

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. H. Lehnert

**Störung der Schlaf-assoziierten Gedächtnisbildung
durch kurzzeitige nächtliche Hypoglykämien
bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und gesunden Personen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Caterina Colmorgen

aus Hamburg

Lübeck 2010

1. Berichterstatter/Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Bernd Schultes
2. Berichterstatter/Berichterstatterin:	Priv.-Doz. Dr.med. Härtel
Tag der mündlichen Prüfung:	10.02.2011
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	10.02.2011

INHALTSVERZEICHNIS:	Seite
Abkürzungen und Sonderzeichen	5
I. Einleitung	8
1.1. Diabetes mellitus	8
1.1.1. Definition, Epidemiologie	8
1.1.2. Klassifikation, Ätiologie, Genetik	9
1.1.3. Symptomatik, Spätfolgen	12
1.1.4. Diagnostik	13
1.1.5. Therapie	13
1.2. Hypoglykämie	16
1.2.1. Definition und Ätiologie	16
1.2.2. Pathophysiologie	19
1.2.3. Klinik	22
1.2.4. Therapie und Prävention	23
1.3. Gedächtnis	23
1.3.1. Aufbau und Funktion	23
1.4. Schlaf	27
1.4.1. Elektroenzephalogramm	27
1.4.2. Schlafphasen	29
1.4.3. Schlaf, Gedächtnis und Hypoglykämie	31
1.5. Fragestellung	34
II. Material und Methoden	35
2.1. Probandenkollektiv	35
2.2. Experimentelles Design	36
2.3. Versuchsvorbereitung- und Ablauf	37
2.4. Neurokognitive Tests	38
2.4.1. Symptom-Rating-Skala	38
2.4.2. Eigenschaftswörterliste (EWL-K)	38
2.4.3. Paar-Assoziiertes-Lernen (PAL)	39
2.4.4. Stroop-Test	39
2.4.5. Akustisch evozierte Potentiale (AEP)	40
2.5. Polysomnografie	41
2.6. Labormethoden	41
2.7. Statistische Analyse	42

III. Ergebnisse	42
3.1. Blutglukoseverlauf und endokrine Veränderungen	42
3.2. Neurokognitive Tests	43
3.2.1. Befindlichkeit	43
3.2.2. Deklaratives Gedächtnis und neurokognitive Funktion	44
3.3. Einfluss der Hypoglykämie auf den Schlaf	48
IV. Diskussion	49
V. Zusammenfassung	54
VI. Literaturverzeichnis	56
VII. Anhang	85
VIII. Danksagung	94
IX. Curriculum vitae	95

Abkürzungen und Sonderzeichen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADA	American Diabetes Association
AEP	akustisch evozierte Potentiale
ANOVA	Analysis of variance
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
ca.	zirka
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Infusion
Da	Dalton
dB SPL	Dezibel Sound Pressure Level (Schalldruckpegel)
DCCT	Diabetes Control And Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DETECT-Studie	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DKGN	Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie
DPP4	Dipeptidylpeptidase-4
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
et al.	et alii (und andere)
EWL	Eigenschaftswörterliste
GADA	Antikörper gegen die Glutamat-Decarboxylase
GHRH	Growth hormone-releasing hormon
GIP	Glucose-dependent insulinotropic peptide
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
h	hour (Stunde)
HbA1c	glykolisiertes Hämoglobin A1c
HDL	High-density lipoprotein

(H)GH	(Human) Growth Hormone (Wachstumshormon)
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HNF	Hepatocyte nuclear factor
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
Hypo	Hypoglykämie
Hz	Hertz
IA-2	Tyrosinphosphatase-Antikörper
IAA	Insulin-Autoantikörper
ICA	islet cell antibody
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IE/IU	Internationale Einheit/ International Unit
IL	Interleukin
ILMA	Immunlumineszenz-Assay
INF-gamma	Interferon-gamma
IPF-1	Insulin promoter factor 1
Kg/m ²	Masse / Größe ² = BMI
KHK	koronare Herzkrankheit
LADA	Late Autoimmune Diabetes In Adults
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MODY	Maturity Onset Diabetes Of The Young
MONICA-Studie	Monitoring of Trends and Determinats of Cardiovascular Disease
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NREM	Nicht-REM-Schlaf
OGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
PC	Personal Computer
PDX-1	pancreatic doudenum homebox-1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PIAA	Proinsulin-Autoantikörper

P-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
REM	Rapid Eye Movements
RIA	Radioimmunoassay
S1	Schlafstadium 1 (Einschlafphase, leichter Schlaf)
S2	Schlafstadium 2 (oberflächlicher Schlaf)
S3	Schlafstadium 3 (tiefer Schlaf)
S4	Schlafstadium 4 (Tiefschlaf)
sec.	Sekunden
SEM	Standardfehler
s.h.	siehe
SPT	Sleep Period Time
SWS	Slow Wave Sleep
Tab.	Tabelle
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TH 1-Zytokine	T-Helferzellen (Typ 1)
TH 2-Zytokine	T-Helferzellen (Typ 2)
TST	Total Sleep Time
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VK	Variationskoeffizient
WASO	Wake After Sleep Onset
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Sonderzeichen:

< / >	kleiner / größer als
=	gleich
±	plus / minus
°C	Grad Celsius
g	Gravitationsbeschleunigung (physikalische Größe)
%	Prozent
α	alpha
β	beta
μ V	Mikrovolt

I. Einleitung

1.1. Diabetes mellitus

1.1.1. Definition, Epidemiologie

Bereits 1550 Jahre vor Christus wurde in einem ägyptischen Papyrus eine Beschreibung abgegeben, die dem Diabetes mellitus, der wörtlich übersetzt einfach „honigsüßer Durchfluss“ heißt, entspricht. „Zucker“ im Urin wurde im 5. Jahrhundert nach Christus in Indien und im 10. Jahrhundert nach Christus in Arabien beschrieben. In der Neuzeit beschrieb der Engländer Thomas Willis (1621-1675) detailliert die Krankheit einschließlich des Hauptsymptoms, dem süßen Geschmack des Urins bei Menschen mit Diabetes. Die Grundsteine unserer heutigen Erkenntnis wurden im 19. und 20. Jahrhundert gelegt. 1849 wies Claude Bernard Glykogen in der Leber nach, 1869 entdeckte Paul Langerhans die nach ihm benannten Inseln im Pankreas. Frederick Grant Banting (1891-1941) und Charles Herbert Best (1899-1978) isolierten 1921 erstmals Insulin, hiermit wurde eine kausale Therapie des durch Insulinmangel bedingten Diabetes möglich.

Definiert wird der Diabetes mellitus als eine chronische Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels, die auf entweder einer gestörten Insulinsekretion oder einer verminderten Insulinwirkung oder auch beidem beruht. Der Leitbefund, die chronische Hyperglykämie, führt zu der diabetesspezifischen Mikroangiopathie und der diabetesassoziierten Makroangiopathie. Die Mikroangiopathie verursacht Folgeerkrankungen an den Augen, den Nieren und dem Nervensystem, während die Makroangiopathie hauptsächlich Schädigungen an dem Herzen, dem Gehirn und den peripheren Arterien hervorruft (Kerner et al., 2001).

Der Diabetes mellitus gehört zu den chronischen Erkrankungen mit weltweit wachsender Prävalenz (King et al., 1998 a) und überproportional steigenden Behandlungskosten (American Diabetes Assoziation, 2003), auch in Deutschland steigt die Zahl der Betroffenen seit Jahrzehnten stetig (Hauner, 2005). Bis zum Jahre 2030 wird mit weltweit 366 Millionen Menschen mit Diabetes gerechnet (Wild et al., 2004). Der Typ 1 Diabetes mellitus betrifft ca. 4,5 % der Patienten mit Diabetes, er tritt meist vor dem 40. Lebensjahr auf (Riede und Klöppel, 1993). Diagnostiziert werden ca. 75 % aller Typ 1 Diabetesfälle vor dem 18. Lebensjahr (American Diabetes Association, 2006). Seine Inzidenz erreicht bis zum Pubertätsalter ihren Höhepunkt und nimmt danach deutlich ab (Mølbak et al., 1994, Berger et al., 1995 a). Die Manifestation weist eine Abhängigkeit von

der Jahreszeit auf, mit niedrigsten Werten im Frühling und Sommer (Berger et al., 1995 b). In Deutschland ist Diabetes mellitus Typ 1 die häufigste Stoffwechselerkrankung bei Kindern und Jugendlichen, 25 000 sind betroffen, die Inzidenz steigt um 3-4 % jährlich. Außerdem hat sich in den letzten 10 Jahren die Zahl der Neuerkrankungen von Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 2 verfünffacht (Richter-Kuhlmann, 2007).

Der Anteil des Typ 2 Diabetes an allen Diabetesformen wird mit bis zu 95 % angegeben, er manifestiert sich in der Regel nach den 40. Lebensjahr. Die zunehmende Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ 2 ist ein weltweites Problem (Zimmet et al., 2001), in den Industrienationen verschiebt sich aufgrund körperlicher Inaktivität und der Häufigkeit von Übergewicht die Manifestation des Typ 2 Diabetes zu immer jüngeren Jahrgängen (Rocchini , 2002; Sinha et al., 2002). In der Altersklasse der unter 18-Jährigen, in der Typ 2 Diabetes früher als Rarität galt, gibt es bereits Berichte einer höheren Inzidenz von Typ 2 Diabetes als eines Typ 1 Diabetes (Rosenbloom et al., 1999). Gleichzeitig führt auch der Anstieg der Weltbevölkerung und die steigende Lebenserwartung zu einer Zunahme der Diabeteshäufigkeit.

Bei ca. 5-15 % aller Patienten mit Diabetes liegt vermutlich ein autoimmun bedingter Insulinmangeldiabetes, also ein latent auftretender Typ 1 Diabetes mellitus vor (LADA: latent autoimmune diabetes mellitus in adults). Dieser betrifft vorwiegend Erwachsene in mittlerem und höherem Lebensalter, die, aufgrund der Klinik mit schleichender Manifestation, bisher dem Typ 2 Diabetes zugeordnet wurden (Naik und Palmer, 2003; Janka und Michaelis, 2002). Bei nur langsamer Progredienz der B-Zellzerstörung verhindert die anfangs noch ausreichende Insulinsekretion eine Ketoazidose (Martin und Kolb, 1998).

1.1.2. Klassifikation, Ätiologie, Genetik

Wie bereits oben angeführt, stellen der Typ 2 bzw. Typ 1 Diabetes mellitus den Hauptanteil (95 % bzw. 4,5 %) an den Diabetesformen dar, andere Typen sind weitaus seltener. Nach der Pathogenese werden verschiedene Typen des Diabetes mellitus unterschieden.

Der Typ 1 Diabetes zeichnet sich durch eine progrediente β -Zelldestruktion in den Langerhansschen Inseln des Pankreas aus, die zum absoluten Insulinmangel führt.

Die immunologisch vermittelte Form (Typ 1A) des Diabetes ist durch eine chronische Autoimmuninsulinitis bedingt. Bei über 75 % der Patienten lassen sich spezifische Antikörper nachweisen. Dazu zählen Inselzell-Autoantikörper (ICA), Insulin-

Autoantikörper (IAA), Antikörper gegen die Glutamat-Decarboxylase der B-Zelloberfläche (GADA), Autoantikörper gegen die Thyrosinphosphatase IA-2 (IA2A) und Proinsulin-Autoantikörper (PIAA) (Palmer et al., 1983; Kaufmann et al., 1992; Passini et al., 1995). Diese können zum Teil bereits vor Krankheitsausbruch nachweisbar sein (Gorus et al., 1997). Histologisch zeigt sich eine Infiltration der Langerhansschen Inseln mit hauptsächlich autoreaktiven T-Lymphozyten, aber auch anderen Lymphozytentypen, Granulozyten, Monozyten und Makrophagen (Hänninen et al., 1992). Es gibt mindestens zwei verschiedene Formen der „Insulinitis“, die durch lokal produzierte Zytokine gekennzeichnet sind. Eine eher benigne Form, vermittelt durch Th2-Zytokine (IL-4, IL-10) und eine destruktive Form, vermittelt durch Th1-Zytokine (IFN-gamma, IL-12) (Martin und Kolb, 1998).

Durch mehrere, noch weitgehend ungeklärte, Triggermechanismen wird der immunologische Prozess bei positiven Merkmalsträgern in Gang gesetzt. Infektionen, Noxen und Umweltbedingungen einschließlich der Ernährung kommen hierfür in Frage. So haben Kinder mit perinataler Rötelninfektion ein erhöhtes Risiko, später an einem Typ 1 Diabetes mellitus zu erkranken (Kolb H, 1990; Kolb H, 1995), während die Masernimpfung das Diabetesrisiko reduzieren soll (Dahlquist et al., 1991). Auch für Entero-, Coxsackie-, Zytomegalie- und Adenoviren wird ein Einfluss auf die Pathogenese des Typ 1 Diabetes vermutet (Bottermann, 1994). Die virusbefallene B-Zelle wird vom Immunsystem durch die Expression von Virusproteinen an der Zelloberfläche als fremd erkannt und durch aktivierte zytotoxische T-Zellen zerstört (Söling, 1993). Es gibt auch Viren, deren Antigene mit B-Zellproteinen kreuzreagieren (Szopa et al., 1993).

Ebenfalls eine Rolle spielen bestimmte Umweltfaktoren und die Ernährung. So gelten eine lange Stillzeit und eine proteinarme Ernährung als diabetesprotektiv (Kolb, 1995), während nitrosaminreiche Kost und kuhmilchhaltige Säuglingsnahrung vermutlich diabetesfördernd sind (Dahlquist et al., 1991). Dabei sollen die in der Kuhmilch vorkommenden Rinderproteine dem Insulinmolekül ähneln und dadurch zu der Triggerung des Immunsystems beitragen (Riede und Klöppel, 1993; Bottermann, 1994).

Genetische Faktoren sind prädisponierend für die Entwicklung des Typ 1 Diabetes mellitus (Cordell und Todd, 1995), 20 Prozent der Erkrankten haben eine positive Familienanamnese. Bei eineiigen Zwillingen wird die Konkordanz für die Erkrankung mit 30-50 Prozent angegeben. Über 90 Prozent der T1DM Patienten weisen eine charakteristische HLA-Assoziation auf, speziell zu bestimmten HLA-DR- und DQ-Allelen (Cantor et al., 1995; Huang et al., 1996). Hier sind besonders bei den sogenannten HLA-

Klasse-2-Merkmalen die auf dem Chromosom 6 lokalisierten Allele HLA-DR 3 und HLA-DR 4 zu nennen. Des Weiteren wird das Merkmal HLA-DR 2 sowie das Vorhandensein der Aminosäure Aspartat in Position 57 der HLA-DQ-beta-Kette als protektiv angesehen (Kolb, 1995).

Zusammenfassend wird die B-Zellzerstörung in einer komplexen, koordinierten und noch wenig verstandenen Weise durch ein Zusammenspiel zwischen Genetik, Umwelt und Interaktion mit dem Immunsystem bewirkt (Rossini et al., 1993).

Die idiopathische Form des Diabetes mellitus (Typ 1B) ist sehr selten und kommt fast nur bei Afrikanern und Asiaten vor. Die Ätiologie dieser Form ist unbekannt, es finden sich keine Zeichen eines autoimmunologischen Geschehens und keine HLA-Abhängigkeit. Die Patienten leiden an einem Insulinmangel unterschiedlicher Ausprägung mit Neigung zur Ketoazidose (Imagawa et al., 2000).

Die genetischen und pathophysiologischen Ursachen des Typ 2 Diabetes sind heterogen. Neben der Insulinresistenz an den peripheren Insulinzielgeweben liegt typischerweise während der frühen Phase der Insulinsekretion gleichzeitig ein Sekretionsdefekt vor (Riede und Klöppel, 1993). Bestimmte Risikofaktoren erhöhen deutlich das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 und Herz- Kreislauf- Erkrankungen (Laaksonen et al., 2002; Lorenzo et al., 2003). Nach der International Diabetes Federation (IDF) Definition von 2005 liegt ein Metabolisches Syndrom vor, wenn abdominelle Adipositas und mindestens 2 weitere der folgenden Störungen vorliegen. Zu diesen gehören erhöhte Triglyzeridwerte (mindestens 150 mg/dl bzw. 1,7 mmol/l) bzw. eine bereits eingeleitete Behandlung zur Absenkung der Triglyzeride, zu niedriges HDL-Cholesterin (Männer: weniger als 40 mg/dl bzw. 1,03 mmol/l; Frauen: weniger als 50 mg/dl bzw. 1,29 mmol/l) bzw. eine bereits eingeleitete Therapie zur Anhebung des HDL-Cholesterins, arterieller Hypertonus (systolisch mehr als 130 mmHg oder diastolisch mehr als 85 mmHg) bzw. eine bereits behandelte Hypertonie, erhöhte Nüchtern-Plasmaglucose (mehr als 100 mg/dl bzw. 5,6 mmol/l) oder ein bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes (Alberti et al., 2005).

Eine Subgruppe des Diabetes mellitus ist der „maturity-onset diabetes of the Young“ (MODY), der ein bis fünf Prozent der Patienten mit Diabetes mellitus zuzuordnen sind (Ledermann, 1995). Typisch ist die autosomal-dominante Vererbung mit hoher Penetranz und die frühe Manifestation. Bisher wurden 6 MODY-Gene nachgewiesen, da sich aber bei ca. 20% der Patienten mit klinisch gesichertem MODY keine Mutation dieser bekannten

Gene zeigt, wird die Existenz weiterer MODY-Gene vermutet (Lindgren et al., 2002). Daher wird in der neuen Nomenklatur der MODY-Diabetes nach dem jeweiligem Gendefekt benannt. Die Gene werden u.a. in den insulinproduzierenden Beta-Zellen der Pankreasinsel exprimiert und induzieren in mutiertem Zustand Störungen der Insulinsekretion. Die alte Nomenklatur besitzt in der klinischen Praxis weiterhin Gültigkeit und benennt die verschiedenen Krankheitsbilder nach MODY 1 bis 6.

Eine weitergehende Darstellung der Diabetesformen, wie Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien und gelegentlich mit Diabetes assoziierte Syndrome sind in der Klassifikation nach ADA (ADA, 2006), **Tabelle 1** im Anhang, aufgeführt.

1.1.3. Symptomatik, Spätfolgen

Sind 80-85 % der B-Zellen zerstört, reicht die Insulinsekretionskapazität insgesamt nicht mehr und der Diabetes wird manifest. Die klassischen Zeichen sind Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Bei jüngeren Patienten kommt es oft zu einer sehr raschen Progression, bei 15-25 % der Patienten beginnt die Erkrankung mit ketoazidotischer Stoffwechsellage und möglichem Bewusstseinsverlust (Johnson et al., 1980). Bei zunächst nur gestörter Glukosetoleranz oder mäßig erhöhter Nüchternglukose kann eine akute Stoffwechselbelastung, z.B. durch Operationen oder Infekte bedingt, zur Stoffwechsellage mit schwerer Ketoazidose führen (Kerner et al., 2001). Bei Erwachsenen ist der Verlauf eher schleichender mit langsamerer β -Zelldestruktion und frühzeitiger Diagnosestellung vor einer initialen Ketoazidose.

Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) ist bei Patienten mit Typ 2 Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zwei- bis vierfach erhöht (Balkau et al., 1998; Malmberg et al., 2000), das Risiko für ein tödliches kardiales Ereignis wird als drei- bis siebenfach erhöht angegeben (Haffner et al., 1998; Smiley et al., 2001). 80 Prozent aller Todesfälle sind bei dieser Patientengruppe kardiovaskulär bedingt (Pyörälä et al., 1987). Bei der Hälfte der Patienten mit Typ 2 Diabetes sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits kardiovaskuläre Komplikationen nachweisbar (UKPDS Group, 1992).

Bereits die isolierte Hyperglykämie nach Glukosebelastung ist mit strukturellen Veränderungen des Endothels assoziiert (Hanefeld et al., 2000). Die von 1984 bis 1995 in 21 Ländern durchgeführte MONICA-Studie (Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) zeigt regionale Unterschiede in der Herz-Kreislauf-Mortalität. In Europa zeigt sich ein Nordost-Südwest-Gefälle, die Finnen hatten ein fünffach höheres

Risiko für einen Myokardinfarkt als die Spanier (Tunstall-Pedoe et al., 1999). Die gefürchteten Begleit- und Folgeerkrankungen können durch eine normnahe Blutglukoseeinstellung verhindert werden (DCCT Research Group, 1993, UKPDS Group, 1998 a).

1.1.4. Diagnostik

Der Diabetes mellitus zeichnet sich durch einen Nüchtern-Plasma-Glukosewert von > 126 mg/dl (> 7 mmol/l), einen Gelegenheitsblutzucker von > 200 mg/dl ($> 11,1$ mmol/l) und Diabetessymptome (klassische Symptome sind z.B. Polyurie, Polydipsie oder unerklärter Gewichtsverlust) oder einen 2h-Wert im OGTT (oraler Glukosetoleranztest) von > 200 mg/dl ($> 11,1$ mmol/l) aus (Kerner et al., 2001).

