

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

**Unterschiede in der hormonellen
Hypoglykämie-Gegenregulation zwischen der frühen und
späten Nachthälfte bei schlafenden, gesunden Probanden**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Kamila Chara
aus Köslin
Lübeck 2005

1. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schultes

2. Berichterstatter/Berichterstatterin Prof. Dr. med. Boris Bätge

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.02.2007

Differences in awakening and counterregulatory response to hypoglycemia during early versus late nighttime sleep in healthy subjects

Keywords: sleep, circadiane variation, hypoglycemia, counterregulation

Abstract

Nocturnal hypoglycemia represents an important problem for diabetic patients, probably because sleep markedly attenuates hormonal counterregulation. However, previous experimental studies have exclusively tested hypoglycemia counterregulation during the early part of nocturnal sleep. Here we hypothesize that awakening and counterregulatory responses differ between early and late nighttime sleep. Sixteen healthy subjects were tested on 3 different conditions performed during 3 different nights. On two of the nights a linear fall in plasma glucose to a nadir of 2,2 mmol/l within 60 min was induced by insulin infusion, once immediately after the onset of sleep (early hypoglycemia night) and another time towards 3:00 h (late hypoglycemia night). In a control night no hypoglycemia was induced. The order of conditions was balanced across subjects and the study was performed in a single-blind fashion. Ten of the 16 subjects awakened during the early hypoglycemia, while no such awakening responses were observed during the corresponding time interval of control night ($P = 0,004$). During the late nocturnal hypoglycemia all subjects awakened ($P = 0,031$ for early vs. late hypoglycemia), while during the corresponding time interval of control night spontaneous awakening was observed in 4 of the 16 subjects ($P < 0,001$ for late hypoglycemia vs. control night). The increase in most counterregulatory hormones, i.e. epinephrine, norepinephrine, ACTH, cortisol, and growth hormone, was distinctly weaker during the late than early hypoglycemia (all $P < 0,05$). Plasma glucagon concentrations showed a similar course during the early and late nocturnal hypoglycaemia ($P = 0,498$), but tended to be continuously higher during the early than late part of the night ($P = 0,074$). Data show that hormonal counterregulation against hypoglycemia is distinctly weaker during the late than early part of the night. Considering that the number of awakenings was higher during the late than early nighttime hypoglycemia the differences in hormonal counterregulation may reflect a circadian influence rather than a differential effect of early vs. late nighttime sleep. If such a circadian variation in hypoglycemia counterregulation also exists in patients with diabetes, this could contribute to the clinically observed accumulation of hypoglycemic episodes in the later part of the night in such patients.

Inhaltsverzeichnis:	Seite
Abstract	3
Abkürzungsverzeichnis und Sonderzeichen	6
I Einleitung und Fragestellung	
1.1. Diabetes mellitus Typ 1	
1.1.1. Definition und Inzidenz	8
1.1.2. Ätiologie und Genetik	8
1.1.3. Klinik des manifesten Diabetes mellitus	10
1.1.4. Spätkomplikationen	11
1.1.5. Diagnostik und Therapie	15
1.2. Hypoglykämie	
1.2.1. Definition und Ätiologie	18
1.2.2. Hypoglykämie-Reaktionen	19
1.2.3. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung	23
1.2.4. Nächtliche Hypoglykämie	24
1.3. Schlaf	
1.3.1. Polysomnographie	25
1.3.2. Schlafstadien	25
1.3.3. EEG-Veränderungen während der Hypoglykämie	26
1.4. Fragestellung	27
II Material und Methoden	
1. Untersuchungskollektiv	28
2. Versuchsvorbereitung und Studiendesign	29
3. Versuchsablauf	30
4. Labormethoden	31
5. Statistische Analyse	32
III. Ergebnisse	
1. Plasmaglukose- und Schlafverlauf	32
2. Hormonelle Hypoglykämiegegenregulation	35
IV. Diskussion	41

