

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen

**Untersuchung des Hochenergie-Phosphatmetabolismus in Hirn
und Muskulatur unter akuter Hypoglykämie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -



vorgelegt von

Cordula Günther

aus Brandenburg an der Havel

Lübeck 2007

1. Berichtstatterin/Berichtstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Kerstin Oltmanns

2. Berichtstatterin/Berichtstatter: Prof. Dr. med. Werner Kern

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2008

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 10.04.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis		Seite
1	Einleitung	5
1.1	LHPA und hormonelle Gegenregulation	7
1.2.	Kontrolle endogener und exogener Energieressourcen	9
1.3	Glukosetransport über die Blut-Hirnschranke	10
1.3.1	Glukosetransporter	10
1.3.2	Der Vascular Endothelial Growth Factor	11
1.4	Sensoren der intrazellulären ATP-Konzentration	12
1.5	Energy on demand	13
1.6	Feedbacksignale	14
1.7	³¹ P-Magnet-Resonanz Spektroskopie von Muskulatur und Gehirn	16
1.8	Fragestellung	18
2	Problemstellung	20
3	Material & Methoden	22
3.1	Studienteilnehmer	22
3.2	Studiendesign	22
3.3	³¹ P-Magnetresonanz-Spektroskopie in Muskulatur und Gehirn	24
3.4	Vorbereitung und Ablauf	26
3.4.1	Baseline-Periode	26
3.4.2	Hypoglykämie	26
3.5	Labormethoden	27
3.6	Statistische Methoden	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Blutzucker	30
4.2	³¹ P-MR-Spektren	31
4.3	Hormone	34
4.3.1	VEGF	34
4.3.2	ACTH und Kortisol	35

4.3.3	Katecholamine	36
4.3.4	Insulin und C-Peptid	38
4.4	Laktat	40
4.5	Symptome	41
5	Diskussion	43
6	Zusammenfassung	53
7	Literaturverzeichnis	55
8	Anhang	74
9	Danksagung	76
10	Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ATP	Adenosintriphosphat
BE	Blutentnahme
BHS	Blut-Hirnschranke
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CRH	Kortikotropin-Releasinghormon
GLUT	Glukosetransporter
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System
K _{ATP} -Kanäle	ATP-sensible Kaliumkanäle
LH	lateraler Hypothalamus
LHPA	Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
Pi	anorganisches Phosphat
PME	Phosphomonoester
³¹ P-MR-Spektroskopie	³¹ Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie
SNS	sympathisches Nervensystem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VK	Variationskoeffizient
VMH	ventromedialer Hypothalamus

1 Einleitung

Die Energiehomöostase des menschlichen Organismus wird gewährleistet durch ein Gleichgewicht zwischen Energieverbrauch, Nahrungszufuhr, Energiespeicherung und endogener Energieverteilung. Das Hirn hat hierbei eine zentrale Rolle, indem es den Energiehaushalt reguliert [98, 111, 129]. Es kontrolliert die Verteilung von Energiesubstraten zwischen peripheren Organen und sorgt für eine ausreichende Deckung seines eigenen Energiebedarfs [98, 102, 111]. Es erhält Informationen über periphere Organe mittels neuronaler Sensoren und afferenter Bahnen und kontrolliert andererseits deren Funktion via Efferenzen [102, 112]. Das Hirn hat, in Relation zu seiner Größe, einen hohen Energiebedarf, obgleich es über eine streng limitierte Energiespeicherkapazität verfügt [14, 15]. Daher ist die Kontrolle zerebraler Energiereserven für das Überleben des menschlichen Organismus von höchstem Stellenwert.

Die größten Energiespeicher des Körpers befinden sich in Leber, Fettgewebe und Muskulatur [67]. Ein wichtiges zerebrales Energiesubstrat ist Glukose. Sie wird bei Nahrungskarenz hauptsächlich in der Leber aus Glykogen synthetisiert. Andere Substrate der Gluconeogenese sind Laktat, glykogene Aminosäuren und Glycerin [67]. Als Energiequelle dienen dem Hirn neben Glukose auch Laktat und Ketonkörper. Beide können vom Neuron direkt metabolisiert werden [1, 97], womit das Hirn vor Energiedefiziten geschützt wird [58, 74, 132]. Ketone entstehen erst nach längerem Fasten [15], Laktat steht dem Gehirn schnell zur Verfügung. Frühere Studien konnten zeigen, dass Laktatinfusionen während einer Hypoglykämie vor kognitiver Dysfunktion schützen [58, 74] und das Ausmaß autonomer und neuroglykoper Symptome reduzieren [132]. Laktat ist ein Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse und Glykogenolyse [67]. Seine Plasmakonzentrationen steigen während einer Hypoglykämie an [1, 69, 97, 113]. Ein Großteil wird von der Leber zur Gluconeogenese verwendet [67]. Frühere Studien haben zwar eine Steigerung des Laktattransportes über die Blut-Hirnschranke (BHS) unter Hypoglykämie nachweisen können, aber das Plasmalaktat kann nur einen Teil des zerebralen Energiebedarfs decken [69].

Eine andere wichtige Laktatquelle für die Nervenzellen sind die Astrozyten [10, 30]. Die astrozytäre Laktatproduktion ist eng an die neuronale Aktivität gekoppelt. Dieser Mechanismus wird als „energy on demand“ bezeichnet [72].

Das Hirn besitzt zwei Möglichkeiten, seine Energiereserven konstant zu halten: die Nutzung endogener und exogener Energiequellen. Exogene Energie wird durch Stimulation von Appetit mit nachfolgender Nahrungsaufnahme verfügbar gemacht. Endogen gespeicherte Energiesubstrate müssen aus den Speicherorganen freigesetzt und zwischen den Organen verteilt werden. Die Verteilung endogener Energiereserven zwischen Hirn und peripheren Organen wird als Allokation bezeichnet [98]. Die vorliegende Studie basiert auf der Annahme, dass Gehirn und periphere Organsysteme um die gemeinsamen Energiereserven konkurrieren. Ihr liegt das Konzept des „Selfish brain“ zugrunde [98]. Dieses Model befasst sich mit der Glukoseverteilung zwischen peripheren Organen und dem Hirn. Es postuliert drei Grundannahmen:

I. Es existiert eine Hierarchie zwischen peripheren Glukose verbrauchenden Organen und dem Hirn, wobei das Hirn die oberste Priorität besitzt.

II. Gewebsspezifische Glukosetransporter gewährleisten die Glukoseverteilung zwischen den peripheren Organen und dem Hirn, um die zerebrale Energieversorgung zu gewährleisten.

III. Ein peripherer Energiemangel wird durch exogene Glukosezufuhr im Rahmen von Appetitinduktion kompensiert. Im Falle eines Energiemangels bewirkt Allokation demnach ein Konstanthalten zerebraler und Abfall peripherer Energiespeicher.

Die vorliegende Studie versucht das Konzept des „selfish brain“ zu stützen und Hinweise zu finden, auf welche Weise Allokation erfolgt. Sie basiert auf der Hypothese, dass es unter Hypoglykämie zu einem Abfall peripherer Energiesubstrate kommt, während sie zerebral konstant bleiben.

Kommt es zu einem Abfall der Blutglukosekonzentration, werden verschiedene Mechanismen aktiviert, die den Organismus alarmieren. Sie beinhalten die Sekretion gegenregulatorischer Hormone sowie das Auftreten

hypoglykämischer Symptome [39]. Hypoglykämische Symptome treten erst ab einem bestimmten Schwellenwert der Blutglukosekonzentration auf. Dieser Schwellenwert ist dynamisch und durch verschiedene Faktoren beeinflussbar. Die Symptome können klassifiziert werden in autonom und neuroglykopen. Autonome Symptome sind sowohl parasympathisch (z.B. Heißhunger und Übelkeit) als auch sympathisch (z.B. Unruhe, Schwitzen, Tremor und Tachykardie) vermittelt [47]. Ab einem Blutzuckerswellenwert von circa 3 mmol/l kommt es zur Beeinträchtigung kognitiver Leistungen, wobei vor allem konzentrations- und geschwindigkeitsabhängige Reaktionen betroffen sind [25, 39, 84]. Die neuroglykopenen (= zentralnervöse) Symptome reichen von Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche und Verstimmungen bis hin zu Somnolenz, Krämpfen und Koma [39, 47]. Die Wahrnehmung und adäquate Interpretation dieser Symptomatik stellt eine wichtige Funktion zum Schutz vor schweren Hypoglykämien dar, die letztlich zum Tod des Individuums führen können.

Der Organismus kann im Falle eines Energiedefizites, sowohl auf exogene, als auch auf endogene Energiereserven zurückgreifen. Ein wichtiger Weg zur Mobilisierung endogener Energieressourcen stellt das Limbische-Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystem (LHPA = Limbic-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System) dar.

1.1 LHPA und hormonelle Gegenregulation

Das LHPA ist ein neuroendokrines System, dessen Aktivierung in Stresssituationen verschiedenster Ursache erfolgt [46, 68, 130]. Das LHPA ermöglicht die Mobilisierung peripher gespeicherter Energiereserven und restringiert gleichzeitig die Glukoseaufnahme peripherer Organe [17, 113]. Es initiiert die hormonelle Gegenregulation mit Sekretionssteigerung von Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin und Kortisol, sowie eine Reduktion der Insulinsekretion [21, 25, 28, 84, 98]. Das LHPA erlaubt rasche Reaktionen und Anpassungen an Stresssituationen und gewährleistet andererseits eine Rückkehr zur

Homöostase mittels Feedbackmechanismen [98]. Das limbische System besitzt die höchste hierarchische Stellung während der Stressreaktion [46, 98]. Die für die hypoglykämische Gegenregulation wichtigen Teile des limbischen Systems stellen Amygdala und Hippocampus dar [46, 50, 98, 100, 130]. Von hier ziehen Efferenzen zum Hypothalamus, der ein Integrationszentrum für vegetative und endokrine Funktionen ist [126]. Im Hypothalamus sind vor allem der ventromediale Hypothalamus (VMH) [50] und der Nucleus paraventricularis (PVN) [46, 59] für die hypoglykämische Gegenregulation von Bedeutung. Der VMH ist eine Hirnregion, die neuronale Glukosesensoren besitzt [118] und die hormonelle Gegenregulation bei sinkenden Blutzuckerspiegeln initiiert [77, 78]. Im PVN erfolgt die Bildung und Freisetzung von Neuropeptiden wie Vasopressin und Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) [106, 121, 126]. CRH bewirkt im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH), was ins Blut sezerniert wird und an der Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Kortisol führt [66]. Kortisol ist ein Hormon mit katabolen Eigenschaften, das in der Leber die Gluconeogenese und in extrahepatischen Geweben die Proteolyse und Lipolyse steigert und so dem Körper die gespeicherten Energiereserven verfügbar macht [29, 66]. Kortisol wirkt gleichzeitig als negatives Feedbacksignal auf das Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-System (HPA = Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System) über Hemmung der CRH- und ACTH-Sekretion. CRH reguliert als Feedbacksignal die Aktivität des VMH. Es hat sowohl hemmenden als auch fördernden Einfluss auf die Zellen des VMH [79]. Durch diese Feedbackmechanismen wird eine überschießende Gegenregulation verhindert. Ein Blutzuckerabfall induziert auch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) im Hypothalamus [49, 127]. Dieser Effekt unterliegt ebenfalls der Kontrolle des limbischen Systems [127]. Das sympathische Nervensystem bewirkt eine Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark [23]. Adrenalin und Noradrenalin sind katabole Hormone, die eine Aktivierung der Glykogenolyse (vor allem in Leber und Skelettmuskulatur), Gluconeogenese (Leber) und Lipolyse initiieren [61, 66]. Zudem fördert der Sympathikus auch

direkt die Lipolyse im Fettgewebe und die Glykogenolyse der Skelettmuskulatur [61, 127]. Hemmend wirkt er auf die Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen [31, 42, 56] und reduziert zusammen mit Adrenalin und Noradrenalin die Glukoseaufnahme peripherer Gewebe [5, 63]. Das SNS und Katecholamine fördern auch die Glukagonsekretion aus dem Pankreas [61]. Der entscheidendere Reiz für die Glukagonsekretion ist jedoch ein Absinken des Blutzuckers unterhalb eines Schwellenwertes [66]. Das wesentliche Zielorgan für Glukagon ist die Leber, in der es die Glykogensynthese hemmt und Glykogenolyse und Gluconeogenese fördert. Es kann damit auf rasche Blutzuckerschwankungen schnell reagieren. Die hormonelle Gegenregulation während einer akuten Hypoglykämie basiert im wesentlichen auf der Aktivität von Glukagon und Adrenalin [24]. Die gestörte Sekretion eines der beiden Hormone kann durch die Funktion des anderen kompensiert werden. Dies ist insbesondere bei einer gestörten Glukagonfreisetzung, wie sie im Rahmen eines insulinabhängigen Diabetes mellitus auftritt, von Bedeutung. Hierbei verhindert Adrenalin das Auftreten schwerer Hypoglykämien [23, 24].

1.2 Kontrolle endogener und exogener Energieressourcen

Neben der Mobilisierung endogener Energiespeicher ist der Organismus auf Nahrungsaufnahme angewiesen. Zur Stimulation der exogenen Energiezufuhr dienen die Neurone des lateralen Hypothalamus (LH) [12]. Glutamat ist für diese Neuronenpopulation ein wichtiger Stimulus und führt zur Sekretion orexigener Peptide [64, 90, 91]. Dies hat eine Appetitsteigerung mit konsekutiver Nahrungsaufnahme zur Folge [119, 120]. Das limbische System projiziert bei Energiemangel mit efferenten Bahnen in VMH und LH [50]. Die Signaltransduktion zum VMH ist variierbar, d.h. sie kann verstärkt oder supprimiert werden [100, 101]. Sie ist so adaptierbar an unterschiedliche energetische Situationen. Hingegen sind die Signale zum LH weitestgehend stabil und wenig modifizierbar [98, 110]. So führen rekurrierende Hypoglykämien zur VMH-vermittelten Abschwächung der hormonellen

Gegenregulation [9]. Das LH-vermittelte Hungergefühl bleibt jedoch bestehen [110]. Der VMH ermöglicht die Mobilisation von Energiereserven innerhalb kurzer Zeit durch Aktivierung der hormonellen Gegenregulation [50, 98]. Die Blutzuckererhöhung durch den LH erfolgt mit einer Verzögerung und setzt eine suffiziente Nahrungszufuhr voraus.

1.3 Glukosetransport über die Blut-Hirnschranke

1.3.1 Glukosetransporter

Die Glukoseverteilung zwischen Gehirn, Muskulatur und Fettgewebe hängt von dem Verhältnis der Glukosetransportproteine Glukosetransporter-1 (GLUT-1) und Glukosetransporter-4 (GLUT-4) ab. GLUT-1 vermittelt den zerebralen Glukosetransport an der Blut-Hirnschranke (BHS) und ist insulinunabhängig [93]. GLUT-4 vermittelt den insulinabhängigen Glukosetransport in Muskel- und Fettzellen [67]. Die intestinale Resorption von Kohlenhydraten führt zur Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas. Insulin initiiert die Translokation von intrazellulär gespeicherten GLUT-4 Molekülen in die Zellmembran und bewirkt so eine Erhöhung der Transportkapazität für Glukose [67]. In Abwesenheit von Insulin erfolgt der umgekehrte Vorgang. Die daraus resultierende Limitierung der peripheren Glukoseaufnahme erlaubt einen erhöhten Glukose-Shift zum Hirn. GLUT-1 determiniert den Glukosetransport an der Blut-Hirnschranke [93]. Unter anhaltendem Energiedefizit kommt es zum Anstieg der GLUT-1-mRNA und des GLUT-1-Proteins [60, 116]. Dies führt zu einer vermehrten Translokation von GLUT-1 in die Zellmembran von Endothelzellen der BHS [8]. Die Steigerung der GLUT-1-Expression und -Translokation resultiert in einer kompensatorischen Erhöhung des Glukosetransportes über die BHS. Damit kann eine suffiziente zerebrale Energieversorgung während permanent erniedrigter Blutzuckerspiegel gewährleistet werden.

1.3.2 Der Vascular Endothelial Growth Factor

Die Modulation der Blut-Hirnschranke für den Glukosetransport unterliegt verschiedenen Faktoren. Einer dieser Faktoren ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [73, 116]. VEGF ist ein Polypeptid und wird ubiquitär im Organismus gebildet. Er ist ein potenter Regulator der Blutgefäßfunktion [20, 37] und ein hochspezifisches Mitogen für Endothelzellen [87]. VEGF fördert über die Expression bestimmter Adhäsionsmoleküle auf Endothel- und Zellen des peripheren Blutes die Zellmigration und –kommunikation [87]. Er nimmt Einfluss auf Endothelzell-Differenzierung und Formation von Blutgefäßen während der embryonalen Entwicklung [18]. Seine mRNA wird in hohen Konzentrationen im Hirn exprimiert, vor allem in Hypothalamus und Hypophyse [36]. Die Rezeptoren für VEGF finden sich unter anderem auf den Endothelzellen der BHS [38, 55]. Die neuronale VEGF-Freisetzung beruht mutmaßlich auf dem stimulatorischen Effekt spezifischer Glukose-responsiver Neurone [98]. Diese Nervenzellen aktivieren eine Neuronenpopulation im paraventriculären Nucleus (PVN) des Hypothalamus, die VEGF synthetisiert und ihn zusammen mit anderen Neuropeptiden wie Vasopressin und CRH freisetzen kann [36]. In der Hypophyse konnte VEGF in Zellen des Hypophysenvorderlappens nachgewiesen werden [35, 54]. VEGF beeinflusst den GLUT-1-vermittelten Glukosetransport. Er erhöht einerseits die GLUT-1-Expression [73, 94] und steigert andererseits die Translokation des Glukosetransporters vom Zytosol in die Zellmembran [116]. In vitro konnte auch eine Permeabilitätszunahme von Kapillaren durch VEGF beobachtet werden [133]. Erhöhte VEGF-Konzentrationen fördern demnach den Glukosetransport an der BHS. Im Rahmen einer Studie gelang es, den Einfluss erhöhter VEGF-Spiegel auf das kognitive Leistungsvermögen unter hypoglykämischen Bedingungen nachzuweisen. Dabei korrelierte eine gesteigerte VEGF-Sekretion positiv mit dem Erhalt neuro-kognitiver Leistungen [27].