Es wird von einer Latenzzeit von 4-7 Jahren von der Manifestation des Diabetes mellitus bis zur Diagnosestellung ausgegangen (Harris et al., 1998). In epidemiologischen Untersuchungen hat sich der OGTT als deutlich validerer Wert zur Diagnose und Prädiktion eines Typ 2 Diabetes erwiesen als die Nüchtern-Glucose-Konzentration (de Vegt et al., 2001; Shaw et al., 1999). Der Nüchtern-Plasma-Glukosewert ist besonders für epidemiologische Studien und Screeninguntersuchungen wichtig, der orale Glukosetoleranztest bleibt für die Diagnose des Diabetes mellitus das Kriterium der Wahl (Kerner und Brückel, 2008).

Bei klinischem Verdacht auf einen latenten Typ 1 Diabetes mellitus im Erwachsenenalter kann eine Bestimmung von ICA und GAD-Antikörpern differentialdiagnostisch hilfreich sein, sie sind in bis zu 70 % nachweisbar (Zumbach et al., 1996).

1.1.5. Therapie

Da bei Typ 1 Diabetes Patienten, mit Ausnahme der begrenzten Zeit nach Diagnosestellung, keine endokrine Insulinsekretion mehr stattfindet, besteht ein absoluter Insulinmangel. Die Substitution von Insulin muss darauf abzielen, dem Organismus möglichst „physiologisch“ die Insulinmengen anzubieten.

Das heute meist angewandte Insulin ist Humaninsulin, das durch gentechnologische oder biotechnologische Verfahren hergestellt wird. Bis zu der Einführung von Humaninsulin 1983 wurden ausschließlich Rinder- oder Schweineinsuline eingesetzt, sie haben einen anderen Aufbau.

Aufgrund ihrer Wirkdauer kann man die Insuline in 2 Gruppen einteilen: Die kurzwirkenden Insuline, wie Normalinsulin (Altinsulin) und die Insulinanaloga (Insulin Lispro, Insulin Aspart) sowie die Gruppe der Verzögerungsinsuline. Zu den Verzögerungsinsulinen zählen die Intermediärinsuline und die Langzeitinsuline, wie die lang wirkenden Insuline Glargin und Detemir mit einer Wirkdauer von über 24 Stunden.

Bei der subkutanen Injektion der als Hexamer vorliegenden Humaninsulinmoleküle findet zunächst die Dissoziation in Di- und Monomere statt. Mit der sich anschließenden Diffusion der Monomere in die Kapillaren bedingt dieser Vorgang die Verzögerungsphase bis zum Wirkungseintritt. Sie dauert ungefähr 15-30 Minuten und erklärt den sogenannten „Spritz-Ess-Abstand“. Das Wirkmaximum liegt bei 2-3 Stunden, die Wirkdauer beträgt 5-6 Stunden. Seit 1996 gibt es zusätzlich Insulinanaloga auf dem Markt, die eine veränderte Aminosäuresequenz, eine veränderte Wirkdauer, Wirkmaximum und Wirkstärke haben. Sie wirken schneller und können auch noch während oder kurz nach der Mahlzeit gespritzt werden.

Die Intermediärinsuline enthalten Zink oder Protamin (NPH-Insuline: Neutrales Protamin Hagedorn) dadurch gelangen sie langsamer in die Blutbahn. Die Wirkung setzt nach ca. 1,5 Stunden ein, das Maximum ist nach 4-6 Stunden erreicht und die Gesamtwirkdauer beträgt ungefähr 10-12 Stunden. Während NPH-Insuline mit Normalinsulin gemischt werden können (Mischinsuline), besteht bei Zinkinsulinen diese Möglichkeit nicht, hierbei wäre die charakteristische Normalinsulin-Wirkkinetik nicht mehr gewährleistet.

Falls eine gute Einstellung des morgendlichen Nüchtern-Blutzuckers mit einem NPH-Insulin nicht ohne nächtliche Hypoglykämien zu erzielen ist, kann auf Insulin Glargin oder Insulin Detemir umgestellt werden. Unabhängig vom Diabetestyp wurden unter diesen Langzeitinsulinen im Vergleich zu NPH-Insulin weniger nächtliche Hypoglykämien beobachtet (Yki-Jarvinen et al., 2000; Ratner et al., 2000).

Bei der konventionellen Insulintherapie spritzen sich die Patienten meist zweimal täglich eine Mischung aus Normal- und Verzögerungsinsulin. Bei diesem Therapieregime sind die wesentlichen Parameter, wie Insulindosis, Injektionszeit, Menge und Zeit der täglichen Kohlenhydrataufnahme sowie die körperliche Aktivität, fixiert. Daher eignet sich die konventionelle Therapie nur für Patienten, die einen regelmäßigen Tagesablauf haben und für die die intensivierete Insulintherapie nicht in Frage kommt (Dreyer et al., 2003).

Ziel der intensivierten Insulintherapie ist die Imitation der physiologischen Insulinkonzentration. Bei dieser auch Basis-Bolus-Therapie genannten

Behandlungsmethode wird die Basalinsulinabgaberate des Pankreas imitiert und der zusätzliche mahlzeitenabhängige Bedarf durch entsprechende Insulinbolusgaben abgedeckt. Hierdurch kann der Patient unabhängiger und flexibler seine Mahlzeiten einnehmen und eine optimalere Stoffwechseleinstellung kann erreicht werden. Der Patient muss jedoch gut geschult und zu eigenen therapeutischen Entscheidungen fähig sein (Houtzagers et al., 1989; Shah et al., 1989; Lawson et al., 1999).

Durch diese möglichst normoglykämische Insulintherapie kann die Rate der Spätkomplikationen deutlich reduziert und die Progredienz bereits bestehender Komplikationen verzögert werden (DCCT Research Group, 1993). Es gibt keinen HbA1c-Schwellenwert, unter dem kein Risiko der Entstehung von Spätkomplikationen möglich ist. Daher sind möglichst niedrige HbA1c-Werte präventiv sinnvoll, sollten jedoch gegen das damit verbundene erhöhte Risiko für Hypoglykämien abgewogen werden (Hirsch et al., 1990; DCCT Research Group, 1993). Die intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) funktioniert über die mindestens zweimalige Gabe eines Intermediärinsulins zur Deckung des basalen Insulinbedarfs und zusätzlichen prandialen Gaben von schnell wirkendem Insulin (z.B. Normalinsulin).

Durch die Insulinpumpentherapie konnte das Basis-Bolus-Prinzip weiter optimiert werden (DCCT Research Group, 1993). Insulinpumpentherapie beruht auf dem Prinzip der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII). Durch eine externe Pumpe wird ausschließlich Normalinsulin verwendet. Die Basalrate wird über eine kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII) abgedeckt, die individuell angepasst und variiert werden kann. Zusätzlich ruft der Patient die prandialen Bolusgaben ab.

Ein großer Teil der Typ 2 Diabetes Patienten kann initial alleine durch eine Ernährungsumstellung gut eingestellt werden (Hanefeld et al., 1991; Turner et al., 1996), hierbei steht besonders die Gewichtsreduktion im Vordergrund (Lean et al., 1990). Voraussetzung ist auch hierfür ein gut geschulter Patient (Assal et al., 1985), laut DETECT-Studie kennen 25 % der Patienten mit Diabetes mellitus Ihre Diagnose nicht (Lehnert et al., 2005).

Als initiale medikamentöse Therapie wird, unabhängig vom Körpergewicht, Metformin empfohlen. Bei normalgewichtigen Patienten zeigte sich hierunter eine mindestens ebenso gute Diabeteseinstellung wie bei adipösen Patienten (Matthaei et al., 2009). Wird unter dieser Monotherapie keine optimale Diabeteseinstellung erreicht, sollte sich die Wahl eines

zweiten Antidiabetikums vor allem nach dem Lebensstil des Patienten und dem Nebenwirkungsprofil richten.

Bei Patienten mit regelmäßigem Lebensstil und regelmäßiger Ernährung kann eine zusätzliche Gabe eines länger wirksamen Sulfonylharnstoffs (Glimipirid oder Glibenclamid) notwendig sein. Bei Patienten mit unregelmäßigen Mahlzeiten ist die Gabe kürzer wirksamer Gliniden (Repaglinide und Nateglinide) sinnvoll, hier kann allenfalls durch Weglassen von Mahlzeiten ein Hypoglykämierisiko bestehen. Alternativ bietet sich die Kombination von Glitazonen (Rosiglitazon oder Pioglitazon) oder Acarbose mit Metformin an, hierunter treten praktisch keine Hypoglykämien auf. Die Gruppe der Thiazolidindione werden als Insulinsensitizer bezeichnet, da sie die Insulinwirkung an peripheren Organen, besonders dem Fettgewebe, der Muskulatur und der Leber verbessern und somit eine Einsparung von endogenem und exogenem Insulin zur Folge haben (Grossman und Lessem, 1997; Schwartz et al., 1998). Ebenfalls bewährt hat sich die anfänglich niedrig dosierte, von Patienten dann selbst in der Dosis angepasste Gabe eines abendlichen Basalinsulins zu der Metformintherapie (Yki-Jarvinen et al., 1999). Weiterhin kommt eine neue Klasse oraler Antidiabetika in Frage, die DPP-4-Inhibitoren, die über eine Hemmung der Serinprotease Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) zu einer Verstärkung des Inkretineffektes führen. Die Wirkungen der Gliptine entsprechen indirekt jenen der körpereigenen Inkretine GLP-1 (glucagon-like peptide-1) und GIP (glucose-dependent insulintropic peptide). Sitagliptin und Vildagliptin sind zur oralen Kombinationstherapie mit Metformin, Thiazolidinedionen und Sulfonylharnstoffen zugelassen. Sie sind gewichtsneutral, haben kein eigenes Hypoglykämierisiko und zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus, wobei noch keine Endpunktstudien vorliegen (Ahrén, 2007; Matthaei et al., 2009). Gleiches gilt für die Inkretin-Mimetika (Exenatide), sie werden 2-mal täglich subkutan gegeben und sind in Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen zugelassen (Pratley, 2008).

1.2. Hypoglykämie

1.2.1. Definition und Ätiologie

Definitionsgemäß spricht man bei stoffwechselgesunden Erwachsenen von einer Hypoglykämie bei Blutzuckerwerten (BZ) unter 40 mg/dl (unter 2,2 mmol/l) oder Vorliegen der sogenannten Whipple-Trias. Diese zeichnet sich durch Plasmaglukosewerte

unter 50 mg/dl (2,75 mmol/l), hypoglykämische Symptome und Verschwinden dieser Symptome unter Glukosegabe aus (Service, 1995).

Für Patienten mit Diabetes sind solche Definitionen relativ unbrauchbar, da Hypoglykämien von der Schnelligkeit und Effektivität der Gegenregulation und von der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls abhängig sind. Bei schlecht eingestellten Diabetespatienten können Hypoglykämiesymptome schon bei Blutzuckerspiegeln um 100 mg/dl auftreten, während normnah eingestellte Langzeitdiabetespatienten mit abgeschwächter oder fehlender gegenregulatorischer Adrenalinreaktion selbst Blutzuckerwerte von 30 mg/dl nicht mehr wahrnehmen können (Boyle et al., 1988).

Nach praktischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen leichten, selbstbehandelbaren Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien, bei denen der Patient auf Fremdhilfe angewiesen ist (Cryer et al., 1994). Es gibt schwere Episoden, bei denen der Patient noch bei Bewusstsein ist und schwere Episoden mit Bewusstlosigkeit. Auch diese Einteilung wird dem Patientenempfinden nicht unbedingt gerecht, da in bestimmten Situationen auch leichte Hypoglykämien subjektiv als schwerwiegend empfunden werden. Zum Beispiel wenn dadurch beim Autofahren oder im Berufsalltag die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit beeinträchtigt wird.

Obwohl Hypoglykämien bei allen Diabetes Patienten vorkommen können, die mit insulinotropen Substanzen oder Insulin selbst behandelt werden, sind sie doch vor allem ein Problem in der Behandlung des Typ 1 Diabetes (DCCT Research Group, 1991; UKPDS Group, 1998 b). Das Risiko schwerer Hypoglykämien ist bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie etwa dreimal so hoch wie bei konventioneller Insulintherapie (DCCT Research Group, 1991). Zwischen einer intensivierten konventionellen Therapie und einer Insulinpumpen-Behandlung bestehen diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede. Bezüglich der Hypoglykämieinzidenz scheinen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin Vorteile zu besitzen (Brunelle et al., 1998; Fritsche et al., 2003). Unter der Therapie mit den Langzeitinsulinen Detemir oder Glargin wurden im Vergleich zu der Therapie mit NPH Insulin bei gleich guten HbA1c-Werten signifikant weniger Hypoglykämien beobachtet (De Leeuw et al., 2005; Rosenstock et al., 2000).

Bei der Bemühung um eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung können rezidivierende Hypoglykämien damit ein ernsthaftes Problem darstellen. Das Vorkommen nächtlicher Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes Patienten ist ein besonderes Problem, es wird mit bis zu 56 % angegeben (Gale und Tattersall, 1979; Pramming et al., 1985; Bendtson et al., 1988; Bendtson et al., 1991). Die Episoden können 1-12 h andauern

(Bendtsen et al., 1992 b; Amin et al., 2003) und sind auch durch die gestörte Aufwachreaktion (Banarer und Cryer, 2003; Schultes et al., 2007) häufig asymptomatisch (Gade et al., 1994; Bendtsen, 1995).

Ein normnah eingestellter Patient mit Diabetes erlebt ein- bis zweimal pro Woche leichte Hypoglykämien, dazu kommt die gleiche Zahl an Hypoglykämien, die der Patient selbst nicht wahrnimmt. Schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit der Fremdhilfe kommen ca. zweimal/Jahr vor, schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit ca. dreimal in 40 Diabetikerjahren (Binder und Bendtsen, 1992).

Hypoglykämien sind bei Patienten mit Typ 2 Diabetes seltener als bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, da die Unterzuckerungen in der Regel nur bei einer Behandlung mit insulinotropen Substanzen oder Insulin auftreten. Außerdem verlaufen die Hypoglykämien beim Typ 2 Diabetes häufig weniger schwer, weil die hormonelle Gegenregulation in der Regel weitgehend intakt ist und oft bereits bei etwas höheren Plasmaglukose-Werten einsetzt. Wesentlich seltener bei Patienten mit Typ 2 Diabetes ist insbesondere die Problematik von nächtlichen Hypoglykämien. Aber auch Patienten mit Typ 2 Diabetes erleiden Hypoglykämien, nicht nur unter Insulintherapie, sondern auch unter der oralen Therapie mit stark wirksamen insulinotropen Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid), die bei älteren Patienten häufig sogar letal enden (Bachmann et al., 1995; Berger, 1971). Bei 1,4 % der mit Sulfonylharnstoffen (meist Glibenclamid) behandelten Typ 2 Diabetes Patienten wird einmal jährlich eine schwere Hypoglykämie beobachtet (UKPDS Group, 1998 b). Daher spielen Hypoglykämien auch beim Typ 2 Diabetes eine zunehmend wichtige Rolle, da vor allem bei den jüngeren Patienten ebenfalls eine nahezu normoglykämische Stoffwechseleinstellung angestrebt wird (Veneman und Erkelens, 1997; Leese et al., 2003).

Ursachen für Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes sind neben der Überdosierung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen und Gliniden, verspäteter oder unzureichender Nahrungsaufnahme (Löwel et al., 1996) auch exzessiver oder ungewohnter Sport, Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz und gastrointestinale Funktionsstörungen mit Malabsorption und Maldigestion (Banarer und Cryer, 2004). Es besteht ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einer verzögerten Hypoglykämie am nächsten Morgen, in einer Studie benötigten fünf von sechs Teilnehmern nach dem Genuss von etwa vier Gläsern Weißwein am nächsten Tag auf Grund ihrer Hypoglykämie eine Therapie. Tranken sie Wasser, waren keine Komplikationen zu beobachten (Turner et al., 2001). Vereinzelt kann die Therapie mit einem ACE-Inhibitor die Gefahr einer Hypoglykämie in sich bergen, weil die Substanz die Insulinsensitivität und die

Glukoseaufnahme im Gewebe verbessert. Eine Behandlung mit Betablockern kann vor allem bei älteren Patienten das Hypoglykämie-Risiko deutlich erhöhen (Hirsch et al., 1991).

Weitere Faktoren, die die Prävalenz für Hypoglykämien unabhängig voneinander steigern, sind ein niedriger HbA1c-Wert (Miller et al., 2001), ein geringer BMI (Klein et al., 1997) und höheres Lebensalter (Matyka et al., 1997; Allen et al., 2001; Amiel, 2002). Einen großen Einfluss haben außerdem die diabetische Neuropathie (Hoeldtke und Boden, 1994; Bottini et al., 1997; Meyer et al., 1998), und die Blutglukoseeinstellung (De Fronzo et al., 1980; Widom und Simonsen, 1990; Amiel et al., 1991; Kinsley et al., 1995; Korzon-Burakowska et al., 1998; Kovatchev et al., 1998; Levy et al., 1998).

Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien steigt mit der Erkrankungsdauer (Hepburn et al., 1993; Heller, 2002; Henderson et al., 2003; Holstein et al., 2003). Bei Typ 1 Diabetes Patienten ist der wichtigste Risikofaktor für weitere Hypoglykämien eine bereits stattgefundene Hypoglykämie (DCCT Research Group, 1995; Cryer, 2001; Cryer, 2002; Segel et al., 2002). Eine Schlüsselrolle nimmt hier die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ein (Hepburn et al., 1990; Clarke et al., 1995; Gold et al., 1997). So konnte in vielen Studien eine weitere Beeinträchtigung der Hypoglykämiewahrnehmung und Gegenregulation nach Hypoglykämien nachgewiesen werden, die dann in einem Circulus vitiosus wiederum das Risiko für erneute schwere Hypoglykämien erhöhen (Cryer, 1992; Davis et al., 1992; Dagogo-Jack et al., 1993; Gold et al., 1994). Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Wahrnehmungsstörung scheint zudem mit der Dauer und Ausprägung der Hypoglykämie zu steigen (Peters et al., 1995; Davis et al., 1997; Davis et al., 2000).

1.2.2. Pathophysiologie

Das zentrale Nervensystem ist unter normalen Bedingungen ausschließlich auf Glukose als Energielieferant angewiesen (Clarke und Sokoloff, 1998). In den Astrozyten gespeichertes Glykogen reicht nur für ein sehr kurzes Zeitintervall aus, bevor es zur Beeinträchtigung der kognitiven Funktion kommt (Evans et al., 2000; Strachan et al., 2001).

Daher gehört die Erhaltung der Normoglykämie durch ein komplexes System der an der Glukose-Homöostase beteiligten Hormone zu den vital notwendigsten Regulationen des Organismus. Die exogene Antwort des Organismus auf die Hypoglykämie ist die Nahrungsaufnahme, die endogene Antwort besteht aus der Reduktion der Insulinsekretion, der Ausschüttung der insulinantagonistischen Hormone und der Aktivierung des

autonomen Nervensystems (Cersosimo et al., 1999; Cryer et al., 2003; Peters et al., 2004). Bei stoffwechselgesunden Probanden konnte in vielen Untersuchungen gezeigt werden, dass bei einer Hypoglykämie in Abhängigkeit von der jeweiligen Plasmaglukose-Konzentration eine abgestufte hormonelle Antwort eintritt (Mitrakou et al., 1991). Bei Plasmaglukose-Konzentrationen unter 80 mg/dl (4,4 mmol/l) sinken die Insulin-Plasmaspiegel auf sehr niedrige Konzentrationen. Erreicht die Plasmaglukose-Konzentration Werte unter 65-70 mg/dl (3,6-3,9 mmol/l), steigen die Plasmaspiegel von Glukagon und Adrenalin langsam an (Schwartz et al., 1987; Mitrakou et al., 1991). Erst bei Plasmaglukose-Konzentrationen unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) ist ein langsamer Anstieg der Kortisol- und Wachstumshormonausschüttung zu verzeichnen (Cryer, 1993). Klinisch bemerkbare Hypoglykämie-Symptome treten erst auf, nachdem alle genannten hormonellen Gegenregulationsvorgänge begonnen haben.

Diese bei stoffwechselgesunden Probanden sehr uniform ablaufende hormonelle Gegenregulation bei Hypoglykämien ist bei vielen Patienten mit Diabetes, vor allem mit Typ 1 Diabetes, deutlich gestört (Schultes et al., 2007). Hierbei spielt eine wichtige Rolle, dass die Insulinfreisetzung bei fallenden Plasmaglukose-Konzentrationen nicht adäquat supprimiert werden kann - das Insulin gelangt weiterhin aus dem subkutanen Insulindepot in den Körper. Daher persistieren sowohl der Glukoseverbrauch als auch die insulinbedingte Einschränkung der hepatischen Glukoseproduktion. Auch die Ausschüttung der kontrainsulinären Hormone kann deutlich reduziert sein. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ist häufig bereits einige Jahre nach Manifestation der Erkrankung die Glukagon-Antwort deutlich vermindert (Bolli et al., 1983; Gerich et al., 1991).

Je besser die Einstellung des Blutzuckers in den ersten Jahren gelingt, desto länger ist die Glukagonsekretion erhalten. In späteren Krankheitsstadien kann auch die Adrenalin-Antwort deutlich eingeschränkt sein. Weil die adrenergen Hypoglykämie-Symptome dann fehlen, induziert dieses eine besondere Neigung zu schweren Hypoglykämien (Heller et al., 1987; Howorka et al., 1998). Bei Patienten mit autonomer diabetischer Polyneuropathie zeigt sich die Katecholaminreaktion in Vergleich zu Patienten ohne autonome Polyneuropathie bis um 75 % reduziert (Meyer et al., 1998).

