeit statt, um eventuelle Einflüsse durch die zirkadiane Rhythmik auszuschließen. Hypo = Hypoglykämie

Zur Induktion einer Adaptation an die Hypoglykämien wurden an Tag 1 beider Bedingungen jeweils zwei Hypoglykämien mittels eines hyperinsulinämen Clamp-Verfahrens erzeugt. Am zweiten Tag erfolgte die dritte Hypoglykämie nach Einnahme der Studienmedikation, also des GABA-Blockers Modafinil oder eines Placebopräparates. Beide Substanzen wurden von der Apotheke des UKSH in gleicher Größe, Form und Farbe verkapselt, so dass eine Unterscheidung optisch und haptisch weder für die Probanden noch für die verabreichenden Personen möglich war (doppelt-verblindetes Studiendesign).

Modafinil ist ein GABA-Antagonist und wird in Deutschland zur Behandlung von hypersomnolenten Störungen im Rahmen von Narkolepsie eingesetzt. Seit März 2008 ist Modafinil von der Betäubungsmittelpflicht befreit, da sich in über 10-jähriger Anwendung kein Abhängigkeitspotential nachweisen ließ.

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind und balanciert nach dem Crossover-Design, jeder Proband wurde dabei als seine eigene Kontrolle in beiden Bedingungen untersucht. Es wurde ein standardisiertes hyperinsulinämes Hypoglykämie-Clamp-Verfahren angewandt (DeFronzo, Tobin et al. 1979) (detaillierte Beschreibung siehe unten).

2.3 Versuchsablauf

Für den Vorabend der Versuchstage wurden die Probanden angewiesen, ab 22 Uhr nüchtern zu bleiben und um 23 Uhr zu Bett zu gehen.

An den Versuchstagen sollten sich die Testpersonen um 8:30 Uhr in der klinisch-experimentellen Forschungseinrichtung des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck einfinden.

Im schallisolierten Versuchsraum wurde den Probanden initial je eine Venenverweilkanüle (Braunüle, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in Venen an beiden Unterarmen gelegt. Über die eine erfolgten während des Versuchstages regelmäßige Blutentnahmen. Hierzu wurde eine mit Ringer-Lösung (Berlin Chemie AG, Berlin, Deutschland) gespülte Druckleitung (Druckleitung 210 cm, Angiokard Medizintechnik GmbH & Co. KG) angeschlossen. Der Schlauch

wurde über einen Durchlass in der Wand in den benachbarten Laborraum geführt und dort an eine Hahnbank (Hahnbank-Set, 3-fach mit Adapter, Smiths Medical Deutschland GmbH, Kirchseeon, Deutschland) angeschlossen, so dass die Vorgänge während des Versuches für den Probanden weitestgehend unsichtbar waren.

Über die zweite Venenverweilkanüle konnte mittels eines Dreiwegehahnes (Discofix, B. Braun Meldungen AG, Melsungen, Deutschland) sowohl Normalinsulin (Insuman Rapid 40 I.E./ml, Sanofi-Aventis GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) per Perfusor (Perfusor compact, B. Braun Meldungen AG, Melsungen, Deutschland) als auch 20%ige Glukose-Lösung (Delta-Select GmbH, Dreieich, Deutschland) über den Infusomaten (Infusomat fmS, Software IFME, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verabreicht werden. Das Insulin wurde in einem gewichtsadaptierten Mischverhältnis mit 0,9%iger isotoner NaCl-Lösung verabreicht.

Während des gesamten Versuches lagen die Probanden in ca. 60° Oberkörperhochlagerung im Bett, eine weitere Mobilisation war lediglich während der Pause und nach dem Versuch erlaubt.

Nach den initialen Vorbereitungen und dem Anschließen der unterschiedlichen Leitungen erfolgte eine Baseline-Phase zur Erfassung der Ausgangswerte. Diese beinhaltete Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, automatisch gemessen mit dem Dinamap (Dinamap Vital Daten Monitor 8100, Critikon) am Arm mit der Insulin-Infusion. Zudem wurden die Ausgangswerte von Laktat, Insulin, C-Peptid, Kortisol, ACTH, Glukagon, Growth Hormon (GH), Adrenalin und Noradrenalin im Blut bestimmt.

Nach einer ca. einstündigen Ruhephase wurde ab 9:45 Uhr die erste Hypoglykämie induziert. Dies erfolgte mittels eines Insulinbolus von 10 mU/kg/KG über 2 Minuten und anschließender kontinuierlicher Insulininfusion mit einer gewichtsadaptierten, individuell berechneten Laufrate (entsprechend 1,5 mU/kg/min).

In fünfminütigen Abständen wurden Blutglukosemessungen mit dem Glucose 201 DM Analyzer (HemoCue AB, Ängelholm, Schweden) durchgeführt. Bei Erreichen des Zielbereiches von unter 50 mg/dl wurde zudem eine gleichzeitige

Glukoseinfusion (Glukose 20%) zum Einstellen eines stabilen Niveaus im Bereich von ca. 40 mg/dl begonnen. In dem nun folgenden 40-minütigen Hypoglykämieplateau erfolgte die Blutzuckermessung alle 2,5 Minuten. Des Weiteren wurden in diesem Zeitraum alle 10 Minuten regelmäßige Messungen von Blutdruck und Puls vorgenommen. Zudem erfolgte alle 10 Minuten eine Blutentnahme zur Verlaufsbestimmung von Laktat, Insulin, C-Peptid, Kortisol, ACTH, Glukagon, Growth Hormon (GH), Adrenalin und Noradrenalin. Nach 40 Minuten Hypoglykämieplateau wurde die Insulingabe beendet und mittels Glukoseinfusion eine allmähliche Normalisierung des Blutzuckers erreicht. Hiernach wurde die letzte Blutentnahme für den Versuchstag durchgeführt und der Proband erhielt einen Snack, bestehend aus 2 Scheiben Weißbrot mit Butter und Marmelade (ca. 342 kcal).

Nach einer Pause wurde an Tag 1 ab 13:00 Uhr eine zweite Hypoglykämie induziert, auf Blutentnahmen zur Hormonbestimmung und auf kognitive Tests wurde dabei verzichtet, da sie nur zur Auslösung einer Adaptation diene.

Am 2. Tag erfolgte vormittags das Prozedere wie an Tag 1, wobei nach der ersten Blutentnahme 200 mg Modafinil, bzw. das Placebo unter Aufsicht eingenommen wurde. Hiernach fand die dritte Hypoglykämie zur gleichen Uhrzeit unter gleichen Bedingungen wie die erste Hypoglykämie am Vortag statt.

2.4 Symptom-Rating-Skala

Zur Erfassung der wahrgenommenen Symptome und eventueller diesbezüglicher Veränderungen unter der Hypoglykämie wurden die Probanden vor der ersten Kanülenanlage gebeten, einen Fragebogen zu ihrem Befinden auszufüllen. Dabei handelte es sich um die Symptom-Rating-Skala zur Bewertung der empfundenen Symptome von 0 (schwach ausgeprägt) bis 9 (stark ausgeprägt) (siehe Anhang). Zur Auswertung wurden nach gängiger Klassifizierung (Veneman, Mitrakou et al. 1993) folgende Symptome in die Gruppe der neuroglykopenen Symptome zusammengefasst: Kribbelgefühl, Konzentrationsschwäche, Schwindel, Schwäche, und verschwommenes Sehen. Diese Symptome werden durch den zentralnervösen Glukosemangel ausgelöst. In die Gruppe der autonomen Symptome fallen

Schwitzen, Zittern, Hunger und Herzklopfen, sowie Angst und Nervosität; diese Symptome treten als Folge der adrenergen Gegenreaktion mit reaktiver Ausschüttung von Adrenalin auf. Der Fragebogen wurde pro Versuchstag insgesamt viermal ausgegeben: zu Beginn, kurz vor der ersten Insulingabe, bei Erreichen der Hypoglykämie und nach 30 Minuten im Hypoglykämieplateau.

2.5 Stroop-Test

Zur Beurteilung der selektiven Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit wurde während der Baselinephasen und während der ersten und dritten Hypoglykämie jeweils ein sogenannter Stroop-Test durchgeführt. Der Test umfasst drei Subtests: den Lese-Teil, den Farben-Benennungs-Teil und den Interferenz-Teil. Im Lese-Teil wurde dem Probanden ein Blatt vorgelegt, auf dem die Begriffe „grün“, „blau“, „rot“ und „gelb“ in schwarzer Tinte und in beliebiger Reihenfolge über die gesamte Seite gedruckt waren. Der Teilnehmer wurde aufgefordert innerhalb von 45 Sekunden möglichst schnell und fehlerfrei, Zeile für Zeile vorzulesen, dabei wurde die Anzahl an richtig vorgelesenen Worten dokumentiert. Im Farben-Benennungs-Teil bekam der Proband einen Bogen mit bunten Kreuzen vorgelegt, diese waren in den Farben grün, blau, rot und gelb gedruckt. Der Teilnehmer sollte nun abermals in 45 Sekunden möglichst viele Farben richtig benennen. Im dritten Subtest, dem Interferenz-Test waren auf dem Bogen die Farbworte in farbiger Tinte geschrieben. Dabei entsprach die Wortbedeutung nicht der Farbe der Tinte in der es gedruckt war. Beispielsweise war das Wort „rot“ in grüner Tinte geschrieben. Die Aufgabe bestand nun darin, in 45 Sekunden bei möglichst vielen Worten die Druckfarbe fehlerfrei zu benennen. Bei diesem Interferenz-Subtest ist eine besonders hohe Konzentration notwendig, um die Farben fehlerfrei zu benennen, da Lesen als automatisierte kognitive Tätigkeit dominanter ist als das Benennen der Tintenfarbe. Bei allen drei Subtests wurden die richtigen Antworten gezählt und dokumentiert.

2.6 Analytische Methoden

Zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Insulin, C-Peptid und Kortisol und der Konzentration von GH und ACTH wurden kommerziell erhältliche Immunassays der Firma Siemens (München, Deutschland) verwendet. Die Bestimmung des Plasmaglukagonspiegels erfolgte mittels eines Immunassays von IBL (Hamburg, Germany). Die intra- und inter-assay Variationskoeffizienten lagen bei: Insulin < 5,6% und < 7,4%, C-Peptid < 2,4% und < 4,9%, Kortisol < 7,5% und < 9,5%, GH < 4,7% und < 6,7%, ACTH < 9,6% und < 10,1% und Glukagon < 4,9% und < 9,0%.