1.4 Sensoren der intrazellulären ATP-Konzentration

Um einen Energiemangel aufzudecken, bedarf es eines Netzwerkes von Sensoren, die multipel verteilt die Glukosekonzentration messen. Sie finden sich u.a. in Hypothalamus, Muskulatur und Fettgewebe [109]. Ihre Signale aktivieren Zentren im Hypothalamus für die hypoglykämische Gegenregulation und Appetitkontrolle. VMH und LH verfügen über eigene Glukose-sensible Neurone. Diese Neurone werden als Glukose-responsiv und Glukose-sensitiv bezeichnet. Sie können ihre neuronale Aktivität in Abhängigkeit der Glukosekonzentration erhöhen, bzw. erniedrigen [64, 135]. Glukose-responsive Neuronpopulationen steigern ihre Aktivität unter erhöhten Glukosespiegeln. Glukose-sensitive Nervenzellen verhalten sich entgegengesetzt und senken ihre neuronale Aktivität in Gegenwart von Glukose [64]. Die Responsivität bzw. Sensitivität dieser Neurone wird durch ATP-sensitive Kaliumkanäle (K_{ATP} -Kanäle) vermittelt. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Kopplung des Zellmetabolismus mit der elektrischen Aktivität der Zelle [62, 82]. K_{ATP} -Kanäle sind auch außerhalb des Hirns in peripheren Organen zu finden. In endokrinen Zellen, beispielsweise, beeinflussen sie die Sekretion von Hormonen, wie Growth Hormon, Prolaktin und Insulin [62, 83]. In der Muskulatur beeinflussen sie die Exzitabilität der Muskelzellen. Neuronale K_{ATP} -Kanäle [3, 83] öffnen sich bei einer verminderten intrazellulären ATP-Konzentration und führen über einen Kaliumausstrom zur Hyperpolarisation des Neurons [2]. Dadurch ist das Neuron funktionslos und sichert mit den verbleibenden Energiereserven sein Überleben [41, 48]. K_{ATP} -Kanäle sind Ionenkanäle und kommen in zwei verschiedenen Formen vor: K_{ATP} -Kanäle mit hoher bzw. niedriger Affinität gegenüber ATP [75, 117]. K_{ATP} -Kanäle finden sich im gesamten Cortex [41, 88] und können sowohl prä- als auch postsynaptisch lokalisiert sein [70].

1.5 Energy on demand

Die ATP-sensitiven Kaliumkanäle messen die neuronale ATP-Konzentration [62]. Ein System aus hochaffinen und niedrigaffinen K_{ATP} -Kanälen generiert, im Falle eines Absinkens der intrazellulären ATP-Konzentration, eine Aktivitätssteigerung glutamaterger Neurone [98]. Die gesteigerte Glutamatfreisetzung führt zur Aktivierung des Energy-on-demand-Mechanismus. Er stellt eine funktionelle Kopplung neuronaler Glutamatfreisetzung und Energieallokation zur Nervenzelle dar [72]. Das freigesetzte Glutamat wird von umliegenden Astrozyten aufgenommen und zu Glutamin metabolisiert [96]. Glutamin wird anschließend wieder freigesetzt und von benachbarten Neuronen zur Glutamatsynthese aufgenommen. Die Astrozyten benötigen für diesen Vorgang Energie, die sie aus der Umwandlung von Glukose zu Laktat gewinnen [95, 122]. Das entstehende Laktat dient den umliegenden Nervenzellen als Energiequelle [7, 72]. Da bei erhöhtem Glutamatumsatz der Energiebedarf der Astrozyten steigt, müssen sie diesen über Steigerung der Glukoseaufnahme decken [69, 95, 122]. Astrozyten umfassen mit ihren Fortsätzen die Basalmembran zerebraler Kapillaren und besitzen spezifische membranöse Transportproteine, zum Beispiel GLUT-1 [123]. Glukose wird so aus dem Blut über die Endothelzellen zu den Astrozytenfortsätzen transportiert, aufgenommen und zu Laktat umgewandelt.

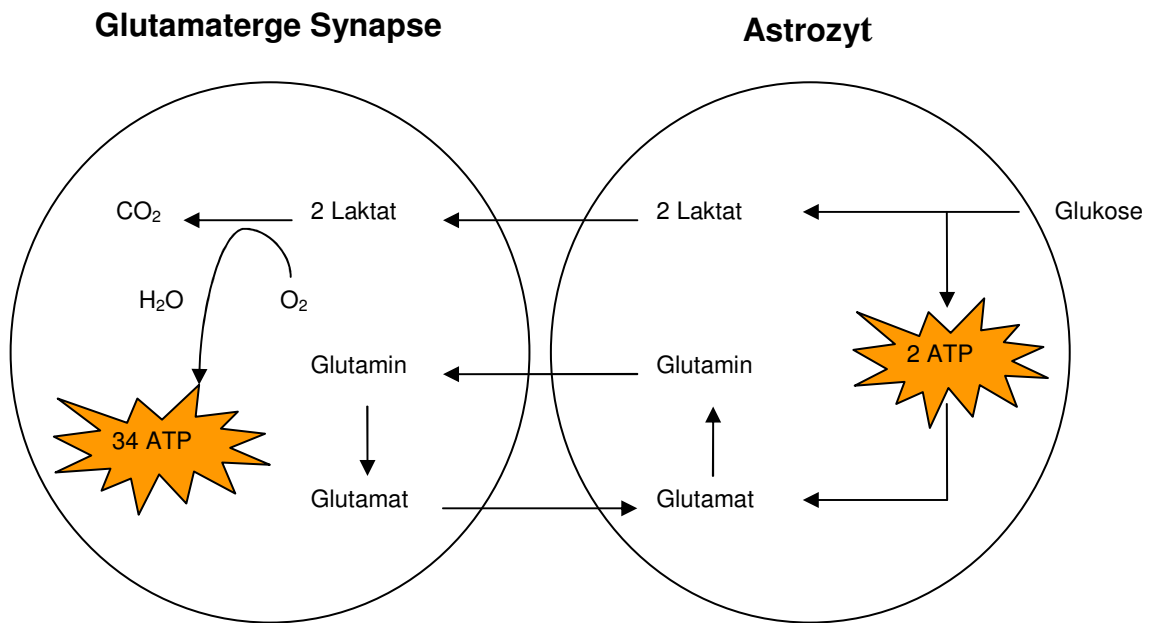


Abb. 1: modifiziert nach Magistretti PJ et.al. Energy on demand. [72]

1.6 Feedbacksignale

Die K_{ATP} -Kanäle nehmen auch bei den Feedbackmechanismen eine wichtige Rolle ein. Feedbackreaktionen sind Rückkopplungsschleifen, bei denen das End- oder Zwischenprodukt einer Reaktionskette Einfluss auf den Ausgangsstoff nimmt und so seine Produktion hemmen oder fördern kann. Feedbackreaktionen sind nötig, um, im Falle eines Energiedefizites, eine überschießende Gegenregulationen zu vermeiden. Der menschliche Organismus besitzt ein komplexes System aus Feedbacksignalen. Neben endokrinen Feedbacksubstanzen wie z.B. Insulin, stellt Glukose selbst ein Feedbacksignal dar. Im Hirn beeinflusst sie hauptsächlich den VMH und den LH. Die Glukose-responsiven Neurone des VMH erhöhen ihre neuronale Aktivität bei steigenden Glukosekonzentrationen durch Schluss ihrer K_{ATP} -Kanäle [135]. Sie wirken inhibitorisch auf Neurone des PVN und reduzieren die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems und des sympathischen Nervensystems [98]. Im LH erfolgt die Glukosemessung hauptsächlich über Glukose-sensitive Neurone [90, 91]. Im

Gegensatz zu den Glukose-responsiven Neuronen des VMH steigern sie ihre neuronale Aktivität bei sinkenden Glukosekonzentrationen [64]. Glukose wirkt über diesen Effekt hemmend auf die Freisetzung orexigener Peptide und inhibiert den Appetit mit konsekutiver Reduktion der Nahrungsaufnahme [16, 90, 91]. Peripher bewirkt Glukose die Insulinfreisetzung aus den β -Zellen des Pankreas. Auch hier wird die Glukosewirkung über den Schluss von K_{ATP} -Kanälen der β -Zellen vermittelt [62, 83].

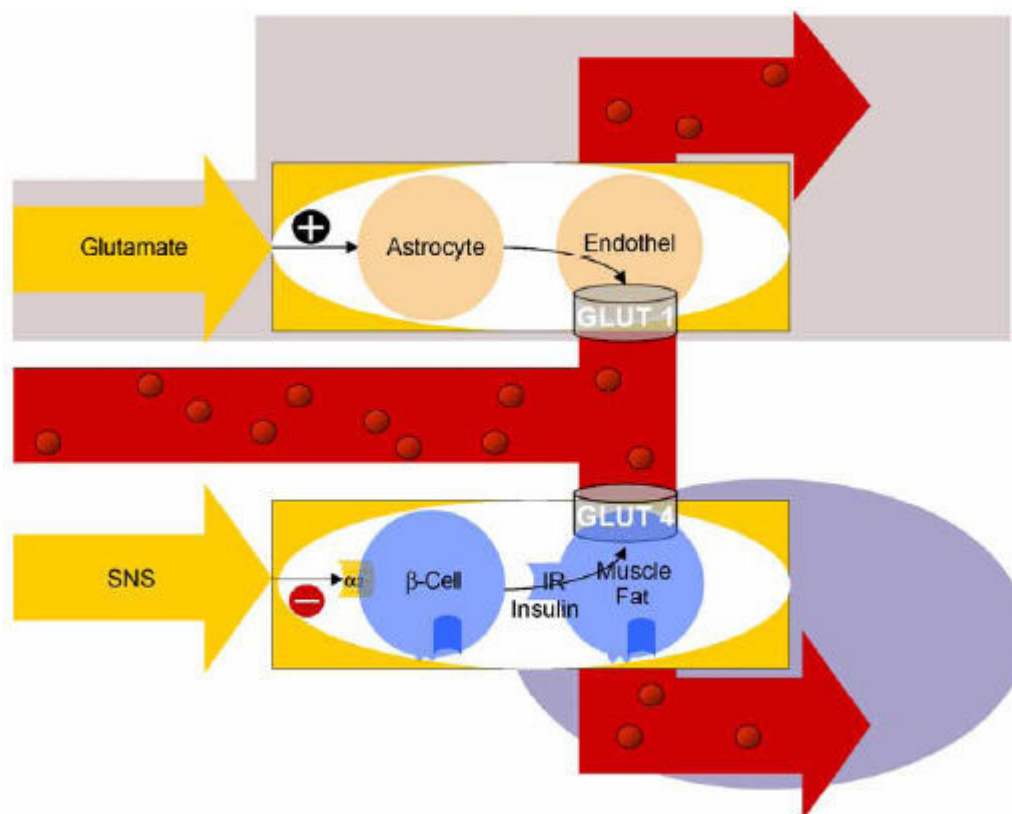


Abb. 2: Peters A et.al. The selfish brain: competition for energy resources. [98] Blut-Hirnschranke und Zellmembran von Muskel-/Fettgewebe. Glukose wird mittels GLUT-1 über die Blut-Hirnschranke transportiert. Neuronal freigesetztes Glutamat wird von Astrozyten aufgenommen und stimuliert die Glukoseaufnahme über die Blut-Hirnschranke. In Muskel- und Fettgewebe wird Glukose über den insulinsensitiven GLUT-4 in die Zelle transportiert. Das sympathische Nervensystem (SNS) reguliert die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen durch Hemmung der β -Zellen des Pankreas. Daraus resultiert die Reduktion der Insulinrezeptor(IR)-vermittelten Glukoseaufnahme in peripheren Geweben. Neuronale Glutamatfreisetzung und Aktivierung des sympathischen Nervensystems bewirken die Allokation von Glukose zum Hirn bei gleichzeitiger Restriktion peripherer Glukoseaufnahme.

1.7 ³¹P-Magnetresonanz-Spektroskopie von Muskulatur und Gehirn

In der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie wurde die zerebrale Energieversorgung während einer insulininduzierten Hypoglykämie untersucht und mit einem peripheren Organ, dem Muskel, verglichen. Um die Energieversorgung von Muskel und Hirn zu beurteilen, wurden die Konzentrationsänderungen intrazellulärer Energiesubstrate gemessen. Hierbei kam die ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (³¹P-MR-Spektroskopie) zur Anwendung. Die Spektrenmessung erfolgte in Hirn (Occipitalrinde) und Schultermuskulatur (M. trapezius). Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) ist eine nicht-invasive Methode, um Metabolite, ihre Konzentrationen und deren zeitabhängige Änderung in Organen oder Geweben in vivo zu untersuchen [81]. Mit Bestimmung der Resonanzfrequenzen von Isotopen können verschiedene Stoffwechselprodukte identifiziert werden. Die Intensitäten der Signale geben Aufschluss über die Konzentrationen der Metabolite [81]. Die ³¹P-MR-Spektroskopie ermöglicht die Darstellung zellulärer Energiemetabolite [57, 104]. Hierbei werden Resonanzfrequenzen von Phosphorkernen gemessen. Der Energiestoffwechsel kann so direkt beobachtet werden, weil die Phosphorverbindungen in genügend hoher Konzentration in Hirn und Muskel vorhanden sind [81]. In einem in vivo ³¹P-MR-Spektrum sind als Metabolite des Energiestoffwechsels die Gruppen der Zuckerphosphate (PME (Phosphomonoester)) und der Phospholipide (PDE (Phosphodiester)), Phosphokreatin (PCr), anorganisches Phosphat (Pi) und die drei Phosphatgruppen des Adenosintriphosphats (α -ATP, β -ATP und γ -ATP) auflösbar. Um die Konzentrationen der gemessenen Phosphorverbindungen zu errechnen, werden die Flächen unter den Resonanzpeaks bestimmt. Die Zuordnung der Phosphorverbindungen zu den Resonanzlinien eines ³¹P-MR-Spektrums kann der folgenden Abbildung entnommen werden.

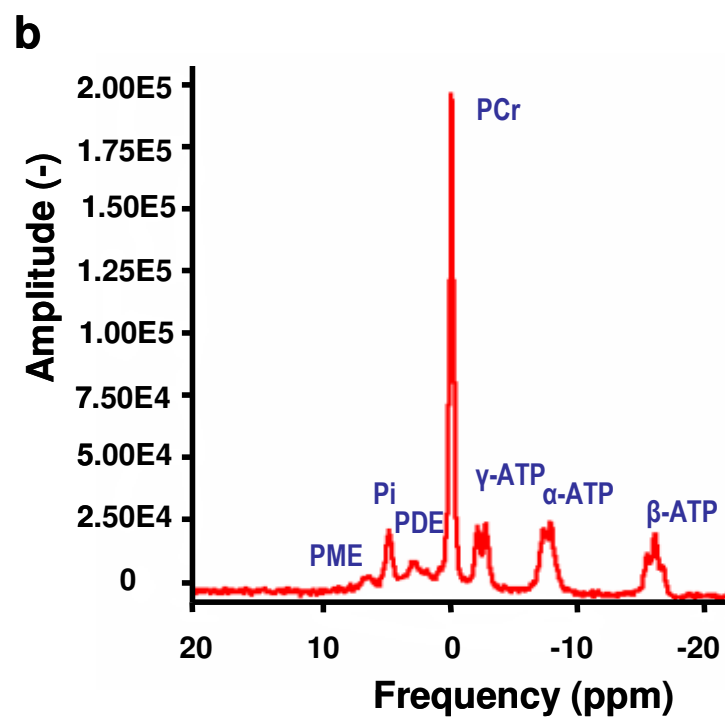
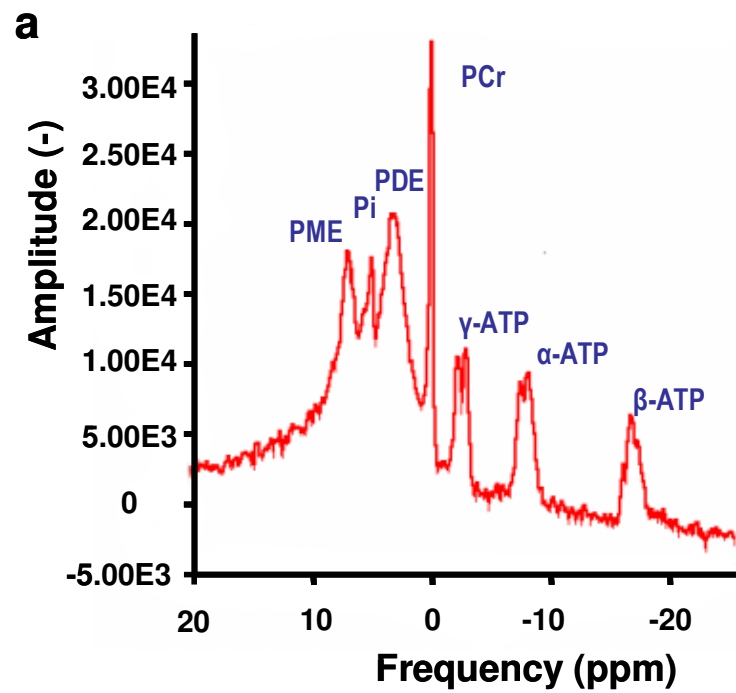


Abb. 3: Oltmanns KM et al. The selfish brain: energy shift during hypoglycaemia [89]. ^{31}P -MR-Spektren von Occipitalrinde (a) und Musculus trapezius (b) eines Probanden unter Normoglykämie. Angaben in parts per million (ppm).

1.8 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurden als Indikatoren des zellulären Energiestatus die ^{31}P -MR-Spektren der phosphorhaltigen energiereichen Metabolite Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatin (PCr) von gesunden Probanden gemessen. Die PCr-Konzentration stellt ein zelluläres Energiereservoir dar, das eine schnelle ATP-Bereitsstellung ermöglicht. Hierbei wird ATP durch Hydrolyse aus PCr gebildet. Die Reaktion verläuft bidirektional mit einer molaren Ratio von 1:1 [104]. Das Gleichgewicht liegt auf Seiten der ATP-Bildung. Ein erhöhter zellulärer ATP-Bedarf bewirkt eine Verschiebung des Gleichgewichts, wobei die intrazelluläre ATP-Konzentration durch vermehrte Hydrolyse von PCr aufrechterhalten wird [104, 71]. Ein verstärkter ATP-Verbrauch resultiert in einem Anstieg freiem Kreatins und anorganischem Phosphats (Pi).