Das Risiko schwerer Hypoglykämien kann bei Patienten, bei denen sowohl die Glukagon- als auch die Adrenalinantwort auf Hypoglykämien deutlich eingeschränkt ist, um den Faktor 25 erhöht sein (Pfohl und Ehren, 2002). Von dieser Konstellation scheinen die meisten Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen betroffen zu sein, obwohl hier auch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen (siehe auch **Abbildung 1**).

So gibt es hinsichtlich des Einflusses der Polyneuropathie auf andere hormonelle Gegenregulationsmechanismen verschiedene, auch widersprüchliche Angaben. Es zeigen sich vermehrt Hinweise, dass die verminderte Gegenregulation und die defizitäre Hypoglykämiewahrnehmung nicht allein durch die Polyneuropathie erklärt werden können (Ryder et al., 1990; Fanelli et al., 1994).

Bereits eine einzige schwere Hypoglykämie kann die hormonelle Gegenregulation bei weiteren Hypoglykämien deutlich verringern, so dass auch die Wahrnehmung der folgenden Hypoglykämien deutlich eingeschränkt sein kann (Lingenfelder et al., 1993; Fruehwald-Schultes et al., 1999). Andererseits lässt sich aber die neuroendokrine Antwort auf eine Hypoglykämie bereits innerhalb weniger Wochen durch eine strikte Vermeidung von Hypoglykämien zumindest teilweise wieder verbessern (Fanelli et al., 1993). Obwohl sich die hormonelle Gegenregulation bei Patienten mit Hypoglykämien-Wahrnehmungsstörungen nicht unbedingt ganz normalisiert, lässt sich durch das langfristige Vermeiden von Unterzuckerungen die Wahrnehmung wieder deutlich verbessern (Cranston et al., 1994; Dagogo-Jack et al., 1994).

Die meisten Hypothesen über die Entstehung der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung gehen von Veränderungen des Glucosestoffwechsels im zentralen Nervensystem aus, da das Zentrum der Hypoglykämiegegenregulation im ventromedialen Hypothalamus lokalisiert sein soll (Borg et al., 1995; Borg et al., 1997; Amiel, 1994; Amiel, 2001; Gozali et al., 2002).

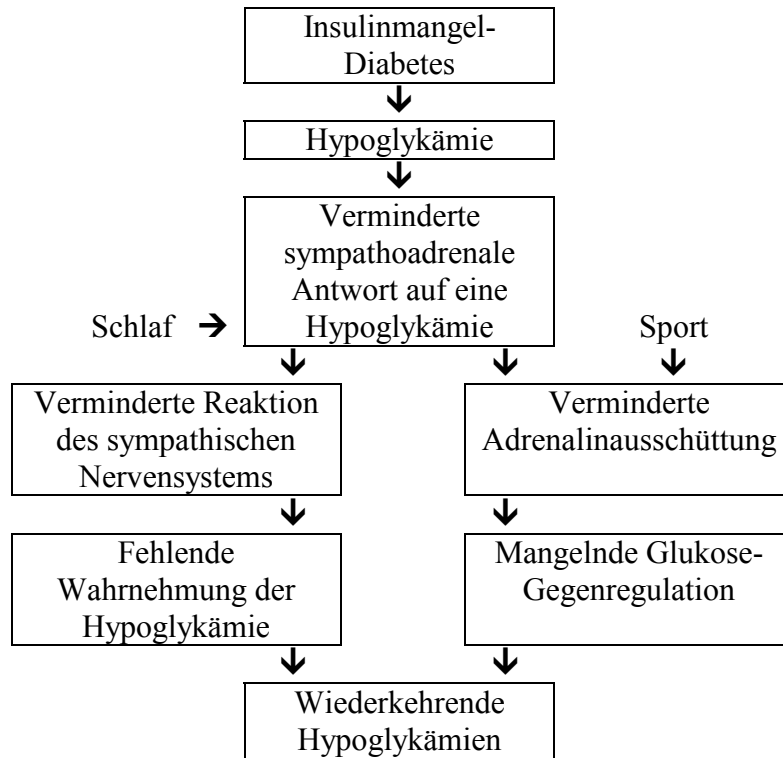


Abbildung 1: Ursachen rezidivierender Hypoglykämien bei der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (modifiziert nach Cryer PE, 2004)

1.2.3. Klinik

Beim Stoffwechselgesunden treten die autonomen Hypoglykämie-Symptome in der Regel bei Plasmaglukose-Konzentrationen unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) auf. Sie lassen sich in parasymphotone Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Heißhunger, Schwäche und sympathotone Reaktionen wie Tremor, Tachykardie, Schwitzen und Unruhe unterteilen (Cryer et al., 2003). Die neuroglykopenischen Symptome hingegen sind bei stoffwechselgesunden Probanden in der Regel erst bei Plasmaglukose-Konzentrationen unter 50 - 55 mg/dl (2,8 - 3,1, mmol/l) zu beobachten (Boyle et al., 1988). Hierzu zählen Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit und Sehstörungen (Veneman et al., 1993). Mit dem weiteren Abfall der Plasmaglukose-Konzentration treten schwere neurologische Symptome wie Lethargie, teilweise aber auch Aggression, auf (Evans et al., 2000). Es drohen Konvulsionen und das hypoglykämische Koma (Gerich et al., 1991). Besonders bei älteren Patienten unter Sulfonylharnstofftherapie kann die Hypoglykämie

durch Hemiparesen unter dem Bild der Apoplexie erscheinen, mit der Gefahr des verspäteten Einsatzes der lebensrettenden Glukose.

1.2.4. Therapie und Prävention

Patienten, die mit insulinotropen Substanzen oder Insulin behandelt werden, sollten grundsätzlich einen kleinen Vorrat von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten zur Selbsthilfe mit sich führen (z.B. Traubenzucker, Fruchtsaft). Patienten mit einem hohen Hypoglykämierisiko sollten zudem mit Glucagon-Kits versorgt sein, die ihnen eine geschulte Bezugsperson in Falle einer schweren Hypoglykämie subkutan oder intramuskulär injizieren kann, bei stationärer Behandlung erfolgt eine 40-prozentige Glucosegabe per infusionem.

Das Auftreten von schweren Hypoglykämien lässt sich vor allem dadurch verhindern, dass sich die Patienten die frühen Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie bewusst machen. Vor allem bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie müssen gegebenenfalls entsprechend engmaschige Blutzuckerkontrollen durchgeführt werden. Erkennung, Vermeidung und Behandlung von Hypoglykämien sind daher essentielle Bestandteile einer Patientenschulung.

Insbesondere beim Typ 1 Diabetes, bei dem heute durch die zeitgemäße, intensivierete Insulintherapie eine straffe Blutzuckereinstellung angestrebt wird, besteht die Gefahr, dass die Patienten im Laufe der Zeit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen entwickeln. Die genauen physiologischen Mechanismen, die dem zu Grunde liegen, sind bisher unbekannt. Für Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen werden gesonderte Programme angeboten, in denen sie das Erkennen der bei ihnen bevorzugt auftretenden Hypoglykämie-Symptome gezielt trainieren können (Cox et al., 1994).

1.3. Gedächtnis

1.3.1. Aufbau und Funktion

Das Gedächtnis ist die Fähigkeit, Informationen zu speichern und abzurufen. Ein durchschnittliches menschliches Gehirn kann etwa 100 Billionen Informationsbestandteile speichern, es ist eine unglaubliche Aufgabe, so viele Informationen zu verwalten. Die genaue Erforschung dieser Prozesse, welche die Akquisition und den Abruf von

Informationen steuern, ist Inhalt vieler Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte, dennoch ist vieles noch unerforscht.

Das Langzeitgedächtnis lässt sich in zwei große Gruppen unterteilen, das deklarative und das nicht-deklarative (implizierte) Gedächtnis (Squire, 1998, sh. auch **Abbildung 2**). Das deklarative Gedächtnis besteht aus dem sich erinnern an Fakten und Ereignisse. Dabei bewahren die semantischen Gedächtnisinhalte von der Person unabhängige, generische, kategoriale Inhalte auf, wie die Bedeutung von Wörtern oder Konzepten, während episodische Gedächtnisinhalte die individuellen und spezifischen Ereignisse beinhalten (Tulving und Thomson, 1973). Der Speicherort des deklarativen Gedächtnisses ist der gesamte Neokortex, für das episodische Gedächtnis insbesondere der rechte Frontal- und der Temporalkortex, für das semantische Gedächtnis speziell der Temporallappen. Maßgeblich hieran beteiligt ist außerdem der Hippocampus, dieses bestätigen zahlreiche Studien mit Amnesiepatienten, bei denen dieses System Schaden erlitten hatte (Squire und Zola-Morgan, 1991; Squire und Zola-Morgan, 1993; Mishkin und Murray, 1994; O'Connor und Lafleche, 2005).

Der bekannteste Fall hierzu wurde 1963 veröffentlicht. Zur Therapie seiner Epilepsie wurden einem Patienten in einer Operation große Teile seines Hippocampus entfernt. Zwar war die Epilepsie geheilt, der Patient entwickelte aber eine schwere anterograde Amnesie. Der Zugriff auf vor der Operation erworbene Gedächtnisinhalte war unbeeinträchtigt, aber neue Informationen waren nicht mehr abzuspeichern. Noch lange nach der Operation glaubte der Patient im Jahre 1953 zu leben, das war das Jahr seiner Operation. Neue Aufgaben konnten zwar erlernt, aber später nicht mehr erinnert werden. Bei Geschicklichkeitsübungen zeigte sich, dass der Patient in motorischer Hinsicht durchaus noch lernfähig war. Er wurde sogar von Tag zu Tag geschickter, ohne sich auch nur an das kleinste Detail aus den vergangenen Übungsstunden erinnern zu können (Scoville und Milner, 1957). Dies bestätigt, dass bei Menschen mit Amnesie der implizierte Teil des Lernvermögens durchaus erhalten sein kann (Squire und Zola-Morgan, 1996).

Das nicht-deklarative Gedächtnis wird nicht als bewusste Erinnerung erlebt und lässt sich in 4 Komponenten unterteilen. Das procedurale Gedächtnis wird genutzt, um sich perzentuelle, kognitive und motorische Fähigkeiten anzueignen, sie aufrechtzuerhalten und anzuwenden. Die Theorien zum proceduralen Gedächtnis beschäftigen sich meist mit dem Zeitverlauf des Lernens (Anderson, 1999).

Das hauptsächlich an der Gewohnheitsbildung und Reiz-Reaktion-Verbindungen beteiligte Hirnareal ist das Striatum, eine komplexe Struktur im Vorderhirn (Squire 1998).

Der Neokortex ist hauptverantwortlich für die Erinnerung an erlebte Wahrnehmungen, die unser Verhalten bestimmen (Priming) (Squire et al., 1992 a; Schacter et al., 1996). Das klassische Konditionieren, das Erlernen vorhersagbarer Signale, funktioniert über das in der Amygdala lokalisierte emotionsgebundene Lernen und der von Cerebellum beeinflussten Reaktion des Skelettmuskels (Thomson, 1990).

Die Schädigung einiger Areale der Amygdala beeinträchtigt die Fähigkeit, sich an den emotionalen Inhalt von Gesichtsausdrücken zu erinnern, besonders gilt dieses für negative Gesichtsausdrücke, wie beispielsweise Angst (Adolphs et al., 1994). Es wird vermutet, dass die Amygdala bei der Aneignung und dem Einsatz von Wissen über Bedrohung und Gefahr eine wichtige Rolle spielt (Adolphs et al., 1999). Die Amygdala als Teil des limbischen Systems vermittelt zwischen motiviertem Verhalten, emotionalen Zuständen und Gedächtnisprozessen des deklarativen und implizierten Gedächtnisses (Packard et al., 1994). Dies bietet einen Erklärungsansatz dafür, dass in einem emotionalen Zusammenhang stehende Informationen besser behalten werden. Als letzte Untergruppe des nicht deklarativen Gedächtnisses bleibt das nicht-assoziative Lernen zu nennen, das die Habituation mit einschließt und mit bestimmten Reflexbahnen assoziiert wird (Hawkins et al., 1993).

Unabhängig von der Form des Gedächtnisses sind drei mentale Prozesse essentiell, um Wissen zu einem späteren Zeitpunkt nutzen zu können (Lockhart und Craik, 1972). Die Encodierung, die Speicherung und der Abruf. Encodierung ist der erste Informationsprozess, er führt zu einer Repräsentation im Gedächtnis. Die Speicherung ist das Aufrechterhalten von enkodierter Information über eine gewisse Zeitspanne hinweg. Der Abruf beschreibt die Wiedergewinnung einer gespeicherten Information zu einem späteren Zeitpunkt. Obwohl es einfach ist, diese drei Prozesse als getrennte Gedächtnisprozesse zu definieren, gibt es untereinander eine sehr komplexe Interaktion (Roediger et al., 2002).

Neue bildgebende Verfahren haben in den letzten Jahren die Forschung in die Lage versetzt, Gedächtnisprozesse bei Menschen ohne Hirnschädigung zu untersuchen (Cabeza und Nyberg, 2000). In Studien zeigt die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) beim Encodieren eine überproportionale Gehirnaktivität im linken präfrontalen Cortex, während beim Abrufen der Informationen besonders Areale im rechten präfrontalen Cortex aktiv sind (Habib et al., 2003). Auch im Hippocampus konnte durch die Magnetresonanztomografie (MRT) genau festgestellt werden, welche spezifischen Bereiche für die Speicherung neuer Gedächtnisinhalte aktiviert werden. Hier zeigte sich

der Gyrus dentatus für das Encodieren und das Subiculum für den Abruf von Informationen zuständig (Zeineh et al., 2003; Ranganath et al., 2005). Ebenfalls erbrachten komplexe Kernspinmessungen erste Hinweise, dass sich eine Hypoglykämie auf unterschiedliche kognitive Leistungen und die entsprechenden Aktivierungen im Gehirn unterschiedlich auswirkt (Rosenthal et al., 2001).

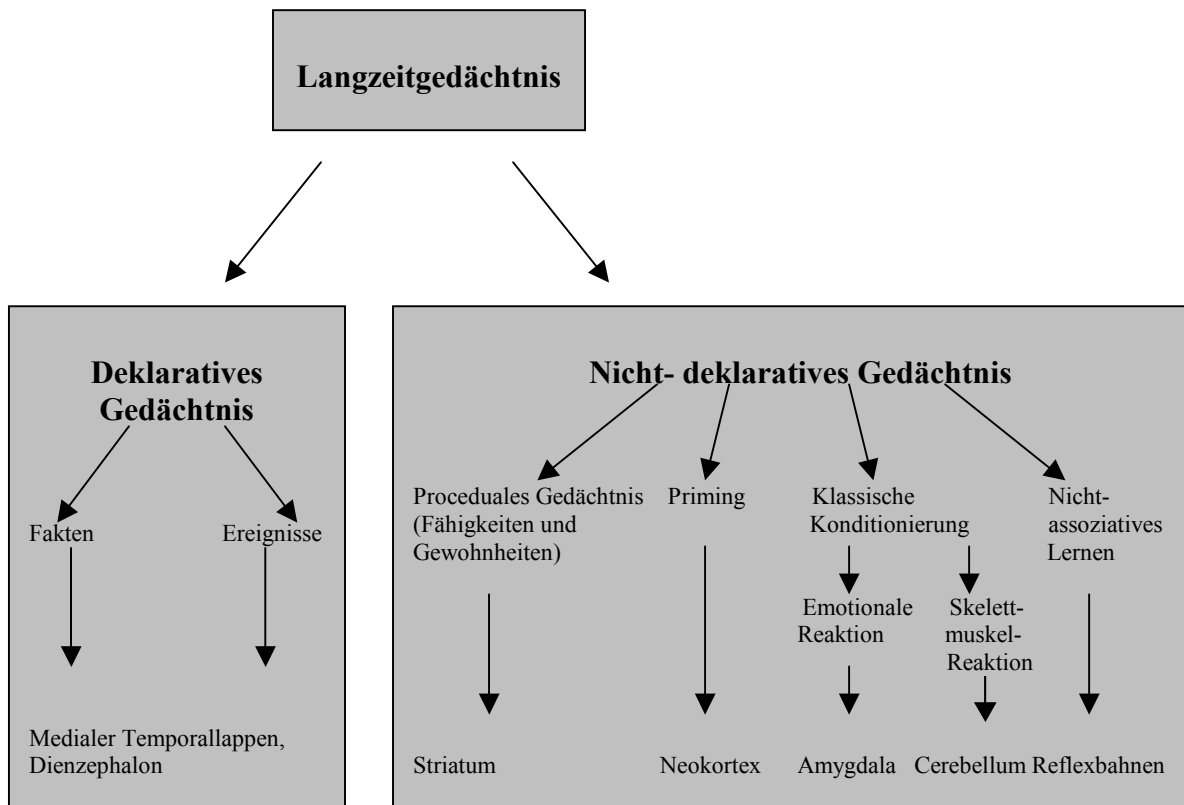


Abbildung 2: Vereinfachtes Schema der einzelnen Komponenten des Langzeitgedächtnisses mit den jeweils hauptsächlich beteiligten Hirnarealen, nach Spuire (Squire, 1998)

1.4. Schlaf

1.4.1. Elektroenzephalogramm

Im Jahre 1875 gelang es R. Caton in London erstmals, Hirnstromwellen von Säugetieren abzuleiten. Da die Ableitungen nicht mit der heute üblichen Verstärkertechnik, sondern mit einfachen Galvanometern durchgeführt wurden, waren die registrierten Hirnstromwellen recht inkonstant und klein und fanden daher wenig Beachtung. Es dauerte fast ein halbes Jahrhundert, bis H. Berger 1924 erstmals auch beim Menschen Hirnströme registrieren konnte. Bis 1939 beschrieb er alle wesentlichen Merkmale eines normalen und pathologischen Enzephalogramms. Weltweite Beachtung fanden die Befunde erst 1934, nachdem der Physiologe Adrian Matthews diese reproduzieren und bestätigen konnte.

Die folgenden Jahrzehnte brachten eine Fülle neuer Erkenntnisse, so dass das EEG (Elektroenzephalogramm) heutzutage ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel in der

Neurologie und z.T. auch der Inneren Medizin darstellt. Die mit dem EEG erfassten Makrorhythmen haben im Kortex ihren Entstehungsort. Der heutige Kenntnisstand beruht vor allem auf tierexperimentellen Untersuchungen, danach kommen als Potentialquellen vor allem postsynaptische Potentiale in Frage.

Wie in **Abbildung 3** dargestellt, dienen zur Ableitung Elektronen, für deren Positionierung sich das von der deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN) empfohlene „ten-twenty“ (10-20)-System international durchgesetzt hat (Jasper, 1958; Pastelak-Price, 1983).

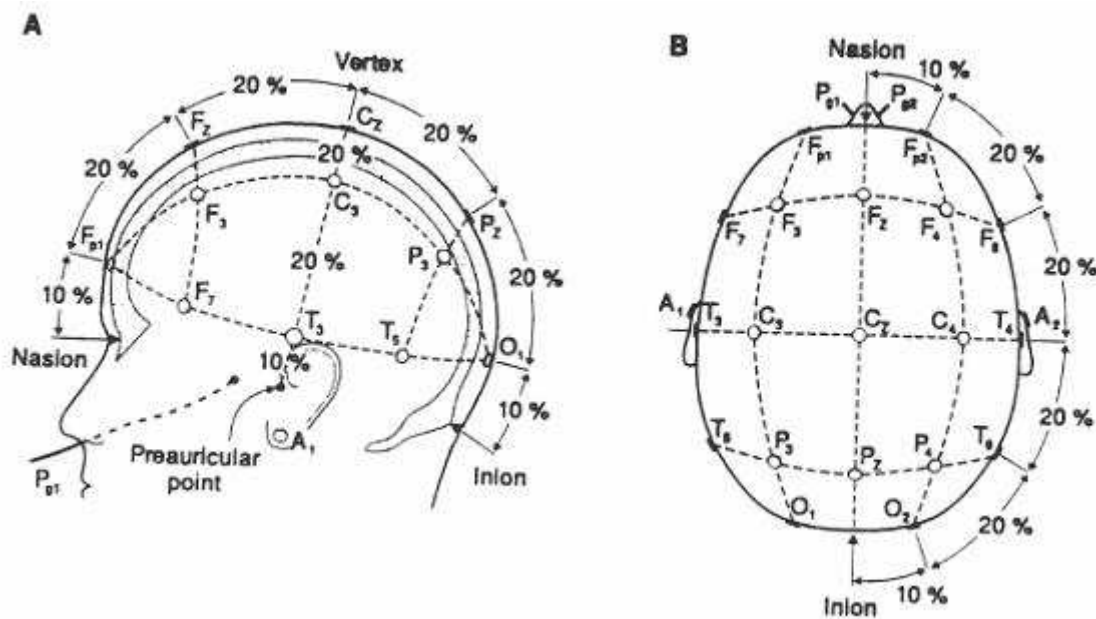


Abbildung 3: Das internationale 10 – 20 System in der Seitansicht (Grafik A), und von kranial (Grafik B), modifiziert nach Jasper (Jasper, 1958). Die Elektroden werden mit Buchstaben und Ziffern bezeichnet. Dabei dienen die Buchstaben der Abkürzung für die Lokalisation (Pg= pharyngeal, Fp= frontopolar, F= frontal, C= zentral, T= temporal, O= occipital, A= Ohrläppchen), die geraden Zahlen für rechts und die ungeraden Zahlen für links.