Die Plasmaspiegel für Adrenalin und Noradrenalin wurden mittels eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographen gemessen (Chromsystems, München, Deutschland), hierbei betrugen die intra- und inter-assay Variationskoeffizienten für Adrenalin < 5,4% und < 5,3% und für Noradrenalin < 2,8% und < 4,8%.

Zur Bestimmung der Modafinilkonzentration am zweiten Versuchstag wurde eine Flüssigchromatographie (CTC; Agrilent, Santa Clara, CA, USA), sowie eine Triple-Quadrupol-Massenspektrometrie (AB Sciex, Framingham CA, USA) durchgeführt.

2.7 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten sind als Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwertes dargestellt. Die Auswertung erfolgte mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren „Bedingung“ (Modafinil versus Placebo), „Zeit“ (Zeitpunkte der Datenerhebung) und „Hypo“ (Vergleich der ersten Hypoglykämie an Tag 1 und der dritten Hypoglykämie an Tag 2). Die Korrektur der Freiheitsgrade erfolgte mittels der Greenhouse-Geisser-Prozedur. Der Faktor „Zeit“ beschreibt die Veränderung der Hormonspiegel und Symptome innerhalb der individuellen Hypoglykämie, dies gibt die Qualität der Gegenregulation an. Der Faktor „Hypo“ ist als Maßstab für den Adaptationsprozess zu werten und resultiert aus einem Vergleich der Gegenregulation in der ersten und in der dritten Hypoglykämie. Der Faktor „Bedingung x Hypo“ beschreibt Unterschiede in der Adaptation aufgrund des Medikaments Modafinil.

Für Noradrenalin wurde zusätzliche Area-under-the-curve (AUC)-Berechnungen durchgeführt, die die im Text genannten Zeitpunkte für die Hypo-Clamps umspannen.

Für den paarweisen Vergleich wurde der Student's T-Test genutzt. Für den p-Wert wurde ein Wert von $< 0,05$ als signifikant gewertet.

Kapitel 3: Ergebnisse

3.1 Glukosemetabolismus und Modafinilspiegel

Die Blutglukosewerte wurden während der Versuche regelmäßig im Vollblut mittels HemoCue® gemessen, hierzu waren pro Clamp 24 Messungen notwendig. Diese erfolgten während der Hypoglykämiephase alle 2,5 Minuten über eine der Venenverweilkanüle im Unterarm.

Die Ergebnisse der Blutzuckerkonzentrationen aller drei Unterzuckerungen waren bezüglich Höhe und Verlauf innerhalb einer Bedingung, aber auch zwischen den beiden Bedingungen vergleichbar (alle $p > 0,5$ für die Mittelwerte der Hypoglykämie-Plateaus, siehe Abb. 2). Dabei wurden während der Hypoglykämie-Plateaus im Mittel Blutglukosewerte von $39,5 \pm 1,8$ mg/dl in der Placebobedingung und $39,8 \pm 1,8$ mg/dl in der Modafinilbedingung gemessen ($p > 0,7$).

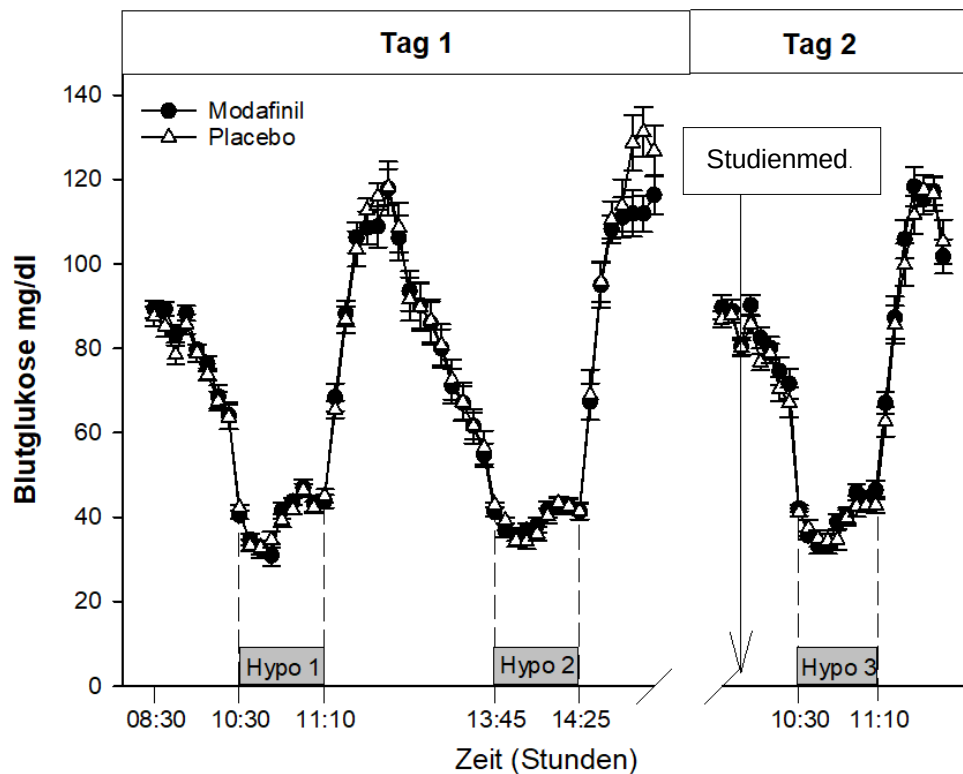


Abbildung 2: Konzentration der Blutglukose während der hypoglykämischen Clampversuche. Abgebildet ist der Verlauf der mittleren ($\pm$ SEM) Glukosekonzentration im Vollblut während der Placebobedingung (weiße Dreiecke) und während der Modafinilbedingung (schwarze Kreise). Der Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation (Placebo versus 200 mg Modafinil) um 08:45 Uhr an Tag 2 ist mit einem Pfeil gekennzeichnet. Die Insulininfusion wurde nach einem 75-minütigen euglykämischen Baselineintervall um 9:45 Uhr mit einem Insulinbolus von 10 mU/kg Körpergewicht gestartet und anschließend mit einer kontinuierlichen Rate von 1,5 mU/kg/min über weitere 85 Minuten fortgesetzt. Das erste hypoglykämische Plateau ($\sim$ 40 mg/dl, graue horizontale Balken) war im Mittel um 10:30 Uhr erreicht und wurde über 40 Minuten gehalten. Anschließend wurde die Insulininfusion gestoppt und nach ca. 30 Minuten wieder ein euglykämisches Niveau erreicht. Dieses Vorgehen wurde am ersten Tag um 13 Uhr und am zweiten Tag um 9:45 Uhr wiederholt. Hypo 1 = Erstes hypoglykämische Plateau, Hypo 2 = Zweites hypoglykämische Plateau, Hypo 3 = Drittes hypoglykämische Plateau. Studienmed. = Studienmedikation

Die für die Aufrechterhaltung des Hypoglykämieplateaus notwendigen Glukoseinfusionsraten waren in allen drei Clamps in der Placebobedingung gut vergleichbar ($0,76 \pm 0,16$ vs. $0,88 \pm 0,21$ vs. $0,78 \pm 0,22$ mg/kg/min, $p > 0,6$). Diese Vergleichbarkeit war auch in der Modafinilbedingung gegeben ($1,18 \pm 0,30$ vs $0,93 \pm 0,26$ vs $0,14 \pm 0,37$ mg/kg/min, $p > 0,1$). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Glukoseinfusionsraten während der Plateaus zwischen den Bedingungen (alle $p > 0,1$) (siehe Abb. 3)

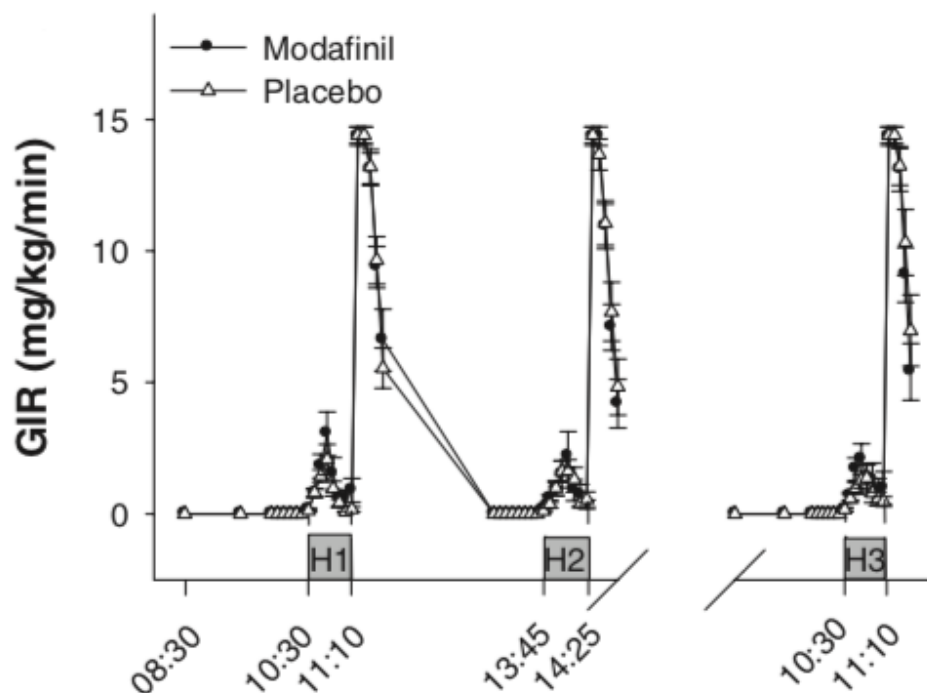


Abbildung 3: Glukoseinfusionsrate (GIR) in mg/kg/min. Abgebildet ist der Verlauf der mittleren ($\pm$ SEM) Gukoseinfusionsrate in allen drei Hypoglykämieclamps während der Placebobedingung (weiße Dreiecke) und während der Modafinilbedingung (schwarze Kreise). Die Phasen des hypoglykämien Plateaus 40 mg/dl) sind mit grauen horizontalen Balken gekennzeichnet (H1 = erstes hypoglykämies Plateau, H3 = drittes hypoglykämies Plateau). Während die Insulininfusion mit einer kontinuierlichen Rate lief, wurden die Glukoseinfusionsraten individuell gesteuert, um ein stabiles Hypoglykämieplateau zu erreichen.

Dementsprechend verhielten sich die Seruminsulinkonzentrationen innerhalb und zwischen den Bedingungen vergleichbar (alle $p > 0,3$), ebenso wie die Konzentrationen des C-Peptids im Serum (alle $p > 0,1$) (siehe Abb. 4A/B).