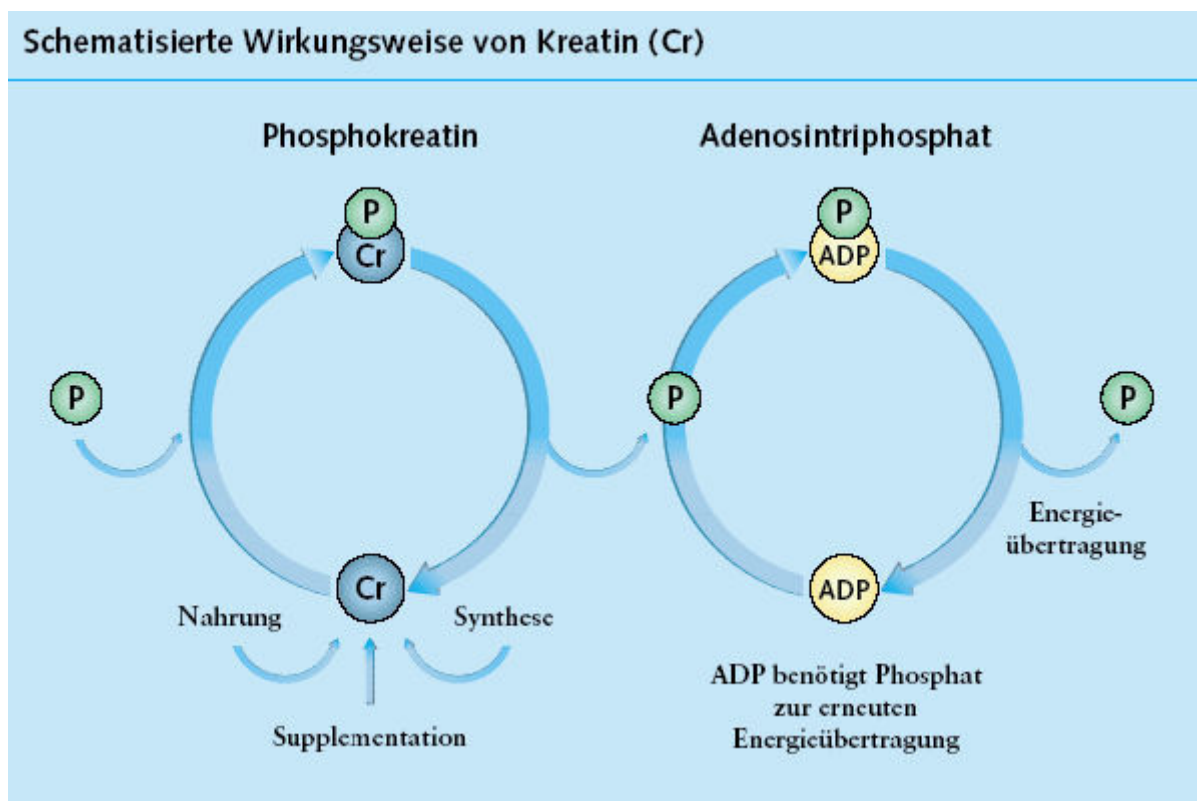


Abb. 4: Reilich P, Walter MC. Kreatinsupplementation bei neuromuskulären Erkrankungen – Biochemische Grundlagen und klinische Aspekte [105]. Umwandlung von Phosphokreatin (PCr) in Kreatin (Cr) und ATP.

Die ^{31}P -MR-Messungen erfolgten unter normo- und hypoglykämischen Bedingungen. In der vorliegenden Studie sollte gezeigt werden, ob die zerebralen PCr- und ATP-Konzentrationen während einer insulininduzierten Hypoglykämie konstant bleiben. Im Muskel ist ein Abfall dieser Energiesubstrate erwartet worden. Dies würde zeigen, dass das Hirn, im Vergleich zu einem peripheren Organ, einen größeren Einfluss auf die Energieverteilung im Organismus hat und seine eigene Energieversorgung bevorzugt. Die Ergebnisse würden das Konzept des „selfish brain“ stützen, das von einer Allokation peripherer Energiereserven zu Gunsten des Hirns und zu Lasten der peripheren Organe ausgeht [98]. Neben den Messungen von PCr und ATP erfolgte in der vorliegenden Studie die Bildung des PCr/Pi-Quotienten. Er ermöglicht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit vorherigen Studien und ist ebenfalls ein Indikator des zellulären Energiestatus.

Messungen der gegenregulatorischen Hormone (Adrenalin, Noradrenalin, Kortisol und ACTH, sowie C-Peptid und Insulin), sowie des VEGF und Laktats sollten Hinweise auf den der Allokation zu Grunde liegenden Mechanismus geben. Des Weiteren erfolgte die Erfassung der hypoglykämischen Symptome mittels eines Symptomfragebogens. Hierbei sollte gezeigt werden, ob sich eine kurze akute Hypoglykämie bereits psychovegetativ auswirkt. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die zentralnervösen (= neuroglykopenen) Symptome. Sie zeigen einen reduzierten Status neuronaler Aktivität an. Ihr Auftreten unter Hypoglykämie wäre bei einem konstant bleibenden zerebralen Energiegehalt nicht zu erwarten.

2 Problemstellung

Grundlage der vorliegenden klinisch-experimentellen Studie ist das Konzept des „selfish brain“. Es geht von der Annahme aus, dass das Hirn die höchste Priorität im Energiemetabolismus des Organismus besitzt und Hirn und Peripherie um die gespeicherten Energiereserven konkurrieren [98]. Im Falle eines zerebralen Energiedefizites initiiert das Hirn über komplexe Mechanismen die Umverteilung peripherer Energieressourcen zu seinen eigenen Gunsten und zu Lasten der peripheren Organsysteme. Der Vorgang der Umverteilung wird als Allokation bezeichnet [98]. Die vorliegende Studie basiert auf der Hypothese, dass das Hirn unter einer kurzen Hypoglykämie seine Energiereserven konstant hält, während sie im Muskel absinken. Als Indikatoren des zellulären Energiestatus wurden die energiereichen Substrate Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatin (PCr) untersucht. Um deren intrazelluläre Konzentrationen zu ermitteln, kam die ³¹P-Magnetresonanz-Spektroskopie zur Anwendung. Zur Beurteilung der Energieverteilung zwischen Hirn und Peripherie wurden die Spektren des Hirns (Occipitalrinde) und der Schultermuskulatur (M. trapezius) von 17 gesunden Probanden miteinander verglichen. Die Messungen erfolgten unter Normo- und insulininduzierter Hypoglykämie. Begleitend wurde das Auftreten hypoglykämischer Symptome mit Hilfe eines Symptomfragebogens ermittelt, um zu zeigen, wie stark sich eine kurze Hypoglykämie trotz konstanter zerebraler Energiereserven psychovegetativ auswirkt. Durch verschiedene Hormon- und Substratanalysen sollten Hinweise auf einen Mechanismus gefunden werden, der der Allokation zu Grunde liegt. Die gegenregulatorischen Hormone Adrenalin, Noradrenalin, ACTH und Kortisol, sowie Insulin und C-Peptid zeigen die Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems (HPA) und des sympathischen Nervensystems (SNS) an [67]. HPA und SNS unterliegen dem Einfluss des limbischen Systems, das mit seinen Projektionen zum ventromedialen Hypothalamus (VMH) beide Systeme aktiviert [50] und mittels Efferenzen zum lateralen Hypothalamus (LH), die Ausschüttung orexigener Peptide [64, 90, 91] initiiert. Die Folge ist eine Mobilisierung endogener

Energiereserven, Reduktion der Glukoseaufnahme peripherer Organe und gesteigerte Nahrungsaufnahme durch Appetitstimulation [98, 111]. Ein anderer Mechanismus für Allokation könnte die gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirnschranke (BHS) für Glukose darstellen. Sie wird vermittelt durch Upregulation des Glukosetransportproteins GLUT-1 an der BHS [60, 116]. Ein Mediator für Modulationen der BHS ist der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF kann die vermehrte Expression [73, 94] und Translokation [116] des GLUT-1 initiieren. Ist VEGF ursächlich für eine Allokation zu Gunsten des Hirns, so müsste man einen deutlichen hypoglykämischen Anstieg der VEGF-Konzentration nachweisen können.

Ein weiterer untersuchter Parameter ist Laktat. Es dient, neben Glukose, den Neuronen als Energiesubstrat. Durch Messung der Laktatkonzentration sollte gezeigt werden, ob und in welchem Umfang sich der Laktatspiegel in diesem Zusammenhang bei Glukosemangel erhöht.

3 Material & Methoden

3.1 Studienteilnehmer

Für die Studie wurden 17 junge gesunde Männer ausgewählt. Eingeschlossen waren Probanden im Alter zwischen 20 und 30 Jahren (durchschnittliches Alter $25,2 \pm 3,3$ Jahre) und einem Body Mass Index (BMI: Körpergewicht in kg / Körpergröße in m^2) zwischen 19 und $25 \text{ kg}/m^2$ (durchschnittlicher BMI $23,4 \pm 0,5 \text{ kg}/m^2$). Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Krankheit, Medikamenteneinnahme, Leistungssport, Rauchen, Alkohol- und Drogenabhängigkeit, Adipositas oder Magersucht, sowie Metallimplantate. Jeder Proband gab nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und die mit der Teilnahme verbundenen Risiken sein schriftliches Einverständnis ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck bewilligt (Aktenzeichen 02-068).

3.2 Studiendesign

Mittels der ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie wurden die intrazellulären Konzentrationen von Phosphokreatin (PCr), ATP und anorganischem Phosphat (Pi) in Hirn und Muskulatur untersucht. Die Spektrenmessungen erfolgten unter normo- und hypoglykämischen Bedingungen. Des Weiteren wurde die hormonelle Gegenregulation und Symptomwahrnehmung der Studienteilnehmer untersucht. Jeder Versuch begann mit einer Baseline-Periode, bei der dem nüchternen Probanden nach zwölfstündiger Nahrungskarenz zunächst Blut zur Hormonbestimmung (siehe Tabelle 1) entnommen wurde (Blutentnahme = BE). Im Anschluss erfolgte die Messung der ^{31}P -MR-Spektren nacheinander an Muskulatur und Hirn. In der zweiten Phase des Versuches wurde der Proband auf ein hypoglykämisches Niveau ($\leq 2,2 \text{ mmol/l}$) mittels Insulinbolus gebracht. Nach Erreichen des Zielglukosewertes erfolgten drei weitere Blutentnahmen im jeweiligen Abstand

von fünf Minuten. Die Hormonmessungen der jeweiligen Blutentnahme können folgender Tabelle entnommen werden.

1. Blutentnahme	Insulin, Kortisol, C-Peptid VEGF, ACTH Glukose, Laktat Adrenalin, Noradrenalin
2. Blutentnahme	Insulin, Kortisol, C-Peptid VEGF, ACTH Glukose, Laktat Adrenalin, Noradrenalin
3. Blutentnahme	VEGF, ACTH Glukose, Laktat
4. Blutentnahme	VEGF, ACTH Glukose, Laktat

Tabelle 1: Hormonbestimmungen der jeweiligen Blutentnahme

Während der Hypoglykämie erfolgten die Blutzuckerkontrollen in zweiminütigen Abständen. Glukoseinfusionen dienten zur Gegenregulation, um das hypoglykämische Niveau konstant zu halten. Gleichzeitig wurden erneut die ³¹P-MR-Spektren von Muskulatur und Hirn gemessen. Nach Abschluss der Blutentnahmen und Spektrenmessungen wurde der Proband wieder auf normoglykämische Werte via Glukoseinfusion gebracht.

Zum Erfassen der hypoglykämischen Symptomatik wurden Symptomfragebögen verwendet (siehe Anhang). Die Fragebögen umfassten 27 zentralnervöse und autonome Symptome, deren momentan empfundene Intensitäten mit einer Skala von 0 (= nicht vorhanden) bis 9 (= sehr stark) quantifiziert werden sollten.

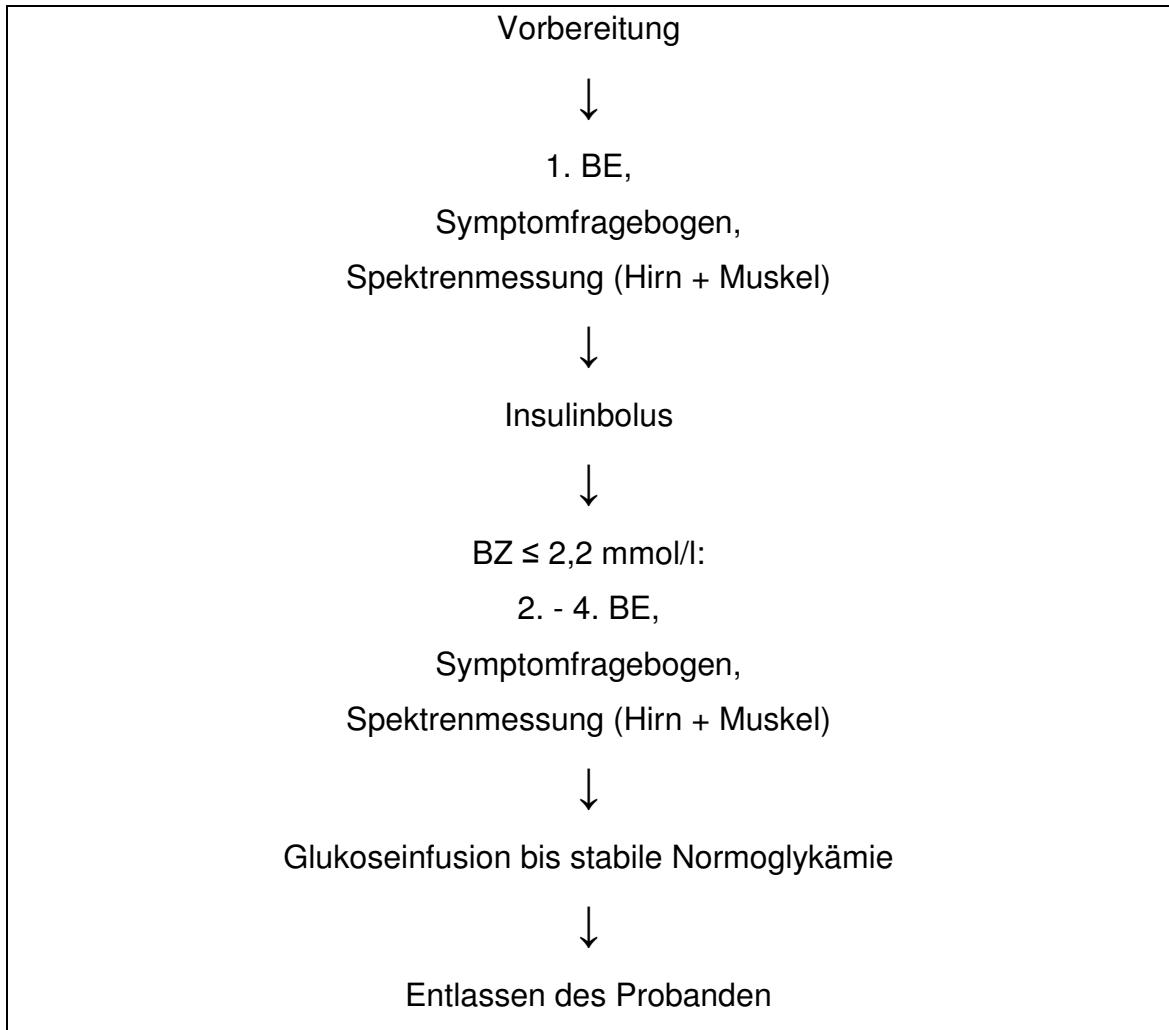


Abb. 5: schematische Darstellung des Versuchablaufes. BZ = Blutzucker.

3.3 ³¹P-Magnetresonanz-Spektroskopie in Muskulatur und Gehirn

Die ³¹P-MR-Spektren wurden in einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen bei einer Flussdichte von 1,5 Tesla gemessen (Magnetom Symphony, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland). Als Sende- und Empfangsantenne diente eine Oberflächen-Ringspule (Durchmesser 8 cm, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland). Die Spektren wurden von Hirn (Occipitalrinde) und Muskel (Musculus trapezius) in Rückenlage des Probanden abgeleitet. Dazu wurde die Oberflächenspule des Tomographen für die

Hirnmessung unter dem Hinterkopf des Probanden in einem Schaumstoffformteil fixiert. Für die Muskelmessung wurde sie unter die Schulter des Teilnehmers gelegt. Die Reihenfolge der Hirn- und Muskelmessungen erfolgte randomisiert. Zur Darstellung des zellulären Energiestatus dienten neben der Messung von Phosphokreatin (PCr) und ATP, auch die Bildung des PCr/Pi-Quotienten [52, 103]. Der PCr/Pi Quotient ist ein semiquantitativer Index und benötigt keine Referenz. Er ist ein sensibles Maß für den zellulären Energiestatus. Änderungen des PCr/Pi Quotienten korrelieren jedoch nicht linear mit den Änderungen energiereicher Phosphatverbindungen. In einem ^{31}P -MR-Spektrum überlappt der Pi-Peak mit dem Phosphomonoester-Peak, was die Messung erschwert und Ursache für Messfehler sein kann [81]. Dennoch ist es sinnvoll den PCr/Pi Quotienten zu bilden, um die Ergebnisse mit vorhergehenden Studien vergleichen zu können. Messungen von PCr und ATP sind besser geeignet zur Darstellung des zellulären Energiestatus. Ihre Spektren überlappen nicht und sie reflektieren direkt den Gehalt energiereicher Phosphorverbindungen in Zellen [103]. Fehlende interne Standards in der ^{31}P -MR-Spektroskopie erlauben jedoch keine absolute Quantifikation von Metaboliten im interindividuellen Vergleich. Daher wurden in der vorliegenden Studie die intraindividuellen Konzentrationsänderungen phosphorhaltiger Metabolite untersucht. Jede Messung bestand aus 128 Einzelmessungen. Die Spektren wurden später durch Mittelung der 128 Messungen erfasst (Interpuls Wiederholungszeit 1500 ms, 1024 Datenpunkte, Frequenz 4000 Hz). Die Auswertung der Messdaten erfolgte extern mit dem Softwarepaket MRUI (Magnetic Resonance User Interface) [86]. Das Spektrum und die Signalintensitäten wurden mit dem Auswertalgorithmus AMARES [131] berechnet.