V.	Zusammenfassung	46
VI.	Literaturverzeichnis	48
VII.	Anhänge	62
VIII.	Danksagungen	67
IX.	Lebenslauf.....	68

Abkürzungsverzeichnis:

ADN	autonome diabetische Neuropathie
AFTs	autonome Funktionstests
AK	Antikörper
BZ	Blutzucker
EEG	Elektroencephalogramm
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrooculogramm
GAD	Glutamatdecarboxylaseantikörper
Hz	Herz
IA2	Thyrosinphosphataseantikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	islet cell antibody
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
ILMA	immunoluminetrisches Assay
K	Kalium
LADA	latent autoimmune diabetes in adults
MODY	maturity-onset diabetes of the young
Na	Natrium
OGGT	oraler Glukose-Toleranz-Test
PIAA	Proinsulinantikörper
REM	Rapid Eye Movements
RIA	Radioimmunoassay
S1	Schlafstadium 1
S2	Schlafstadium 2
S3	Schlafstadium 3
S4	Schlafstadium 4
SWS	slow wave sleep
Variationskoeffizient	VK
vs.	versus

Sonderzeichen:

α	alpha
β	beta
δ	delta
$>$	größer als
$<$	kleiner als
\leq	kleiner / gleich als
\pm	plus / minus
$^\circ$	Grad
x	mal

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Diabetes mellitus Typ I

1.1.1. Definition und Inzidenz

Der Diabetes mellitus ist eine Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels, die vor allem durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisiert ist. Dieser liegt eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde. Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen insbesondere an den Augen, den Nieren und am Nervensystem und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend am Herzen, am Gehirn und an den peripheren Arterien (Kerner et al., 2001).

Der Typ-1-Diabetes manifestiert sich meist vor dem 40. Lebensjahr und macht ca. 4,5 % aller Diabetesformen aus. Eine Sonderform stellt die Erstmanifestation im hohen Alter dar, sog. LADA (latent autoimmune diabetes in adults). Abzugrenzen ist diese Erkrankung vom Typ-2-Diabetes, der sich meist nach dem 40. Lebensjahr manifestiert, etwa 95 % aller Diabetesformen ausmacht und dem ein relativer Insulinmangel verbunden mit einer peripheren Insulinresistenz zugrunde liegt (Riede und Klöppel, 1993). Der Typ-1-Diabetes tritt nicht in den ersten sechs Lebensmonaten auf, seine Inzidenz steigt bis zum Pubertätsalter an und fällt dann deutlich ab (Mølbak et al., 1994; Berger et al., 1995). Legt man das Augenmerk auf die Patienten, bei denen die Erstmanifestation der Erkrankung nach der Pubertät stattfand, fällt auf, dass vor allem männliche Jugendliche betroffen sind. Zudem ist die Manifestation in den Herbst- und Wintermonaten eindeutig erhöht (Berger et al., 1995).

1.1.2. Ätiologie und Genetik

Viele retrospektive und prospektive Studien zeigen, dass der Typ-1-Diabetes eine Autoimmunerkrankung ist, welche wahrscheinlich durch Umweltfaktoren getriggert wird. Es gibt Hinweise auf infektiöse Komponente in der Genese. So entwickeln bis zu 20 % der Kinder mit perinataler Rötelninfektion Jahre später einen Typ-1-Diabetes (Kolb H, 1990; Kolb H, 1995). Untersuchungen haben gezeigt, dass die Masernimpfung mit einem erniedrigten Diabetesrisiko korreliert (Dahlquist et al., 1991). Als mögliche Umweltfaktoren werden die β -zytotropen Viren angesehen, zu denen unter anderem die Coxsackie B 4 Viren gehören (Bottermann, 1994; Graves et al., 1997). Bei der Infektion kommt es zu einem direkten Befall

der β -Zellen und zur Änderung der Zellantigenität aufgrund der Expression von Virusproteinen an der Zelloberfläche (Söling, 1991). Dadurch wird die virusbefallene β -Zelle vom Immunsystem als fremd erkannt und durch aktivierte zytotoxische T-Zellen zerstört. Zudem gibt es auch einige Viren, die die Bildung von Antikörpern anregen, welche mit β -Zellproteinen kreuzreagieren (Szopa, 1993).