Am zweiten Tag wurden die Serumspiegel des Modafinils gemessen. Diese erreichten in der Modafinilbedingung zu Beginn des dritten Hypoglykämieplateaus Werte von $2,7 \pm 0,3$ mg/l und am Ende des Plateaus Werte von $3,0 \pm 0,2$ mg/l, was dem erwarteten Wirkspiegel von 2,4 – 6,8 mg/l bei Tagesdosen von 200-600 mg Modafinil entspricht.

Die Einnahme der Studienmedikation löste bei keinem der Probanden subjektive Beschwerden oder Nebenwirkungen aus.

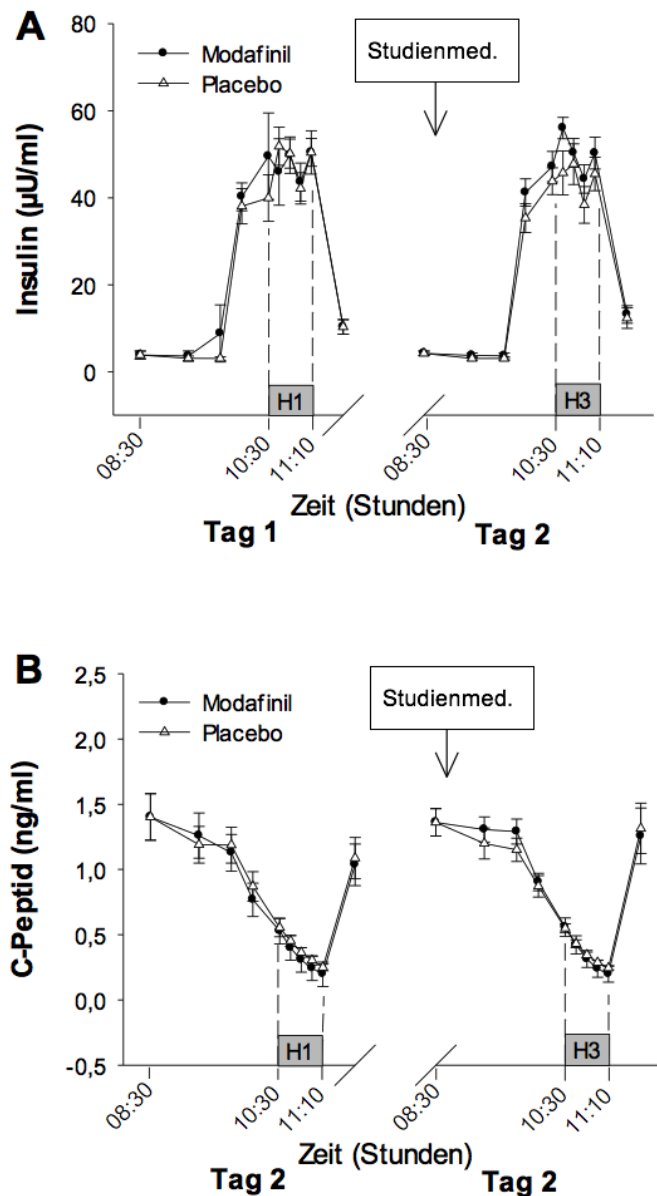


Abbildung 4: Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen. Abgebildet sind die mittleren ($\pm$ SEM) Serumkonzentrationen von (A) Insulin und (B) C-Peptid während der ersten und während der dritten Hypoglykämie. Die Graphen der Placebobedingung sind mit weißen Dreiecken gekennzeichnet, die Werte der Modafinilbedingung (200 mg p.o. Modafinil vor dem dritten Hypoglykämieclamp) sind mit schwarzen Kreisen dargestellt. Die Ausgangswerte der Insulin- und C-Peptidkonzentrationen unterschieden sich in den Bedingungen nicht ($p > 0,3$) und wurden als Baseline gewertet. Die Messungen in der ersten und in der dritten Hypoglykämie fanden jeweils zur gleichen Zeit am Vormittag statt. Studienmed. = Studienmedikation

3.2 Endokrine Reaktion auf die Hypoglykämie

Die Baseline-Werte sämtlicher gegenregulatorischer Hormone waren zwischen der Placebo- und der Modafinilbedingung vergleichbar (alle $p > 0,12$). Alle gegenregulatorischen Hormone zeigten als endokrine Antwort auf die hyperinsulinäme Hypoglykämie einen Anstieg des Serumspiegels (alle $p > 0,001$). Dabei waren an beiden ersten Versuchstagen die hormonellen Reaktionen in beiden Bedingungen vergleichbar (alle $p > 0,16$), so dass von einer Vergleichbarkeit der Bedingungen in Bezug auf die Gegenregulation auszugehen ist (siehe Abb. 5A-F).

Am zweiten Versuchstag zeigte sich in der Placebobedingung bei der dritten Hypoglykämie ein deutlicher Rückgang der Noradrenalinantwort im Vergleich zur ersten Hypoglykämie ($p < 0,009$) (Abb. 5A), was auf die erwartete Adaptation an die vorangegangenen Hypoglykämien hindeutet. In der Modafinilbedingung war in Bezug auf die Noradrenalinantwort kein Unterschied zwischen der ersten und der dritten Hypoglykämie messbar ($p > 0,3$). Damit lag in der Modafinilbedingung während der dritten Hypoglykämie eine deutlich höhere Noradrenalinkonzentration vor, als im Vergleich zur Placebobedingung ($p < 0,05$ für den Faktor „Bedingung x Zeit“). Dies wird als Abschwächung der Adaptation im Sinne eines Effektes durch die Modafinileinnahme gewertet ($p < 0,05$ für „Bedingung x Hypo“).

Der Unterschied der Noradrenalinkonzentration zwischen den Bedingungen ist dabei auf die Phase des hypoglykämischen Plateaus beschränkt ($p < 0,002$ für den AUC-Vergleich des Plateaus), wohingegen sich die Messungen über den gesamten zeitlichen Bereich nicht signifikant unterscheiden ($p > 0,1$).

Die weiteren untersuchten endokrinen Parameter (Adrenalin, ACTH, Kortisol, Glukagon, und GH) wurden in ihrer gegenregulatorischen Antwort nicht durch die Einnahme von Modafinil beeinflusst (alle $p > 0,3$ für den Faktor „Bedingung x Hypo“) und waren in ihrer Ausprägung während der dritten Hypoglykämie vergleichbar zwischen den beiden Versuchsbedingungen (alle $p > 0,4$) (Abb. 5B-F).

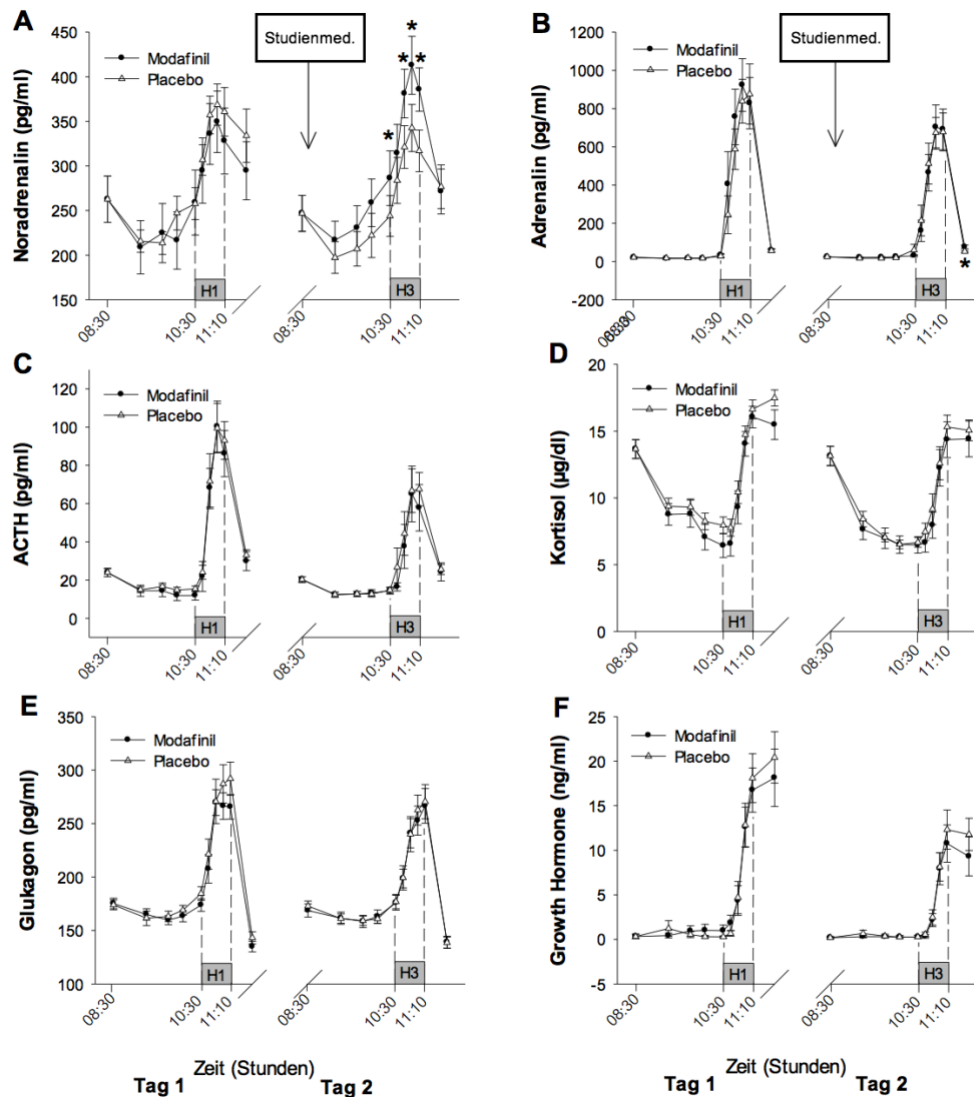


Abbildung 5: Gegenregulatorische Hormone. Abgebildet sind die gemittelten Serum- bzw. Plasmakonzentrationen ($\pm$ SEM) von (A) Noradrenalin, (B) Adrenalin, (C) ACTH, (D) Kortisol, (E) Glukagon und (F) GH, während der ersten und während der dritten Hypoglykämie. Die Graphen der Placebobedingung sind mit weißen Dreiecken gekennzeichnet, die Werte der Modafinilbedingung (200 mg Modafinil vor dem dritten Hypoglykämieclamp) sind mit schwarzen Kreisen dargestellt. Die Phasen des hypoglykämischen Plateaus 40 mg/dl sind mit grauen horizontalen Balken gekennzeichnet (H1 = erstes hypoglykämies Plateau, H3 = drittes hypoglykämies Plateau). Die initialen Hormonwerte unterschieden sich in den Bedingungen nicht ($p > 0,12$) und wurden als Baseline gewertet. * $p < 0,05$ (Student's t-test). Konversionsfaktoren für SI-Einheiten: $\text{pg/ml} \times 0,22 = \text{pmol/l}$; $\mu\text{g/dl} \times 27,588 = \text{nmol/l}$; $\text{ng/ml} \times 1 = \mu\text{g/l}$. Studienmed. = Studienmedikation

Die gegenregulatorischen Antworten der Hormone ACTH, Kortisol und GH waren in der Placebobedingung am zweiten Tag niedriger, sie zeigten also die erwartete Adaptation auf die wiederholte Unterzuckerung (für alle $p < 0,05$ für den Faktor „Hypo“; Abb. 5C, D, F). Dieser Effekt war unter Placebo für die Hormone Adrenalin und Glukagon statistisch nicht signifikant nachweisbar (beide $p > 0,08$; Abb. 5B+E).