3.4 Vorbereitung und Ablauf

Die Probanden erschienen nüchtern (12 stündige Nahrungskarenz) zum Versuch. Sie waren angehalten, am Vortag keinen Alkohol zu trinken, anstrengende körperliche Betätigung zu meiden und ausreichend zu schlafen. Die Probanden wurden zunächst gewogen, um später die exakte Insulindosis berechnen zu können. Anschließend wurde ihnen je eine Venenverweilkanüle in die Antecubitalvene beider Arme gelegt. Hiervon diente eine Vene der Blutentnahme, die andere der Blutzuckerregulation mittels Glukoseinfusion. Die Plasmaglukosekonzentration wurde mittels des Blutzuckermessgerätes HaemoCue201-Analyzer (HemoCue Glucose 201 Analyzer, HemoCue AB, Ängelholm, Sweden) kontrolliert. Die HaemoCue-Glucose201-Methode ist ein photometrisches Verfahren, das auf einer optischen Messküvette basiert (HaemoCue-Glucose201-Microcuvettes, Ängelholm, Sweden).

3.4.1 Baseline-Periode

Dem Probanden wurde zunächst der Symptomfragebogen vorgelegt. Anschließend erfolgten die Bestimmung des Nüchternblutzuckers und die erste Blutentnahme. Danach schlossen sich die Messungen der ³¹P-MR-Spektren von Occipitalrinde und Schultermuskulatur an.

3.4.2 Hypoglykämie

Nach Beendigung der Baseline-Periode wurde dem Probanden ein Insulinbolus (Insuman Rapid 100 I.E./ml, Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden) intravenös injiziert. Die Insulindosis berechnete sich nach folgender Formel: 0,1 I.E. Insulin pro kg Körpergewicht. Der Blutzucker wurde bis zum Erreichen des hypoglykämischen Niveaus in fünfminütigen Abständen kontrolliert, während der Hypoglykämie in zweiminütigen Abständen. Zum Konstanthalten der Plasmaglukosekonzentration diente eine Infusion mit 20%-iger Glukoselösung (DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland). Die Infusionsrate konnte über ein Infusionsgerät (Infusomat SECURA, BI Braun, Melsungen-AG, Deutschland) entsprechend des Blutzuckerspiegels variiert werden. Nach

Erreichen des Zielblutglukosewertes von $\leq 2,2$ mmol/l erfolgte die zweite Blutentnahme, sowie, im jeweiligen Abstand von 5 Minuten, die dritte und vierte BE. Während der Hypoglykämie wurden erneut die ^{31}P -MR-Spektren von Muskulatur und Hirn gemessen und die autonome und neuroglykopen Symptomatik mittels Symptomfragebögen ermittelt. Nach Abschluss des Versuches erfolgte die Einstellung des Blutzuckers auf normoglykämische Werte und der Proband wurde bei konstanter Normoglykämie und subjektivem Wohlbefinden entlassen.

3.5 Labormethoden

Die Blutproben wurden nach Entnahme gekühlt und innerhalb von 30 Minuten bei 4°C zentrifugiert (Labofuge 400R, HERAEUS Instruments, Osterode, Deutschland). VEGF und ACTH wurden bei 2600 U/min für 15 min., C-Peptid, Insulin, Kortisol und Katecholamine bei 4000U/min für 10 min.zentrifugiert. Die Überstände wurden anschließend bei -24°C , bis zur Durchführung der Messungen, tiefgefroren. Die Monovettenzusätze (Monovetten, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für die Hormonbestimmungen können nachfolgender Tabelle entnommen werden. Zur Katecholaminbestimmung wurde dem Vollblut ein Katecholaminstabilisator aus Glutathion und EGTA (Ethylene-Glykol-Tetra-Acid) zugesetzt.

Monovette	Monovettenzusatz	Hormon
Serum-Monovette, 9ml	Präparierungsträger/ Gerinnungsaktivator	Insulin C-Peptid Kortisol
EDTA-Monovette, 9ml	1,6 mg EDTA/ml Blut	ACTH VEGF
Glucose-Monovette, 2,7ml	2,6 ml FE + 1,2 mg EDTA/ml Blut + 1,0 mg Fluorid/ml Blut	Laktat Glukose
5 ml Reagenzglas	Katecholaminstabilisator (Glutathion + EGTA)	Adrenalin Noradrenalin

Tabelle 2: Monovettenzusätze für Hormonmessungen

Die Hormonkonzentrationen von Insulin, C-Peptid und Kortisol wurden mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays (Immulite[®], Diagnostic Product Corporation Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt.

	Intra-Assay-VK	Inter-Assay-VK
Insulin	5,2%	6,1%
C-Peptid	10,3%	14,4%
Kortisol	5,8%	6,3%

Tabelle 3: Intraassay- und Interassay-Variationskoeffizienten (VK)

Ein ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay) wurde ebenfalls verwendet zur Bestimmung von ACTH (Intra-Assay-VK 9,6%, Inter-Assay-VK 8,8%; Immulite[®], Diagnostic Product Corporation Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) und VEGF (Intra-Assay-VK 6,7%, Inter-Assay-VK 8,8%; R&D Systems, Minneapolis, USA). Die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (ChromSystems Instruments & Chemicals GmbH, München, Deutschland) kam

zur Anwendung bei den Messungen von Adrenalin (Intra-Assay-VK 7,9%, Inter-Assay-VK 6,5%) und Noradrenalin (Intra-Assay-VK 3,9%, Inter-Assay-VK 5,9%). Zur Bestimmung von Glukose und Laktat wurden enzymatische Routinelabormethoden (photometrische Messverfahren) eingesetzt (Glukose Inter-Assay VK 0,8%, Intra-Assay VK 0,8%, Laktat Inter-Assay VK 1,1%, Intra-Assay VK 1,6%, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany).

3.6 Statistische Methoden

Alle Werte sind als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben. Die statistischen Analysen basieren auf Varianzanalysen für Messwiederholungen (ANOVA). Bei der Auswertung der ^{31}P -MR-Spektren wurden die Faktoren „Organ“ (Hirn versus Skelettmuskel) und „Glukose“ (Baseline versus Hypoglykämie) einbezogen und die Signifikanz des Interaktionseffekts berechnet. Der Interaktionseffekt ergibt sich unter Berücksichtigung beider Versuchsfaktoren („Organ“ und „Glukose“). Es wurde die Konzentrationsänderung der Phosphormetabolite von Hirn und Muskulatur unter Hypoglykämie, vergleichen mit der Baseline-Periode, ermittelt. Der Vergleich dieses zerebralen und muskulären Gradienten wird als Interaktionseffekt bezeichnet. Die graphischen Darstellungen der Spektrenergebnisse von PCr, ATP und PCr/Pi-Quotient wurden Baseline-adjustiert, da im Muskel die Konzentrationen dieser Metabolite höher sind als im Hirn.

Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Blutzucker

Der Nüchternblutzucker der Probanden lag im Mittel bei $4,70 \pm 0,07$ mmol/l. Nach Insulininjektion fiel die Plasmaglukosekonzentration durchschnittlich innerhalb von 20 min auf ein Niveau von $2,09 \pm 0,11$ mmol/l. Dieses Niveau wurde während der ^{31}P -MR-Messungen konstant gehalten bei einer Glukoseinfusionsrate von $109,79 \pm 8,17$ ml/h. Die durchschnittliche Hypoglykämie-Phase dauerte $16,47 \pm 1,54$ min. Nach Beendigung der Spektrenmessungen und Blutentnahmen, erfolgte der Wiederanstieg des Blutzuckers auf normoglykämische Werte mittels Glukoseinfusionen.

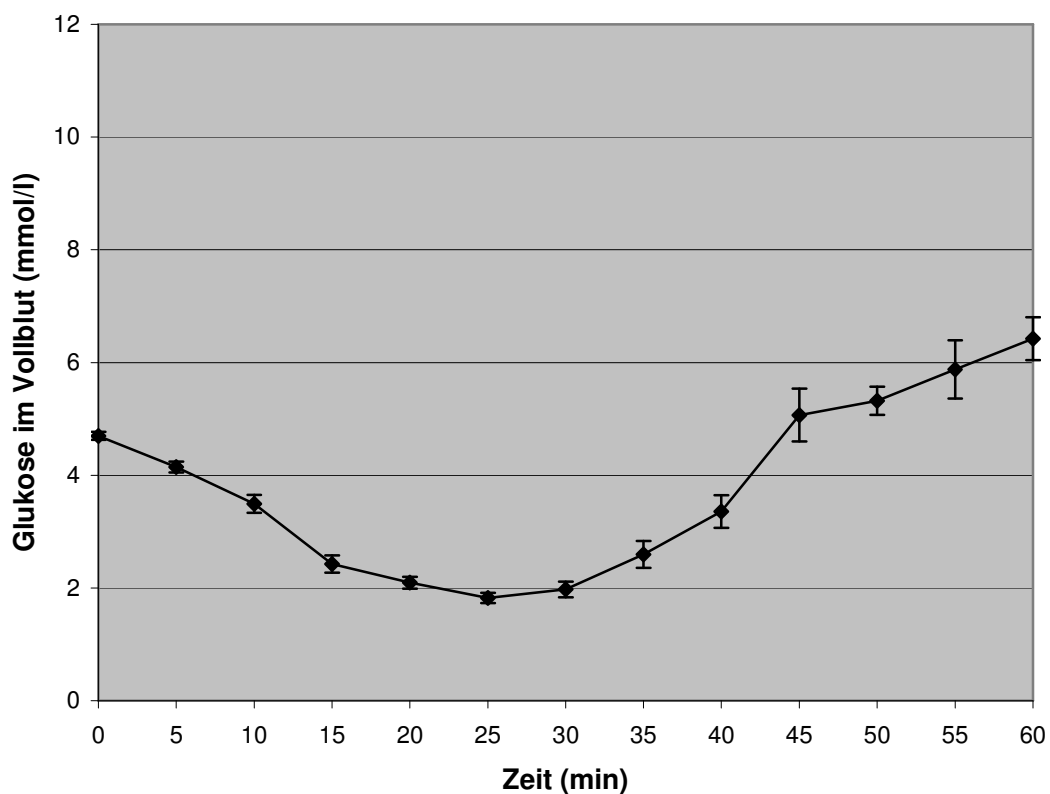


Abb. 6: Änderung der Glukosekonzentration (mmol/l) in Abhängigkeit von der Zeit (min).

4.2 ³¹P-MR-Spektren

Die Auswertung der ³¹P-MR-Spektren ergab ein Konstantbleiben der zerebralen und Absinken der muskulären energiereichen Phosphatverbindungen.

Der zerebrale ATP-Gehalt zeigte einen leicht ansteigenden Trend in der Hypoglykämie verglichen mit der Baseline-Periode ($P = 0,320$). Im Muskel hingegen konnte, im Vergleich zur Baseline-Messung, ein signifikanter ATP-Abfall während der Unterzuckerung beobachtet werden ($P = < 0,001$). Im Vergleich der ATP-Gradienten von Hirn und Muskulatur zeigte sich ein Interaktionseffekt mit deutlicher Signifikanz ($P = 0,002$).

Weniger deutliche Effekte waren bei der PCr-Messung zu beobachten. Im Hirn konnte, verglichen mit der Baseline-Periode, ein marginal signifikanter Anstieg des PCr-Gehalts in der Hypoglykämie beobachtet werden ($P = 0,055$). Im Muskel hingegen kam es zum tendenziellen Abfall der PCr-Konzentration in der Hypoglykämie ($P = 0,122$). Beim Vergleichen der Konzentrationsänderungen des zerebralen und muskulären PCr-Gehalts zeigte sich jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt, welcher auch bei der ATP-Messung zu beobachten war (Interaktionseffekt $P = 0,033$).

Dieser Effekt spiegelte sich ebenso in der Berechnung des PCr/Pi-Quotienten wieder. Im Hirn konnte, verglichen mit der Baseline-Periode, ein Anstieg dieses Quotienten in der Hypoglykämie beobachtet werden ($P = 0,048$). Im Muskel zeigten sich keine wesentlichen Änderungen des PCr/Pi-Quotient während der Unterzuckerung ($P = 0,939$). Vergleiche des zerebralen und muskulären PCr/Pi-Gradienten zeigten jedoch einen deutlichen Unterschied in der Konzentrationsänderung von Hochenergiephosphaten in Hirn und Muskel (Interaktionseffekt $P = 0,043$).

Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse der ³¹P-MR-Spektren können folgender Abbildung entnommen werden. Die Ergebnisse von ATP, PCr und PCr/Pi-Quotient sind in der Graphik baseline-adjustiert aufgrund der höheren Konzentration dieser Metabolite im Muskel. Einheiten wurden nicht verwendet, da mit der ³¹P-Magnetresonanz-Spektroskopie keine absoluten Konzentrationsmessungen erfolgen.

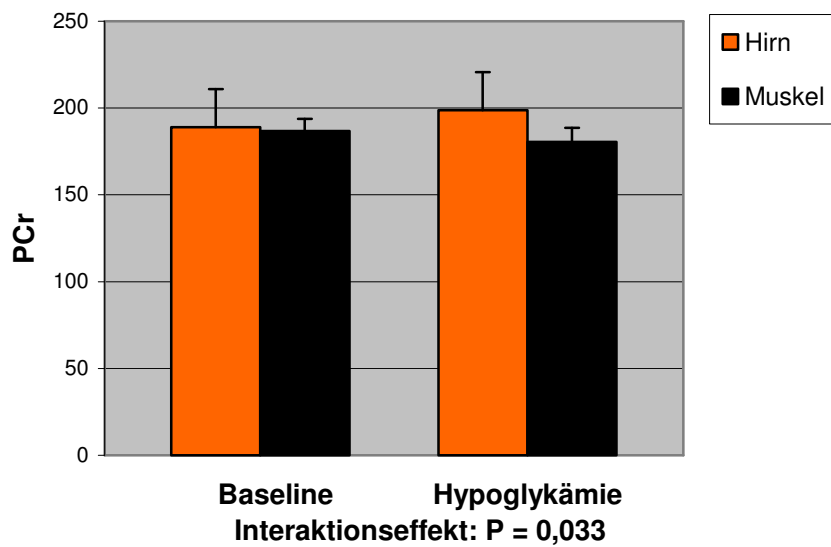
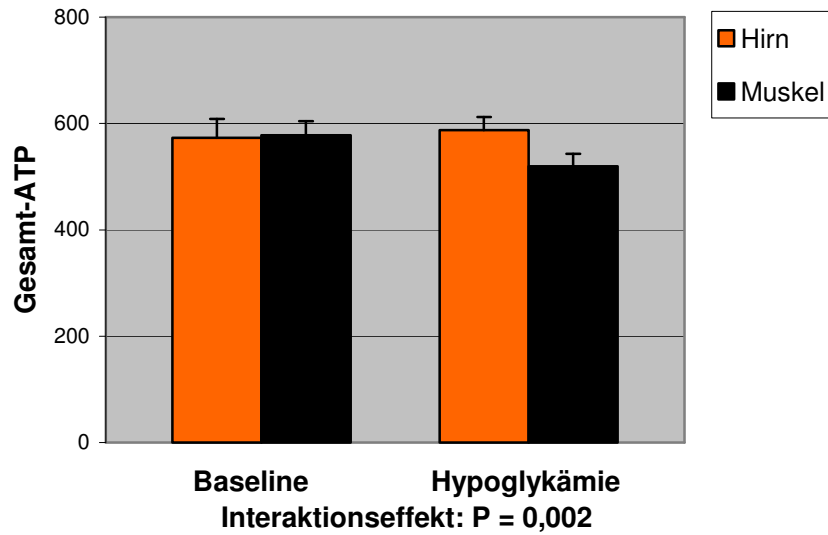


Abb. 7: Darstellung der ATP- und PCr-Konzentration des Hirns und der Muskulatur in Baseline und Hypoglykämie. Die Darstellung erfolgt als Mittelwerte \pm Standardfehler. Die Werte sind baseline-adjustiert.

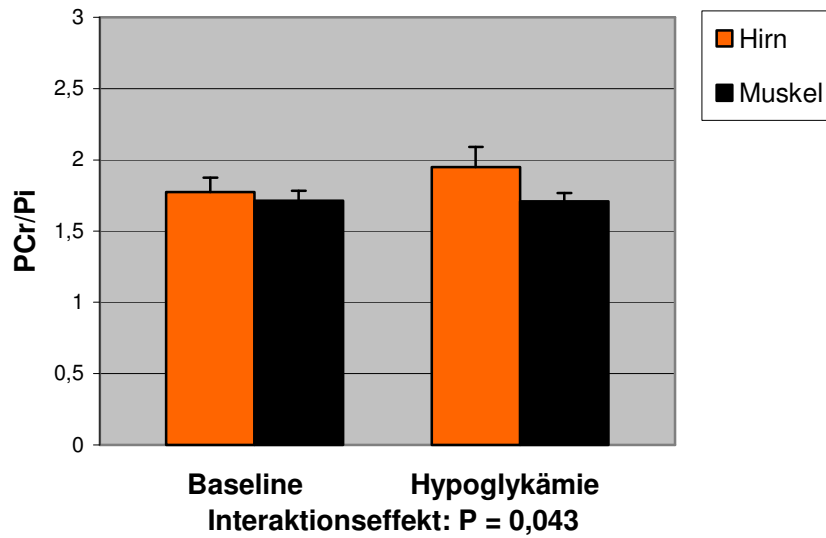


Abb. 8: Darstellung des PCr/Pi-Quotienten von Hirn und Muskulatur in Baseline und Hypoglykämie. Die Darstellung erfolgt als Mittelwerte \pm Standardfehler. Die Werte sind baseline-adjustiert.

4.3 Hormone

4.3.1 VEGF

Messungen der VEGF-Konzentration zeigten eine Tendenz im Anstieg bei mittleren Nüchternwerten von $31,05 \pm 7,46$ pg/ml auf hypoglykämische Werte von $65,14 \pm 21,95$ pg/ml. Ein signifikanter Anstieg der VEGF-Konzentration kam erst unter alleiniger Berücksichtigung der Messungen von Beginn und Ende der Hypoglykämie-Phase (d.h. nach 0 und 10 min) zur Darstellung ($P = 0,049$). Der Baseline-Wert und der Wert 5 Minuten nach Erreichen des hypoglykämischen Zielwertes (+5 min) wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen.