Seit Berger unterscheidet man im Erwachsenen-EEG die folgenden Frequenzbereiche, die mit griechischen Buchstaben belegt werden.

Alpha-Wellen (8-13/sec.) sind bei bei 85 % der Erwachsenen in Ruhe und bei geschlossenen Augen der physiologische Grundrhythmus, über der Okzipitalregion sind sie am ausgeprägtesten nachweisbar. Normalerweise wird der Alpha-Rhythmus beim Öffnen der Augen blockiert (sog. On-off-Effekt, Arousal-Reaktion).

Beta-Wellen (14-30/sec.) sind bei geistiger Anspannung vor allem im frontalen Kortex nachweisbar, sie haben eine niedrige Amplitude.

Theta- oder Zwischenwellen (4-7/sec) treten z.B. bei starker Ermüdung auf, während Delta-Wellen (0,5-3/sec.) besonders im Tiefschlaf nachweisbar sind (Christian, 1982).

Bei ca. 10 % der Erwachsenen sind Normvarianten zu finden. Hierbei gibt es einen Beta-Grundrhythmus, auch flaches EEG genannt. Während Neugeborene mit extrem langsamen und unregelmäßigen Wellen ein „unreifes EEG“ aufweisen, stabilisiert sich das EEG im Kindes- und Jugendalter. Bis zum Ende der Pubertät ist das EEG dann vollständig ausgereift.

1.4.2. Schlafphasen

Mit durchschnittlich 7 Stunden Schlaf pro Nacht verbringt der erwachsene Mensch etwa ein Drittel seines Lebens im Schlaf (Kripke et al., 2002). Der Schlaf wird in verschiedene Phasen gegliedert, alle 90 Minuten beginnt ein neuer Schlafzyklus, in dem diese Schlafphasen in unterschiedlicher Länge durchlaufen werden (Rechtschaffen und Kales, 1968). Diese 5 Schlafphasen kann man in den orthodoxen (Schlaf-Stadium I-IV, zusammen auch Non-REM-Schlaf genannt) und den non-orthodoxen Schlaf (REM-Schlaf) (REM = rapid eye movement) einteilen. Zu Beginn der Nacht ist der Anteil an Tiefschlaf sehr hoch und die REM-Phasen sind sehr kurz. Später verlängern sich die REM-Abschnitte auf Kosten des Tiefschlafes (in **Abbildung 4** dargestellt).

Der Wachzustand ist durch Alpha-Wellen im EEG und schnelle Augenbewegungen im EOG charakterisiert. Im Übergang vom Wachsein zum Schlafen tauchen die Alpha-Wellen nicht mehr kontinuierlich auf.

Das Einschlafstadium (S1) ist durch flache Beta- und Thetawellen charakterisiert, es zeigen sich fast keine Alphawellen mehr. Gegen Ende dieser Phase stellen sich zudem Vertexwellen (Scheitelwellen) dar, oft mit einer Aktivität von 2-7 cps und hoher Amplitude (bis zu 200 μ V).

In der Schlafphase des leichten, oberflächlichen Schlafes (S2) dominieren niedrig amplitudige Wellen von 12-17 Hz und die bisher noch wenig erforschten irregulär in mehreren Sekundenabschnitten auftauchenden K-Komplexe und Schlafspindeln. Schlafspindeln gelten als sicheres Indiz für das Einschlafen.

Im mitteltiefen Schlafstadium (S3) werden gelegentlich noch Schlafspindeln und unregelmäßig auftauchende Deltawellen (< 50 %) aufgefunden.

Das nächste Schlafstadium (S4) zeichnet sich hingegen durch das Auftreten von fast ausschließlich Deltawellen aus (>50 %). Der Muskeltonus im EMG (Elektromyogramm) vermittelt tiefe Entspannung, Augenbewegungen finden kaum statt. Gemeinsam bilden S3 und S4 den Tiefschlaf, auch slow wave sleep (SWS) genannt (Rechtschaffen und Kales, 1968).

In den REM-Schlafphasen zeigt das EEG mit niedriger Spannung und gemischten Frequenzen, keine Vertex-Wellen, keine K-Komplexe oder Schlafspindeln. Dafür können Sägezahnwellen nachgewiesen werden. Das EMG zeigt sehr niedrige Amplituden. Der REM-Schlaf ist charakterisiert durch die schnellen Augenbewegungen, nachweisbar im Elektrookulogramm (EOG). Das Stadium erinnert im EEG an ein aufmerksames Wachstadium ohne Alpha-Aktivität. Dennoch ist die Weckschwelle ähnlich hoch wie in Tiefschlaf, daher wird der REM-Schlaf auch als paradoxer Schlaf bezeichnet (Dement und Kleitman, 1957). Vor der REM-Schlafphase lassen sich die sogenannten Slow-wave-sleep-Wellen (SWS) ableiten. Weiterhin für den REM-Schlaf typisch sind ein desynchronisiertes EEG, eine gesteigerte Herz- Kreislauf- Funktion und die Erschlaffung der Skelettmuskulatur. 90 % der Personen, die in dieser Schlafphase geweckt werden, berichten über Träume, in den Phasen dazwischen (Non-REM-Schlaf) sind es nur 10 %. Die Dauer des REM-Schlafes beträgt durchschnittlich 10 Minuten und nimmt zum Morgen hin auf bis zu 25 Minuten zu. Beim Neugeborenen beträgt der Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf ca. 50 % und zeigt sich im Alter auf ca. 18-23 % reduziert.

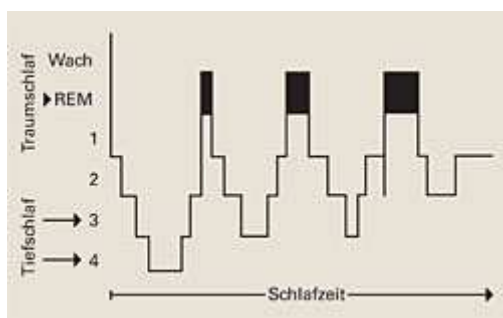


Abbildung 4: Physiologisches Hypnogramm (nach Rechtschaffen und Kales, 1968)

1.4.3. Schlaf, Gedächtnis und Hypoglykämie

Seit dem Beginn der Schlafforschung 1953 mit der Beschreibung des REM-Schlafes gibt es aber vor allem über die Funktion des Schlafes noch viele offene Fragen. Bereits 1924 entdeckten Jenkins und Dallenbach den Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis. Sie zeigten, dass unmittelbar vor einer Schlafperiode Gelerntes besser behalten wird, als wenn das Lernmaterial für die gleiche Zeitdauer vor einer Wachperiode aufgenommen wurde (Jenkins und Dallenbach, 1924).

Seitdem wurden verschiedene Ansätze für den Zusammenhang zwischen Schlaf, insbesondere dem REM-Schlaf und dem Gedächtnis entwickelt (Crick, 1983; Hobson und McCarely, 1977; Squire und Alvarez, 1995; Smith, 1996). Es wurde gezeigt, dass REM-Deprivation das Lernen von prozeduralem Wissen beeinträchtigt (Karnie et al., 1994). Weiterhin das während des REM-Schlafes geknüpfte neue Assoziationen in den Wachzustand transferierbar sind (Hennevin et al., 1995).

Die typische Zweiteilung des Schlafes in REM-Schlaf und Tiefschlaf entspricht völlig unterschiedlichen cerebralen Funktionszuständen. So unterscheidet sich die Gedächtnisverarbeitung in den verschiedenen Schlafphasen grundsätzlich.

Im REM-Schlaf wird vor allem die prozedurale Gedächtnisbildung vorgenommen (Karni et al., 1994). Diese umfasst die Festigung motorischer Fähigkeiten, z.B. Radfahren oder Klavier spielen (Fischer et al., 2002).

Die deklarative Gedächtnisbildung, z.B. Vokabeln oder Wortlisten lernen, wird dagegen eher durch Prozesse im SWS-reichen Tiefschlaf gesteuert (Wilson und McNaughton, 1994; Philhal und Born, 1999 b). Philhal und Born konnten beweisen, dass aufgrund der ungleichen Verteilung von SWS und REM-Schlaf in der ersten und zweiten Nachthälfte das deklarative Gedächtnis mehr vom frühen Schlafentzug und das prozedurale Gedächtnis mehr vom späten Schlafentzug beeinträchtigt werden (Philhal und Born, 1997).

In einer kürzlich erschienen Studie konnte nachgewiesen werden, dass diese Gedächtnisreaktivierungen, hier hervorgerufen durch einen mit dem Lernen assoziierten Rosenduft im Tiefschlaf, zur Gedächtniskonsolidierung beitragen. Im MRT konnte während des Experimentes eine Aktivierung des Hippocampus nachgewiesen werden, diese fiel im Tiefschlaf viel stärker aus, als im Wachzustand oder im REM-Schlaf (Rasch et al., 2007). Schlafstörungen, zum Beispiel bedingt durch Schichtdienst oder Schlafmangel, können die Kognition, Stimmung und Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen und

langfristig die Morbidität und Mortalität steigern (Carskadon und Roth, 1991; Barthlen, 2002).

Der Schlaf unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, der ungefähr 24 Stunden beträgt und der vom Nucleus suprachiasmaticus gesteuert wird (Dijk und Lockley, 2002; Schultes und Fehm, 2004). Besonders die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) mit Kortisol als Effektorhormon und die somatotrope Achse mit dem Wachstumshormon (GH) als Effektorhormon unterliegen diesem Rhythmus (Bierwolf et al., 1997; Van Cauter et al., 1998). Bei Gesunden zeigen die Hormone dieser Achsen im Schlaf einen reziproken Verlauf. Damit unterscheidet der Schlaf sich vom Wachzustand neben den Veränderungen im EEG auch in der endokrinen Aktivität.

Das Wachstumshormon stimuliert besonders in Bindegewebe und Bewegungsapparat Zellwachstum und -vermehrung, es fördert die Glukagonsekretion und die Glukoneogenese in der Leber, die Auswirkungen auf die Gedächtniskonsolidierung sind noch unklar. Beim GH fallen die sekretorischen Phasen in die Non-REM-Phasen (Van Cauter und Copinschi, 2000), in der ersten Nachthälfte erreicht der GH-Spiegel sein Maximum (Born et al., 1988; Steiger et al., 1996).

Kortisol steigert unter anderem die Glukoneogenese, die Glykogenspeicherung und den Insulinspiegel, hat katabole Wirkung und reguliert die neuronale Aktivität des Hippocampus. Tag- und Nachtschlaf haben einen hemmenden Effekt auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) (Born und Fehm, 1998). Zu Beginn der Nacht fallen der ACTH und der Kortisolspiegel ab, das Minimum wird während der ersten Tiefschlafphase erreicht (Alford et al., 1973; Jarret et al., 1983) das Maximum lässt sich in den frühen Morgenstunden nachweisen (Weitzman et al., 1971; Gronfier et al., 1998). In Experimenten führten erhöhte Kortisolspiegel während der ersten Nachthälfte zu einer Störung der Gedächtniskonsolidierung (Philhal und Born, 1999 a), auch im Wachzustand führten diese zu einer Störung des deklarativen Gedächtnisses (Kischbaum et al., 1996; Lupien et al., 1998). Dieser Effekt könnte durch die im Hippocampus lokalisierten Glukokortikoidrezeptoren vermittelt werden. Normalerweise soll ihre physiologische Inaktivierung durch einen geringen Kortisolspiegel während der ersten Nachthälfte den Hippocampus „off-line“ schalten, damit die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten nicht durch neue Reize beeinträchtigt wird.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse überaktiviert, die Kortisolkonzentration steigt (Messier, 2005; Desrocher und Rovet, 2004). Durch die Beeinträchtigung der synaptischen Plastizität ist

dies ein möglicher Erklärungsansatz für die hiermit assoziierte kognitive Dysfunktion (Greenwood und Winocur, 2005). Die genauen Ursachen dieser Überaktivierung sind jedoch noch unklar (Chan et al., 2005).

Es gibt Studien darüber, dass mit einem gestörten Insulin- und Glukosestoffwechsel eine Reihe hirnganischer Erkrankungen assoziiert sind. Bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes Patienten konnten neben kardiovaskulären Erkrankungen, mikrovaskulären Störungen und Beeinträchtigungen des peripheren Nervensystems auch kognitive Störungen bezüglich des Gedächtnisses und des Lernens nachgewiesen werden (Knopmann et al., 2001; Gispén und Biessels, 2000). Besonders Patienten mit Typ 1 Diabetes und schwerem Krankheitsverlauf haben ein verdoppeltes Risiko, an Morbus Alzheimer zu erkranken (Leibson et al., 1997; Ott et al., 1996).

Insgesamt ist die Studienlage über den Zusammenhang von Schlaf und Gedächtnis sehr uneinheitlich, ein möglicher Grund könnte die Verwendung z.T. sehr unterschiedlicher Gedächtnisaufgaben sein (Vertes und Eastmann, 2000; Siegel, 2001). Zudem führen nächtliche Hypoglykämien zu einer Veränderung der Hirnströme und der Schlafarchitektur (Christian, 1982), auch hierdurch wird die nächtliche Gedächtniskonsolidierung während des Schlafens bei Diabetikern beeinträchtigt. Insgesamt kommt es durch Hypoglykämien zu einer Zunahme der Delta- und Thetawellen auf Kosten der Alphaaktivität, besonders ausgeprägt wurde dieses bei T1DM Patienten nachgewiesen (Bendtsen, 1995; Bjorgaas et al., 1998; Allen und Frier 2003). Plasmaglukosespiegel unter 40 mg/dl (2.2mm/l) präsentieren ein besonderes EEG mit Spitzenfrequenzen um 4 und 6 Hz, die sich von den normalen Delta- und Thetaaktivitäten deutlich unterscheiden (Gade et al., 1994). Bei nächtlichen Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes verlängert sich die Latenzzeit des REM-Schlafes, insgesamt besteht eine höhere Neigung mit generalisierten Störungen wie Krampfanfällen zu reagieren (Bendtsen et al., 1991).

1.5. Fragestellung

Der negative Einfluss der Hypoglykämie auf die kognitive Funktion im Wachzustand ist gut erforscht, jedoch weiß man noch wenig über die Auswirkungen der nächtlichen Hypoglykämie auf die Schlaf-abhängige Gedächtnisbildung und die Stimmungslage am nächsten Morgen. Es ist bekannt, dass besonders der frühe Nachtschlaf die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses verbessert. Jedoch kommt es in dieser Phase bei Patienten mit Typ 1 Diabetes regelmäßig zu Hypoglykämien.

Diese Studie sollte folgende Fragen klären:

1. Welche Auswirkungen hat eine kurz andauernde Hypoglykämie während der frühen Nachtruhe auf die Schlaf-assoziierte Gedächtnisbildung?
2. Stört eine solche Hypoglykämie die Gedächtnisbildung selektiv oder werden auch andere Funktionen wie Aufmerksamkeit, Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt?
3. Gibt es diesbezüglich Unterschiede zwischen Patienten mit Diabetes und gesunden Probanden?

II. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

In unserer Studie untersuchten wir 16 Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus (7 Frauen und 9 Männer) und eine Kontrollgruppe mit 16 gesunden Probanden (8 Frauen und 8 Männer). Diese waren in Bezug auf das Alter (Mittelwert \pm Standardfehler: $31,3 \pm 2,6$ Jahre (T1DM Gruppe), $28,4 \pm 1,5$ Jahre (Gesunde)) und den Bodymaßindex (Mittelwert \pm Standardfehler: $24,4 \pm 0,8$ kg/m² (T1DM Patienten); $23,0 \pm 0,6$ kg/m² (Gesunde)) vergleichbar. Auch hinsichtlich des Bildungsgrades zeigte sich eine ähnliche Verteilung bei der Diabetespatientengruppe (8 Personen mit Abitur, 8 Personen mit Realschulabschluss) und der Kontrollgruppe (9 Personen mit Abitur, 7 Probanden mit Realschulabschluss).

Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 20-40 Jahren und ein BMI (Bodymaßindex) von 18-27 kg/m². Als Ausschlusskriterien waren neurologische, akute und chronische internistische Erkrankungen, Schlafstörungen und Drogenabusus festgelegt. Bei den gesunden Probanden galt des Weiteren als Ausschlusskriterium das Vorkommen von Typ 1 Diabetes in der Familie 1. Grades. Die gesunden Probanden nahmen keine Medikamente ein, die Patienten mit Diabetes setzten mindestens zwei Tage vor dem Experiment alle Medikamente, außer Insulin und ACE-Hemmer, ab.

Zur Auswahl und Beurteilung der Probanden wurde eine Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt, ein Standard-EKG abgeleitet, sowie eine Blutuntersuchung vorgenommen.

Die T1DM Gruppe bestand ausschließlich aus Probanden ohne Spätkomplikationen. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug $9,1 \pm 1,4$ Jahre, der HbA1c-Mittelwert lag bei $7,7 \pm 0,3$ %. Zwölf von ihnen wurden mittels intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT) behandelt. Dabei wurde der basale Insulinbedarf durch 1- bis 2-malige Gabe eines Intermediär- bzw. Langzeitinsulins abgedeckt, dazu kamen mindestens 3 prandiale Bolusgaben von Normalinsulin bzw. kurz wirkenden Insulinanaloga. Die restlichen 4 Probanden nutzten die Insulinpumpentherapie mit kontinuierlicher subkutaner Insulininjektion (CSII), unter ausschließlicher Verwendung von Normalinsulin. Die durchschnittliche Tagesinsulindosis \pm Standardfehler betrug $55,8 \pm 3,8$ IE.

Die T1DM Probanden wurden befragt, wie oft sie in der Woche vor dem Versuchsstart Blutglukosewerte unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) gemessen haben ohne Symptome der

Hypoglykämie zu bemerken. Sieben Probanden hatten kein solches Ereignis, einer berichtete über ein, 4 Probanden über 2 und 4 Teilnehmer über 3 und mehr Vorkommnisse. 12 der 16 Patienten mit Diabetes hatten in diesem Zeitraum eine symptomatische Hypoglykämie.

Insgesamt 11 Probanden gaben an, ab einem Schwellenwert von 50 mg/dl (2,8 mmol/l) Hypoglykämiesymptome zu bemerken, die restlichen 5 legten sich auf Werte zwischen 40-50 mg/dl (2,2 - 2,8 mmol/l) fest. Ernsthaft bedrohliche Hypoglykämien während des letzten Jahres hatten 3 der 16 Probanden mit Diabetes mellitus.

Nach ausführlicher Aufklärung über den Studieninhalt und -ablauf gab jeder Proband sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Experimenten. Die Studie wurde im Vorfeld entsprechend der Deklaration von Helsinki von der Ethikkommission der Universität Lübeck genehmigt.

2.2. Experimentelles Design

Nach einer Eingewöhnungsnacht, in der die Probanden mit dem Ablauf der Tests und Versuchsbedingungen vertraut gemacht wurden, nahmen sie an zwei Versuchsnächten teil. Zwischen diesen lagen immer mindestens zwei Wochen. In einer Nacht wurde durch intravenöse Insulininfusion eine Hypoglykämie induziert (Hypoglykämienacht), in der anderen Nacht (Kontrollnacht) wurde die Euglykämie aufrecht erhalten.

In dieser cross-over Studie erfolgte die Zuordnung der Probanden zu diesen verschiedenen Versuchsnächten vor Beginn des experimentellen Teils randomisiert und balanciert. Die Probanden wussten daher nicht, in welcher der Nächte die Hypoglykämie erfolgte.

Alle Probanden erschienen um 20.00 h im Schlaflabor. Die kognitiven Tests, später genauer erläutert, wurden zwischen 20.30 h - 22.15 h am Abend und 6.30 h - 7.30 h am nächsten Morgen durchgeführt. Von 22.30 h - 6.30 h schliefen die Probanden. Die ganze Nacht über wurde mittels Standardpolysomnografie (EEG, EOG, EMG) der Schlaf erfasst (EEG-Serie 4400, Nikon Kohden, Japan).

In der Hypoglykämienacht wurde die Insulininfusion drei Minuten nach Erreichen des S2-Schlafstadiums (leichter Schlaf) gestartet. Die Infusion lief 60 Minuten mit einer kontinuierlichen Rate von 1,5 mU/kg Körpergewicht/min. Dabei erfolgte alle 5 Minuten eine Blutentnahme zur Bestimmung des Plasmaglukosespiegels (Glucose Analyzer II, Beckman Instruments, Inc. Palo Alto, CA). Innerhalb dieser Stunde wurde der Plasmaglukosespiegel der Probanden linear bis auf 40 mg/l (2,2 mmol/l) abgesenkt. Wenn

nötig wurde parallel mittels Infusion von zwanzigprozentiger Glukoselösung dem zu schnellen Absinken der Plasmaglukose entgegen gewirkt. Sobald der Zielwert von 40 mg/ml (2,2 mmol/l) erreicht wurde, beendeten wir die Insulininfusion. Der Plasmaglukosespiegel wurde durch eine Glukoseinfusion wieder auf das Ausgangsniveau angehoben. Im weiteren Verlauf der Nacht kam es alle 30 Minuten zur Blutabnahme und Kontrolle der Werte. Neben der Blutglukose wurden bei jeder Blutentnahme zudem die Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone (Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Kortisol, Glukagon, Wachstumshormon) bestimmt.