In der Modafinilbedingung war eine Adaptation, also eine verminderte gegenregulatorische Antwort, nur für die Hormone ACTH und GH nachweisbar (beide $p < 0,05$ für den Faktor „Hypo“). Die Hormone Adrenalin, Kortisol und Glukagon zeigte keine statistisch relevante Adaptation (alle $p > 0,07$).

3.3 Hypoglykämiesymptome und Aufmerksamkeit

In Bezug auf die neuroglykopenen und autonomen Symptome war während beider Hypoglykämien eine deutliche Zunahme der wahrgenommenen Symptome zu beobachten ($p < 0,001$) (Abb. 6A-B).

Dabei zeigte sich bei den neuroglykopenen Symptomen eine geringere Symptomwahrnehmung während der dritten Hypoglykämie verglichen mit der ersten unter Placeboeinnahme ($p < 0,04$). Dieser Effekt war in der Modafinilbedingung nicht gegeben ($p > 0,7$). Dieser Unterschied zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ($p > 0,5$ für den Faktor „Bedingung“).

Bezogen auf die Bewertung der autonomen Symptome war in beiden Bedingungen keine Abschwächung der Intensität, also keine Adaptation, und kein Einfluss von Modafinil zu erkennen (alle $p > 0,3$).

Während der Hypoglykämien war eine Einschränkung der Aufmerksamkeit, gemessen an der Gesamtleistung im Stroop-Test, zu beobachten ($p < 0,02$). Dabei zeigte sich im Subtest „Farben-Benennen“ am zweiten Versuchstag in der Modafinilbedingung eine Verbesserung im Vergleich zur Placebobedingung ($p < 0,03$ für den Faktor „Bedingung x Zeit“, Placebo vs Modafinil, Baseline $86,9 \pm 3,0$ vs $86,9 \pm 3,0$ korrekte Farbnennung, Hypoglykämie $77,6 \pm 4,0$ vs $84,9 \pm 4,6$). Bei den weiteren Subtests zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen (alle $p > 0,4$).

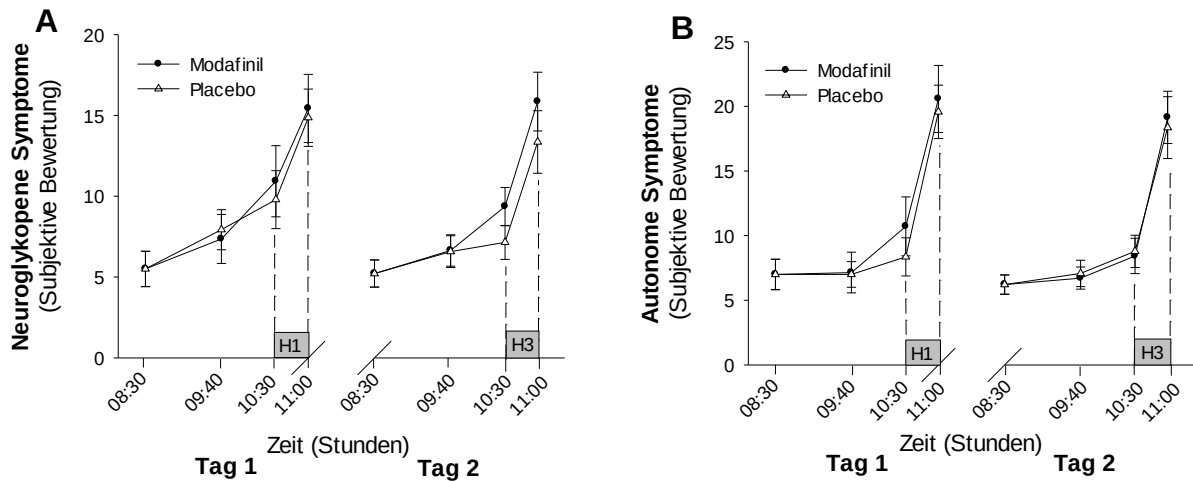


Abbildung 6: Neuroglykopenie und autonome Symptome. Abgebildet sind die gemittelten Bewertungen der (A) neuroglykopenen und (B) autonomen Symptome während der ersten und während der dritten Hypoglykämie. Die Graphen der Placebobedingung sind mit weißen Dreiecken gekennzeichnet, die Werte der Modafinilbedingung (200 mg Modafinil vor dem dritten Hypoglykämieclamp) sind mit schwarzen Kreisen dargestellt. Die Phasen des hypoglykämien Plateaus 40 mg/dl sind mit grauen horizontalen Balken gekennzeichnet (H1 = erstes hypoglykämies Plateau, H3 = drittes hypoglykämies Plateau). Die initialen Symptombewertungen unterschieden sich in den Bedingungen nicht ($p > 0,12$) und wurden als Baseline gewertet. * $p < 0,05$ (Student's t-test)

3.4 Herzfrequenz und Blutdruck

In beiden Bedingungen und in allen Clamps zeigte sich als Folge der Hypoglykämie ein Anstieg der Herzfrequenz ($p < 0,001$). Am zweiten Versuchstag war die Herzfrequenz eher erhöht als erniedrigt ($p < 0,04$), dieser Effekt war in der Modafinilbedingung stärker ausgeprägt als in der Placebobedingung (Modafinil $p < 0,05$, Placebo $p > 0,11$), obwohl zwischen den Untersuchungsbedingungen kein signifikanter Unterschied bestand ($p > 0,2$) (siehe Abb. 7)

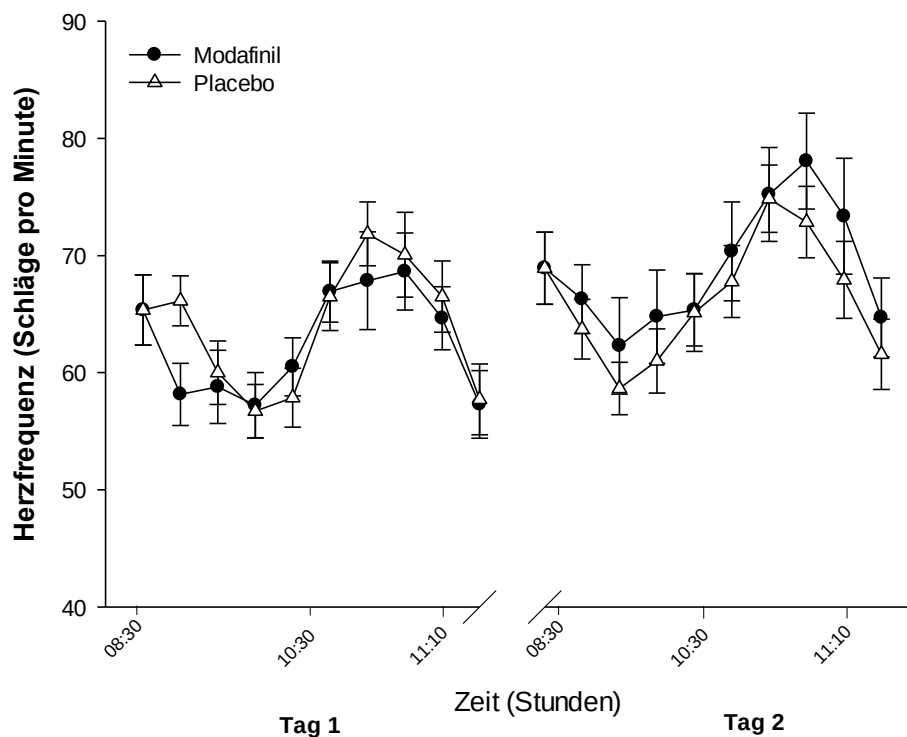


Abbildung 7: Herzfrequenz. Abgebildet ist der Verlauf der gemittelten ($\pm$ SEM) Herzfrequenz im ersten und im dritten Hypoglykämieclamp während der Placebobedingung (weiße Dreiecke) und während der Modafinilbedingung (schwarze Kreise). Die Messungen in der ersten und in der dritten Hypoglykämie fanden jeweils zur gleichen Zeit am Vormittag statt.

In Bezug auf den systolischen Blutdruck zeigten sich ebenfalls während der Hypoglykämie erhöhte Werte ($p = 0,001$). Auch hier war in der Modafinilbedingung ein Trend zu stärkerer Erhöhung des systolischen Blutdruckes am zweiten Untersuchungstages zu erkennen ($p < 0,08$), dies zeigte sich in der Placebobedingung nicht ($p > 0,25$; $p > 0,2$ für „Bedingung x Hypo“) (siehe Abb. 8A).

Bezüglich des Hypoglykämie-assoziierten Abfalls des diastolischen Blutdruckes bestanden weder zwischen den einzelnen Hypoglykämien noch zwischen den Bedingungen ein signifikanter Unterschied (alle $p > 0,7$) (siehe Abb. 8B).