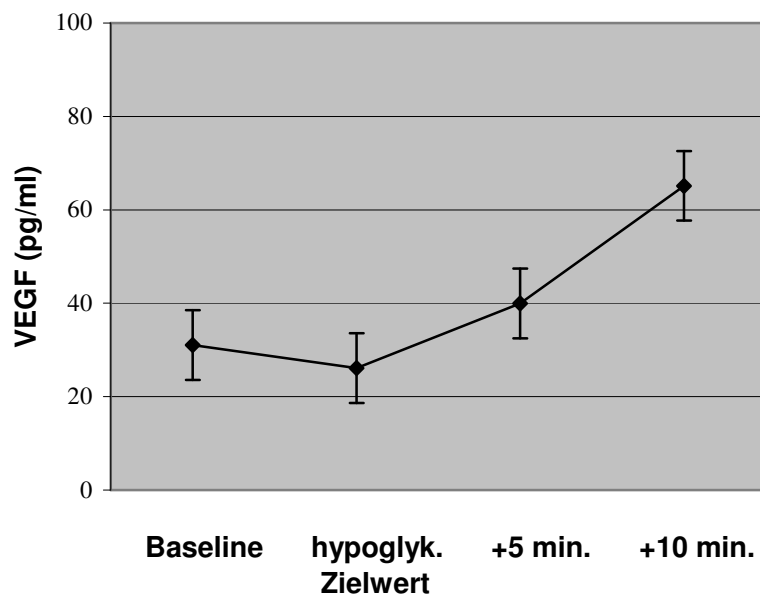


Abb. 9: VEGF-Konzentration während Baseline und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

4.3.2 ACTH und Kortisol

Die Messungen des ACTH-Gehalts zeigten keine signifikanten Konzentrationsänderungen in der Hypoglykämie. Auch nach Ausschluss der Baseline-Werte ergab sich in der Berechnung keine Signifikanz ($P = 0,201$). Es fand sich lediglich eine leicht ansteigende Tendenz bei mittleren Baseline-Werten von $34,64 \pm 6,40$ pg/ml auf Werte von $45,33 \pm 13,34$ pg/ml am Ende der Hypoglykämie. Die Kortisol-Konzentrationen hingegen zeigten eine absinkende Tendenz in der Hypoglykämie bei mittleren Baseline-Werten von $18,14 \pm 1,65$ µg/dl auf $14,77 \pm 1,58$ µg/dl in der Hypoglykämie ($P = 0,054$).

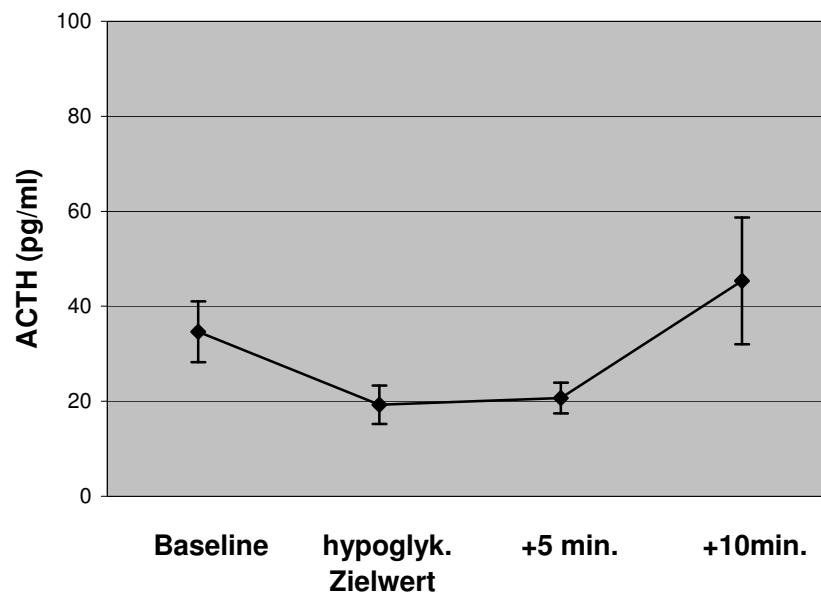


Abb. 10: ACTH-Konzentration während Baseline und Hypoglykämie (Mittelwert ± Standardfehler)

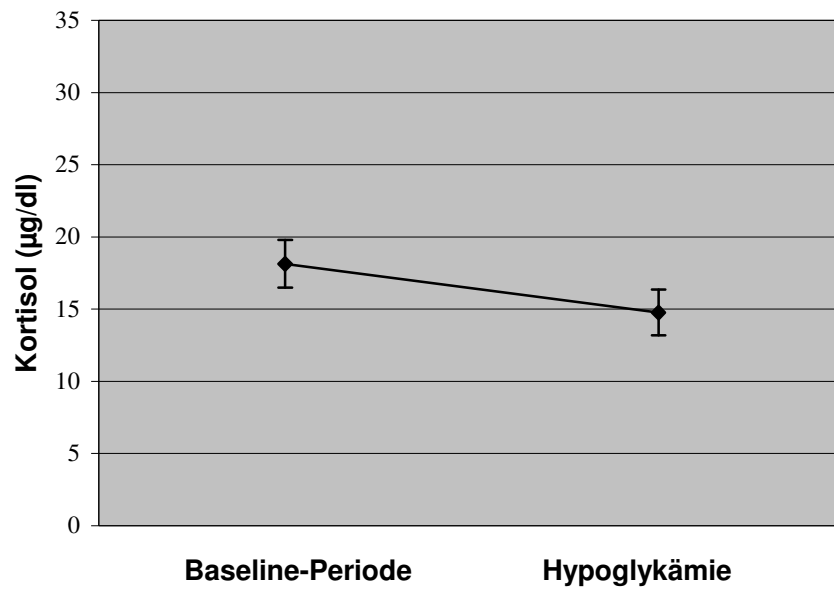


Abb. 11: Kortisol-Konzentrationen während Baseline und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

4.3.3 Katecholamine

Die Adrenalin-Konzentration stieg von $42,63 \pm 6,81$ pg/ml (Baseline-Periode) auf $102,75 \pm 24,12$ pg/ml (Hypoglykämie) ($P = 0,029$). Noradrenalin hingegen verhielt sich entgegengesetzt. Die Hormonkonzentrationen fielen von $265,13 \pm 26,34$ pg/ml in der Baseline-Periode auf $214,35 \pm 22,79$ pg/ml in der Hypoglykämie ($P = 0,027$).

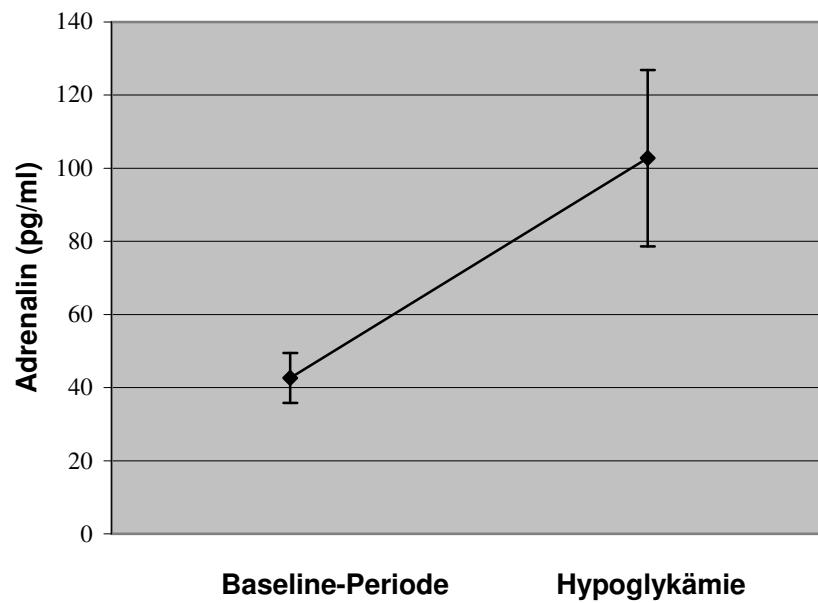


Abb. 12: AdrenalinKonzentration in Baseline-Periode und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

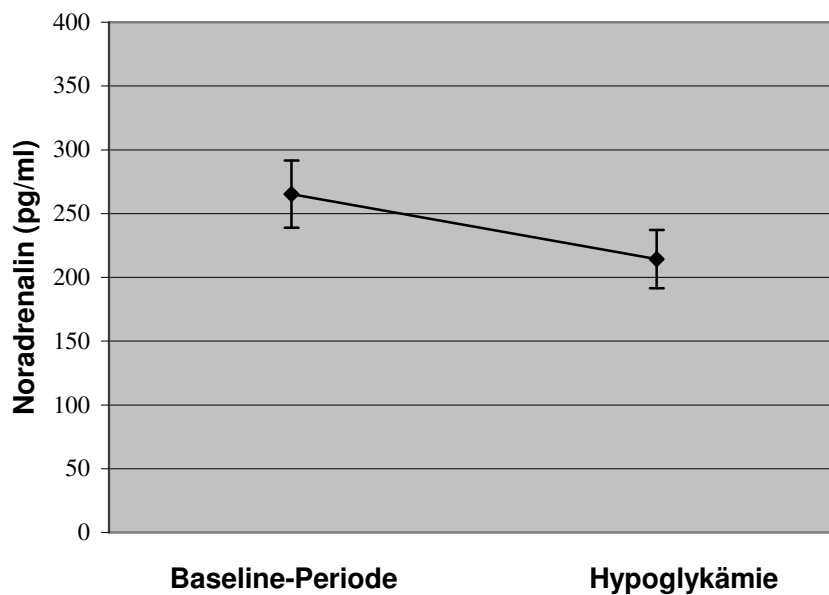


Abb. 13: NoradrenalinKonzentration in Baseline-Periode und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

4.3.4 Insulin und C-Peptid

Die Insulinwerte lagen vor Beginn der Intervention beim nüchternen Probanden im Mittel bei $6,59 \pm 0,98 \mu\text{U/ml}$ und stiegen in der Hypoglykämie auf $140,70 \pm 24,92 \mu\text{U/ml}$ an. Dabei errechnete sich eine Signifikanz von $P < 0,001$. Die Plasma-C-Peptid-Konzentrationen zeigten einen deutlichen Abfall in der Hypoglykämie ($P = 0,020$). Dabei lagen die Mittelwerte der Baseline-Periode bei $1,09 \pm 0,12 \text{ ng/ml}$. In der Hypoglykämie wurden im Mittel Werte von $0,78 \pm 0,03 \text{ ng/ml}$ gemessen.

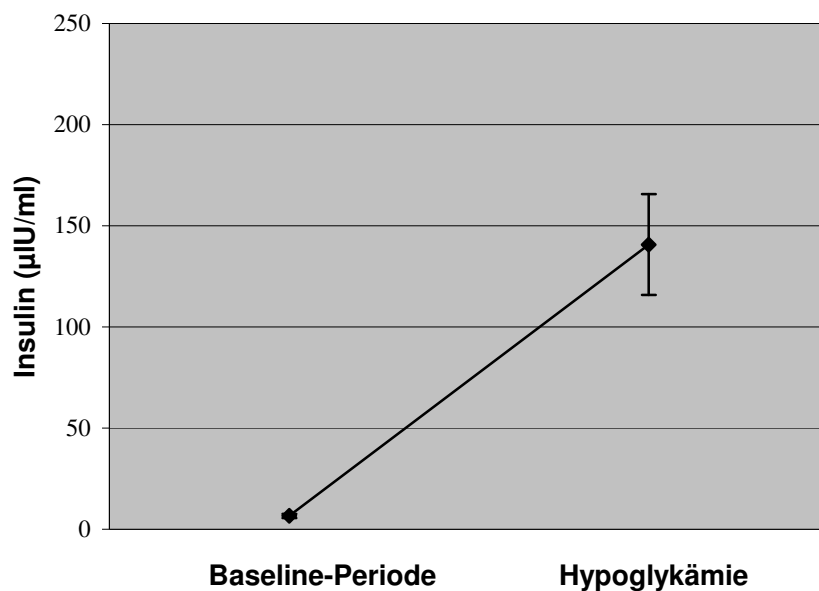


Abb. 14: Insulinkonzentration in Baseline-Periode und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

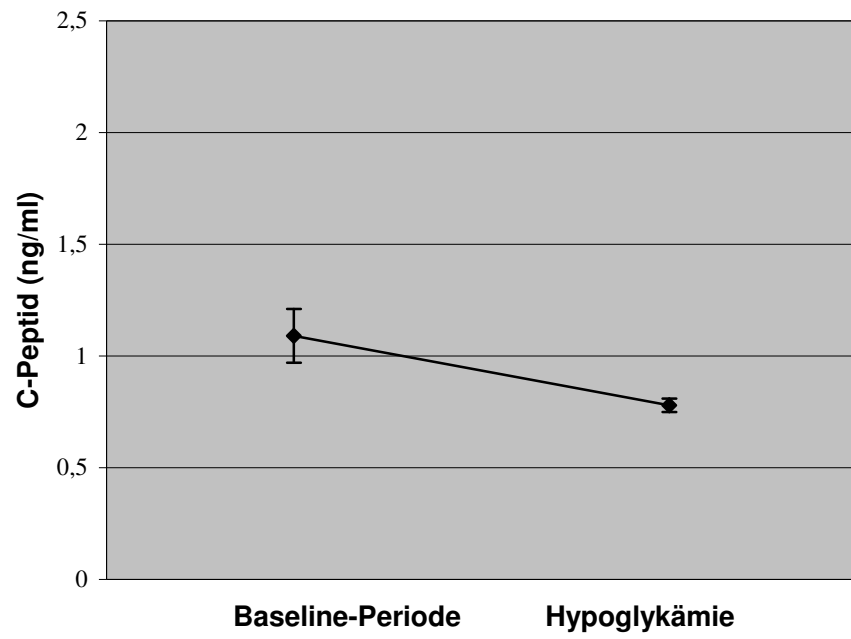


Abb. 15: C-Peptid-Konzentration während Baseline und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

4.4 Laktat

Die Plasma-Laktatkonzentrationen zeigten einen signifikanten Anstieg von $0,93 \pm 0,08$ mmol/l in der Baseline-Periode auf $1,46 \pm 0,080$ mmol/l in der Hypoglykämie (P = 0,003).

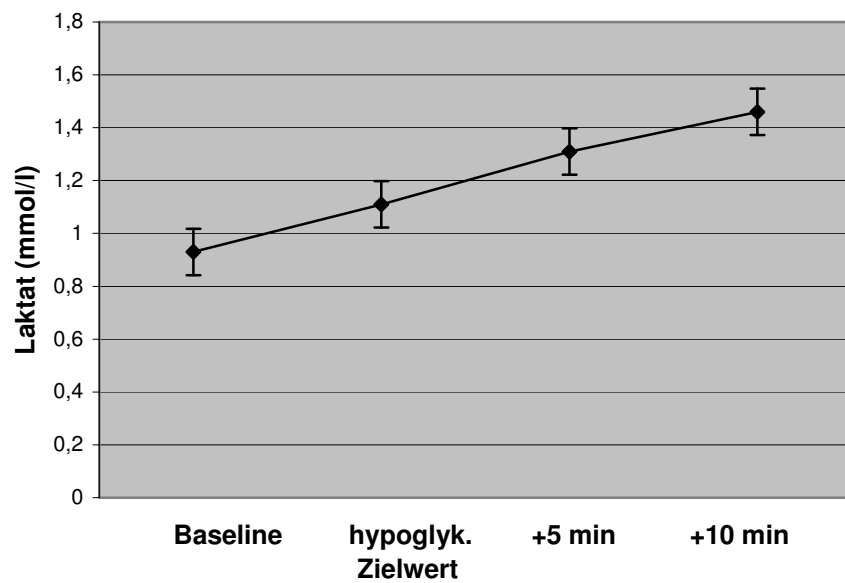


Abb. 16: Laktatkonzentration während Baseline und Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

4.5 Symptome

Der Score für autonome und neuroglykopene Symptome zeigte einen deutlichen Anstieg bei mittleren Baseline-Werten von $44,13 \pm 3,17$ auf $58,67 \pm 4,53$ unter Hypoglykämie ($P= 0,032$).

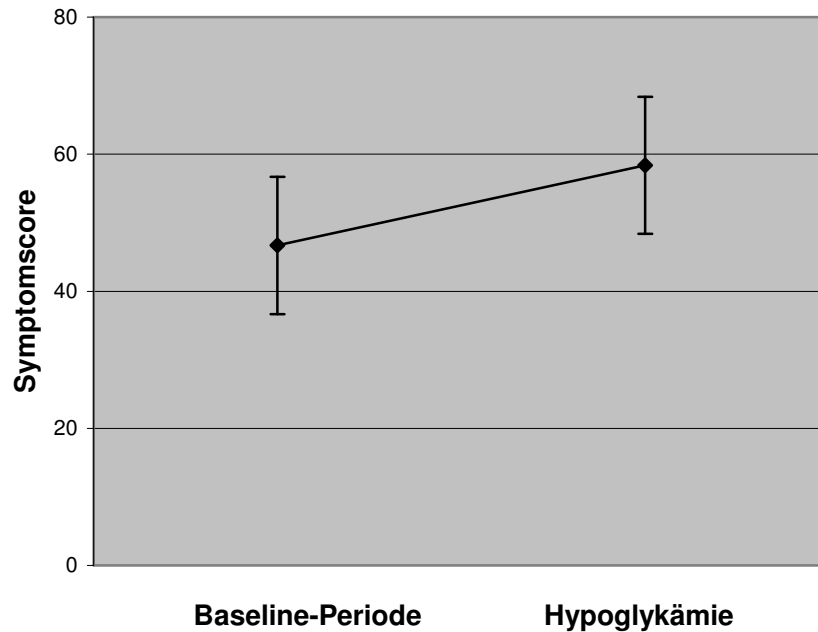


Abb. 17: Symptomscore. Zunahme neuroglykopenener und autonomer Symptome während der Hypoglykämie (Mittelwert \pm Standardfehler)

Beim Betrachten einzelner Symptome fiel auf, dass die größten Schwankungen im Bereich Schwindel, Schwäche und körperliches Unwohlsein auftraten.

	Schwindel	Schwäche	Körperl. Unwohlsein
Baseline	$0,27 \pm 0,16$	$0,73 \pm 0,30$	$0,53 \pm 0,17$
Hypoglykämie	$2,13 \pm 0,52$	$2,53 \pm 0,56$	$2,60 \pm 0,49$

Tabelle 4: Angaben als Mittelwert \pm Standardfehler

Andere Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Konzentrationsfähigkeit variierten kaum.

	Kopfschmerzen	Müdigkeit	Konzentrationsfähigkeit
Baseline	0,20 ± 0,13	2,00 ± 0,41	5,80 ± 0,51
Hypoglykämie	0,40 ± 0,21	2,47 ± 0,41	5,27 ± 0,50

Tabelle 5: Angaben als Mittelwert ± Standardfehler

Von den Teilnehmern am deutlichsten wahrgenommene Symptome waren verminderte Konzentrationsfähigkeit, Hunger und Appetit.