Die Kontrollnacht zeichnete sich durch das Aufrechterhalten der Euglykämie (Plasmaglukosewerte > 70 mg/dl (3,9 mmol/l)) aus. Spontane Hypoglykämien wurden durch Glukoseinfusionen verhindert. Diese Notwendigkeit ergab sich in der Kontrollnacht bei fünf T1DM Patienten.

2.3. Versuchsvorbereitung- und Ablauf

Die Probanden wurden angehalten, am Versuchsvortag und am Versuchstag keinen Alkohol oder koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen, keinen Mittagsschlaf zu halten oder schwere körperlichen Tätigkeiten zu verüben. Ab 19.30 h am Versuchstag sollte keine Nahrungszufuhr mehr erfolgen. Vier Wochen vor und nach der Studie sollte keine Blutspende durchgeführt werden oder an anderen Studien teilgenommen werden.

Nach Eintreffen des Probanden im Schlaflabor erhielt dieser zwei venöse Zugänge. Einen für die Glucose- (Glukoselösung 20 %, Delta Pharma, Pfullingen, Deutschland) und Insulininfusion (Insuman rapid, Aventis, Bad Soden, Deutschland) am Handrücken und den zweiten zur Blutentnahme in einer Kubitalvene des anderen Armes.

Während der Experimente wurde das Blutplasma zur Bestimmung der gegenregulatorischen Hormone in vorgekühlten Polystyrolröhrchen kühl verwahrt, während das Blutserum bei Raumtemperatur lagerte. Spätestens nach zwanzig Minuten wurden die alle gesammelten Proben bei 4°C bei 2000xg zentrifugiert (Sigma ZK 15, SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Germany), in 1,5 ml fassende Eppendorfgefäße abpipetiert und bei - 80°C eingefroren.

Für die EEG (Elektroenzephalogramm) Vorbereitung klebten wir den Probanden die Elektroden auf die Kopfhaut, für das Elektrokulogramm (EOG) um die Augen und für das Elektromyogramm (EMG) am Kinn. Nach Bestimmung der exakten Punkte auf der Haut durch Messung des Kopfumfanges über Nasion und Inion, wurden diese zunächst mit Alkohol desinfiziert und die Haut mit abrasivem Elektrodengel angeraut. Die Elektroden

wurden mittels Elektrodenpaste und Kleberingen befestigt. Um einen sicheren Halt während des Schlafens zu gewährleisten, fixierten wir die Elektroden abschließend zusätzlich mit Pflasterstreifen.

Die kognitiven Tests wurden in einem schallgedämpften Raum durchgeführt, hier verbrachten die Probanden auch die Nacht. Durch eine kleine Öffnung in der Wand konnten wir die Elektrokabel und die an den Kunststoffverweilkatheder angeschlossenen Kunststoffschläuche (Combidyn Druckschlauch, Pressure Monitoring Tubing PE 1 x 2mm, 200 cm, transparent, B. Braun Melsungen A.G., Germany) aus dem Probandenraum in unser daneben liegendes Laborzimmer führen. Im Laborzimmer befanden sich sämtliche Arbeitsgeräte. Damit waren die nächtlichen Blutentnahmen, die Weiterverarbeitung der Proben, sowie die EEG Aufzeichnung und Kontrolle möglich, ohne den Schlaf der Probanden zu stören oder zu beeinträchtigen.

2.4. Neurokognitive Tests

Alle neurokognitiven Tests wurden unter standardisierten Bedingungen und Anweisungen durchgeführt.

2.4.1. Symptom-Rating-Skala

Bei der Symptom-Rating-Skala handelt es sich um einen semiquantitativen Test (Pohl et al., 1997). Die Probanden gaben auf einer Skala von 0 (schwach) bis 9 (stark) die Ausprägung folgender 27 Gefühle/Empfindungen an: Hunger, Schwitzen, körperliches Unwohlsein, innere Unruhe, Harndrang, Zittern, Angst, Mundtrockenheit, verschwommenes Sehen, Konzentrationsfähigkeit, Durst, Ärger, Kopfschmerzen, Kälte, Übelkeit, Traurigkeit, Atembeschwerden, Freude, Müdigkeit, Schwindel, Nervosität, Herzklopfen, Juckreiz, Schwäche, Kribbeln an den Lippen, Aktivität, Wärme (s.h. **Abb. 5** im Anhang).

2.4.2. Eigenschaftswörterliste (EWL-K)

Dieser Test diente zur Ermittlung der aktuellen Befindlichkeit (Janke und Debus, 1978). Die Probanden ordneten 123 Adjektive danach ein, ob diese ihren momentanen Zustand erfassten oder eher nicht. Diesen wurden in der Auswertung folgenden 14 Skalenwerten zugeordnet: Aktiviertheit, Deaktiviertheit, Müdigkeit, Benommenheit, Extrovertiertheit,

Introvertiertheit, Selbstsicherheit, Stimmung, Erregtheit, Empfindlichkeit, Ärger, Ängstlichkeit, Deprimiertheit, Verträumtheit.

2.4.3. Paar-Assoziiertes-Lernen (PAL)

Beim Paar-Assoziierten-Lernen wurde die Merkfähigkeit für Worte getestet. Insgesamt wurden 40 verschiedene Wortpaare auf einem Computer präsentiert, die später abgefragt wurden. Hierbei korrespondierten die Wörter eines jeden Paares inhaltlich miteinander, z. B. Wort 1 Blumenstrauß und Wort 2 Blüte. Im Lerndurchgang am Abend erschienen die Wortpaare für je 5 Sekunden nacheinander auf dem Bildschirm. Beim Abfragedurchgang direkt im Anschluss bekam der Proband nur das erste Wort angezeigt und musste das dazugehörige zweite Wort nennen.

Jeweils nach der Nennung, auch wenn das Wort nicht gewusst wurde, wurde die richtige Auflösung zur erneuten Einprägung für 2 Sekunden auf dem Bildschirm gezeigt. Wenn dabei insgesamt weniger als 60 % (24 Wortpaare) richtig genannt wurden, kam es zum erneuten Abfragedurchgang, bis mindestens 60 % richtig gelernt waren. Hierbei wurde die Reihenfolge der Wortpaare variiert.

Ein neuer Abfragedurchgang erfolgte am nächsten Morgen, nur mit dem Unterschied, dass nach der Nennung des zweiten Wortes nicht noch einmal die richtige Auflösung angezeigt wurde, um den Probanden nicht zu beeinflussen. Auch wurde der Test unabhängig vom Erfolgsquotienten nur einmal durchgeführt. Für die verschiedenen Versuchsnächte wurden jeweils unterschiedliche Listen von Wortpaaren verwendet.

2.4.4. Stroop-Test

Zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit wurde der dreiteilige Stroop-Test eingesetzt (Schultes et al., 2005 a), dargestellt in **Abbildung 6** im Anhang. Zuerst war der Proband angehalten, auf einem DIN A4-Blatt schwarz gedruckte Wörter vorzulesen, die Farben bezeichneten (rot, grün, blau, gelb). Danach bekam er ein Blatt, auf dem bunte Buchstaben angeordnet waren, deren Farbe der Proband nun der Reihenfolge nach nennen sollte. Der größte Schwierigkeitsgrad lag bei dem dritten Blatt, da hier das geschriebene Farbwort nicht mit der gedruckten Farbe übereinstimmte (z.B. das Wort „rot“ war in blauer Farbe gedruckt, die Farbe des Wortes sollte genannt werden, also war „blau“ die richtige Antwort), während des Tests wurde zudem die Zeit gestoppt.

2.4.5. Akustisch evozierte Potentiale (AEP)

Hiermit überprüften wir die auditorische Wachsamkeit, ereignisevozierte Potentiale und die selektive Aufmerksamkeit (Frühwald-Schultes et al., 2000; Schultes et al., 2005 b).

Die ereignisevozierten Potentiale wurden während des klassischen auditorischen Odball-Paradigma aufgenommen. Um die Konzentration nicht negativ zu beeinflussen, saß der Proband hierbei in einen schallgeschützten Raum. Durch eine Infrarot-Kamera konnten wir vom Nebenraum aus alles beobachten. Während der Tests waren ruhiges Sitzen und die Fixation eines Punktes auf der gegenüberliegenden Wand angezeigt.

Über einen Kopfhörer bekam der Proband in Stereo eine Sequenz von 400 Pieptönen präsentiert, diese wurden von einem PC generiert. Hierbei gab es zwei unterschiedliche Arten von Pieptönen, die es zu diskriminieren galt. Zum einem die häufigeren Standardtöne mit einer Frequenz von 800 Hz, dann die selteneren (Wahrscheinlichkeit von 0,1) randomisiert verteilten Zieltöne. Diese waren durch eine höhere Frequenz von 1200 Hz, eine Dauer von 60 ms und einer Lautstärke von 64 dB SPL charakterisiert. Das Intervall zwischen den Tönen variierte zwischen 1,000 - 3,000 ms (im Durchschnitt betrug es 2,000 ms).

Immer wenn der Proband zwischen den Standardtönen einen Zielton identifizierte, sollte er so schnell wie möglich den Knopf drücken, den er während des Tests in der dominanten Hand hielt. Über diesen konnten wir die Reaktionszeit, die Anzahl der richtigen Reaktionen (Tastendruck beim Hören des Zieltones) und die der falschen Reaktionen (Tastendruck bei Wahrnehmung des Standardtones) aufzeichnen.

Die akustisch evozierten Potentiale während des Experimentes zeichnete das Enzephalogramm (EEG; 70 Hz/12 dB high-frequency roll off, 0,045 Hz/6 dB low-frequency roll off) von den Elektroden frontal (Fz), zentral (Cz) und parietal (Pz), jeweils mit der Mastoidelektrode in Referenz gebracht, auf. Eine Elektrode FZ diente als Erdungselektrode. Die Aufzeichnung des Elektrokulogramms (EOG) half bei der Erkennung von Artefakten. Die EEG und EOG Signale wurden von dem Nikon Kohden Neurofax 4421 G polygraph (Nikon Kohden, Japan) amplifiziert und digitalisiert (CED 1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) und mit einer Sampling-Rate von 385 Hz für die offline Verarbeitung und Vereinheitlichung der AEPs, separat für jede Elektrode (Fz, Pz, Cz) und Art des Lautes (Ziellaut und Standardlaut) aufgezeichnet. Die Standard-Epoche betrug 200 ms Baseline und 700 ms post-stimulus-Intervall.

2.5. Polysomnografie

Die polysomnografischen Aufzeichnungen wurden nach den von Rechtschaffen und Kales veröffentlichten Leitlinien ausgewertet (Rechtschaffen und Kales, 1968). Um systematische Fehler zu vermeiden, wurde die Auswertung der Schlafdaten von zwei verschiedenen Personen überprüft. Die folgenden Schlafdaten wurden jeweils für die gesamte Nachtzeit sowie für die erste und zweite Schlafhälfte bestimmt: die Schlafdauer (SPT, umfasst die Zeit vom Einschlafen bis zum Aufwachen, definiert als letztes Auftreten eines Schlafstadiums); Gesamtschlafzeit (TST, Zeit, die in den Schlafstadien S1, S2, S3, S4 und im REM Schlaf zwischen dem Einschlafen und Aufwachen verbracht wurde); Zeit der Schlafdauer, die der Studienteilnehmer nach dem Einschlafbeginn wach war (WASO-awake after sleep onset) in Schlafstadium S1, S2, S3, S4, SWS (S3 + S4) und REM Schlaf (in Minuten und in Prozent von SPT) und Bewegungsanteil (in Prozent von SPT).

2.6. Labormethoden

Die Plasmaglukose-Konzentration wurde über die Glukoseoxidase-Methode mit einem Inter-Assay-Variationskoeffizienten (VK) von $< 2,6 \%$ und einem Intra-Assay-VK von $< 1,8 \%$ gemessen (Glucose Analyzer II Instruments, Incorporation, Palo Alto, California).

Das Radioimmunoassay-Verfahren (RIA) diente der Messung des Serum-Insulins (Pharmacia Insulin RIA 100, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden; Insulin Inter-Assay-VK von $< 5,8 \%$ und Intra-Assay-VK $< 5,4 \%$), des Serum-Wachstumhormons (HGH) (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA; HGH Inter-Assay-VK $< 3,4 \%$, Intra-Assay-VK $< 1,6 \%$) und des Serum-Glukagons (Serono Diagnostics, Freiburg, Germany, Glukagon Inter-Assay-VK von $< 6,1 \%$ und Intra-Assay-VK $< 4,9 \%$).

Mit Hilfe eines enzyme-linked immuno sorbent assays (ELISA) wurde die Konzentration des Serum-Kortisols bestimmt (Enzymun-Test Cortisol, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany, Inter-Assay-VK von $< 3,9 \%$ und Intra-Assay-VK von $< 2,0 \%$).

Das Plasma-ACTH wurde mittels Immunlumineszenz-Assays bestimmt (ILMA; Lumitest, Brahms Diagnostica, Berlin, Germany; ACTH Inter-Assay-VK $< 5,1 \%$, Intra-Assay-VK $< 3,2 \%$).

Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin wurden durch die Hochdruck-Flüssigchromatografie analysiert (High Pressure Liquid Chromatography (HPLC-Technik), Adrenalin Inter-Assay-VK $< 5,6 \%$, Intra-Assay-VK $< 2,9 \%$; Noradrenalin Inter-Assay-VK $< 6,1 \%$, Intra-Assay-VK $< 2,6 \%$).

2.7. Statistische Analyse

Alle Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben. Die statistische Auswertung basiert auf einer Varianzanalyse (ANOVA), die mit mehreren Faktoren durchgeführt wurde.

Einbezogen wurde hier der Faktor „*Hypo*“, um die Effekte der Hypoglykämie gegenüber der Euglykämie darzustellen. Der Messwiederholungsfaktor „*Zeit*“ zeigt die Unterschiede der Untersuchungsergebnisse morgens gegenüber abends. Die Differenzen zwischen Probanden mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) und gesunden Kontrollpersonen werden durch den „*Gruppen*“ Faktor repräsentiert.

Zusätzlich wurden Paar-Vergleiche mit dem Student's T-Test für kontinuierliche und mit dem Mc-Nemar-Test für kategorisierte Variablen durchgeführt. Der Pearson-Test wurde zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Stimmung, dem nächtlichen Kortisolverlauf, dem HbA1c-Wert und dem Gedächtnisvermögen durchgeführt. P-Werte wurden ab einem Wert unter 0,05 als statistisch signifikant gewertet. Die Gruppengröße von $n = 16$ pro Gruppe basiert auf einer Analyse, welche bei einer Effektstärke von 1,07 (abgeleitet aus vorherigen Studien bezüglich der Wirkung von Schlaf auf die Gedächtniskonsolidierung von Wortpaaren (Philhal und Born, 1997; Philhal et al., 1999; Gais und Born, 2004 a)) und einem alpha von 5% eine statistische Power von 90 % ergab.

III. Ergebnisse

3.1. Blutglukoseverlauf und endokrine Veränderungen

Die Insulininfusion in der Hypoglykämienacht senkte den Blutzuckerspiegel linear bis zu einem Wert von $2,22 \pm 0,01$ mmol/l bei T1DM-Probanden bzw. $2,24 \pm 0,02$ mmol/l bei der gesunden Kontrollgruppe ($P = 0,98$). Wie in **Abbildung 7** erkenntlich, zeigt der zeitliche Verlauf der Blutglukosewerte beider Gruppen eine starke Ähnlichkeit.

Die Analyse der gegenregulatorischen Hormone bewies wie erwartet ein starkes Ansteigen der Plasmakonzentrationen von Noradrenalin und Kortisol. Bei dem T1DM-Kollektiv stellte sich dieser Anstieg insgesamt signifikant weniger ausgeprägt dar, als bei den Gesunden.

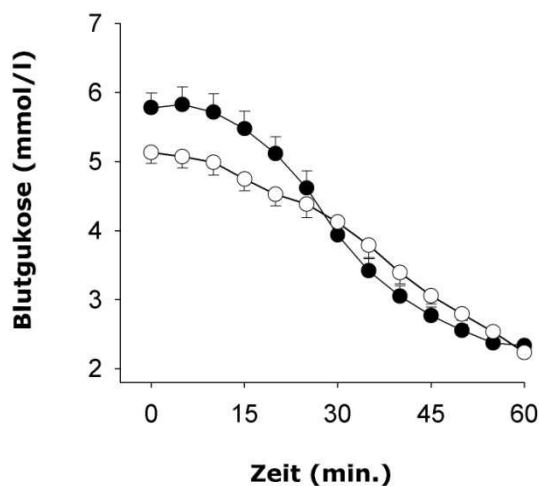


Abbildung 7: Blutglukoseverlauf in der Hypoglykämienacht bei gesunden Probanden (dunkle Punkte) und T1DM Patienten (weiße Punkte). Daten werden als Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben.

3.2. Neurokognitive Tests

3.2.1. Befindlichkeit

Die Auswertung der Angaben in der Symptom-Rating-Skala ergab eine signifikante Zunahme des Gefühls der inneren Unruhe ($2,00 \pm 0,49$ vs. $0,94 \pm 0,49$; $P = 0,015$) und der Müdigkeit ($4,69 \pm 0,62$ vs. $3,81 \pm 0,57$; $P = 0,007$) am Morgen nach der Hypoglykämie im Vergleich zum Morgen nach der Kontrollnacht.

Des Weiteren gaben die Probanden nach der Hypoglykämienacht ein verstärktes Empfinden von Kälte ($1,13 \pm 0,45$ vs. $0,38 \pm 0,26$; $P = 0,038$) und vermehrtes Schwitzen ($3,00 \pm 0,74$ vs. $0,88 \pm 0,27$; $P = 0,021$) an. Diese signifikanten Veränderungen galten jeweils unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer Gruppe ($P > 0,33$ bei allen Vergleichen).

Die Ergebnisse der Eigenschaftswörterliste (EWL) zeigten korrespondierend zu denen der Symptom-Rating-Skala nach der Hypoglykämienacht stärkere Müdigkeit ($0,35 \pm 0,48$ vs. $0,26 \pm 0,04$; $P = 0,018$) und depressivere Stimmung ($0,06 \pm 0,03$ vs. $0,04 \pm 0,03$; $P = 0,036$) als nach der Kontrollnacht (s.h. auch **Tab. 2** im Anhang). Auch hier fanden sich

diese Beobachtungen bei Diabetes Patienten und Gesunden gleichermaßen ($P > 0.33$ bei allen Vergleichen).

3.2.2. Deklaratives Gedächtnis und neurokognitive Funktion

Die Ergebnisse zum Wortpaartest zeigen, wie in **Tabelle 3** dargestellt, klare Unterschiede nach der Hypoglykämienacht und der Kontrollnacht. Bei dem Lernen und der sofortigen Abfrage am Abend vor dem Schlafengehen waren die Leistungen bei beiden Versuchsbedingungen sowie bei Probanden mit Diabetes und Gesunden vergleichbar ($P > 0.16$ für alle Vergleiche).

	T1DM Probanden		Gesunde Personen		P-value
	Kontrollnacht	Hyponacht	Kontrollnacht	Hyponacht	
Vor dem Schlafen	28.8 ± 1.1	29.3 ± 0.9	30.4 ± 1.0	31.1 ± 1.0	*,#
Nach dem Schlafen	30.6 ± 1.0	30.2 ± 1.3	32.4 ± 1.1	31.1 ± 1.3	
Delta	+1.9 ± 1.0	+0.9 ± 0.9	+2.1 ± 0.5	+0.1 ± 0.6	

Tabelle 3: Anzahl der gelernten Wortpaare beim Paar-Assoziierten-Lernen

Delta gibt den Unterschied der Leistung der Wortpaarwiedergabe beim Testen nach der jeweiligen Nacht und vor dem Schlafen an. Daten werden als Mittelwerte ± Standardfehler angegeben. P-Werte wurden ermittelt mit der ANOVA unter Berücksichtigung des Faktors „Gruppe“ (T1DM Probanden vs. gesunde Personen) und jeweils der Faktoren „Hypo“ (Hypoglykämienacht vs. Kontrollnacht) und „Zeit“ (Abfrage vor vs. nach dem Schlafen).

* = $P < 0,05$ für den Faktor „Zeit“

= $P < 0,05$ für „Hypo x Zeit“

Dagegen ergaben sich signifikante Unterschiede bei der Abfrage der Wortpaare am nächsten Morgen bei der Hypoglykämienacht verglichen mit der Kontrollnacht (**Abbildung 8**). Bei der Wortpaarwiedergabe nach der Nacht unter euglykämischen Bedingungen konnten die Studienteilnehmer $2,0 \pm 0,6$ Wortpaare mehr richtig nennen als am Abend zuvor ($31,5 \pm 0,8$ vs. $29,6 \pm 0,7$; $P = 0,002$).

In Vergleich dazu war dieser Effekt am Morgen nach der Nacht unter hypoglykämischen Bedingungen mit nur $0,5 \pm 0,6$ Wortpaaren mehr deutlich geringer ($P = 0,41$). Im Durchschnitt erinnerten die Probanden nach der Hypoglykämienacht $1,5 \pm 0,54$ Wörter weniger als nach der Kontrollnacht ($P < 0,01$ für 'hypo x time').