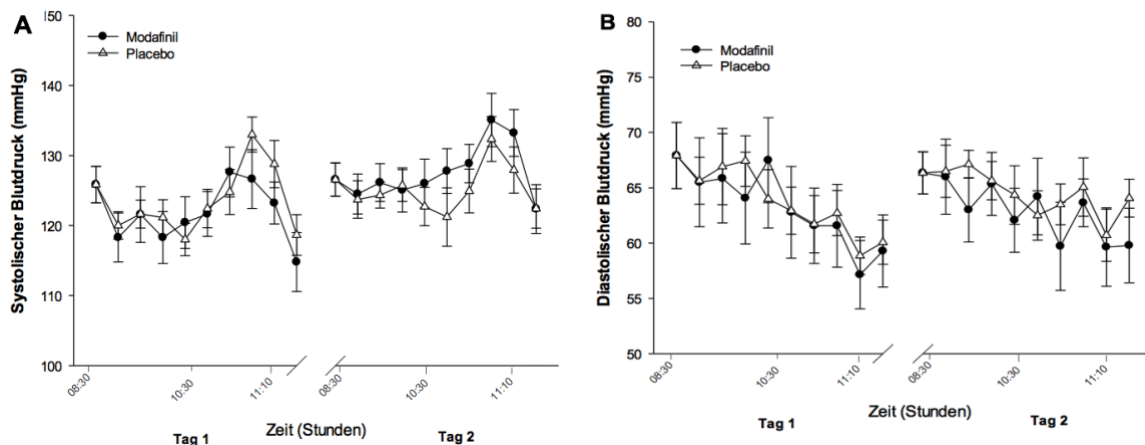


Abbildung 8: Systolischer und diastolischer Blutdruck. Abgebildet ist der gemittelte Verlauf des systolischen Blutdrucks (A) und des diastolischen Blutdrucks (B) während des ersten Hypoglykämieclamps und während des dritten Hypoglykämieclamps in der Placebobedingung (weiße Dreiecke) und in der Modafinilbedingung (schwarze Kreise). Die Messungen in der ersten und in der dritten Hypoglykämie fanden jeweils zur gleichen Zeit am Vormittag statt.

Kapitel 4: Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern die Adaptation an wiederholte Hypoglykämien über GABAerge Signalwege vermittelt wird und ob eine GABA-Blockade durch den Antagonisten Modafinil zu einem Erhalt der neuroendokrinen Gegenregulation führen kann. Dafür wurde die neuroendokrine, neuroglykopene und autonome Reaktion auf wiederholte Hypoglykämieclamps unter Einnahme des Wirkstoffs Modafinil versus Einnahme eines Placebos bei gesunden Männern verglichen.

4.1 Einfluss der GABA-Blockade auf die endokrine Gegenregulation

Wir konnten mit unserem Versuchsaufbau zeigen, dass die Einnahme von Modafinil nach zwei vorangegangenen und vor einem dritten Hypoglykämie-Clamp zu einer Wiederherstellung der gegenregulatorischen Noradrenalinausschüttung führte (Klement, Mergelkuhl et al. 2014). In Bezug auf die ebenfalls untersuchten weiteren gegenregulatorischen Hormone (Adrenalin, ACTH, Kortisol, Glukagon und GH) ergab sich kein signifikanter Effekt durch die Blockade der GABAergen Signalwege. Auch bezüglich der Wahrnehmung von autonomen und neuroglykopenen Symptomen konnte keine relevante Wirkung des GABA-Antagonisten erfasst werden.

In der Placebogruppe zeigte sich die erwartete Abschwächung der neuroendokrinen Antwort auf die dritte Hypoglykämie im Vergleich zur ersten Hypoglykämie. Insbesondere konnten wir die bisherigen Ergebnisse vorliegender Studien in Bezug auf die Konzentrationen von Noradrenalin, ACTH, GH und Kortisol bestätigen (Davis and Shamoon 1991a, Veneman, Mitakou et al. 1993). Gleiches gilt für die von den Probanden in der Symptom-Rating-Skala wiedergespiegelte Wahrnehmung neuroglykopenen Symptome.

Da diese Beobachtungen sich mit den Ergebnissen von wiederholt durchgeführten Untersuchungen an gesunden Menschen und auch Menschen mit Diabetes decken, sehen wir unseren methodischen Ansatz bestätigt (Heller and Cryer 1991, Davis and Shamoon 1991a, Davis, Mellman et al. 1992, Widom and Simonson 1992,

Dagogo-Jack, Craft et al. 1993, Veneman, Mitrakou et al. 1993, Dagogo-Jack, Ovalle et al. 1998, Klement, Pais et al. 2013).

In Bezug auf Adrenalin und Glukagon war die Abschwächung der Reaktion auf die vorhergehenden Hypoglykämieepisoden sowohl in der Modafinilbedingung als auch in der Placebobedingung statistisch geringer ausgeprägt als erwartet. Diesbezüglich muss eine mögliche Verschleierung eines Modafinileffektes diskutiert werden. Möglicherweise wäre eine Auswirkung der GABA-Blockade in der Modafinilbedingung bei einem signifikanteren Abfall der Gegenreaktion in der Placebobedingung besser zu detektieren.

Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem GABA-Signalweg und der Reduktion einer Gegenregulation nach vorangegangener Hypoglykämie gibt.

Übereinstimmend mit unserem Befund, dass die gegenregulatorische Noradrenalinausschüttung durch eine Inhibition der GABAergen Signalübertragung abgeschwächt werden kann, wiesen auch vorhergehende Studien an Nagern nach, dass eine reduzierte GABA-Konzentration im ventromedialen Hypothalamus zu einer gesteigerten Gegenregulationsreaktion führt (Chan, Zhu et al. 2006, Chan, Cheng et al. 2008, Chan, Paranjape et al. 2011). Dabei zeigte sich insbesondere bei Tieren mit Diabetes nach der lokalen Verabreichung eines GABA-Antagonisten in den VMH eine erneute Steigerung der Adrenalin- und Glukagonausschüttung (Chan, Paranjape et al. 2011). Eine erhöhte GABA-Konzentration im ventromedialen Hypothalamus scheint damit mit der unzureichenden Blutzuckerregulation nach wiederholter Hypoglykämie in Zusammenhang zu stehen. Dies lässt im Umkehrschluss die Hypothese zu, dass eine Reduktion der GABA-Konzentration eine Steigerung der hormonellen Gegenregulation und damit eine Steigerung der neuroglykopenen Symptome erzielen könnte.

Des Weiteren lassen bisherige Studien die Annahme zu, dass insbesondere die Reduktion der adrenergen Gegenreaktion zum Versagen der Regulation führt (Cryer 2013b). In unserer Untersuchung konnten wir durch die GABA-Inhibition jedoch nur die noradrenerge Reaktion wiederherstellen. Möglicherweise ist eine Erweiterung des Modafinileffektes auf weitere hormonelle Mechanismen durch

andere Dosierungen, andere Clamp-Techniken oder den Einsatz eines anderen GABA-Blockers zu erreichen.

So konnten Untersuchungen, bei denen der GABA-Agonist Alprazolam eingesetzt wurde, zeigen, dass durch die GABA-Aktivierung eine Reduktion der neuroendokrinen Gegenregulation erreicht werden konnte. Dies gilt vor allem für die Ausschüttung von ACTH, Glukagon und Adrenalin, jedoch nicht für Noradrenalin und Kortisol (Breier, Davis et al. 1992, Hedrington, Farmerie et al. 2010, Giordano, Berardelli et al. 2013).

Zudem konnten bei Ratten, bei denen eine Blockade der im VMH angesiedelten GABA-Rezeptoren vorgenommen wurde, eine reduzierte adrenerge Gegenregulation und eine verminderte Glukagonausschüttung beobachtet werden. Die kortikosteroidale Reaktion war durch die Blockade nicht zu beeinflussen (Chan, Cheng et al. 2008, Chan, Paranjape et al. 2011).

Im Gegensatz dazu führt eine Deaktivierung der Neuronen im dorsomedialen Hypothalamus und im paraventriculären Kern zu einer gehemmten ACTH- und Kortikosteroid-Reaktion. Ein Effekt auf die Konzentrationen von Katecholaminen und Glukagon ist nicht zu beobachten (Evans, Wilkinson et al. 2004, Chan, Lawson et al. 2007). Daraus kann geschlossen werden, dass die Reaktionen der hypothalamischen und sympathoadrenalen Hypophysen-Nebennierenachse durch unterschiedliche Hirnstrukturen beeinflusst werden könnten.

Auch bei Untersuchungen extrahypothalamischer Bereiche wie der Substantia nigra konnte eine reduzierte GABA-Konzentration nach Hypoglykämie nachgewiesen werden (During, Leone et al. 1995).

4.2 Wirksamkeit von Modafinil

Einschränkend muss beachtet werden, dass der Effekt von Modafinil nicht nur die GABAerge Signalübertragung betrifft, sondern zur Stimulation des noradrenergen, serotonergen und dopaminergen Systems beiträgt (Scoriels, Jones et al. 2013). Damit sind Wechselwirkungen mit den Hypoglykämie-induzierten Reaktionen und eine Beeinflussung von deren Intensität möglich. Eine Beeinflussung der

Noradrenalin-Konzentration durch Modafinil, unabhängig von einer Hypoglykämie, ist bisher nicht beobachtet worden, muss jedoch als mögliche direkte Modafinilwirkung mit in Betracht gezogen werden.

Smith et al. konnten zeigen, dass die Einnahme von Modafinil während einer einzelnen Hypoglykämie zu einer Steigerung der Wahrnehmung autonomer Symptome und zur Erhöhung der Herzfrequenz führte (Smith, Pernet et al. 2004). Dies wurde auf die Unterdrückung der GABAergen Aktivität zurückgeführt. Jedoch konnte keine Beeinflussung der hormonellen Gegenregulation gemessen werden, so dass man davon ausgehen muss, dass Modafinil den physiologischen Abfall der GABA-Konzentration während einer ersten Hypoglykämie nicht weiter verstärkt (During, Leone et al. 1995, Zhu, Czyzyk et al. 2010). Bei wiederholten Hypoglykämiephasen jedoch konnten reduzierte GABA-Konzentrationen gemessen werden, so dass von einer gesteigerten Hemmung der GABAergen Mechanismen ausgegangen werden muss (Chan, Cheng et al. 2008). Da die Aussagekraft und Beurteilbarkeit der jeweiligen Versuche bei mehrfacher Induktion einer Hypoglykämie verbessert wurde, wählten wir ein Studiendesign mit wiederholten hyperinsulinämen Hypoglykämieclamps.

4.3 Metabolische Plastizität und Limitationen

Vorangegangene Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob die Abschwächung der gegenregulatorischen Reaktion auf wiederholte Hypoglykämien als Ausdruck metabolischen Lernens angesehen werden kann. Dabei zeigte sich, dass die glutamaterge Signalgebung keinen wesentlichen Anteil an diesem adaptiven plastischen Prozess hat (Klement, Pais et al. 2013). Die von uns gewonnenen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die GABAergen Reaktionen Einfluss auf die metabolische Plastizität und damit auch auf das metabolische Lernen haben könnten. Zudem haben bisherige Arbeiten gezeigt, dass paraventriculäre Zellen des hypothalamischen paraventriculären Kerns (PVN) unter GABAergen Einflüssen eine plastische Reaktion auf chronischen Stress zeigen (Miklos and Kovacs 2002, Cullinan, Ziegler et al. 2008). Es wurde bereits gezeigt, dass die Ausbildung plastischer neuronaler Veränderungen im PVN durch die Wirkung von Noradrenalin

auf GABA-sensible Synapsen unterstützt wird. Dies passt zu unseren Ergebnissen, dass die Inhibition des GABAergen Signals vor allem die noradrenerge Reaktion auf wiederholt Hypoglykämien beeinflusst (Inoue, Baimoukhametova et al. 2013).