	Hunger	Appetit	Konzentrationsfähigkeit
Baseline	4,87 ± 0,36	4,80 ± 0,46	5,80 ± 0,51
Hypoglykämie	5,87 ± 0,46	6,53 ± 0,37	5,27 ± 0,50

Tabelle 6: Angaben als Mittelwert ± Standardfehler

5 Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen unter Hypoglykämie im Hirn relativ gleichbleibende Konzentrationen der energiereichen Phosphatverbindung ATP und einen marginal signifikanten Anstieg des PCr. Im Muskel hingegen konnte, neben einem absinkenden Trend des PCr-Gehalts, ein deutlicher ATP-Abfall beobachtet werden. Im Vergleich der PCr- und ATP-Gradienten von Hirn und Muskulatur zeigten sich Interaktionseffekte mit deutlicher Signifikanz. Dieser Effekt spiegelte sich auch bei der Berechnung des PCr/Pi-Quotienten wieder. Zerebral konnte ein ansteigender Gradient dieses Quotienten beobachtet werden, muskulär ergab sich keine wesentliche Änderung unter Hypoglykämie. Erst die Berechnung des Interaktionseffektes zeigte Signifikanz. Die Ergebnisse verdeutlichen die divergente Antwort von Hirn und Muskulatur auf eine akute Hypoglykämie. Zerebral wurde ein ansteigender, muskulär ein absinkender Trend der Konzentrationsänderungen von energiereichen Phosphatverbindungen beobachtet. Dies verdeutlicht die vorrangige Energieversorgung des Hirns im Vergleich zum Muskel während einer Hypoglykämie. In der vorliegenden Studie konnte eine Divergenz der Energieversorgung von Hirn und Muskulatur nachgewiesen werden. Auf welchem Mechanismus die verbesserte Energieversorgung des Hirns unter Hypoglykämie basiert, lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten. Dennoch legt dieser Vorgang nahe, dass das Hirn die höchste Priorität im Energiehaushalt des Organismus besitzt. Die periphere Energieversorgung ist von zweitrangiger Bedeutung. Das Hirn kann so seine Energiemetabolite durch eine suffiziente Energieversorgung auch unter Hypoglykämie konstant halten. Untersuchungen des Energiemetabolismus mittels ^{31}P -MR-Spektroskopie fanden bereits bei verschiedenen Erkrankungen des Hirns [6, 32, 65, 114, 125] und der Skelettmuskulatur [76, 99, 107, 108] Anwendung. Diese bisher durchgeführten Studien fokussierten entweder auf Untersuchungen des Muskels oder des Gehirns. Untersuchungen beider Organe und Vergleiche ihrer Spektren in engen zeitlichen Sequenzen wurden bisher noch nicht durchgeführt.

Das Konstantbleiben der zerebralen ATP- und PCr-Konzentration unter moderaten Hypoglykämien bis 2,2 mmol/l, ist bereits aus anderen Studien bekannt [51, 80]. In vivo Studien an Ferkeln [51] haben gezeigt, dass hypoglykämische Effekte auf den zerebralen Energiemetabolismus jedoch vom Grad der Hypoglykämie abhängen [51]. Die genannte Studie konnte normale PCr/Pi-Level unter Blutzuckerkonzentrationen bis 2,2 mmol/l nachweisen. Eine Reduktion der Blutglukosewerte auf $\leq 1,1$ mmol/l bewirkte jedoch eine zunehmende Insuffizienz der zerebralen Energieversorgung, was in einem Abfall des PCr/Pi Quotienten auf unter 1 deutlich wurde [51]. Eine andere Studie zeigte, dass eine prolongierte Hypoglykämie mit Blutzuckerkonzentrationen von 1 mmol/l und einer Dauer von 120 Minuten einen Abfall des Phosphokreatins im Hirn zur Folge hatte [80]. Die zerebrale ATP-Konzentration blieb hierbei konstant. Schwere, anhaltende Hypoglykämien mit Absinken des Blutzuckers unterhalb eines kritischen Schwellenwertes führen demnach zur Insuffizienz der zerebralen Energieversorgung. Ein Absinken des Blutzuckers auf 3,0 mmol/l führt bereits zum Auftreten hypoglykämischer Symptome, ab 2,7 mmol/l resultieren kognitive Defizite [25]. Fällt die Plasmaglukosekonzentration auf 1,6 mmol/l kommt es zur neuroprotektiven Funktionshemmung des Gehirns, was sich klinisch als Koma manifestiert [43]. In diesem Zustand sichert die Zelle mit den verbleibenden Energiereserven ihr Überleben. Bei Blutzuckerkonzentrationen von $\leq 1,1$ mmol/l werden die zerebralen Schutzmechanismen zunehmend insuffizient und es resultieren Krämpfe [43], später Zelluntergang und Hirntod. So führt beispielsweise eine zerebrale Ischämie zu einem Ungleichgewicht zwischen Energiebedarf und Energieversorgung. Es resultiert ein Abfall von PCr, ATP und PCr/Pi Quotient [33]. Bleibt die Ischämie bestehen, kommt es zum Untergang der betroffenen Zellen. Aus in vitro ^{31}P -MR-Studien ist bekannt, dass eine Reduktion der Glukoseversorgung zerebralen Gewebes einen Abfall energiereicher Phosphatmetabolite zur Folge hat [4, 13, 22]. Dieser scheinbare Widerspruch zu den hier dargestellten Ergebnissen ist durch die Tatsache bedingt, dass es in vitro zu keiner neuroprotektiven Erhöhung der zerebralen Energieversorgung kommt. In vivo werden Energiesubstrate zur Deckung des

zerebralen Energiebedarfs über die Blut-Hirnschranke (BHS) transportiert. Dieser Transport erfolgt als erleichterte Diffusion. Dadurch ist es möglich, die Transportkapazität an den zerebralen Energiebedarf anzupassen und starke Schwankungen der Glukosekonzentration im Interstitium der Hirnsubstanz zu vermeiden [44]. Dieser Effekt wird deutlich bei chronisch erhöhten Blutzuckerspiegeln, wie sie im Rahmen eines Diabetes mellitus auftreten. Hierbei kommt es zur Entwicklung hypoglykämischer Symptome, wenn man die Blutzuckerkonzentration rasch auf normoglykämische Werte senkt. Ursache ist ein verminderter Glukosetransport über die Blut-Hirnschranke, der bei raschem Absinken des Blutzuckers den zerebralen Energiebedarf nicht mehr decken kann [44].

Dass das Auftreten zentralnervöser Symptome kein Zeichen eines neuronalen Energiemangels ist, zeigt die Auswertung der Symptomfragebögen. Trotz des nachgewiesenen Erhalts der zerebralen ATP- und PCr-Konzentrationen, kam es im Rahmen der Studie zum Auftreten autonomer und neuroglykopenener Symptome. Dieses Ergebnis zeigt, dass die hypoglykämische Symptomatik nicht allein von der zerebralen Energieversorgung abhängig ist. Autonome Symptome, wie Zittern, Tachykardie und Schwitzen, entstehen als Folge einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems im Rahmen der hypoglykämischen Gegenregulation [84]. Neuroglykopenere Symptome, wie Schwindel und Konzentrationsstörungen, zeigen eine Beeinträchtigung der neuronalen Aktivität an. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, dass die kognitive Leitungsfähigkeit bereits vor dem Auftreten eines zerebralen Energiemangels sinkt. Als Ursache hierfür ist die Einflußnahme der Peripherie auf die Entwicklung hypoglykämischer Symptome denkbar. Kommt es zu einem Absinken des Blutzuckers unterhalb eines kritischen Schwellenwertes, erhält das Hirn diese Information über afferente Leitungen von peripheren Glukosesensoren [98, 126, 127]. Es kann daher gegenregulatorische Mechanismen aktivieren, bevor es zu einem zerebralen Energiedefizit kommt. Ein anderer Erklärungsansatz ist das Auftreten eines kurzzeitigen initialen ATP-Abfalls, der durch die Spektrenmessungen nicht aufgezeichnet wurde, weil

diese erst nach Erreichen des hypoglykämischen Zielwertes erfolgten. In diesem Fall würde, nach dem Konzept des „selfish brain“, das Hirn Umverteilungsvorgänge aktivieren, die einen höheren zerebralen Energieshift ermöglichen. Diese Umverteilung wird als Alloaktion bezeichnet. Sie kann über verschiedene Mechanismen vermittelt werden. Die Substrat- und Hormonanalysen der vorliegenden Studie sind zwar nicht umfangreich genug, um einen solchen Mechanismus zu identifizieren, aber sie können Hinweise auf den zugrunde liegenden Vorgang liefern.

Hypoglykämie bewirkt die Aktivierung verschiedener gegenregulatorischer Mechanismen. Aus vorherigen Studien geht hervor, dass die hypoglykämische Gegenregulation bereits ab einem Blutzuckerswellenwert von 4,6 mmol/l mit einer Reduktion der Insulinsekretion beginnt [25]. Ab 3,8 mmol/l kommt es zur Erhöhung von Adrenalin, Glukagon und Kortisol, ab 3,1 mmol/l steigt Noradrenalin zusätzlich [34]. Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin bewirken eine rasche Mobilisierung endogener Energiereserven unter Hypoglykämie [66]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen deutlichen Anstieg der Adrenalinkonzentration in der Hypoglykämie, was mit den Ergebnissen anderer Studien korreliert [21, 25, 84]. Neben der gesteigerten Freisetzung von Glukose konnte in früheren Studien auch eine Hemmung der insulinabhängigen Glukoseaufnahme durch Adrenalin nachgewiesen werden [5]. Auch Noradrenalin wird unter Hypoglykämie aus dem Nebennierenmark sezerniert [84]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch einen Abfall der Noradrenalinkonzentration unter Hypoglykämie. Es ist bekannt, dass die Rolle von Noradrenalin bei der hypoglykämischen Gegenregulation von untergeordneter Bedeutung ist und dass seine Plasmakonzentrationen weniger stark ansteigen [11]. Da Adrenalin und Noradrenalin aber auch in psychogenen Stresssituationen ausgeschüttet werden und Noradrenalin hierbei v.a. eine blutdrucksteigernde Wirkung besitzt, ist der Noradrenalinabfall am ehesten auf die initiale emotionale Anspannung der Versuchsteilnehmer zurückzuführen, die sich im Verlauf des Versuches löste. Gründe hierfür waren neben der bevorstehenden Magnetresonanzuntersuchung, auch die Angst vor einer Unterzuckerung und den Blutentnahmen. Eine weitere Ursache könnte in der

kurzen Dauer der Hypoglykämie liegen. Bei Fortbestehen der Unterzuckerung, wäre auch für Noradrenalin ein Anstieg zu erwarten gewesen. Ähnliche Beobachtungen wurden bei den Hormonen ACTH und Kortisol gemacht. Beide zeigen initial eine absinkende Tendenz in der Hypoglykämie. Durch weitere ACTH-Messungen im Verlauf der Hypoglykämie-Phase konnte ein geringgradiger, nicht-signifikanter Wiederanstieg des Hormons beobachtet werden. Auch ACTH und Kortisol sind Hormone, die in Stresssituationen verschiedenster Ursache freigesetzt werden [61]. Die initial absinkende Tendenz dieser Hormonkonzentrationen kann ebenfalls auf den situationsbedingten Stress der Versuchsteilnehmer zurückgeführt werden. Allerdings sind die Konzentrationsänderungen während des Versuchs nicht signifikant, so dass der Einfluss der Hypoglykämie auf die Kortisol- und ACTH-Sekretion hier nicht belegt werden konnte.

Messungen der Insulin- und C-Peptid-Konzentration ergaben einen deutlichen Insulinanstieg in der Hypoglykämie bei gleichzeitigem Abfall des C-Peptids. Der Anstieg der Insulinkonzentration ist durch die exogene Insulinzufuhr bedingt, die zum Erreichen des hypoglykämischen Zielwertes erforderlich war. Um Aussagen zur endogenen Insulinsekretion zu machen, wurde das C-Peptid bestimmt. Da die C-Peptid-Level in der Hypoglykämie sinken, ist auch von einem Absinken der Insulinbiosynthese auszugehen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Beobachtungen aus anderen Studien, in denen ein hypoglykämischer Abfall des Insulins und C-Peptids beobachtet wurde [25, 31, 40]. Es ist aber auch bekannt, dass exogene Insulinzufuhr die endogene Insulinfreisetzung hemmt [40]. Hypoglykämie ist allerdings ein deutlich stärkerer Stimulus für diesen Effekt, so dass der hier beobachtete Abfall der C-Peptid-Konzentration hauptsächlich auf den Abfall des Blutzuckers, statt der Insulingabe zurückzuführen ist.

Eine Korrelation zwischen zerebraler Energieversorgung und den Konzentrationsänderungen der gegenregulatorischen Hormone konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ausschüttung und das Erreichen relevanter Plasmakonzentrationen der gegenregulatorischen Hormone erfolgt in einer chronologischen Abfolge. So wurde in einer früheren Studie für Adrenalin ein

Hormonanstieg 19 Minuten, für Kortisol 39 Minuten nach Beginn der Hypoglykämie registriert [34]. Möglicherweise war die Hypoglykämie der vorliegenden Studie zu kurz, um signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen der untersuchten Hormone zu messen. Da die zerebralen PCr- und ATP-Konzentrationen dennoch konstant blieben, ist dieser Effekt nicht als Folge der hormonellen Gegenregulation zu betrachten.

Ein anderer Mechanismus der hypoglykämischen Gegenregulation ist die gesteigerte Glukosepassage über die Blut-Hirnschranke (BHS). Sie wird durch eine Upregulation des Glukosetransportprotein-1 (GLUT-1) der BHS ermöglicht [15, 60, 116]. Es konnte in einer vorherigen Studie gezeigt werden, dass Hypoglykämie zu einem Anstieg der mRNA des GLUT-1 bei gleichbleibender mRNA-Konzentration des insulinabhängigen GLUT-4 führt [15]. Dieser Effekt ermöglicht eine kompensatorische Erhöhung der Glukosetransportkapazität an der BHS. Die muskuläre GLUT-4-vermittelte Glukoseversorgung sinkt. Aus Beobachtungen geht hervor, dass ein möglicher Mediator der GLUT-1-Regulation der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist [27, 116]. So führt eine Hypoglykämie einerseits zum Ansteigen der VEGF-Konzentration im Plasma [27], andererseits bewirken erhöhte VEGF-Level an Endothelzellen eine verstärkte Translokation von GLUT-1 in die Zellmembran [116]. In vitro konnte des Weiteren ein Anstieg der GLUT-1-Expression durch Zunahme der GLUT-1-mRNA und –Gesamtproteinkonzentration unter erhöhten VEGF-Spiegeln nachgewiesen werden [73, 94]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen Anstieg der VEGF-Konzentration in der Hypoglykämie. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen vorheriger Studien. Eine Korrelation zwischen VEGF-Anstieg und der verbesserten zerebralen Energieversorgung konnte nicht nachgewiesen werden. Die Konzentrationsänderungen des VEGF waren demnach wahrscheinlich nicht ursächlich für das Konstanthalten der zerebralen Energiemetabolite in der Hypoglykämie. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt einer akuten und kurzzeitigen Hypoglykämie untersucht. Die Upregulation von GLUT-1 benötigt jedoch eine bestimmte Zeitspanne, um einen deutlich erhöhten

Glukosetransport zu ermöglichen. Hierfür war die hypoglykämische Periode dieser Studie vermutlich zu kurz. Des Weiteren bestanden hohe Insulinkonzentrationen während der Unterzuckerung, die durch die initiale Insulingabe bedingt waren. Es ist bekannt, dass Insulin die Translokation des GLUT-4 in die Zellmembran der Muskulatur bewirkt [67] und so die Glukosetransportkapazität der Muskelzellen steigert. Trotzdem konnte ein Abfall des muskulären ATP beobachtet werden. Ein Absinken des ATP infolge vermehrten Verbrauchs ist in diesem Fall unwahrscheinlich, da die Probanden sich während des Versuchs in Ruhe befanden. Der ATP-Abfall ist am ehesten als Folge einer reduzierten ATP-Synthese zu betrachten. Die hohen Insulinkonzentrationen führen initial zu einer vermehrten Glukoseaufnahme mit nachfolgender Glykogensynthese in den Muskelzellen. Während der Hypoglykämie ist die Glukoseversorgung der Muskulatur aufgrund des niedrigen Blutzuckers jedoch reduziert. Die ATP-Gewinnung erfolgt dann hauptsächlich durch Glykogenolyse. Insulin fördert die Glykogensynthese, hemmt aber die Glykogenolyse [66]. Hypoglykämie hebt den fördernden Effekt des Insulins auf die Glykogensynthese jedoch auf [92]. Das im Rahmen der hypoglykämischen Gegenregulation freigesetzte Adrenalin bewirkt im Muskel eine Steigerung der Glykogenolyse durch Aktivierung der Glykogenphosphorylase [66, 134]. Dies führt zu einer vermehrten Laktatproduktion [134]. Der beobachtete ATP-Abfall im Muskel kann demnach Folge der reduzierten Glukoseaufnahme bei gleichzeitiger Aktivierung der Glykogenolyse mit nachfolgender Laktatproduktion sein. Das muskulär freigesetzte Laktat dient den Nervenzellen als Energiesubstrat.

Der Anstieg der Laktatkonzentration unter Hypoglykämie ist bereits mehrfach untersucht worden [25, 69, 84, 113]. Die vorliegende Studie konnte, im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien, ebenfalls einen signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration in der Hypoglykämie nachweisen. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass der hypoglykämische Laktatanstieg kompensatorisch erfolgt, um eine suffiziente Energieversorgung des Hirns zu gewährleisten. Die erhöhten Laktatkonzentrationen können aber nur einen Teil

des zerebralen Energiebedarfs decken [69]. Ein Großteil des peripher produzierten Laktats wird von der Leber für die Glukoneogenese verwendet [67]. Eine Korrelation zwischen verbesserter zerebraler Energieversorgung und Laktatanstieg konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht nachgewiesen werden.