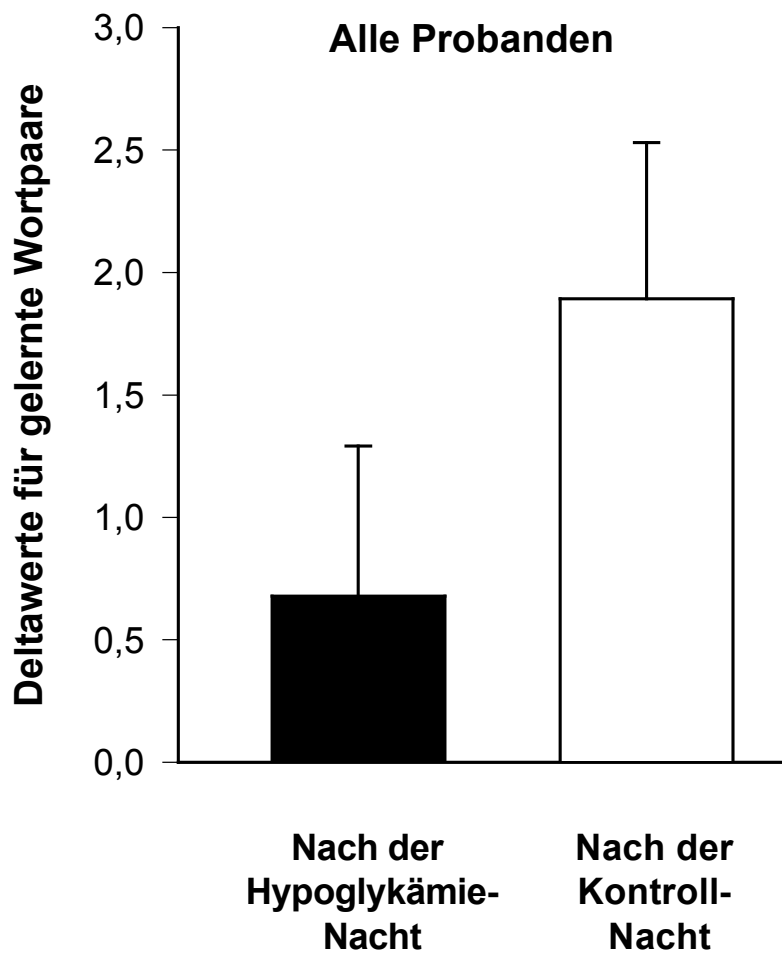


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Ergebnisse des Paar-assozierten-Lernens nach der Hypoglykämienacht und der Kontrollnacht

Dieser negative Einfluss der Hypoglykämie auf die Gedächtnisbildung manifestierte sich sowohl bei den Probanden mit Diabetes als auch bei den Gesunden ($P = 0,82$ für `Zeit x Gruppe`, und $P = 0,37$ für `Hypoglykämie x Zeit x Gruppe`). Innerhalb der T1DM Gruppe machte es keinen Unterschied, ob mittels intensiver konventioneller Insulintherapie (ICT) oder Insulinpumpentherapie mit kontinuierlicher subkutaner Insulininjektion (CSII) behandelt wurde ($P = 0.14$). Auch konnte kein Zusammenhang zwischen der gestörten Gedächtniskonsolidierung und dem HbA1c-Wert ($r = -0.025$, $P = 0.93$) oder der Diabetesdauer ($r = -0.335$, $P = 0.21$) festgestellt werden.

Die Auswertungen der übrigen kognitiven Tests ergaben keinen signifikanten Einfluss der Hypoglykämie auf die Ergebnisse. Insbesondere die Leistungen in allen Subtests des Stroop-Tests, der Amplitude und Latenzzeit von P3 und N1 und die Reaktionszeit im AEP-Test, waren nach der Hypoglykämienacht und der Kontrollnacht vergleichbar (genaue Daten dazu sind in der **Tabelle 4** zusammengefasst).

	T1DM Probanden		Gesunde Personen	
	Kontrollnacht	Hyponacht	Kontrollnacht	Hyponacht
Wort-Subtest				
Vor dem Schlafen (s)	45 ± 3	45 ± 2	43 ± 4	44 ± 5
Nach dem Schlafen (s)	45 ± 2	46 ± 2	43 ± 3	44 ± 4
Farb-Subtest				
Vor dem Schlafen (s)	59 ± 3	55 ± 2	60 ± 4	59 ± 4
Nach dem Schlafen (s)	57 ± 2	58 ± 3	55 ± 4	56 ± 4
Interferenz-Subtest				
Vor dem Schlafen (s)	92 ± 5	81 ± 5	80 ± 4	87 ± 8
Nach dem Schlafen (s)	91 ± 5	79 ± 4	79 ± 5	82 ± 6
AEPs				
P3 A (µV)	13.0 ± 3.2	15.0 ± 2.7	14.0 ± 2.3	12.1 ± 2.2
P3 L (ms)	350.7 ± 9.9	332.1 ± 8.1	349.7 ± 10.5	347.1 ± 7.9
N1 A (µV)	-4.9 ± 0.7	-7.3 ± 2.6	-5.35 ± 0.7	-4.96 ± 1.4
N1 L (ms)	117.1 ± 3.5	113.2 ± 3.4	104.1 ± 2.3	113.8 ± 4.7
RT (ms)	417 ± 31	416 ± 37	423 ± 31	395 ± 29

Tabelle 4: Ergebnisse der Aufmerksamkeit- und Konzentrationstests

Daten werden als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die ANOVA beinhaltete für den Stoop-Test den Faktor „Gruppe“ (T1DM Probanden vs. gesunde Personen) und berücksichtigte jeweils die Faktoren „Hypo“ (Hypoglykämienacht vs. Kontrollnacht) und „Zeit“ (Abfragung vor vs. nach dem Schlafen).

Die Daten für N1 und P2 Amplitude und Latenz wurden auf Cz abgeleitet, für P3 Amplitude und Latenz auf Pz.

A= Amplitude; L = Latenz; RT = Reaktionszeit

3.3. Einfluss der Hypoglykämie auf den Schlaf

Alle Schlafdaten mit den Schlafparametern in der ersten und zweiten Nachthälfte unter hypoglykämischen und euglykämischen Bedingungen sind in **Tabelle 5** im Anhang zusammengefasst. In der ersten Nachthälfte bewirkte die Hypoglykämie eine signifikante Zunahme der Wachphasen ($P = 0,004$). Dieser Effekt der Hypoglykämie auf den Schlaf stellte sich ausgeprägter bei der Kontrollgruppe als bei den T1DM-Probanden dar, in der dazugehörigen „Hypo x Gruppe“ ergab sich hierfür jedoch keine Signifikanz ($P = 0,062$). Alle anderen Schlafparameter der ersten Nachthälfte blieben durch die Hypoglykämie unbeeinträchtigt.

Unabhängig von der Hypoglykämie konnten wir noch Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der ersten Nachthälfte herausarbeiten: die T1DM Probanden hatten insgesamt einen höheren Anteil der S2-Schlafphasen ($P = 0,031$) und die Gesunden wiesen einen größeren Bewegungsanteil auf ($P = 0,004$). Der Schlaf während der zweiten Nachthälfte zeigte sich hingegen bei beiden Gruppen von der Hypoglykämie vollkommen unbeeinflusst.

IV. Diskussion

Während die negativen Auswirkungen der Hypoglykämie auf die kognitive Funktion im Wachzustand gut erforscht sind (Warren und Frier, 2005), gibt es zu den nächtlichen Hypoglykämien und deren Einfluss auf die kognitive Funktion und die Stimmungslage wenig Daten. Aus verschiedenen anderen Studien ist jedoch die fördernde Wirkung des Schlafes auf die Konsolidierung der Gedächtnisinhalte bekannt (Maquet, 2001; Born und Gais, 2003; Stickgold, 2005). Besonders der durch SWS (slow wave sleep) charakterisierte frühe Nachtschlaf verbessert die Konsolidierung der Inhalte des deklarativen Gedächtnisses (Philhal und Born, 1999 b; Eichenbaum, 2004; Squire, 1992 b). Unsere Studienergebnisse zeigen, dass eine kurz andauernde Hypoglykämie während der frühen Nachtruhe die Schlaf-assoziierte Gedächtnisbildung signifikant verschlechtert.

Durch die Hypoglykämie unbeeinträchtigt zeigten sich hingegen die Aufmerksamkeit, Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit, getestet durch den Stroop-Test und den AEP-Test. Es wird daher angenommen, dass die Hypoglykämie selektiv die Schlaf-assoziierte Gedächtnisbildung stört.

Da wir während der Kontrollnacht keine Tests unter Hyperinsulinämie-Euglykämie durchgeführt haben, können wir einen möglichen Einfluss der Hyperinsulinämie auf die Gedächtnisverschlechterung nicht ausschließen. Da aber in vorherigen Studien ein eindeutig positiver Effekt von Insulin auf die Gedächtnisleistung nachgewiesen wurde, erscheint es recht unwahrscheinlich, dass die Gedächtnis-beeinträchtigten Effekte der Hypoglykämienacht durch die Hyperinsulinämie verursacht wurden (Benedict et al., 2004; Benedict et al., 2007).

Wie in früheren Studien bestätigte sich der ausbleibende Effekt der Hypoglykämie auf die Aufmerksamkeit und Vigilanz am folgenden Morgen (Bendtsen et al., 1992 a; King et al., 1998 b). So blieben die Leistungen in dem hierfür durchgeführten Stroop-Test von der Hypoglykämie unbeeinflusst.

Auch zeigte sich bei keinem anderen Test, insbesondere Aufmerksamkeits- und Wachsamkeitstests, zum Abfragezeitpunkt eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen durch die Hypoglykämie. Besonders die P3 Komponente im AEP-Test ist eine sehr sensitive Methode, um die Ermüdung und auch die Wiederherstellung der Funktionen nachzuweisen (Morris et al., 1992; Kaseda et al., 1998; Koshino et al., 1993; van Hooff, 2005). In unserer Studie waren die P3 Amplituden nach der Hypoglykämie mit denen der Kontrollnacht vergleichbar.

In Zusammenschau der bisherigen Ergebnisse mit unseren Daten kann ein Effekt der kurzen nächtlichen Hypoglykämie auf die Konzentrationsfähigkeit am nächsten Morgen nahezu ausgeschlossen werden. Hierfür bieten sich zwei differente Erklärungsmöglichkeiten. Entweder sind die für diese Funktion hauptsächlich verantwortlichen frontokortikalen Strukturen resistent gegen kurze, milde Hypoglykämien oder sie regenerieren sich danach schnell wieder.

Im Gegensatz zu der Aufmerksamkeitsfähigkeit zeigten sich deutliche Effekte auf die Gedächtnisverarbeitung. Hierfür ist wichtig zu beachten, dass der dafür durchgeführte Wortpaartest am Abend vor dem Schlafengehen gelernt wurde.

Im Wesentlichen unterscheidet man drei Teile der Gedächtnisbildung: Akquisition, Konsolidierung und Abruf von Inhalten. Da die Hypoglykämie erst nach der Akquisition der Wortpaare stattfand, kann man den Einfluss der Hypoglykämie auf diese ausschließen. Obwohl die Abfrage der Wortpaare relativ lange nach der Hypoglykämie (7-8 h) erfolgte, ist die Wirkung der Hypoglykämie auf diese jedoch nicht von der auf die Konsolidierung zu diskriminieren. Nicht unerwähnt bleiben sollte zudem der mögliche negative Einfluss der verstärkten Müdigkeit nach der Hypoglykämie auf den Abruferfolg. Die Probanden fühlten sich nach der Hypoglykämienacht vermehrt müde, deprimiert und ruhelos.

Damit unterstützen unsere Daten die Ergebnisse vorheriger Studien, die ebenfalls eine deutliche Beeinträchtigung des Wohlbefindens und einen Anstieg von Müdigkeit nach Insulin-induzierten nächtlichen Hypoglykämien bei T1DM Patienten beschreiben (King et al., 1998 b; Strachan et al., 2000; McAulay et al., 2001). Darüber hinaus weißt unsere Studie nach, dass bei der gesunden Kontrollgruppe gleiche Veränderungen hervorgerufen werden. Daher lässt sich das schlechtere Abschneiden im Wortpaartest am Morgen nach der Hypoglykämie am besten durch den negativen Einfluss des erniedrigten Blutzuckerwertes auf die Gedächtniskonsolidierung während des Schlafens erklären.

Wesentlich an der deklarativen Gedächtniskonsolidierung beteiligt ist der Hippocampus (Eichenbaum, 2004; Squire et al., 1992 a). Peigneux et al. konnten kürzlich in einer Studie mit gesunden Probanden nachweisen, dass die für die Schlaf-assoziierte Gedächtniskonsolidation zuständige Region des Hippocampus während des SWS (Slow Wave Sleep) die vor kurzem erworbenen Informationen bearbeitet (Peigneux et al., 2004). Zudem ist der Hippocampus eine der für den schädlichen Einfluss der Hypoglykämie empfindlichsten Hirnregionen (Suh et al., 2005; Yamada et al., 2004). Es darf angenommen werden, dass eine Hypoglykämie in der ersten Nachthälfte, d.h. während des in dieser Schlafphase dominierenden SWS, speziell die fortlaufenden Neubearbeitungen

und Wiederaufbereitungen von Informationen stört und somit eine regelrechte Verarbeitung und Konsolidierung verhindert (Philhal et al., 1996; Gais und Born, 2004 b). Da wir unsere Versuche nicht unter gleichen Bedingungen im Wachzustand getestet haben, bleibt die Hypothese der Störung der speziell schlafabhängigen Konsolidierung jedoch weiter zu prüfen.

Es ist bekannt, dass die durch die Hypoglykämie hervorgerufene vermehrte Freisetzung der gegenregulatorischen Hormone, insbesondere von Kortisol, eine Blockierung der Schlaf-assoziierten Gedächtniskonsolidation bewirkt (Philhal et al., 1999; Philhal und Born, 1999 a). Jedoch zeigte sich in unseren Studienergebnissen keine Korrelation der reduzierten Wortpaarwiedergabe nach der Hypoglykämienacht mit der gemessenen Kortisolausschüttung. Daher scheint der negative Effekt der Hypoglykämie auf die Gedächtnisformation nicht in erster Linie auf der gegenregulatorischen Kortisolausschüttung zu beruhen.

Im Vergleich zum Wachzustand setzt im Schlaf die neuroendokrine Gegenregulation bei Gesunden erst bei niedrigeren Plasmaglukosewerten ein und geht mit flacheren Schlafstadien einher (Gais et al., 2003). Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass hypoglykämische Episoden während des Schlafens die hormonelle Gegenregulation und die Symptomatik nachfolgender Hypoglykämien reduzieren (Venemann et al., 1993; Fanelli et al., 1998). Vorausgehende Studien zeigen bei Patienten mit Diabetes deutlich weniger Schlafstörungen während einer Hypoglykämie als bei gesunden Personen (Banarer und Cryer, 2003). Wir untersuchten T1DM Patienten und gesunde Kontrollpersonen und vermuteten daher, der nachteilige Einfluss der Hypoglykämie auf die Gedächtniskonsolidierung während des Schlafens könnte bei den T1DM Probanden weniger stark ausgeprägt sein. Im Gegensatz zu unserer anfänglichen Hypothese, dass die Patienten mit Diabetes mellitus eine reduzierte Anfälligkeit für Hypoglykämie bedingte Störungen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung aufweisen, zeigten sich in unserer Studie T1DM Probanden und Gesunde gleichermaßen hierdurch beeinträchtigt. Diese bei Typ 1 Diabetes Patienten also noch erhaltene Sensitivität der Schlaf-bedingten Gedächtnisformation auf Hypoglykämien steht im Gegensatz zu der bei diesen Patienten bekannten reduzierten Empfindlichkeit auf nächtliche Hypoglykämien in Bezug auf den Schlaf und die hormonelle Gegenregulation (Banarer und Cryer, 2003; Schultes et al., 2007).

Eine leichte neurokognitive Dysfunktion bei adulten Typ 1 Diabetes Patienten wird in der Literatur oft als Folge einer chronische Hyperglykämie und mikrovaskulärer Schäden

beschrieben (Brands et al., 2005). Unsere Studienergebnisse deuten daraufhin, dass auch rezidivierende nächtliche Hypoglykämien hierzu beitragen könnten. Die Studiengröße mit 16 T1DM Probanden lässt jedoch keine weiterführenden Aussagen, über zum Beispiel den möglichen Einfluss der Blutzuckereinstellung oder der Krankheitsdauer auf die Ausprägung der hypoglykämiebedingten Störung der nächtlichen Gedächtniskonsolidierung, zu.

Es ist anzumerken, dass aus ethischen Gründen in unserer Studie die Hypoglykämie nur von kurzer Dauer war und der Blutglukosespiegel nicht unter 40 mg/dl (2.2 mmol/l) gesenkt wurde. Die beschriebenen Auswirkungen könnten daher tatsächlich noch deutlich ausgeprägter sein, da Hypoglykämien in der Praxis meist länger andauern (Premming et al., 1985; Bendtson et al., 1991; Bendtson et al., 1992 b; Amin et al., 2003).

In zwei Studien zu nächtlichen Hypoglykämien konnte eine Beeinträchtigung der Stimmung am nächsten Morgen festgestellt werden, aber keine Auswirkungen auf die kognitive Funktion (Bendtson et al., 1992 a; King et al., 1998 b). Dies könnte daran liegen, dass die kognitiven Tests in diesen Studien nur die Reizverarbeitung testeten, deren Funktionen sich am nächsten Morgen schon erholt haben könnten. Es wurde aber nicht die Auswirkung der Hypoglykämie auf die Gedächtnisverarbeitung während des Schlafens untersucht. Da dieses die erste Studie ist, die das untersucht, kann über die mögliche weitere Verschlechterung bei längerer Hypoglykämiedauer nur spekuliert werden. Ebenso erlauben unsere Ergebnisse keine Aussagen zu den Langzeitfolgen der nächtlichen Hypoglykämie auf die Gedächtnisformation. Zu dieser Frage zeigen viele Studien sehr unterschiedliche und zum Teil auch widersprüchliche Ergebnisse, auch das Alter der Patienten scheint einen wichtigen Einfluss auszuüben (Duvanel et al., 1999; Warren und Frier, 2005; Langan et al., 1991).

Verschiedene Studien zeigten bei Kindern im Alter von 5-18 Jahren nach einer Hypoglykämie eine Beeinflussung der motorischen Fähigkeiten, des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit (Kaufman et al., 1999; Rovet und Alvarez, 1997; Rovet und Ehrlich 1999), während andere Studien keine Auswirkungen auf die Aufmerksamkeit und den Gesamt-IQ feststellen konnten (Wysocki et al., 2003). Bei Kindern könnte es demnach durch die nächtliche Hypoglykämie sowohl einen direkten als auch einen Langzeiteffekt auf das deklarative Gedächtnis geben.

Es gibt Studienergebnisse die belegen, dass durch Schlafen bis zu 3 Stunden nach der Akquisition von Gedächtnisinhalten die Gedächtnisbildung deutlich verbessert wird und diese Effekte noch einige Jahre später nachweisbar sind (Wagner et al., 2006). Daher

könnte der in unserer Studie gezeigte negative Einfluss der Hypoglykämie auf die schlafbedingte Gedächtniskonsolidierung in Abhängigkeit von der Frequenz und Dauer der Hypoglykämien auch Auswirkungen auf das Langzeitgedächtnis bei diesen Patienten haben.

Unabhängig von den genau zugrundeliegenden Mechanismen, ist der negative Einfluss schon einer nur sehr kurzen nächtlichen Hypoglykämie auf die Gedächtniskonsolidierung offensichtlich von äußerster klinischer Relevanz für die Patienten mit T1DM. Daher weisen die Studienergebnisse daraufhin, dass insbesondere T1DM Patienten, durch oft mehrfache und stärkere nächtliche Hypoglykämien, in der täglichen Leistungsfähigkeit stark beeinträchtigt sein können. Die Daten unterstreichen somit die hohe Relevanz der Vermeidung dieser nächtlichen Hypoglykämien bei T1DM Patienten.

V. Zusammenfassung

Das Vorkommen von nächtlichen Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes (T1DM) ist ein besonderes Problem. Es wurde berichtet, dass Hypoglykämien in bis zu 56 % der Nächte von T1DM Patienten vorkommen, wobei die Episoden 1-12 h andauern können und häufig asymptomatisch sind. Bisher gibt es kaum Untersuchungen des Einflusses von nächtlichen Hypoglykämien auf die kognitive Funktion und die Gemütslage am Folgetag.

Schlaf fördert die Gedächtnisbildung, insbesondere dessen Konsolidierungsprozess. So ist das Abfrageergebnis von gelernten Daten besser, wenn die Probanden nach dem Lernen schlafen statt wach zu bleiben. Im Schlaf wird das Gelernte neu bearbeitet, konsolidiert, mit bestehenden Inhalten des Langzeitgedächtnisses vermischt und zu diesen hinzugefügt. Insbesondere der frühe Tiefschlaf ist in Abhängigkeit mit der Hippocampusfunktion für die Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses wichtig. Der Einfluss der Hypoglykämie auf die weitergehende Gedächtnisverarbeitung wurde bisher in keiner anderen Studie untersucht.

Um dieses zu prüfen, haben wir in unserer Studie bei 16 T1DM Patienten sowie 16 gesunden Kontrollpersonen eine kurze Hypoglykämie während des frühen Nachtschlafes induziert. Am nächsten Morgen wurden die am Vorabend gelernten Wortpaare abgefragt. Um sicher zu sein, dass die Ergebnisse die Schlaf-assoziierte Gedächtnisverarbeitung darstellen und nicht eine mögliche gesamte Beeinträchtigung der kognitiven Funktion durch die Hypoglykämie bis zum nächsten Morgen, wurden weitere kognitive Tests durchgeführt. Hierzu gehörten der Stoop-Test sowie die Aufzeichnung akustisch evozierter Potenziale (AEP) während eines Aufmerksamkeitstests. Den Einfluss der nächtlichen Hypoglykämie auf die Befindlichkeit erfassten wir durch den Symptomfragebogen und die Eigenschaftswörterliste.