Des Weiteren ist zu diskutieren, ob weniger tiefe oder gestaffelt aufgebaute Zielbereiche der Hypoglykämie eine Optimierung der Aussagefähigkeit möglich machen. Insbesondere durch eine schrittweise Reduktion der Zielbereiche ist eine Evaluation der Schwellenwerte für neuroendokrine Gegenreaktionen denkbar. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass es durch die geringe Gruppengröße zu einer geringeren statistischen Trennschärfe kommt. Zudem konnten bei einer rein männlichen Probandengruppe keine Informationen zu möglichen geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Glukosewahrnehmung gewonnen werden.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass die Verabreichung von Modafinil die Abschwächung der gegenregulatorischen Noradrenalinausschüttung nach wiederholter Hypoglykämie wieder aufhebt und die sonstigen neuroendokrinen gegenregulatorischen Reaktionen unbeeinflusst bleiben. Die Adaptation der neuroendokrinen Gegenregulation scheint zumindest anteilig über die GABAerge Regulation beeinflusst zu werden.

In der Zukunft sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Rolle und das Potential des GABA-Systems zu erfassen und um zu beschreiben, ob der Einfluss über die Modulation des noradrenergen Systems hinausgeht und in der Therapie des Diabetes eingesetzt werden kann.

4.4 Klinische Relevanz und Ausblick

Hypoglykämien sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität verknüpft (Cryer 2012). Dabei handelt es sich neben den somatischen Akutkomplikationen wie Bewusstseinsverlust, Krampfanfällen oder dem erhöhten Risiko kardialer Komplikationen, auch um psychologische Begleiterscheinungen wie Reizbarkeit, negative Stimmungslage oder erhöhte Anspannung. Viele Patienten entwickeln eine ausgeprägte Angst vor erneuten Hypoglykämien, diese sei ähnlich ausgeprägt,

wie die Sorge vor Spätkomplikationen wie Erblindung durch eine Retinopathie oder eine dialysepflichtige Nephropathie. Diese Sorge vor der nächsten Hypoglykämie steht einer ausreichend strengen Insulintherapie, welche zum Erreichen einer möglichst euglykämien Stoffwechsellaage notwendig ist, im Weg (McCrimmon and Sherwin 2010).

Ein Patient mit Diabetes mellitus Typ 1 erleidet durchschnittlich zwei symptomatische Hypoglykämien in der Woche. Die Prävalenz für schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe liegt bei 30-40%/Jahr, die jährliche Inzidenz wird mit 1,0 bis 1,7 Episoden pro Patient und Jahr beschrieben (Frier 2009).

Das Risiko einer Störung der Hypoglykämiewahrnehmung steigt mit Dauer der Erkrankung, sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Entscheidend ist zudem, wie streng die Insulindosierung zur Blutzuckerkontrolle eingestellt wird (Leese, Wang et al. 2003).

Die Prävalenz einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 bei 19,5 %, diese Patienten haben ein 6-fach erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien (Geddes, Schopman et al. 2008). Auch für die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird eine erhöhte Prävalenz für eine Störung der Hypoglykämiewahrnehmung beschrieben (9,8%), hier ist das Risiko für schwere Hypoglykämien 17-fach erhöht (Schopman, Geddes et al. 2010).

Da weiterhin das tiefere Verständnis für die pathophysiologischen Vorgänge bei der Adaptation an wiederholte Hypoglykämien fehlt, spielen in der klinischen Praxis vor allem Maßnahmen wie Patientenschulungen und, soweit möglich, der Einsatz von hypoglykämievermeidenden Therapien die maßgebende Rolle. Um die Morbidität, Mortalität und auch die bestehen Belastungen für das Gesundheitssystem zu reduzieren, sind weitere Forschungen auf diesem Gebiet notwendig.

Bisherige Untersuchungen unterstrichen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Somit sollten künftige Forschungsvorhaben idealerweise kombinierte Ansätze verfolgen. Dies bezieht sich auf die weitere Forschung auf Rezeptorebene, auf zentrale sowie periphere endokrine Vorgänge, aber auch auf die psychologischen Komponenten der Adaptation. Des Weiteren könnten zukünftige Studien in Bereichen des Opioidsystems oder der zentralen

Glukosesensoren sinnvolle Hypothesen zur Hypoglykämiegegenregulation verfolgen.

All diese Forschungsansätze könnten dazu beitragen, die Adaptation an Hypoglykämien besser zu verstehen und langfristig Therapieoptionen zu bieten.

Kapitel 5: Zusammenfassung

Nach wiederholten Hypoglykämien kommt es zu einer verminderten Wahrnehmung für erneute Hypoglykämien und einer Reduktion der hormonellen und symptomatischen Gegenregulation. Dieser Vorgang der Adaptation geht mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und assoziierte Komplikationen einher. Basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Tierexperimente stellen wir die Hypothese auf, dass die Adaptation auch beim Menschen durch die Verabreichung eines GABA-Inhibitors aufgehoben werden kann.

In unserer balancierten und doppelt-verblindeten Studie nahmen vierzehn gesunde junge Männer in jeweils zwei Versuchsbedingungen (GABA-Blocker Modafinil 200 mg vs Placebo) an standardisierten Hypoglykämie-Clampverfahren teil. Am jeweils ersten Versuchstag durchliefen die Probanden zwei Hypoglykämiephasen zur Induktion der Adaptation. Am zweiten Versuchstag erfolgte um 8:30 Uhr die Einnahme der Studienmedikation und anschließend ein dritter Hypoglykämieclamp. Regelmäßig wurden die Blutkonzentrationen der gegenregulatorischen Hormone (Kortisol, ACTH, Adrenalin, Noradrenalin, GH und Glukagon), sowie Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Die Hypoglykämiesymptome wurden vor, während und nach der Hypoglykämiephase in einem Fragebogen erhoben (Symptom-Rating-Skala). Aufmerksamkeit und Konzentration wurden mithilfe des Stroop-Tests erfasst.

Durch die ersten Hypoglykämien an Tag 1 konnten wir eine Adaptation an die hypoglykämie Stoffwechsellaage erreichen. Nach GABA-Inhibition durch Modafinil war eine Wiederherstellung der noradrenergen Gegenregulation messbar ($p < 0,05$). Die weiteren gemessenen Hormone und Symptome zeigten dabei keine Veränderung unter Modafinil im Vergleich zur Placebogruppe ($p > 0,3$).

In der vorliegenden Studie konnte eine Aufhebung der Adaptation der gegenregulatorischen noradrenergen Antwort auf mehrfache Hypoglykämien durch die Einnahme eines GABA-Blockers gezeigt werden. Damit unterstützen unsere Ergebnisse die Annahme, dass die Adaptation an Hypoglykämien zumindest in Teilen ein GABA-vermittelter Prozess ist. Es sind weitere Forschungsergebnisse notwendig, um die ursächlichen Mechanismen der hormonellen Gegenregulation zu beleuchten und damit die Therapiesicherheit für Patienten unter Insulintherapie zu verbessern.

Kapitel 6: Literaturverzeichnis

American Diabetes Association (2021a). "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." Diabetes Care **44**(Suppl 1): S15-S33.

American Diabetes Association (2021b). "6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021." Diabetes Care **44**(Suppl 1): S73-S84.

Bingham, E. M., J. T. Dunn, D. Smith, J. Sutcliffe-Goulden, L. J. Reed, P. K. Marsden and S. A. Amiel (2005). "Differential changes in brain glucose metabolism during hypoglycaemia accompany loss of hypoglycaemia awareness in men with type 1 diabetes mellitus. An [11C]-3-O-methyl-D-glucose PET study." Diabetologia **48**(10): 2080-2089.

Boehme, M. W., G. Buechele, J. Frankenhauser-Mannuss, J. Mueller, D. Lump, B. O. Boehm and D. Rothenbacher (2015). "Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany--a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance." BMC Public Health **15**: 855.

Breier, A., O. Davis, R. Buchanan, S. J. Listwak, C. Holmes, D. Pickar and D. S. Goldstein (1992). "Effects of alprazolam on pituitary-adrenal and catecholaminergic responses to metabolic stress in humans." Biol Psychiatry **32**(10): 880-890.

Chan, O., H. Cheng, R. Herzog, D. Czyzyk, W. Zhu, A. Wang, R. J. McCrimmon, M. R. Seashore and R. S. Sherwin (2008). "Increased GABAergic tone in the ventromedial hypothalamus contributes to suppression of counterregulatory responses after antecedent hypoglycemia." Diabetes **57**(5): 1363-1370.

Chan, O., M. Lawson, W. Zhu, J. L. Beverly and R. S. Sherwin (2007). "ATP-sensitive K(+) channels regulate the release of GABA in the ventromedial hypothalamus during hypoglycemia." Diabetes **56**(4): 1120-1126.

Chan, O., S. Paranjape, D. Czyzyk, A. Horblitt, W. Zhu, Y. Ding, X. Fan, M. Seashore and R. Sherwin (2011). "Increased GABAergic output in the ventromedial hypothalamus contributes to impaired hypoglycemic counterregulation in diabetic rats." Diabetes **60**(5): 1582-1589.

Chan, O., W. Zhu, Y. Ding, R. J. McCrimmon and R. S. Sherwin (2006). "Blockade of GABA(A) receptors in the ventromedial hypothalamus further stimulates glucagon and sympathoadrenal but not the hypothalamo-pituitary-adrenal response to hypoglycemia." Diabetes **55**(4): 1080-1087.

Cox, D. J., L. Gonder-Frederick, B. Antoun, P. E. Cryer and W. L. Clarke (1993). "Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia." Diabetes Care **16**(2): 519-527.

Cranston, I., J. Lomas, A. Maran, I. Macdonald and S. A. Amiel (1994). "Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes." Lancet **344**(8918): 283-287.

Cryer, P. E. (1993). "Hypoglycemia unawareness in IDDM." Diabetes Care **16 Suppl 3**: 40-47.

Cryer, P. E. (2006). Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation. Progress in Brain Research. A. Kalsbeek, E. Fliers, M. A. Hofman et al., Elsevier. **153**: 361-365.

Cryer, P. E. (2008). "Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes." Endocr Pract **14**(6): 750-756.