Neben der Laktatfreisetzung aus peripheren Geweben, spielt die zentrale Laktatproduktion eine wichtige Rolle. Sie erfolgt hauptsächlich in Astrozyten [124] infolge gesteigerter Glykogenolyse [30]. Die zerebralen Glykogenspeicher sind im Vergleich zum Muskel verhältnismäßig klein und befinden sich vor allem in Gliazellen [45]. Hypoglykämie bewirkt ein Absinken der zerebralen Glykogenkonzentration [19, 85]. Das durch Glykogenolyse in den Astrozyten produzierte Laktat wird von den umliegenden Nervenzellen metabolisiert [10, 53]. Durch die neuronale Nutzung des Laktats als Energiequelle wird weniger Glukose zerebral verbraucht [26, 115]. Dieser Vorgang erfolgt auch unter normoglykämischen Bedingungen [115]. Experimentell konnte gezeigt werden, dass Nervenzellen in Gegenwart von Laktat und Glukose verstärkt Laktat metabolisieren. Astrozyten hingegen bevorzugen Glukose als Energiesubstrat [10, 53]. Die Steigerung der astrozytären Laktatfreisetzung wird durch eine vermehrte neuronale Glutamatfreisetzung stimuliert [72, 95, 96, 122, 128]. Die Kopplung von neuronaler Aktivität und astrozytärer Laktatproduktion wird als „energy on demand“ bezeichnet [72]. Dieser Mechanismus könnte für das Konstanthalten der zerebralen Energiesubstrate in der frühen Phase einer Hypoglykämie ursächlich sein.

Die vorliegende Studie basierte auf der Hypothese, dass unter einer kurzen Hypoglykämie die zerebralen PCr- und ATP-Konzentrationen konstant bleiben, während sie im Muskel absinken. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Annahme. Sie zeigen, dass eine akute kurze Hypoglykämie von 2,09 mmol/l unterschiedliche Effekte auf den zellulären Energiestatus von Hirn und Muskulatur haben. Konkrete Indizien auf den zu Grunde liegenden Mechanismus konnten nicht gefunden werden. Die Hormonmessungen waren nicht umfangreich genug und die Hypoglykämie zu kurz, um eine hormonelle

Gegenregulation beobachten zu können. Ebenso wenig waren Laktat- und VEGF-Anstieg stark genug, um für die konstanten zerebralen Energiesubstrate unter Hypoglykämie ursächlich sein zu können. Der muskuläre ATP-Abfall zeigt aber, dass die Energieversorgung des Muskels bei einem Absinken des Blutzuckers reduziert wird. Dies verdeutlicht zum einen die bevorzugte Stellung des Hirns im Energiemetabolismus. Zum anderen zeigt es, dass eine Reduktion der peripheren Glukoseaufnahme unter Hypoglykämie existiert und damit die Voraussetzung für eine Allokation peripherer Energiereserven zu Gunsten des Hirns unter Hypoglykämie geschaffen ist. Das der Studie zu Grunde liegende Konzept des „selfish brain“ postuliert eine Allokation peripherer Energiereserven zu Gunsten des Hirns und zu Lasten der Peripherie. Ob die hier beobachteten Veränderungen der Energiesubstratkonzentrationen unter Hypoglykämie auf diesen Vorgang zurückzuführen sind, konnte mit der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Man kann jedoch spekulieren, dass Allokation, neben dem Prozess des „energy on demand“ an der Aufrechterhaltung der zerebralen Energieversorgung während einer kurzen Hypoglykämie beteiligt ist. Die erhöhten Adrenalin-, Laktat- und VEGF-Spiegel sprechen dafür. Es ist aber auch denkbar, dass der neuronale Energiebedarf in der frühen Phase einer akuten Hypoglykämie zunächst ausschließlich durch astrozytäre Laktatproduktion gedeckt wird und Allokation erst im weiteren Verlauf der Unterzuckerung eine Rolle spielt. Um die hier aufgeführten Erklärungsmodelle zu überprüfen, könnten zukünftige in vitro Studien dienen, die die Prozesse auf zellulärer Ebene untersuchen.

Nahrungszufuhr und Verteilung endogener Energiereserven sind die entscheidenden Voraussetzungen für eine suffiziente zerebrale Energieversorgung. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass eine neuroprotektive Erhöhung der zerebralen Energieversorgung existiert und so ein Konstanthalten der neuronalen Energiesubstrate ermöglicht wird. Ergebnisse vorheriger Studien legen jedoch nahe, dass dieser Effekt unter schweren und prolongierten Hypoglykämien vermutlich nicht aufrechterhalten werden kann [33, 43, 51, 80]. Da die Studie die Auswirkungen einer kurzen Hypoglykämie auf die PCr- und ATP-Konzentration von Hirn und Muskulatur

untersuchte, könnten spätere Studien zeigen, welche Folgen eine schwere und langanhaltende Hypoglykämie auf die Energiehomöostase von Hirn und Muskulatur hat.

Die Grundlage der Studie war die Annahme, dass das Hirn im Energiehaushalt des Organismus eine regulierende Funktion besitzt, welche die Allokation der peripher gespeicherten Energiesubstrate zur Deckung des zerebralen Energiebedarfs gewährleistet [98]. Durch Steuerung von Energieverteilung und Appetit nimmt das Hirn einen wesentlichen Einfluss auf das Körpergewicht [98, 119, 120]. Dies könnte Bedeutung für die Pathogenese von Adipositas und assoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und der Entstehung des metabolischen Syndroms [102, 111, 129] haben. Kommt es zu einer gestörten zerebralen Informationsverarbeitung von Signalen des Energiehaushaltes, resultiert ein Ungleichgewicht zwischen Energiezufuhr, Energiespeicherung und Energieverteilung. Allokation erfolgt dann möglicherweise nicht mehr zu Gunsten des Hirns. So könnte eine Fehlfunktion des ventromedialen Hypothalamus zu gestörter Allokation und daraus resultierender unzureichender zerebraler Energieversorgung führen. In diesem Fall müsste das Hirn seinen Energiebedarf über verstärkte Nahrungszufuhr decken was eine Gewichtszunahme zur Folge hätte. Die Nahrungsaufnahme wird durch Appetitstimulation im lateralen Hypothalamus reguliert [119, 120]. Die Funktionsfähigkeit dieser Hirnregion hängt von seiner Energieversorgung ab, welche mittels ATP-sensitiver Kalium-Kanäle registriert wird [98]. Eine Funktionsstörung dieser K_{ATP} -Kanäle oder eine fehlerhaft Informationsverarbeitung von afferenten Signalen dieser Hirnregion könnte beispielsweise eine unangemessene Steigerung des Appetits zur Folge haben. Es resultiert auch in diesem Fall die Entstehung von Übergewicht und damit assoziierten Erkrankungen. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich gesunde Probanden untersucht. Zukünftige Studien werden zeigen, ob und wie Allokation bei Versuchsteilnehmern mit Übergewicht und Energiestoffwechselstörungen verändert ist und so helfen, die Pathogenese von Erkrankungen des Energiemetabolismus zu verstehen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende klinisch-experimentelle Studie basiert auf der Annahme, dass das Hirn die höchste Priorität im Energiemetabolismus besitzt und mit den peripheren Organen um die gespeicherten Energieresourcen konkurriert [98]. Unter Hypoglykämie kommt es zur Umverteilung peripherer Energiereserven zu Gunsten des Hirns und zu Lasten der Peripherie. Die Umverteilung endogen gespeicherter Energiesubstrate wird als Allokation bezeichnet [98]. Grundlage der Arbeit ist die Hypothese, dass die zerebralen Energiespeicher unter einer kurzen Hypoglykämie konstant bleiben während sie im Muskel absinken.

In der vorliegenden Studie kam die ³¹P-Magnetresonanz-Spektroskopie zur Messung von ATP und Phosphokreatin Anwendung. Die ³¹P-MR-Spektren wurden unter Normo- und insulininduzierter Hypoglykämie an Hirn (Occipitalrinde) und Schultermuskulatur (M. trapezius) von 17 jungen, gesunden Männern gemessen. Der Blutzucker wurde im Anschluss an die Baseline-Periode mittels Insulinbolus auf einen hypoglykämischen Zielwert von $\leq 2,2$ mmol/l gesenkt.

Die Ergebnisse der ³¹P-MR-Spektren zeigen im Hirn einen ansteigenden Trend der ATP-Konzentration und einen marginal signifikanten Anstieg des Phosphokreatins. Im Muskel stellte sich ein deutlicher ATP-Abfall und eine absinkende Tendenz der PCr-Konzentration während der Unterzuckerung dar (Interaktionseffekt PCr: $P = 0,033$; Interaktionseffekt ATP: $P = 0,002$, Interaktionseffekt PCr/Pi: $P = 0,043$). Eine hormonelle Gegenregulation konnte während des Versuchs nicht beobachtet werden. Lediglich Adrenalin stieg unter Hypoglykämie an ($P = 0,029$). VEGF ($P = 0,049$), ein möglicher Modulator der Blut-Hirnschranke [73, 116], und Laktat ($P = 0,003$), ein alternatives Energiesubstrat des Hirns [67], zeigten ebenfalls steigende Konzentrationen in der Hypoglykämie. Des Weiteren kam es zum Auftreten autonomer und neuroglykopenen Symptomatik ($P = 0,032$).

Der vorliegenden Studie gelang es, die divergente Antwort von Hirn und Muskulatur auf eine insulininduzierte Hypoglykämie nachzuweisen. Die Ergebnisse verdeutlichen die bevorzugte Stellung des Hirns im

Energiehaushalt. Möglicherweise ist Allokation an der Aufrechterhaltung der zerebralen Energieversorgung in der frühen Phase einer Hypoglykämie beteiligt. Dafür sprechen der Adrenalin-, Laktat- und VEGF-Anstieg. Eine größere Rolle spielt vermutlich die Laktatfreisetzung aus Astrozyten. Sie wird durch die Aktivität glutamaterger Synapsen initiiert und als „energy on demand“ bezeichnet [72]. Periphere Energiereserven sind vermutlich erst stärker im Verlauf einer Hypoglykämie für die Energieversorgung des Hirns von Bedeutung. Die auftretende autonome und neuroglykopen Symptomatik legt nahe, dass sie keine Folge eines zerebralen Energiemangels, sondern einen Schutzmechanismus darstellt, um den Energiemangel bewusst zu machen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abi-Saab WM, Maggs DG, Jones T, Jacob R, Srihari V, Thompson J, Kerr D, Leone P, Krystal JH, Spencer DD, During MJ, Sherwin RS. Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycaemia and hypoglycaemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 22, 271-279 (2002).
2. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 20, 101-135 (1999).
3. Ashcroft FM. Adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels. *Annu Rev Neurosci* 11, 97-118 (1988).
4. Badar-Goffer RS, Thatcher NM, Morris PG, Bachelard HS. Neither moderate hypoxia nor mild hypoglycaemia alone causes any significant increase in cerebral $[Ca^{2+}]_i$: only a combination of the two insults has this effect. A ^{31}P and ^{19}F NMR study. *J Neurochem* 61, 2207-2214 (1993).
5. Baron AD, Wallace P, Olefsky JM. In vivo regulation of non-insulin-mediated and insulin-mediated glucose uptake by epinephrine. *J Clin Endocrinol Metab* 64, 889-895 (1987).
6. Bischof MG, Mlynarik V, Breilm A, Bernroider E, Krssak M, Bauer E, Madl C, Bayerle-Eder M, Waldhausl W, Roden M. Brain energy metabolism during hypoglycaemia in healthy and Type 1 diabetic subjects. *Diabetologia* 47, 648-651 (2004).

7. Bittar PG, Charnay Y, Pellerin L, Bouras C, Magistretti PJ. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain.
J Cereb Blood Flow Metab 16, 1079-1089 (1996).
8. Blumberg RM, Cady EB, Wigglesworth JS, McKenzie JE, Edwards AD. Relation between delayed impairment of cerebral energy metabolism and infarction following transient focal hypoxia-ischaemia in the developing brain. Exp Brain Res 113, 130-137 (1997).
9. Borg MA, Borg WP, Tamborlane WV, Brines ML, Shulman GI, Sherwin RS. Chronic hypoglycemia and diabetes impair counterregulation induced by localized 2-deoxy-glucose perfusion of the ventromedial hypothalamus in rats. Diabetes 48, 584-587 (1999).
10. Bouzier-Sore AK, Voisin P, Canioni P, Magistretti PJ, Pellerin L. Lactate is a preferential oxidative energy substrate over glucose for neurons in culture. J Cereb Blood Flow Metab 23, 1298-1306 (2003).
11. Boyle PJ, Shah SD, Cryer PE. Insulin, glucagon and catecholamines in prevention of hypoglycemia during fasting.
Am J Physiol 256, E651-661 (1989).
12. Bray GA. Reciprocal relation between the sympathetic nervous system and food intake. Brain Res Bull 27, 517-520 (1991).
13. Brooks KJ, Porteous R, Bachelard HS. Effects of hypoglycaemia and hypoxia on the intracellular pH of cerebral tissue as measured by ³¹P nuclear magnetic resonance. J. Neurochem 52, 604-610 (1989).
14. Brown AM. Brain glycogen re-awakened.
J Neurochem 89, 537-552 (2004).

15. Cahill GF Jr. Starvation in man.
Clin Endocrinol Metab 5, 397-415 (1976).
16. Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, Wilson S, Buckingham RE, Arch JR, Tadayyon M, Clapham JC, Wilding J, Williams G. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding.
Diabetes 48, 2132-2137 (1999).
17. Capaldo B, Napoli R, Guida R, Di Bonito P, Antonello S, Auletta M, Pardo F, Rendina V, Sacca L. Forearm muscle insulin resistance during hypoglycemia: role of adrenergic mechanisms and hypoglycemia per se.
Am J Physiol 268, E248-254 (1995).
18. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertszenstein M, Fahrig M, Vandenhoeck A, Harpal K, Eberhardt C, Declercq C, Pawling J, Moons L, Collen D, Risau W, Nagy A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele.
Nature 380, 435-439 (1996).
19. Choi IY, Seaquist ER, Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism in vivo. J Neurosci Res 72, 25-32 (2003).
20. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders.
Blood 91, 3527-3561 (1998).

21. Cohen N, Rossetti L, Shlimovich P, Halberstam M, Hu M, Shamon H. Counterregulation of hypoglycemia. Skeletal muscle glycogen metabolism during three hours of physiological hyperinsulinemia in humans. *Diabetes* 44, 423-430 (1995).
22. Cox DW, Morris PG, Feeney J, Bachelard HS. ³¹P-n.m.r. studies on cerebral energy metabolism under conditions of hypoglycaemia and hypoxia in vitro. *Biochem J* 212, 365-370 (1983).
23. Cryer PE, Gerich JE. Relevance of glucose counterregulatory systems to patients with diabetes: critical roles of glucagon and epinephrine. *Diabetes Care* 6, 95-99 (1983).
24. Cryer PE, Tse TF, Clutter WE, Shah SD. Roles of glucagon and epinephrine in hypoglycemic and nonhypoglycemic glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol* 247, E198-205 (1984).
25. Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycaemia in humans. *Am J Physiol* 264, E149-155 (1993).
26. Dalsgaard MK, Quistorff B, Danielsen ER, Selmer C, Vogelsang T, Secher NH. A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain. *J Physiol* 554, 571-578 (2004).
27. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkamm W, Born, Fehm HL, Peters A. Vascular endothelial growth factor: A novel endocrine defensive response to Hypoglycaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 835-840 (2002).

28. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Invest* 98, 680-691 (1996).
29. De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Fanelli C, Santeusanio F, Brunetti P, Gerich JE, Bolli GB. Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol* 257, E35-42 (1989).
30. Dringen R, Gebhardt R, Hamprecht B. Glycogen in astrocytes: possible function as lactate supply for neighboring cells. *Brain Res* 623, 208-214 (1993).
31. Dunning BE, Ahren B, Veith RC, Taborsky GJ Jr. Nonadrenergic sympathetic neural influences on basal pancreatic hormone secretion. *Am J Physiol* 255, E785-792 (1988).
32. Eleff SM, Barker PB, Blackband SJ, Chatham JC, Lutz NW, Johns DR, Bryan RN, et al. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of patients with mitochondrial cytopathies demonstrates decreased levels of brain phosphocreatine. *Ann Neurol* 27, 626-630 (1990).
33. Erecinska, M, Silver IA. ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab* 9, 2-19 (1989).
34. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, I Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 37, 797-807 (1994).

35. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 161, 851-858 (1989).
36. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 13, 18-32 (1992).
37. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 25, 581-611 (2004).
38. Fischer S, Clauss M, Wiesnet M, Renz D, Schaper W, Karliczek GF. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. *Am J Physiol* 276, C812-820 (1999).
39. Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function in diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 123, 30-37 (2001).
40. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. Comparison of the inhibitory effect of insulin and hypoglycemia on insulin secretion in humans. *Metabolism* 49, 950-953 (2000).
41. Garcia de Arriba S, Franke H, Pissarek M, Nieber K, Illies P. Neuroprotection by ATP-dependent potassium channels in rat neocortical brain slices during hypoxia. *Neurosci Lett* 273, 13-16 (1999).
42. Gerendai I, Halasz B. Central nervous system structures connected with the endocrine glands. Findings obtained with the viral transneuronal tracing technique. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108, 389-395 (2000).
43. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 12, 356-371 (1991).

44. Gjedde A, Crone C. Blood-Brain Glucose Transfer: Repression in Chronic Hyperglycemia. *Science* 214, 456-457 (1981).
45. Gruetter R. Glycogen: the forgotten cerebral energy store. *J Neurosci Res* 74, 179-183 (2003).
46. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 1201-1213 (2005).
47. Herold G: Hypoglykämie und hypoglykämischer Schock. In: Herold G: *Innere Medizin*. 611-612, Verlag Arzt + Information, Köln (2003).
48. Heurteaux C, Bertaina V, Widmann C, Lazdunski M. K⁺ channel openers prevent global ischemia-induced expression of c-fos, c-jun, heat shock protein, and amyloid beta-protein precursor genes and neuronal death in rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 9431-9435 (1993).
49. Iguchi A, Kunoh Y, Gotoh M, Miura H, Uemura K, Tamagawa T, Sakamoto N. Relative contribution of nervous system and hormones to CNS-mediated hyperglycemia is determined by the neurochemical specificity in the brain. *Physiol Behav* 50, 1019-1025 (1991).
50. Iguchi A, Uemura K, Miura H, Ishiguro T, Nonogaki K, Tamagawa T, Goshima K, Sakamoto N. Mechanism of intrahippocampal neostigmine-induced hyperglycaemia in fed rats. *Neuroendocrinology* 55, 44-50 (1992).