Die erhobenen Daten zeigten, dass Gesunde und T1DM Patienten nach der Hypoglykämienacht im Vergleich zur Kontrollnacht signifikant weniger Wortpaare erinnerten. Im Gegensatz dazu wurden die Ergebnisse der Tests zur Aufmerksamkeit und Konzentration bei beiden Gruppen von der kurzen nächtlichen Hypoglykämie nicht beeinträchtigt. Nach der Hypoglykämienacht fühlten sich die Probanden beider Gruppen müder und gaben mehr innere Unruhe und depressive Verstimmung an.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie eine deutliche Beeinträchtigung der Schlaf-assoziierten Gedächtniskonsolidierung durch eine kurze

nächtliche Hypoglykämie. Bedenkt man, dass T1DM Patienten im Alltag häufig noch ausgeprägtere und länger andauernde nächtliche Hypoglykämien erleiden, so scheinen unsere Ergebnisse von erheblicher klinischer Relevanz.

VI. Literaturverzeichnis

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A: Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372:669-672, 1994

Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, Anderson A, Lee GP, Damasio AR: Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 37:1111-1117, 1999

Ahrén B: DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21(4):517-33, 2007

Alberti K, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *The Lancet* 366(9491):1059-1962, 2005

Alford FP, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B, Johns MW, Masterton JP, Patel YC, Rennie GC: Temporal patterns of integrated plasma hormone levels during sleep and wakefulness. I. Thyroid-stimulating hormone, growth hormone and cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 37:841-847, 1973

Allen C, LeCaire T, Palta M, Daniels K, Meredith M, D'Alessio DJ: Risk factors for frequent and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:1878-1881, 2001

Allen KV, Frier BM: Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract* 9:530-543, 2003

American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 26: 917-32, 2003

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29: 43-48, 2006

Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, Chusney G, Cunnah DT, Prior PF, Gale EA: Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes Care* 14:109-118, 1991

Amiel SA: R.D. Lawrence lecture 1994. Limits of normality: The mechanisms of hypoglycaemia unawareness. *Diabet Med* 11:918-924, 1994

Amiel, SA: Hypoglycaemia unawareness: a reversible problem? *Diabet Med* 18(1):11-14, 2001

Amiel SA: Hypoglycaemia in the elderly: presentation, counterregulation, cognitive function and prevention. *Diabetes Nutr Metab* 15:451-454, 2002

Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB: Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 26:662–667, 2003

Anderson JR: ACT: A simple theorie of complex cognition. *American Psychologist* 51:355-365, 1999

Assal JPh, Mühlhauser I, Pernet A, Gfeller R, Jörgens V, Berger M: Patient education as the basic for diabetes care and clinical practise and research. *Diabetologie* 28:602-613, 1985

Bachmann W, Löbe A, Lacher F: Medikamentös bedingte Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes. *Diabet Stoffw* 4:83-88, 1995

Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyorala K, Forhan A, Eschwege E: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 21:360-367, 1998

Banarer S, Cryer PE: Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 52:1195-1203, 2003

Banarer S, Cryer PE: Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 88:1107-1116, 2004

Barthlen GM: Sleep disorders: Obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, and insomnia in geriatric patients. *Geriatrics* 57:34-39, 2002

Bendtson I, Kverneland A, Pramming S, Binder C: Incidence of nocturnal hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. *Acta Med Scand* 223:543-548, 1988

Bendtson I, Gade J, Rosenfalck AM, Thomsen CE, Wildschiodtz G, Binder C: Nocturnal electroencephalogram registrations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with hypoglycaemia. *Diabetologia* 34:750-756, 1991

Bendtson I, Gade J, Theilgaard A, Binder C: Cognitive function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after nocturnal hypoglycaemia. *Diabetologia* 35:898-903, 1992 a

Bendtson I, Gade J, Thomsen CE, Rosenfalck A, Wildschiodtz G: Sleep disturbances in IDDM patients with nocturnal hypoglycemia. *Sleep* 15:74-81, 1992 b

Bendtson I: Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 42:269-284, 1995

Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W: Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* 29:1326-1334, 2004

Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, Schultes B, Ratter F, Fehm HL, Born J, Kern W: Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology* 32:239-243, 2007

Berger M: Epidemiologie des Diabetes mellitus. In: Berger M. (Hrsg.). *Diabetes mellitus*. München, Wien, Baltimore. Urban und Schwarzenberg 15-22, 1995 a

Berger M: Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. In: Berger M. (Hrsg.). *Diabetes mellitus*. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg 12-14, 1995 b

Berger W: 88 schwere Hypoglykämiezwischenfälle unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Schweiz med Wschr 101:1013-1019, 1971

Bierwolf C, Stuve K, Marshall L, Born J, Fehm HL: Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. J Neuroendocrinol 9:479-484, 1997

Binder C, Bendtson J: Hypoglykemia. Baillieres clin Endocrinol Met 6:23-37, 1992

Bjorgaas M, Sand T, Vik T, Jorde R: Quantitative EEG during controlled insulin-induced hypoglycemia in diabetic and non-diabetic children. Diabet Med 15:30-37, 1998

Bolli G, De Feo P, Companucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. Diabetes 32:134-141, 1983

Borg WP, Sherwin RS, During MJ, Borg MA, Shulman GI: Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. Diabetes 44:180-184, 1995

Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, Tamborlane WV, Shulman GI: Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. J Clin Invest 99:361-365, 1997

Born J, Muth S, Fehm HL: The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone and cortisol. Psychoneuroendocrinology 13:233-243, 1988

Born J, Fehm HL: Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. Exp Clin Endocrinol Diabetes 106:153-163, 1998

Born J, Gais S: Roles of early and late nocturnal sleep for the consolidation of human memories. In *Sleep and Brain Plasticity*. Maquet P, Smith C, Stickgold R, Eds. Oxford, U.K., Oxford University Press 65-86, 2003

Bottermann P: Diabetes mellitus. In Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg). *Innere Medizin*. 3. Auflage. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg 861-884, 1994

Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, Ciofetta M, Del Sindaco R, Scionti L, Brunetti P, Bolli GB: Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM. Evidence for a nonselective defect. *Diabetes* 46:814-823, 1997

Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE: Plasma glucose concentration at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 318:1487-1492, 1988

Brands AM, Biessels GJ, De Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP: The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 28:726-35, 2005

Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr., Gale EA, Koivisto VA: Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 21:172-1731, 1998

Cabeza R, Nyberg L: Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRT studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 12:1-47, 2000

Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK: Age and family relationship accentuate the risk of insulin-independent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *Clin Endocrinol Metab* 80:3739-3743, 1995

Carscadon M, Roth T: Sleep restriction. In: Monk T (ed.). *Sleep, sleepiness and performance*. New York: Wiley and Sons Ltd.155-167, 1991

Cersosimo E, Garlick P, Ferneti J: Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 48:261-266, 1999

Chan O, Inouye K, Akirav EM, Park E, Riddell MC, Matthews SG, Vranic M: Hyperglycemia does not increase basal hypothalamo-pituitary-adrenal activity in diabetes but it does impair the HPA response to insulin-induced hypoglycemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289(1):R235-46, 2005

Christian W: *Klinische Elektroencephalographie. Lehrbuch und Atlas. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Stuttgart und New York, Thieme 15-43, 1982

Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W: Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 18:517-522, 1995

Clarke DD, Sokoloff L: Circulation and Energy Metabolism of the brain. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Usher MD: *Basic Neurochemistry*, 6 ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 637-670, 1998

Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hillsdale NJ, Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1988

Cordell HJ, Todd JA: Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 11 12:499-504, 1995

Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian DM, Clarke W: Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 17:1-5, 1994

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

Crick F, Mitchison G: The function of dream sleep. *Nature* 304:111-114, 1983

Cryer PE: Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes* 41:255-260, 1992

Cryer PE: Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 264:149-155, 1993

Cryer PE, Fischer JN, Shamoon H: Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 17:734-755, 1994

Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:1115-1121, 2001

Cryer PE: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 45:937-948, 2002

Cryer PE, Davis SN, Shamoon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-1912, 2003

Cryer PE: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350:2272-2279, 2004

Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defence against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 91:819-828, 1993

Dagogo-Jack SE, Rattarasarn C, Cryer PE: Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 43:1426-1434, 1994

Dahlquist G, Blom L, Lonneberg G: The Swedish Childhood Diabetes Study - a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 34:757-762, 1991

Davis MR, Mellmann M, Shamoon H: Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 41:1335-1340, 1992

Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F: Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 46:1328-1335, 1997

Davis SN, Mann S, Galassetti P, Neill RA, Tate D, Ertl AC, Costa F: Effects of differing durations of antecedent hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 49:1897-1903, 2000

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) Research Group: Epidemiology of Severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *The American Journal of Medicine* 90:450-459, 1991

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) Research Group: Adverse Events and their Association With Treatment Regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 18(11):1415-1427, 1995

De Fronzo RA, Hendler R, Christensen N: Stimulation of counterregulatory hormonal responses in diabetic man by a fall in glucose concentration. *Diabetes* 29:125-131, 1980

De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, Elte JWF: Insulin detemir used in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 7:73-82, 2005

De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ: Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 285:2109-2113, 2001

Dement WC, Kleitman N: Cyclic variations in EEG during sleep and their relations to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 9:673-690, 1957

Desrocher M, Rovet J: Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 10:36-52, 2004

Dijk DJ, Lockley SW: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* 92:852-862, 2002

Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhäusl W: Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Scherbaum WA, Landgraf R (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diab Stoffw*, 2:49-66, 2003

Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM: Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J pediatr* 134:492-498, 1999

Eichenbaum H: Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* 44:109-120, 2004

Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, Amiel SA: Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care* 23:893-897, 2000

Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM: Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42:1683-1689, 1993

Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, Ciofetta M, Lepore M, Annibale B, Torlone E, Periello G, De Feo P, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB: Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 37:1265-1276, 1994

Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Bolli GB: Shift of glycaemic thresholds for cognitive function in hypoglycaemia unawareness in humans. *Diabetologia* 41:720-723, 1998

Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J: Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 99:11987-11991, 2002

Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 138:952-959, 2003

Fruehwald-Schultes B, Kern W, Deininger E, Wellhoener P, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A: Protective effect of insulin against hypoglycemia-associated counterregulatory failure. *J Clin Endocrinol Metab* 84(5):1551-1557, 1999

Fruehwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HL: Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care* 23:1059-1066, 2000

Gade J, Rosenfalck A, Bendtson I: Detection of EEG patterns related to nocturnal hypoglycemia. *Methods Inf Med* 33:153-156, 1994

Gais S, Born J, Peters A, Schultes B, Heindl B, Fehm HL, Wener K: Hypoglycemia counterregulation during sleep. *Sleep* 26(1):55-59, 2003

Gais S, Born J: Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2140-2144, 2004 a

Gais S, Born J: Declarative memory consolidation: mechanism acting during human sleep. *Learn Mem* 11:679-685, 2004 b

Gale EA, Tattersall RB: Unrecognised nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetics. *Lancet* 1:1049-1052, 1979

Gerich JE, Mookan M, Venemann T, Korytkowski M, Mitrakou A: Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 12:356-371, 1991

Gispén WH, Biessels GJ: Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 23:542-549, 2000

Gold AE, MacLeod KM, Frier BM: Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:687-703, 1994

Gold AE, Frier BM, MacLeod KM, Deary IJ: A structural equation model for predictors of severe hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 14:309-315, 1997

Gorus FK, Goubert P, Semakula C, Vandewalle CL, De Schepper J, Scheen A, Christie MR, Pipeleers DG: IA-2-autoantibodies complement GAD 65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending in their siblings. *Diabetologia* 40(1):95-99, 1997

Gozali M, Pavia JM, Morris MJ: Involvement of neuropeptide Y in glucose sensing in the dorsal hypothalamus of streptozotocin diabetic rats - in vitro and in vivo studies of transmitter release. *Diabetologica* 54:1332-1339, 2002

Greenwood CE, Winocur G: High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging* 26(1):42-5, 2005

Gronfier C, Chapotot F, Weibel L, Jouny C, Piquard F, Brandenberger G: Pulsatile cortisol secretion and EEG delta waves are controlled by two independent but synchronized generators. *Am J Physiol* 275:94-100, 1998

Grossman SL, Lessem J: Mechanism and clinical effects of thiazolidinediones. *Exp Opin Invest Drugs* 6:1025-1040, 1997

Habib R, Nyberg L, Tulving E: Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences* 7:241-245, 2003

Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998

Hanefeld M, Fischer S, Schmeichel: Diabetes intervention study. Multiinterventional trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabet Care* 14:309-317, 1991

Hanefeld M, Koehler C, Henkel E, Fuecker K, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T: Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk factors in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes. *Diabet Med* 17:835-840, 2000

Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, Toikkanen S, Nikolakaros G, Simell O: Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 90:1901-1910, 1992

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutritional Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care* 21:518-24, 1998

Hauer H: Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 130:64-65, 2005

Hawkins RD, Kandel ER, Siegelbaum SA: Learning to modulate transmitter release: Themes and variations in synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 16:625-665, 1993

Heller SR, Macdonald IA, Herbert M, Tattersall RB: Influence of sympathetic nervous system on hypoglycaemic warning symptoms. *Lancet* 2:359-363, 1987

Heller SR: what we know about counterregulation in type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 15:372-375, 2002

Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM: Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 20:1016-1021, 2003

Hennevin E, Hars B, Maho C, Bloch V: Processing of learned information in paradoxical sleep: Relevance for memory. *Behavioural Brain Research* 69:125-135, 1995

Hepburn DA, Patric AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM: Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med* 7:711-717, 1990

Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM: Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med* 10:231-237, 1993

Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS: Intensive insulin therapy for treatment of type I-diabetes. *Diabetes Care* 13(12):1265-1283, 1990

Hirsch IB, Boyle PJ, Craft S, Cryer PE: Higher glycemic thresholds for symptoms during beta-adrenergic blockade in IDDM. *Diabetes* 40:1177-1186, 1991

Hobson JA, McCarley RW: The brain as a dream state generator: An activation-synthesis hypothesis of the dream process. *American Journal of Psychiatry* 134:1335-1348, 1977

Hoeldtke RD, Boden G: Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness, and diabetic neuropathie. *Ann Intern Med* 120:512-517, 1994

Holstein A, Plaschke A, Egberts EH: Clinical characterisation of severe hypoglycaemia - a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111:364-369, 2003

Houtzagers CM, Visser AP, Berntzen PA, van der Stap H, van Maarschalkerweerd WW, Heine RJ, van der Veen EA: Multiple daily insulin injections improve self-confidence. *Diabet Med* 6(6):512-519, 1989

Howorka K, Heger G, Schabmann A, Skrabal F, Pumprla J: Weak relationship between symptom perception and objective hypoglycaemia-induced changes of autonomic function in hypoglycaemia unawareness in diabetes. *Acta Diabetol* 35:1-8, 1998

Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK: Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 81(7):2559-2563, 1996

Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342(5):301-307, 2000

Janka HU, Michaelis D: Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 96(3):159-165, 2002

Janke W, Debus G: Die Eigenschaftswörterliste EWL. Göttingen, Germany, Hogrefe, 1978

Jasper HA: The ten-twenty system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 10:371-375, 1958

Jarret DB, Coble PA, Kupfer DJ: Reduced Cortisol Latency in Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry* 40:506-511, 1983

Jenkins JC, Dallenbach KM: Obliviscence during sleep and waking. *American Journal of Psychology* 35:605-612, 1924

Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP: Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 55(2):83-88, 1980

Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJM, Sagi D: Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265:679-681, 1994

Kaseda Y, Jiang C, Kurokawa K, Mimori Y, Nakamura S: Objective evaluation of fatigue by event-related potentials. *J Neurol Sci* 158:96-100, 1998

Kaufmann DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ: Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 89:283-292, 1992

Kaufman FR, Epport K, Engilmann R, Halvorson M: Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications* 13:31-38; 1999

Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Boehm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg.). Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001*

Kerner W, Brückel J: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA (ed.): *Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diabetologie und Stoffwechsel*, 3:131-133, 2008

King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21:1414-31, 1998 a

King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB: Well-being, cerebral function, and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 21:341-345, 1998 b

Kinsley BT, Widom B, Simonson DC: Differential regulation of counterregulatory hormone secretion and symptoms during hypoglycemia in IDDM. Effect of glycemic control. *Diabetes Care* 18:17-26, 1995

Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH: Stress- and threat-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life sci* 58:1475-1483, 1996

Klein BE, Klein R, Moss SE: Risk of hypoglycemia in users of human insulin. The Wisconsin Epidemiologic study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 20:336-339, 1997

Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR: Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 56:42-48, 2001

Kolb H: Diabetes. In: Gemsa D, Kalden JR, Resch K (Hrsg.): *Immunologie. Grundlagen, Klinik, Praxis*. Stuttgart und New York. Thieme 503-511, 1990

Kolb H: Ätiopathogenese und Genetik. In: Berger M (Hrsg.): *Diabetes mellitus*. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg 209-214, 1995

Korzon-Burakowska A, Hopkins D, Matyka K, Lomas J, Pernet A, Macdonald I, Amiel S: Effects of glycemic control on protective responses against hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:283-290, 1998

Koshino Y, Nishio M, Murata T, Omori M, Murata I, Sakamoto M, Isaki K: The influence of light drowsiness on the latency and amplitude of P300. *Clin Electroencephalogr* 24:110-113, 1993

Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederic LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W: Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care* 21:1870-1875, 1998

Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR: Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 59:131-136, 2002

Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA: Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 156:1070-1077, 2002

Langan SJ, Deary IJ, Hepburn DA, Frier BM: Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia* 34:337-344, 1991

Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B: Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22(2):35-39, 1999

Lean MEL, Pourie KK, Anderson AS, Garthwaite PH: Obesity weight loss and prognosis in the type 2 diabetes. *Diabet med* 7:228-233, 1990

Ledermann HM: Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 38:1482, 1995

Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD: Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 26:1176-1180, 2003

Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Böhler S, Höfler M, Ritz E: Prävalenz und Pharmakotherapie des Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung. *Dtsch Med Wochenschr* 130:323-8, 2005

Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brian PC, Palumbo PJ: Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 145:301-308, 1997

Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, Simonson DC: Effect of glycemic control on glucose counter-regulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 21:1330-1338, 1998

Lindgren CM, Widén E, Tuomi T, Li H, Almgren P, Kanninen T, Melander O, Weng J, Lehto M, Groop LC: Contribution of known and unknown susceptibility genes to early onset diabetes in Scandinavia: evidence for heterogeneity. *Diabetes* 51:1609-1617, 2002

Lingenfelser T, Renn W, Sommerwerck U, Jung MF, Buettner UW, Zaiser-Kaschel H: Compromised hormonal counterregulation, symptom awareness, and neurophysiological function after recurrent short-term episodes of insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. *Diabetes* 42:610-618, 1993

Lockhart RS, Craik FIM: Levels of processing: A retrospective commentary on framework of memory research. *Canadian Journal of Psychology*; 44:87-122, 1972

Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM: The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 26:3153-59, 2003

Löwel H, Dinkel R, Hörmann A, Stieber J, Görtler E: Herzinfarkt und Diabetes: Ergebnisse der Augsburger-Follow-up Studie 1985-1993. *Diabet Stoffw* 5(1):19-23, 1996

Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A., Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ: Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1:69-73, 1998

Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 102:1014-1019, 2000

Maquet P: The role of sleep in learning and memory. *Science* 294:1048-1052, 2001

Martin S, Kolb H: Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ1. *Diabetes und Stoffwechsel* 7:17-24, 1998

Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, Kellerer M, Kloos C, Kunt T, Nauck M, Schernthaner G, Siegel E, Thienel F: Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel* 4:32-64, 2009

Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA: Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 20:135-141, 1997

McAulay V, Deary IJ, Ferguson SC, Frier BM: Acute hypoglycemia in humans causes attentional dysfunction while nonverbal intelligence is preserved. *Diabetes Care* 24:1745-1750, 2001

Messier C: Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 26(1):26-30, 2005

Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Venemann T, Gerich J, Bretzel RG: Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21:1969-1966, 1998

Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM: Hypoglycemia in patients with Type 2 Diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161:1653-9, 2001

Mishkin M, Murray EA: Stimulus recognition. *Curr Opin Neurobiol* 4:200-206, 1994

Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mookan M, Jenssen T, Kiss I, Cryer P, Gerich J: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 260:67-74, 1991

Mølbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J: Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabetic Medicine* 11:650-655, 1994

Morris AM, So Y, Lee KA, Lash AA, Becker CE: The P300 event-related potential: the effects of sleep deprivation. *J Occup Med* 34:1143-1152, 1992

Naik RG, Palmer JP: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord* 4(3):233-241, 2003

O'Connor MG, Lafleche G: Amnestic syndromes. In P.J. Snyder, P.D. Nussbaum, D.L. Robins (Eds.), *Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment* (2nd ed.). Washington, DC: American Psychology Association 463-488, 2005

Ott A, Stolk RP, Hofman A, Van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM: Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 39:1392-1397, 1996

Packard MG, Cahill L, McGaugh JL: Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci* 91:8477-8481, 1994

Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 222:1337-1339, 1983

Passini N, Larigan JD, Genovese S, Appella E, Sinigaglia F, Rogge L: The 37/40-kilodalton autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus is the putative tyrosine phosphatase IA-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:9412-9416, 1995