Cryer, P. E. (2012). "Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes." Diabetes care **35**(9): 1814-1816.

Cryer, P. E. (2013a). "Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes." N Engl J Med **369**(4): 362-372.

Cryer, P. E. (2013b). "Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes." Handb Clin Neurol **117**: 295-307.

Cullinan, W. E., D. R. Ziegler and J. P. Herman (2008). "Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis." Brain Struct Funct **213**(1-2): 63-72.

Dagogo-Jack, S., C. Rattarasarn and P. E. Cryer (1994). "Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM." Diabetes **43**(12): 1426-1434.

Dagogo-Jack, S. E., S. Craft and P. E. Cryer (1993). "Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia." J Clin Invest **91**(3): 819-828.

Davis, M. R., M. Mellman and H. Shamon (1992). "Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM." Diabetes **41**(10): 1335-1340.

Davis, M. R. and H. Shamon (1991a). "Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans." J Clin Endocrinol Metab **73**(5): 995-1001.

Davis, M. R. and H. Shamon (1991b). "Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patient with insulinoma." J Clin Endocrinol Metab **72**(4): 788-792.

de Galan, B. E., B. J. Schouwenberg, C. J. Tack and P. Smits (2006). "Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes." Neth J Med **64**(8): 269-279.

Deary, I. J., D. A. Hepburn, K. M. MacLeod and B. M. Frier (1993). "Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis." Diabetologia **36**(8): 771-777.

DeFronzo, R. A., J. D. Tobin and R. Andres (1979). "Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance." Am J Physiol **237**(3): E214-223.

During, M. J., P. Leone, K. E. Davis, D. Kerr and R. S. Sherwin (1995). "Glucose modulates rat substantia nigra GABA release in vivo via ATP-sensitive potassium channels." J Clin Invest **95**(5): 2403-2408.

Evans, S. B., C. W. Wilkinson, P. Gronbeck, J. L. Bennett, A. Zavosh, G. J. Taborsky, Jr. and D. P. Figlewicz (2004). "Inactivation of the DMH selectively inhibits the ACTH and

corticosterone responses to hypoglycemia." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **286**(1): R123-128.

Fanelli, C., S. Pampanelli, L. Epifano, A. M. Rambotti, A. Di Vincenzo, F. Modarelli, M. Ciofetta, M. Lepore, B. Annibale, E. Torlone and et al. (1994). "Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM." Diabetologia **37**(12): 1265-1276.

Frier, B. M. (2009). "The incidence and impact of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes." International Diabetes Monitor **21**(6): 210-218.

Geddes, J., J. E. Schopman, N. N. Zammitt and B. M. Frier (2008). "Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes." Diabet Med **25**(4): 501-504.

Gerich, J. E., M. Mokan, T. Veneman, M. Korytkowski and A. Mitrakou (1991). "Hypoglycemia unawareness." Endocr Rev **12**(4): 356-371.

Giordano, R., R. Berardelli, I. Karamouzis, V. D'Angelo, A. Picu, C. Zichi, B. Fussotto, M. Manzo, G. Mengozzi, E. Ghigo and E. Arvat (2013). "Acute administration of alprazolam, a benzodiazepine activating GABA receptors, inhibits cortisol secretion in patients with subclinical but not overt Cushing's syndrome." Pituitary **16**(3): 363-369.

Giordano, R., S. Grottoli, P. Brossa, M. Pellegrino, S. Destefanis, F. Lanfranco, L. Gianotti, E. Ghigo and E. Arvat (2003). "Alprazolam (a benzodiazepine activating GABA receptor) reduces the neuroendocrine responses to insulin-induced hypoglycaemia in humans." Clin Endocrinol (Oxf) **59**(3): 314-320.

Goffrier, B. (2018). Administrative prevalence and incidence of diabetes mellitus in Germany, 2009 -2015. Versorgungsatlas Report. **Nr. 17/03**.

Hedrington, M. S., S. Farmerie, A. C. Ertl, Z. Wang, D. B. Tate and S. N. Davis (2010). "Effects of antecedent GABAA activation with alprazolam on counterregulatory responses to hypoglycemia in healthy humans." Diabetes **59**(4): 1074-1081.

Heidemann, C., Y. Du, R. Paprott, M. Haftenberger, W. Rathmann and C. Scheidt-Nave (2016). "Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011." Diabet Med **33**(10): 1406-1414.

Heidemann, C. and C. Scheidt-Nave (2017). "Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland." Journal of Health Monitoring.

Heller, S. R. and P. E. Cryer (1991). "Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans." Diabetes **40**(2): 223-226.

Inoue, W., D. V. Baimoukhametova, T. Fuzesi, J. I. Wamsteeker Cusulin, K. Koblinger, P. J. Whelan, Q. J. Pittman and J. S. Bains (2013). "Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses." Nat Neurosci **16**(5): 605-612.

International Hypoglycaemia Study Group (2017). "Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of

the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes." Diabetes Care **40**(1): 155-157.

Klement, J., B. Mergelkuhl, J. Born, H. Lehnert and M. Hallschmid (2014). "Role of gamma-aminobutyric acid signalling in the attenuation of counter-regulatory hormonal responses after antecedent hypoglycaemia in healthy men." Diabetes Obes Metab **16**(12): 1274-1278.

Klement, J., I. Pais, J. Strube, H. Lehnert, A. Peters, M. Hallschmid and J. Born (2013). "NMDA receptor blockade by memantine does not prevent adaptation to recurrent hypoglycaemia in healthy men." Diabetes Obes Metab **15**(4): 310-315.

Kornelius, E., Y. S. Yang, S. C. Lo, C. H. Peng, Y. R. Lai, J. Y. Chiou and C. N. Huang (2018). "Progress of diabetes severity associated with severe hypoglycemia in Taiwan." Am J Manag Care **24**(4): e99-e106.

Leese, G. P., J. Wang, J. Broomhall, P. Kelly, A. Marsden, W. Morrison, B. M. Frier, A. D. Morris and D. M. Collaboration (2003). "Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use." Diabetes Care **26**(4): 1176-1180.

Leu, J., M. H. Cui, H. Shamoon and I. Gabriely (2009). "Hypoglycemia-associated autonomic failure is prevented by opioid receptor blockade." J Clin Endocrinol Metab **94**(9): 3372-3380.

Lo, S. C., Y. S. Yang, E. Kornelius, J. Y. Huang, Y. R. Lai, C. N. Huang and J. Y. Chiou (2019). "Early cardiovascular risk and all-cause mortality following an incident of severe hypoglycaemia: A population-based cohort study." Diabetes Obes Metab.

McCrimmon, R. J. (2011). "The response to hypoglycemia: a role for the opioid system?" J Clin Endocrinol Metab **96**(11): 3357-3359.

McCrimmon, R. J., X. Fan, Y. Ding, W. Zhu, R. J. Jacob and R. S. Sherwin (2004). "Potential role for AMP-activated protein kinase in hypoglycemia sensing in the ventromedial hypothalamus." Diabetes **53**(8): 1953-1958.

McCrimmon, R. J. and R. S. Sherwin (2010). "Hypoglycemia in type 1 diabetes." Diabetes **59**(10): 2333-2339.

Miklos, I. H. and K. J. Kovacs (2002). "GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy." Neuroscience **113**(3): 581-592.

Mitrakou, A., C. Ryan, T. Veneman, M. Mookan, T. Jenssen, I. Kiss, J. Durrant, P. Cryer and J. Gerich (1991). "Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction." Am J Physiol **260**(1 Pt 1): E67-74.

Moheet, A., U. E. Emir, M. Terpstra, A. Kumar, L. E. Eberly, E. R. Seaquist and G. Oz (2014). "Initial experience with seven tesla magnetic resonance spectroscopy of hypothalamic GABA during hyperinsulinemic euglycemia and hypoglycemia in healthy humans." Magn Reson Med **71**(1): 12-18.

Nordin, C. (2010). "The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence." Diabetologia **53**(8): 1552-1561.

- Roth, T., J. R. Schwartz, M. Hirshkowitz, M. K. Erman, J. M. Dayno and S. Arora (2007). "Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness." J Clin Sleep Med **3**(6): 595-602.
- Salehi, M., A. Vella, T. McLaughlin and M. E. Patti (2018). "Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies." J Clin Endocrinol Metab **103**(8): 2815-2826.
- Schmidt, C., L. Reitzle, J. Dress, A. Rommel, T. Ziese and C. Heidemann (2020). "[Prevalence and incidence of documented diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **63**(1): 93-102.
- Schopman, J. E., J. Geddes and B. M. Frier (2010). "Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes." Diabetes Res Clin Pract **87**(1): 64-68.
- Schwartz, N. S., W. E. Clutter, S. D. Shah and P. E. Cryer (1987). "Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms." J Clin Invest **79**(3): 777-781.
- Scoriels, L., P. B. Jones and B. J. Sahakian (2013). "Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain." Neuropharmacology **64**: 168-184.
- Sequist, E. R., A. Moheet, A. Kumar, D. K. Deelchand, M. Terpstra, K. Kubisiak, L. E. Eberly, P. G. Henry, J. M. Joers and G. Oz (2017). "Hypothalamic Glucose Transport in Humans During Experimentally Induced Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure." J Clin Endocrinol Metab **102**(9): 3571-3580.
- Segel, S. A., C. G. Fanelli, C. S. Dence, J. Markham, T. O. Videen, D. S. Paramore, W. J. Powers and P. E. Cryer (2001). "Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia." Diabetes **50**(8): 1911-1917.
- Smith, D., A. Pernet, J. M. Rosenthal, E. M. Bingham, H. Reid, I. A. Macdonald and S. A. Amiel (2004). "The effect of modafinil on counter-regulatory and cognitive responses to hypoglycaemia." Diabetologia **47**(10): 1704-1711.
- Tonnies, T., S. Rockl, A. Hoyer, C. Heidemann, J. Baumert, Y. Du, C. Scheidt-Nave and R. Brinks (2019). "Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040." Diabet Med **36**(10): 1217-1225.
- Veneman, T., A. Mitrakou, M. Mookan, P. Cryer and J. Gerich (1993). "Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia." Diabetes **42**(9): 1233-1237.
- Widom, B. and D. C. Simonson (1992). "Intermittent Hypoglycemia Impairs Glucose Counterregulation." Diabetes **41**(12): 1597-1602.
- Wiegers, E. C., H. M. Rooijackers, C. J. Tack, A. Heerschap, B. E. de Galan and M. van der Graaf (2016). "Brain Lactate Concentration Falls in Response to Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia." Diabetes **65**(6): 1601-1605.