51. Imai T, Kondo M, Isobe K, Itoh S., Onishi S. Cerebral energy metabolism in insulin induced hypoglycemia in newborn piglets: in vivo ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopy.
Acta Paediatr Jpn 38, 343-347 (1996).
52. Iosifescu DV, Renshaw PE. ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and thyroid hormones in major depressive disorder: toward a bioenergetic mechanism in depression? *Harv Rev Psychiatry* 11, 51-63 (2003).
53. Itoh Y, Esaki T, Shimoji K, Cook M, Law MJ, Kaufman E, Sokoloff L. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo.
Proc Natl Acad Sci USA 100, 4879-4884 (2003).
54. Jabbour HN, Boddy SC, Lincoln GA. Pattern and localisation of expression of Vascular endothelial growth factor and its receptor flt-1 in the ovine pituitary gland: expression is independent of hypothalamic control. *Mol Cell Endocrinol* 134, 91-100 (1997).
55. Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest* 89, 244-253 (1992).
56. Jansen AS, Hoffman JL, Loewy AD. CNS sites involved in sympathetic and parasympathetic control of the pancreas: a viral tracing study.
Brain Res 766, 29-38 (1997).
57. Kemp GJ. Non-invasive methods for studying brain energy metabolism: what they show and what it means. *Dev Neurosci* 22,418-428 (2000).

58. King P, Parkin H, Macdonald IA, Barber C, Tattersall RB. The effect of intravenous lactate on cerebral function during hypoglycaemia. *Diabet Med* 14, 19-28 (1997).
59. Kirouac GJ, Parsons MP, Li S. Innervation of the paraventricular nucleus of the thalamus from cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) containing neurons of the hypothalamus. *J Comp Neurol* 497, 155-165 (2006).
60. Kumagai AK, Kang YS, Boado RJ, Pardridge WM. Upregulation of blood-brain barrier GLUT 1 glucose transporter protein and mRNA in experimental chronic hypoglycemia. *Diabetes* 44, 1399-1404 (1995).
61. Landsberg L, Young JB: Physiology of the sympathoadrenal system. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin B, Fauci AS: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11. Auflage, 363-364, McGraw-Hill Book Company, New York, USA (1987).
62. Lazdunski M. ATP-sensitive potassium channels: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 Suppl 4, S1-5 (1994).
63. Lembo G, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Napoli R, Guida R, Trimarco B, Sacca L. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 266, E242-247 (1994).
64. Levin BE, Dunn-Meynell A, Routh VH. Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes. *Am J Physiol* 276, R1223-1231 (1999).

65. Lodi R, Schapira AH, Manners D, Styles P, Wood NW, Taylor DJ, Warner TT. Abnormal in vivo skeletal muscle energy metabolism in Huntington's disease and dentato-rubropallidolusian atrophy. *Ann Neurol* 48, 72-76 (2000).
66. Löffler G: Biochemie und Pathobiochemie des endokrinen Systems. In: Löffler G: Basiswissen Biochemie. 3. Auflage, 453-511, Springer, Berlin Heidelberg (1999).
67. Löffler G: Kohlenhydrate. In: Löffler G: Basiswissen Biochemie. 3. Auflage, 87-149, Springer, Berlin Heidelberg (1999).
68. Lopez JF, Chalmers DT, Little KY, Watson SJ. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin_{1A}, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 43, 547-573 (1998).
69. Lubow JM, Pinon IG, Avogaro A, Cobelli C, Treeson DM, Mandeville KA, Toffolo G, Boyle PJ. Brain oxygen utilization is unchanged by hypoglycemia in normal humans: lactate, alanine, and leucine uptake are not sufficient to offset energy deficit. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290, E149-153 (2006).
70. Luhmann HJ, Heinemann U. Hypoxia-induced functional alterations in adult rat neocortex. *J Neurophysiol* 67, 798-811 (1992).
71. Magistretti PF, Pellerin L. Functional brain imaging: role metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Rev Med Suisse Romande* 120, 739-742 (2000).

72. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 283, 496-497 (1999).
73. Mani N, Khaibullina A, Krum JM, Rosenstein JM. Activation of receptor-mediated angiogenesis and signalling pathways after VEGF administration in fetal rat CNS explants. *J Cereb Blood Flow Metab* 23, 1420-1429 (2003).
74. Maran A, Cranston I, Lomas J, Macdonald I, Amiel SA. Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia. *Lancet* 343, 16-20 (1994).
75. Matsuo M, Tanabe K, Kioka N, Amachi T, Ueda K. Different binding properties and affinities for ATP and ADP among sulfonylurea receptor subtypes, SUR1, SUR2A, and SUR2B. *J Biol Chem* 275, 28757-28763 (2000).
76. Matthews PM, Berkovic SF, Shoubridge EA, Andermann F, Karpati G, Carpenter S, Arnold DL. In vivo magnetic resonance spectroscopy of brain and muscle in a type of mitochondrial encephalomyopathy (MERRF). *Ann Neurol* 29, 435-438 (1991).
77. McCrimmon RJ, Evans ML, Fan X, McNay EC, Chan O, Ding Y, Zhu W, Gram DX, Sherwin RS. Activation of ATP-sensitive K⁺ channels in the ventromedial hypothalamus amplifies counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in normal and recurrently hypoglycemic rats. *Diabetes* 54, 3169-3174 (2005).

78. McCrimmon RJ, Fan X, Cheng H, McNay E, Chan O, Shaw M, Ding Y, Zhu W, Sherwin RS. Activation of AMP-Activated Protein Kinase Within the Ventromedial Hypothalamus Amplifies Counterregulatory Hormone Responses in Rats With Defective Counterregulation. *Diabetes* 55, 1755-1760 (2006).
79. McCrimmon RJ, Song Z, Fan X, Cheng H, McNay EC, Weikart-Yeckel C, Routh VH, Sherwin RS. Corticotrophin-releasing factor receptors within the ventromedial hypothalamus regulate hypoglycemia-induced hormonal counterregulation. *J Clin Invest* 116, 1723-1730 (2006).
80. McGowan JE, Zanelli SA, Haynes-Laing AG, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Modification of glutamate binding sites in newborn brain during hypoglycemia. *Brain Res* 927, 80-86 (2002).
81. Melchert UH, Melchert C, Brinkmann G. Die in vivo ³¹P Magnet Resonanz Spektroskopie zur nicht invasiven Untersuchung des Energie-Metabolismus der Muskulatur. *FOCUS MUL* 14, Heft 1, 37-41 (1997).
82. Miki T, Liss B, Minami K, Shiuchi T, Saraya A, Kashima Y, Horiuchi M, Ashcroft F, Minokoshi Y, Roeper J, Seino S. ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci* 4, 507-512 (2001).
83. Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP-sensitive K⁺ channel in insulin-secreting pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 22, 113-123 (1999).
84. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260, E67-74 (1991).

85. Morgenthaler FD, Koski DM, Kraftsik R, Henry PG, Gruetter R. Biochemical quantification of total brain glycogen concentration in rats under different glycemic states. *Neurochem Int* 48, 616-622 (2006).
86. Naressi A, Couturier C, Devos JM, Janssen M, Mangeat C, de Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. *MAGMA* 12, 141-152 (2001).
87. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 13, 9-22 (1999).
88. Ohno-Shosaku T, Yamamoto C. Identification of an ATP-sensitive K⁺ channel in rat cultured cortical neurons. *Pflugers Arch* 422, 260-266 (1992).
89. Oltmanns KM, Melchert UH, Scholand-Engler HG, Guenther C, Schultes B, Schweiger U, Hohagen F, Petersen D, Born J, Fehm HL, Peters A. The selfish brain: energy shift during hypoglycemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113, 494 (2005).
90. Oomura Y, Ooyama H, Sugimori M, Nakamura T, Yamada Y. Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurone in the rat lateral hypothalamus. *Nature* 247, 284-286 (1974).
91. Orsini JC, Armstrong DL, Wayner MJ. Responses of lateral hypothalamic neurons recorded in vitro to moderate changes in glucose concentration. *Brain Res Bull* 29, 503-505 (1992).

92. Orskov L, Bak JF, Abildgard, Schmitz O, Andreassen F, Richter EA, Skjaerbaek C, Moller N. Inhibition of muscle glycogen synthase activity and non-oxidative glucose disposal during hypoglycaemia in normal man. *Diabetologia* 39, 226-234 (1996).
93. Pardridge WM., Boado RJ, Farrell CR. Brain-type glucose transporter (GLUT 1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *J Biol Chem* 265, 18035-18040 (1990).
94. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem* 265, 18051-18054 (1990).
95. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 10625-10629 (1994).
96. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake stimulates Na⁺, K⁺-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. *J Neurochem* 69, 2132-2137 (1997).
97. Pellerin L. Lactate as a pivotal element in neuron-glia metabolic cooperation. *Neurochem Int* 43, 331-338 (2003).
98. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad, M, Schultes B, Born J, Fehm HL. The selfish brain: competitions for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 28, 143-180 (2004).

99. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350, 664-671 (2004).
100. Petrovich GD, Gallagher M. Amygdala subsystems and control of feeding behavior by learned cues. *Ann N Y Acad Sci* 985, 251-262 (2003).
101. Petrovich GD, Setlow B, Holland PC, Gallagher M. Amygdalo-hypothalamic circuit allows learned cues to override satiety and promote eating. *J Neurosci* 22, 8748-8753 (2002).
102. Pocai A, Lam TK, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Rossetti L. Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 434, 1026-1031 (2005).
103. Rango M, Bozzali M, Prella A, Scarlato G, Bresolin N. Brain activation in normal subjects and in patients affected by mitochondrial disease without clinical central nervous system involvement: a phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 21, 85-91 (2001).
104. Rango M, Castelli A, Scarlato G. Energetics of 3.5 s neural activation in humans: a ³¹P MR spectroscopy study. *Magn Reson Med* 38, 878-883 (1997).
105. Reilich P, Walter MC. Kreatinsupplementation bei neuromuskulären Erkrankungen – Biochemische Grundlagen und klinische Aspekte. In : *Management of Neuromuscular Diseases*
Dt. Gesellschaft f. Muskelkranke, *Letter* 22, 5 (2001).

106. Rossi NF, Chen H. Aminopropionic acid receptors in paraventricular nucleus mediate pressor and vasopressin responses to endothelin-1 in subfornical organ. *Exp Biol Med (Maywood)* 231, 1075-1080 (2006).
107. Rothman DL, Shulman RG, Shulman GI. ³¹P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate. Evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin Invest* 89, 1069-1075 (1992).
108. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, Blamire AM, Buckingham RE, Styles P, Radda GK, Neubauer S, Clarke K. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 107, 3040-3046 (2003).
109. Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. Glucose sensing in pancreatic beta-cells: a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes* 50, 1-11 (2001).
110. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Fehm HL, Born J, Peters A. Modulation of hunger by plasma glucose and metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1133-1141 (2003).
111. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, Obesity and the Brain. *Science* 307, 375-379 (2005).
112. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661-671 (2000).

113. Shamoon H, Friedman S, Canton C, Zacharowicz L, Hu M, Rossetti L. Increased epinephrine and skeletal muscle responses to hypoglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 93, 2562-2571 (1994).
114. Smith CD, Ain KB. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy. *Lancet* 345, 619-620 (1995).
115. Smith D, Pernet A, Hallett WA, Bingham E, Mardsen PK, Amiel SA. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 23, 658-664 (2003).
116. Sone H, Deo BK, Kumagai AK. Enhancement of glucose transport by vascular endothelial growth factor in retinal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, 1876-1884 (2000).
117. Song DK, Ashcroft FM. ATP modulation of ATP-sensitive potassium channel ATP sensitivity varies with the type of SUR subunit. *J Biol Chem* 276, 7143-7149 (2001).
118. Song Z, Routh VH. Differential effects of glucose and lactate on glucosensing neurons in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Diabetes* 54, 15-22 (2005).
119. Stanley BG, Ha LH, Spears LC, Dee MG. Lateral hypothalamic injections of glutamate, kainic acid, D,L-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid or N-methyl-D-aspartic acid rapidly elicit intense transient eating in rats. *Brain Res* 613, 88-95 (1993).
120. Stanley BG, Willett VL, Donias HW, Ha LH, Spears LC. The lateral hypothalamus: a primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Res* 630, 41-49 (1993).

121. Swanson LW, Sawchenko PE, Riier J, Vale WW. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study.
Neuroendocrinology 36, 165-186 (1983).
122. Takahashi S, Driscoll BF, Law MJ, Sokoloff L. Role of sodium and potassium ions in regulation of glucose metabolism in cultured astroglia.
Proc Natl Acad Sci U S A 92, 4616-4620 (1995).
123. Tang W, Richards EM, Raizada MK, Sumners C. Angiotensin II increases glucose uptake and glucose transporter-1 mRNA levels in astroglia.
Am J Physiol 268, E384-390 (1995).
124. Tekko SB, Brown AM, Westenbroek R, Pellerin L, Ransom BR. Transfer of glycogen-derived lactate from astrocytes to axons via specific monocarboxylate transporters supports mouse optic nerve activity.
J Neurosci Res 81, 644-652 (2005).
125. Tracey I, Scott RB, Thompson CH, Dunn JF, Barnes PR, Styles P, Kemp GJ, Rae CD, Pike M, Radda GK. Brain abnormalities in Duchenne muscular dystrophy: phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and neuropsychological study. Lancet 345, 1260-1264 (1995).
126. Trepel M: Hypothalamus.
In: Trepel M: Neuroanatomie - Struktur und Funktion.
2. Auflage, 169-179, Urban & Fischer, München Jena (1999).
127. Trepel M: Vegetatives Nervensystem – Anatomische Grundlagen.
In: Trepel M: Neuroanatomie - Struktur und Funktion.
2. Auflage, 253 – 264, Urban & Fischer, München Jena (1999).

128. Tsacopoulos M. Metabolic signaling between neurons and glial cells: a short review. *J Physiol Paris* 96, 283-288 (2002).
129. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 308, 1043-1045 (2005).
130. Uemura K, Iguchi A, Yatomi A, Miura H, Honmura A, Yanase M, Sakamoto M. Involvement of the hippocampus in central nervous system-mediated glucoregulation in rats. *Endocrinology* 124, 2449-2455 (1989).
131. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson* 129, 35-43 (1997).
132. Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidaemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycaemia in normal humans. *Diabetes* 43, 1311–1317 (1994).
133. Wang W, Merrill MJ, Borchardt RT. Vascular endothelial growth factor affects permeability of brain microvessel endothelial cells in vitro. *Am J Physiol* 271, C1973-C1980 (1996).
134. Winder WW, MacLean PS, Chandler SL, Huang W, Mills RH. Role of epinephrine during insulin-induced hypoglycemia in fasted rats. *J Appl Physiol* 77, 270-276 (1994).
135. Yang X, Kow LM, Funabashi T, Mobbs CV. Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. *Diabetes* 48, 1763-1772 (1999).

8 Anhang

Die Bearbeitung des Dissertationsthemas wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 31.07.2002 bewilligt. Aktenzeichen 02-068.

Symptom-Rating-Skala

Symptom	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Angst										
Schwitzen										
Körperl. Unwohlsein										
Innere Unruhe										
Kribbelgefühl										
Zittern										
Hunger										
Herzklopfen										
Verschwommenes Sehen										
Konzentrationsfähigkeit										
Durst										
Ärger										
Kopfschmerz										
Sattheit										
Übelkeit										
Traurigkeit										
Atembeschwerden										
Freude										
Müdigkeit										
Schwindel										
Nervosität										
Appetit										
Juckreiz										
Schwäche										
Wärme										
Aktivität										
Völlegefühl										

(0 = schwach, 9 = stark)

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hohagen und Herrn Prof. Dr. med. Fehm danke ich für die Möglichkeit, in Ihren wissenschaftlichen Einrichtungen arbeiten zu können, sowie für die Überlassung von Geräten und Materialien.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Oltmanns und Herrn Prof. Dr. med. Peters für die Überlassung des Dissertationsthemas. Frau Priv.-Doz. Dr. med. Oltmanns danke ich im Besonderen für die intensive Betreuung und Beratung während der Vorbereitungs- und Versuchsphase, sowie bei der Auswertung und schriftlichen Abfassung der Dissertation.

Herrn Dr. rer. nat. Melchert und Herrn Dipl.-Phys. Scholand-Engler danke ich für die Durchführung und Auswertung der ^{31}P -MR-Spektrenmessungen, ohne die eine Bearbeitung des Dissertationsthemas nicht möglich gewesen wäre.

Frau Christiane Otten danke ich für die Unterstützung bei der Versuchsplanung und für die Analysen der Hormone. Christina Bluhm danke ich für ihre hilfreiche Mitarbeit während der experimentellen Phase der Dissertation.

Des Weiteren danken möchte ich Manuel Kaulich für die ausdauernde Beratung in statistischen und technischen Fragen. Maria Howitz, mit der ich den experimentellen Teil der Arbeit gemeinsam durchführte, danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit.

Für die Unterstützung bei EDV- und anderen Problemen danke ich Andreas Haase.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Cordula Günther
Anschrift: Sternstraße 6
06108 Halle (Saale)
Geburtstag und -ort: 24.09.1978 in Brandenburg an der Havel
Familienstand: ledig

Schulbildung

1985 – 1991	Polytechnische Oberschule „Alexander Puschkin“	Brandenburg an der Havel
1991 – 1998	Gymnasium „Bertold Brecht“ Abschluss: Abitur	Brandenburg an der Havel

Studium

01.10.1998 – 30.09.2001	Studium der Medizin an der Otto-von-Guericke-Universität Prüfungen: Ärztliche Vorprüfung und Erstes Staatsexamen	Magdeburg
01.10.2001 – 08.11.2005	Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck Prüfungen: Zweites Staatsexamen und Drittes Staatsexamen	Lübeck
01.10.2001 – 30.09.2002	Austauschjahr an der Karl-Franzenz-Universität	Graz (Österreich)

Praktisches Jahr

18.10.2004 – 06.02.2005	Innere Medizin Rheumaklinik	Bad Bramstedt
07.02.2005 – 01.04.2005	Viszeralchirurgie Sana-Klinikum	Lübeck
04.04.2005 – 27.05.2005	Kinderchirurgie Universitätsklinik Lübeck	Lübeck
30.05.2005 – 16.09.2005	Urologie Universitätsklinik Lübeck	Lübeck

Berufliche Tätigkeit

Seit 01.01.2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin des Mariannen-Hospitals	Werl
-----------------	--	------

Dissertation: Untersuchung des Hochenergie-Phosphatmetabolismus in Hirn und Muskulatur unter akuter Hypoglykämie.

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Betreut durch Frau Priv.-Doz. Dr. med. K. Oltmanns.

Der experimentelle Teil der Dissertation wurde im Zeitraum 06/2003 bis 07/2004 durchgeführt.