Pastelak-Price C: Das internationale 10-20 -System zur Elektrodenplatzierung: Begründung, praktische Anleitung zu den Meßschritten und Hinweise zum Setzen der Elektroden. *EEGLabor* 5:49-72, 1983

Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P: Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* 44:535-545, 2004

Peters A, Rohloff F, Kerner W: Preserved counterregulatory hormone release and symptoms after short term hypoglycemic episodes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2894-2898, 1995

Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Humbold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Fehm HL: The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 28:143-180, 2004

Pfohl M, Ehren M: Hypoglykämie. In: Schatz H. (Hrsg.). Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis. 2. Auflage, Berlin, Blackwell Verlag 316-322, 2002

Plihal W, Weaver S, Molle M, Fehm HL, Born J: Sensory processing during early and late nocturnal sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 99:247-256, 1996

Plihal W, Born J: Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci* 9:534-547, 1997

Plihal W, Pietrowsky R, Born J: Dexamethasone blocks sleep induced improvement of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology* 24:313-331, 1999

Plihal W, Born J: Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport* 10:2741-2747, 1999 a

Plihal W, Born J: Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36:571-582, 1999 b

Pohl J, Frohnau G, Kerner W, Fehm HL, Wolfsdorf G: Symptom awareness is affected by the subjects' expectations during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes Care* 20:796-802, 1997

Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Ronn B, Binder C: Nocturnal hypoglycaemia in patients receiving conventional treatment with insulin. *Br Med J* 291:376-379, 1985

Pratley RE: Overview of Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Medscape J Med* 10(7):171, 2008

Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M: Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 3:463-24, 1987

Ranganath C, Cohen MX, Brozinsky CJ: Working memory maintenance contributes to long-term memory formation: Neural and behavioral evidence. *Journal of cognitive Neuroscience* 17; 994-1010, 2005

Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J: Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 315:1426-1429, 2007

Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA: Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diab Care* 23:639-43, 2000

Rechtschaffen A, Kales A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep of Human Subjects. Washington DC: US Government Printing Office, (NIH publ. no. 204), 1968

Richter-Kuhlmann EA: Weltdiabetestag: Kinder im Fokus. *Dtsch Arztebl* 2007 104(45):A-3064/B-270, 2007

Riede UN, Klöppel G: Inselorgan. In: Riede UN, Schäfer HE (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 3. Auflage, Stuttgart und New York. Thieme 1015-1020, 1993

Rocchini AP: Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med* 346:854-855, 2002

Roediger HL, Gallo DA, Geraci L: Processing approaches to cognition: The impetus from the levels-of-processing framework. *Memory* 10:319-332, 2002

Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 22:345-354, 1999

Rosenstock J, Park G, Zimmermann J: Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care* 23:1137-1142, 2000

Rosenthal JM, Amiel SA, Yáguez L, Bullmore E, Hopkins D, Evans M, Pernet A, Reid H, Giampietro V, Andrew CM, Suckling J, Simmons A, Williams CR: The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes* 50:1618-26, 2001

Rossini AA, Greiner DL, Friedmann HP, Mordes JP: Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Reviews* 1:43-75, 1993

Rovet J, Alvarez M: Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 20:803-810, 1997

Rovet JF, Ehrlich RM: The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr* 134:503-506, 1999

Ryder RE, Owens DR, Hayes TM, Ghatei MA, Bloom SR: Unawareness of hypoglycaemia and inadequate hypoglycaemic counterregulation: no causal relation with diabetic autonomic neuropathy. *B M J* 301:783-787, 1990

Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Alpert MS: Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:321-325, 1996

Schultes B, Fehm HL: Zirkadiane Rhythmen in der Endokrinologie. *Der Internist* 45:983-993, 2004

Schultes B, Peters A, Kern W, Gais S, Oltmanns KM, Fehm HL, Born J: Processing of food stimuli is selectively enhanced during insulin-induced hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 30:496-504, 2005 a

Schultes B, Kern W, Oltmanns K, Peters A, Gais S, Fehm HL, Born J: Differential adaptation of neurocognitive brain functions to recurrent hypoglycemia in healthy men. *Psychoneuroendocrinology* 30:149-161, 2005 b

Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, Oltmanns KM, Peters A, Fehm HL, Born J: Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med* 4:e69, 2007

Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE: Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 79:777-781, 1987

Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF: Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 338:861-866, 1998

Scoville WB, Milner B: loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11-21, 1957

Service FJ: Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 332:1144-1152, 1995

Segel SA, Paramore DS, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 51:724-733, 2002

Shah SC, Malone JI, Simpson NE: A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 320:550-554, 1989

Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareeboo H, Hemraj F, Fareed D, Tuomilehto J, Alberti KG: Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 22:399-402, 1999

Siegel JM: The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 294:1058-1063, 2001

Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Shervin RS, Caprio S: Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346:802-810, 2002

Smiley T, Oh P, Shane LG: The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes – a systematic review. *Can J Cardiol* 17: 797–805, 2001

Smith C: Sleep stages, memory processes and synaptic plasticity. *Behavioural Brain Research* 78, 49-56, 1996

Söling HD: Diabetes mellitus. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg). *Pathophysiologie des Menschen*. Weinheim, VCH, Kap. 18.3, 1993

Squire LR, Zola-Morgan S: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-1386, 1991

Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME: Activation of the hippocampus in normal humans: A functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1837-1841, 1992 a

Squire LR: Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99:195-231, 1992 b

Squire LR, Zola-Morgan S: The neuroanatomy of amnesia. *Annu Rev Neurosci* 16:547-563, 1993

Squire LR, Alvarez P: Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5:169-177, 1995

Squire LR, Zola-Morgan S: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci* 321:1315-1322, 1996

Squire LR: Memory systems. *Proc Natl Acad Sci* 321:153-156, 1998

Steiger A, Lauer C, Rothe B, Holsboer F: Modulation of the sleep EEG and of nocturnal secretion of growth hormone and cortisol by clonidine administered during REM or non-REM sleep. *J Sleep Res* 11:37-41, 1996

Stickgold R: Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437:1272-1278, 2005

Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM: Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 23:305-312, 2000

Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Ferguson SS, Young MJ, Frier BM: Acute hypoglycemia impairs the functioning of the central but not peripheral nervous system *Physiol Behav* 72:83-92, 2001

Suh SW, Fan Y, Hong SM, Liu Z, Matsumori Y, Weinstein PR, Swanson RA, Liu J: Hypoglycemia induces transient neurogenesis and subsequent progenitor cell loss in the rat hippocampus. *Diabetes* 54:500-509, 2005

Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW: Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments. *Diabetologia*, 36:687-695, 1993

Thomsen RF: Neural mechanism of classic conditioning in mammals. *Phil Trans Roy Soc Lond [Biol.]* 329:161-170, 1990

Tulving E, Thomson DM: Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review* 80:352-373, 1973

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P: Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 353:1547-57, 1999

Turner R, Cull C, Holmann R: United Kingdom Prospective Diabetes Study 17. A 9-year update of randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control of complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 124:136-145, 1996

Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA: The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:1888-93, 2001

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352:854-865, 1998

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998

UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) Group VIII: Study design, progress and performance. *Diabetologia* 34:877-90, 1992

Van Cauter EB, Plat L, Copinschi G: Interrelations between sleep and the somatotrophic axis; *Sleep* 21:553-566, 1998

Van Cauter E, Copinschi G: Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm.IGF.Res.* 10 Suppl B, S57-S62, 2000

Van Hooff JC: The influence of encoding intention on electrophysiological indices of recognition memory. *Int J Psychophysiol* 56:25-36, 2005

Veneman TF, Mitrakou A, Mookan M, Cryer PE, Gerich J: Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 42:1233-1237, 1993

Veneman TF, Erkelens DW: Clinical review 88: hypoglycemia unawareness in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 82(6):1682-1684, 1997

Vertes RP, Eastman KE: The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci* 23:867-876, 2000

Wagner U, Hallschmid M, Rasch B, Born J: Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biol Psychiatry* 60:788-790, 2006

Warren RE, Frier BM: Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 7:493-503, 2005

Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 33:14-22, 1971

Widom B, Simonsen DC: Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 112:904-912, 1990

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004

Wilson MA, McNaughton BL: Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep episodes. *Science* 265:676-679, 1994

Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC, White NH: Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 26:1100-1105, 2003

Yamada KA, Rensing N, Izumi Y, De Erausquin GA, Gazit V, Dorsey DA, Herrera DG: Repetitive hypoglycemia in young rats impairs hippocampal long-term potentiation. *Pediatr Res* 55:372-379, 2004

Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M: Comparison of bed-time insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130:389-396, 1999

Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M: Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diab Care* 23:1130-6, 2000

Zeineh MM, Engel SA, Thompson PM, Bookheimer SY: Dynamics of the hippocampus during encoding and retrieval of face-name pairs. *Science* 299:577-580, 2003

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414:782-787, 2001

Zumbach J., Butz S, Liedvogel B, Mauch L, Haaß M, Ziegler R, Wahl P, Nawroth PP: GAD-Antikörper zur Diagnose eines Typ-I-Diabetes bei Patienten mit später Manifestation. *Diabetes und Stoffwechsel* 5:153-156, 1996

VII. Anhang

Tabelle 1: Klassifikation des Diabetes mellitus (nach ADA, 2006):

I. Typ 1 Diabetes mellitus (B-Zellzerstörung – in der Regel absolutes Insulindefizit)

- A. Immunologisch bedingt
- B. Idiopathisch

II. Typ 2 Diabetes mellitus (relativer Insulinmangel mit peripherer Insulinresistenz)

III. Andere Formen

A. Genetische Defekte der B-Zellfunktion

1. Chromosom 12, HNF-1 α (MODY3)
2. Chromosom 7, Glucokinase (MODY2)
3. Chromosom 20, HNF-4 α (MODY1)
4. Chromosom 13, Insulin Promotor Faktor-1 (IPF-1; MODY4)
5. Chromosom 17, HNF-1 β (MODY5)
6. Chromosom 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Mitochondriale DNA
8. Andere

B. Genetische Defekte in der Insulinwirkung

1. Typ A Insulinresistenz
2. Leprechaunismus
3. Rabson-Mendenhall-Syndrom
4. Lipoatrophischer Diabetes
5. Andere

C. Krankheiten des exokrinen Pankreas

1. Pankreatitis
2. Trauma/Pankreatektomie
3. Neoplasie
4. Zystische Fibrose
5. Hämochromatose
6. Fibrocalcinöse Pankreatopathie
7. Andere

D. Endokrinopathien

1. Akromegalie
2. Cushing Syndrom
3. Glukagonom
4. Phäochromozytom
5. Hyperthyreoidismus
6. Somatostatinom
7. Aldosteronom
8. Andere

E. Medikamentös oder chemisch induziert

1. Vacor (Rattengift)
2. Pentamidin
3. Nikotinsäure
4. Glukokortikoide
5. Schilddrüsenhormon
6. Diazoxid
7. β -Sympathomimetika
8. Thiazide
9. Dilantin
10. α -Interferon
11. Andere

F. Infektionen

1. Kongenitale Röteln
2. Cytomegalie
3. Andere

G. Weitere Formen des immunologisch bedingten Diabetes

1. Stiff-man-Syndrom
2. Anti-Insulin-Antikörper
3. Andere

H. Andere genetische mit Diabetes assoziierte Syndrome

1. Down Syndrom
2. Klinefelter Syndrom
3. Turner Syndrom
4. Wolfram Syndrom
5. Friedreich Ataxie
6. Chorea Huntington
7. Laurence-Moon-Biedl Syndrom
8. Myotonische Dystrophie
9. Porphyrie
10. Prader-Willi-Syndrom
11. Andere

IV. Gestationsdiabetes

Tabelle 2: Befindlichkeitsvergleich der Probandenkollektive nach der Hypoglykämienacht und der Kontrollnacht

	T1DM Probanden		Gesunde Probanden		Hypo	P-value	
	Kontrollnacht	Hyponacht	Kontrollnacht	Hyponacht		Gruppe	HypoxGruppe
Aktiviertheit	0.30 ± 0.07	0.36 ± 0.08	0.40 ± 0.09	0.38 ± 0.09	0.642	0.243	0.284
Deaktiviertheit	0.25 ± 0.07	0.29 ± 0.08	0.19 ± 0.06	0.23 ± 0.06	0.245	0.524	0.920
Müdigkeit	0.33 ± 0.06	0.43 ± 0.07	0.18 ± 0.04	0.28 ± 0.06	0.020	0.055	1.000
Benommenheit	0.30 ± 0.05	0.31 ± 0.06	0.11 ± 0.05	0.20 ± 0.07	0.093	0.062	0.198
Extrovertiertheit	0.61 ± 0.07	0.60 ± 0.05	0.57 ± 0.07	0.50 ± 0.07	0.473	0.563	0.563
Introvertiertheit	0.15 ± 0.07	0.15 ± 0.07	0.10 ± 0.05	0.25 ± 0.07	0.079	0.061	0.061
Selbstsicherheit	0.54 ± 0.08	0.55 ± 0.08	0.59 ± 0.08	0.58 ± 0.08	0.962	0.675	0.799
Stimmung	0.53 ± 0.09	0.51 ± 0.08	0.72 ± 0.06	0.62 ± 0.08	0.247	0.139	0.422
Erregtheit	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.727	0.703	0.626
Empfindlichkeit	0.08 ± 0.05	0.13 ± 0.07	0.09 ± 0.04	0.14 ± 0.06	0.187	0.848	0.966
Ärger	0.04 ± 0.03	0.04 ± 0.04	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.590	0.332	0.590
Ängstlichkeit	0.06 ± 0.05	0.07 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.02	0.551	0.244	1.000
Deprimiertheit	0.07 ± 0.06	0.08 ± 0.06	0.01 ± 0.00	0.04 ± 0.02	0.036	0.418	0.331
Verträumtheit	0.19 ± 0.07	0.24 ± 0.08	0.22 ± 0.06	0.23 ± 0.06	0.324	0.898	0.481

Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Die ANOVA beinhaltet die Faktoren „Hypo“ (hypoglykämische Versuchsnacht vs. euglykämische Kontrollnacht) und „Gruppe“ (T1DM Probanden vs. Gesunde).

Tabelle 5: Schlafparameter in der ersten und zweiten Nachthälfte unter hypoglykämischen und euglykämischen Bedingungen

	T1DM		Gesunde			Gruppe	Hypo x Gruppe
	Hypoglykämie	Kontrollnacht	Hypoglykämie	Kontrollnacht	Hypo		
Erste Nachthälfte							
TST (min)	202.2 ± 1.1	202.8 ± 0.8	203.6 ± 1.1	201.7 ± 1.6	0.513	0.886	0.212
Wach (%)	01.4 ± 0.4	0.7 ± 0.3	6.8 ± 2.5	1.5 ± 0.8	0.004	0.026	0.062
S1 (%)	13.7 ± 1.7	11.9 ± 1.7	17.2 ± 2.5	17.8 ± 3.3	0.763	0.103	0.542
S2 (%)	58.1 ± 2.6	58.6 ± 3.1	49.1 ± 4.7	47.5 ± 4.0	0.828	0.031	0.696
SWS (%)	21.7 ± 2.6	21.3 ± 3.7	20.1 ± 4.0	24.7 ± 3.3	0.426	0.823	0.352
REM (%)	5.1 ± 0.9	7.5 ± 1.5	7.9 ± 1.3	8.6 ± 1.8	0.243	0.217	0.497
Bewegung (%)	12.8 ± 1.4	12.3 ± 2.0	16.8 ± 3.8	12.7 ± 2.2	0.191	0.004	0.058
Zweite Nachthälfte							
TST (min)	197.3 ± 8.2	194.6 ± 9.1	200.5 ± 7.7	208.4 ± 7.4	0.680	0.386	0.404
Wach (%)	1.3 ± 0.7	3.1 ± 1.6	5.3 ± 1.9	3.9 ± 2.2	0.903	0.177	0.356
S1 (%)	15.8 ± 3.4	16.3 ± 2.4	16.9 ± 3.7	20.3 ± 4.9	0.416	0.586	0.555
S2 (%)	48.0 ± 4.0	52.6 ± 3.0	53.0 ± 3.9	46.6 ± 5.4	0.788	0.913	0.126
SWS (%)	9.6 ± 2.5	8.3 ± 2.3	4.1 ± 1.3	7.0 ± 2.0	0.541	0.207	0.107
REM (%)	21.2 ± 2.0	20.0 ± 2.3	19.8 ± 2.5	22.2 ± 2.5	0.763	0.864	0.416
Bewegung (%)	12.8 ± 1.6	13.0 ± 1.7	17.9 ± 3.0	17.8 ± 3.4	0.963	0.087	0.951

Die Angaben in Prozent beziehen sich auf die totale Schlafdauer (TST). Daten werden als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die ANOVA berücksichtigt die Faktoren „Hypo“ (Hypoglykämie vs. euglykämische Kontrollnacht) und den Faktor „Gruppe“ (T1DM Probanden vs. Gesunde Kontrollgruppe).

Hypo = *Hypoglykämie*
TST = *totale Schlafdauer*
S1 = *Schlafstadium 1*
S2 = *Schlafstadium 2*
SWS = *slow waves sleep*
REM = *rapid eye movement*

Abbildung 5: Symptom-Rating-Skala

Name:	Uhrzeit:	Sitzung:	Pr-Nr:
-------	----------	----------	--------

Symptom-Rating-Skala

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

Abbildung 6: Der Stroop-Test

blau	blau	rot	gelb	grün
rot	grün	gelb	gelb	blau
grün	rot	rot	blau	blau
grün	gelb	gelb	gelb	gelb
gelb	grün	grün	grün	rot
gelb	rot	rot	rot	blau
blau	blau	blau	grün	grün
gelb	rot	grün	blau	rot
blau	grün	rot	blau	gelb
blau	grün	rot	blau	grün
blau	grün	gelb	rot	gelb
grün	blau	gelb	blau	grün
gelb	rot	grün	blau	grün
rot	blau	grün	gelb	blau
rot	grün	blau	rot	grün
blau	grün	rot	rot	grün
grün	rot	blau	gelb	grün
grün	rot	gelb	rot	blau
blau	grün	rot	blau	grün
blau	grün	rot	blau	rot

blau	blau	rot	gelb	grün
rot	grün	gelb	gelb	blau
grün	rot	rot	blau	blau
grün	gelb	gelb	gelb	gelb
gelb	grün	grün	grün	rot
gelb	rot	rot	rot	blau
blau	blau	blau	grün	grün
gelb	rot	grün	blau	rot
blau	grün	rot	blau	gelb
blau	grün	rot	blau	grün
blau	grün	gelb	rot	gelb
grün	blau	gelb	blau	grün
gelb	rot	grün	blau	grün
rot	blau	grün	gelb	blau
rot	grün	blau	rot	grün
blau	grün	rot	rot	grün
grün	rot	blau	gelb	grün
grün	rot	gelb	rot	blau
blau	grün	rot	blau	grün
blau	grün	rot	blau	rot

VIII. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Schultes für die Vergabe des Dissertationsthemas sowie die Unterstützung während der Literatursauswahl, der Durchführung der Experimente, der statistischen Auswertung und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung.

Weiterer Dank gebührt dem emeritierten Direktor der Medizinischen Klinik I, Herrn Prof. Dr. med. Fehm, für die Überlassung der für die Studie benötigten Arbeitsräume und Geräte.

Der Deutschen Diabetesgesellschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung der Studie durch die Vergabe des Menarini-Forschungspreises.

Ich bedanke mich bei Christiane Otten für die Durchführung der Hormonanalysen und bei Anja Otterbein für die Betreuung bei der EEG-Auswertung.

Für die gute Zusammenarbeit während der langen Versuchsnächte und der gesamten Studie danke ich meinen Mitdoktoranden Kamila Jauch-Chara, Eva Reiprich und Than-Thuan Nguyen.

Den Probanden danke ich für die Teilnahme an der Studie, ihre Ausdauer und die gute Zusammenarbeit über mehrere Nächte.

Meine große Dankbarkeit gilt des Weiteren meinem Ehemann Marco Colmorgen, meinen Eltern Heidi und Benno Colmorgen und meinen Geschwistern Claudia und Timm Colmorgen für die immerwährende, großartige Unterstützung während des Studiums, der Doktorarbeit und in allen Lebenslagen.

IX. Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name Caterina Colmorgen
Familienstand verheiratet mit Marco Colmorgen

Schullaufbahn:

1985-1998 Grundschule und Gymnasium in Henstedt-Ulzburg

Studium:

10/1998 Aufnahme des Medizinstudiums an der
Medizinischen Universität zu Lübeck
10/2000 Physikum
03/2003 1. Staatsexamen
03/2005 2. Staatsexamen
05/2006 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr:

Augenheilkunde Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Innere Medizin Sana Kliniken Lübeck
Chirurgie Sana Kliniken Lübeck

Berufsausbildung: Assistenzärztin in der Klinik für Augenheilkunde,
Seit 08/2006 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Dissertationsarbeit: Beginn der Schlaflabor-Experimente: 2002
Medizinische Klinik I, Direktor Prof. Dr. H.L. Fehm,
Medizinische Universität zu Lübeck

Veröffentlichungen: Kamila Jauch-Chara, Manfred Hallschmid, Steffen Gais,
Sebastian M. Schmid, Kerstin M. Oltmanns, **Caterina**

Colmorgen, Jan Born, Bernd Schultes: Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care* 30:2040-2045, 2007

Lübeck, den 01.10.2010