Wong, Y. N., D. Simcoe, L. N. Hartman, W. B. Loughton, S. P. King, G. C. McCormick and P. E. Grebow (1999). "A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers." J Clin Pharmacol **39**(1): 30-40.

Zhu, W., D. Czyzyk, S. A. Paranjape, L. Zhou, A. Horblitt, G. Szabo, M. R. Seashore, R. S. Sherwin and O. Chan (2010). "Glucose prevents the fall in ventromedial hypothalamic GABA that is required for full activation of glucose counterregulatory responses during hypoglycemia." Am J Physiol Endocrinol Metab **298**(5): E971-977.

Kapitel 7: Anhang

Studienprotokoll:

BZ Auftragsnummer 1-10 =

Modafinil

Proband ID:

Versuchsprotokoll

Bedingung:

Tag: 1

Datum:

13,5 * 50 * kgKG / 1000 = IE /50ml NaCL 0,9%

Zeit	min	BZ mg/dl	Glucose 20% ml/h	BE	RR sys	RR dia	HF	Bemerkung
08:30	-75			1				1. SRS 1, 2. Brauniller/ Labor, 3. BE
09:15	-30			2				Stroop 1
09:40	-5							SRS 2
09:45	0			3				Insulinbolus 22,5ml/h 2min dann 6.7ml/h
								IE Altinsulin/50ml Nacl 0.9%
09:50	5							
09:55	10							
10:00	15							
10:05	20			4				
10:10	25							
10:15	30							
10:20	35							
10:25	40							
10:30	45			5				SRS 3
10:35	50							
10:40	55			6				
10:45	60							
10:50	65			7				Stroop 2
10:55	70							
11:00	75			8				SRS 4
11:05	80							
11:10	85			9				BE/ Insulin ende/ G20%↑

Anhang

Zeit	min	BZ mg/dl	Glucose 20% ml/h	BE	RR sys	RR dia	HF	Bemerkung
11:15	90							
11:20	95							
11:25	100							
11:30	105							
11:35	110							
11:40	115			10				BE wenn BZ stabilisiert ca.90mg/dl / nach BE Snack
11:45	120							
11:50	125							
11:55	130							
12:00	135							Pause Proband ruhige Beschäftigung
13:00	140							Insulinbolus 22,5ml/h 2min dann 6.7ml/h
13:05	145							
13:10	150							
13:15	155							
13:20	160							
13:25	165							
13:30	170							
13:35	175							
13:40	180							
13:45	185							Ziel Hypo 40mg/dl
13:50	190							

Anhang

Zeit	min	BZ mg/dl	Glucose 20% ml/h	BE	RR sys	RR dia	HF	Bemerkung
13:55	195							
14:00	200							
14:05	205							
14:10	210							
14:15	215							
14:20	220							
14:25	225							Insulin ende/ G20%↑
14:30	230							Mittagessen
14:35	235							
14:40	240							
14:45	245							
14:50	250							
14:55	255							BZ stabil, Strassenverkehr/ ab 22:00 nüchtern/ ab 23:00 schlafen
15:00	260							

Stroop 1 Version 1

Anzahl	schwarz/weiß
Anzahl	XXXXX
Anzahl	farbige Wörter

Stroop 2 Version 2

Anzahl	schwarz/weiß
Anzahl	XXXXX
Anzahl	farbige Wörter

Anhang

BZ Auftragsnummer 11 - 20 =

Proband ID:

Bedingung:

Tag: 2

Datum:

Modafinil

Versuchsprotokoll

13,5 * 50 * kgKG / 1000 = IE / 50ml NaCL 0,9%

Zeit	min	BZ mg/dl	Glucose 20% ml/h	BE	RR sys	RR dia	HF	Bemerkung
08:30	-75			11				1. SRS 5, 2. Braundien/ Labor, 3. BE, 4. TBL(nach BE)
09:15	-30			12				Stroop 3
09:40	-5							SRS 6
09:45	0			13				Insulinbolus 22,5ml/h 2min dann 6.7ml/h
								IE Allinsulin50ml Nacl 0.9%
09:50	5							
09:55	10							
10:00	15							
10:05	20			14				
10:10	25							
10:15	30							
10:20	35							
10:25	40							
10:30	45			15				SRS 7
10:35	50							
10:40	55			16				
10:45	60							
10:50	65			17				Stroop 4
10:55	70							
11:00	75			18				SRS 8
11:05	80							
11:10	85			19				BE/ Insulin ende/ G20%↑

Anhang

Zeit	min	BZ mg/dl	Glucose 20% ml/h	BE	RR sys	RR dia	HF	Bemerkung
11:15	90							
11:20	95							
11:25	100							
11:30	105							
11:35	110							
11:40	115			20				BE wenn BZ stabilisiert ca.90mg/dl / nach BE Snack/ Stassenverkehr
11:45	120							

Stroop 3 Version 3

Anzahl	schwarz/weiß
Anzahl	XXXXX
Anzahl	farbige Wörter

Stroop 4 Version 4

Anzahl	schwarz/weiß
Anzahl	XXXXX
Anzahl	farbige Wörter

Selbsteinschätzung Medikament:

Modafinil

☐

Placebo

☐

unbekannt

☐

Symptom-Rating-Skala:

Modafinil

Datum: _____ Probanden-ID: _____
Bedingung: _____ Listen-Nr.: _____

Symptom- Rating Skala

Symptom:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	schwach					mittel				stark
1. Angst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2. Schwitzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3. Körperliches Unwohlsein	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4. Innere Unruhe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Kribbelgefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6. Zittern	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Hunger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Herzklopfen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9. Verschwommenes Sehen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. Konzentrationsfähigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11. Durst	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12. Ärger	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13. Kopfschmerzen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14. Sättigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15. Übelkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16. Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17. Atembeschwerden	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18. Freude	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19. Müdigkeit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20. Schwindel	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21. Nervosität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22. Appetit	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23. Juckreiz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24. Schwäche	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
25. Wärme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26. Aktivität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27. Völlegefühl	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Datum: _____ Probanden-ID: _____

Votum der Ethikkommission:

Es folgt das Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck aus der Sitzung vom 22. April 2009 zu der Arbeit über den Einfluss von GABA-Rezeptoren auf die gegenregulatorische Adaptation an wiederholte Hypoglykämien (Aktenzeichen 07-068).



Im Fokus das Leben
Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät
Ethik-Kommission

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Frau Dr. J. Klement/
Prof. Dr. A. Peters

Medizinische Klinik I-

Im Haus

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Stellv. Vorsitzende:
Frau Prof. Dr. med. M. Schrader

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Dr. Angelika Hüppe
Tel.: +49 451 799 2518
Fax: +49 451 799 2522
angelika.hueppe@uk-sh.de

Aktenzeichen: 07-068

Datum: 20.04. 2009

Amendment zum Ethikvotum AZ 07-068

Titel: Der Einfluss von GABA-Rezeptoren auf die gegenregulatorische Adaptation an wiederholte Hypoglykämien
Ihr Schreiben vom 01.04 2009 mit Antragsunterlagen

Sehr verehrte Frau Klement, sehr geehrter Herr Peters,

es bestehen aus ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten nach der Berücksichtigung des folgenden Hinweises keine Bedenken gegen die Durchführung des von Ihnen in den eingereichten Unterlagen geschilderten zweiten Studienabschnitts:

Die bereits im Ursprungsvotum vom 22. Mai 2007 gegebene Empfehlung, eine Risikoversicherung für die Probanden abzuschließen, gilt auch für den zweiten Studienteil. Potenzielle Schadensrisiken der Studienteilnahme (etwa durch die Einnahme von Modafinil) sollten durch den Abschluss einer Probandenversicherung für nicht produktbezogene Forschungsvorhaben abgesichert werden.

Die Ethikkommission bleibt bei der Einschätzung, dass es sich bei der Gabe von Modafinil (ebenso wie zuvor bei der Gabe von Memantin um einen Provokationstest handelt, der nicht als klinische Prüfung nach AMG zu behandeln ist.

Mit freundlichem Gruß


Prof. Dr. M. Schrader
(Stellv. Vorsitzende)

Kapitel 8: Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit bedanken. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Hendrik Lehnert und seinem Nachfolger Herrn Prof. Dr. Jens Marquardt für die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Frau Dr. Johanna Klement gilt mein ganz besonderer und herzlicher Dank für die hervorragende Betreuung und Unterstützung während der Studie und bei der Fertigstellung der Doktorarbeit. Ihre kompetenten Ratschläge und die engagierte und geduldige Betreuung waren mir eine große Hilfe.

Ich danke Dr. Swantje Kannenberg für ihren Rat und ihre Anregungen.

Danken möchte ich auch Frau Kirstin Nordhausen für die Unterstützung bei den Experimenten und den laborchemischen Untersuchungen.

Ich danke meiner Freundin und Mitdotorandin Kathrin Scholz für die harmonische und motivierende Zusammenarbeit und viele gemeinsame Stunden. Sie fehlt mir.

Ganz besonders und nicht zuletzt danke ich meiner Familie, meinem Ehemann und meinen Freunden für ihren Rückhalt, die Unterstützung und Motivation.

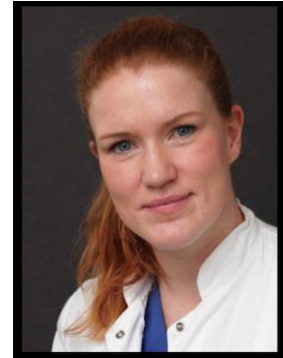
Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), die Universität zu Lübeck und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung.

Kapitel 9: Lebenslauf

Persönliche Daten:

Birte Kahle, geb. Mergelkuhl

Geboren am 30.05.1983 in Herdecke



Ausbildung:

1993-2002 Friedrich-von-Bodelschwingh-Gymnasium in Bielefeld
mit Abschluss Abitur

2002 – 2004 Ausbildung zur medizinischen Fachangestellten

2006 – 2012 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

Erste ärztliche Prüfung 2008

Zweite ärztliche Prüfung (Hammerexamen) 2012

Publikation:

Klement J, Mergelkuhl B, Born J, Lehnert H, Hallschmid M. Role of γ -aminobutyric acid signalling in the attenuation of counter-regulatory hormonal responses after antecedent hypoglycaemia in healthy men. Diabetes Obes Metab. 2014 Dec;16(12):1274-1278.

Berufstätigkeit:

2002 - 2006: als medizinische Fachangestellte in Bielefeld

Seit 02/2013: Assistenzärztin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

- 2/2013 bis 12/2017: Medizinische Klinik 1
- Seit 01/2018: Klinik für Hämatologie und Onkologie
- Aktuell in Elternzeit

11/2021: Fachärztin für Innere Medizin