In gewissem Umfang erscheinen eine lange Stillzeit und proteinarme Ernährung diabetesprotektiv zu sein (Kolb, 1995). Nitrosaminreiche Nahrungsmittel (Dahlquist et al., 1991) und Kuhmilch bzw. Rinderserumalbumin sind vermutlich diabetesfördernd. Zwischen den Rinderalbumin- und den β -Zell-Antigenen besteht ein molekulares Mimikry, wodurch es zu Kreuzreaktionen kommen kann (Riede und Klöppel, 1993; Bottermann 1994). Insgesamt sprechen die Befunde für multifaktorielle Umwelteinwirkungen.

Als unmittelbare Ursache des zu Typ-1-Diabetes führenden β -Zellunterganges wird die chronisch progressive Inselzellentzündung (Insulinitis) angesehen. Gewebeanalysen post mortem oder aus Biopsiematerial zeigen in vielen Inseln Immunzellinfiltrate. Den Hauptteil der Infiltratzellen stellen T-Lymphozyten dar, daneben finden sich in geringerem Umfang andere Lymphozytentypen, Granulozyten und Monozyten/Makrophagen (Hänninen et al., 1992). Im Serum von Patienten mit frisch manifestiertem Typ-1-Diabetes findet sich meist eine Vielzahl von verschiedenen inselspezifischen Autoantikörpern (AK), wie Inselzellautoantikörper (ICA, islet cell antibody), AK gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), Insulinautoantikörper (IAA), AK gegen Proinsulin (PIAA) und gegen Thyrosinphosphatase (IA2). Diese AK sind häufig schon einige Zeit vor der Manifestation der Erkrankung nachweisbar (Gorus et al., 1997). Ihre Bedeutung in der Pathogenese des Typ-1-Diabetes ist jedoch weitgehend unklar (Schlott et al., 1997).

Bei der Entstehung des Typ-1-Diabetes spielen genetische Faktoren eine prädisponierende Rolle (Muntoni et al., 1997). Bei den Kaukasiern ist etwa die Hälfte des genetisch bestimmten Diabetesrisikos mit der HLA-D-Region assoziiert. Dabei liegen die Prävalenzen der Serotypen HLA-DR3/x bei 15-25 %, HLA-DR4/x bei 20-35% und HLA-DR3/4 bei 30-40%, während Personen mit HLA-DR2 überzufällig selten von der Erkrankung betroffen sind (Kolb H, 1990; Kolb H, 1995). Neben dem immunologisch vermittelten Typ-1-Diabetes (Typ 1A) findet sich ein zweiter Subtyp, dem keine ätiopathogenetische Kausalität zuzuordnen ist. Bei diesem Subtyp finden sich auch keine Marker eines Autoimmunprozesses. Diese nicht immunogene, jedoch mit hoher Penetranz vererbte Form wird idiopathischer

Typ-1-Diabetes (Typ 1B) genannt. Bei einigen der betroffenen Patienten besteht ein permanenter Insulinmangel mit Neigung zur Ketoazidose (Imagawa et al., 2000). Der idiopathische Typ-1B-Diabetes kommt in Deutschland selten vor. Die meisten Manifestationen des Diabetes mellitus erfolgen sporadisch. Etwa 10 % der Manifestationen betreffen erstgradig Verwandte von Patienten mit Typ-1-Diabetes. Dabei beträgt das Erkrankungsrisiko der Kinder bei Erkrankung des Vaters ca. 5 %, bei Erkrankung der Mutter 2,5 %. Sind beide Elternteile betroffen, steigt das Erkrankungsrisiko der Kinder auf 20 % (Foster, 1995). Die Konkordanz für Typ-1-Diabetes beträgt bei eineiigen Zwillingen 30-50 % (Bottermann, 1994; Hattersley 1997).

1.1.3. Klinik des manifesten Diabetes mellitus

Zu den klinischen Symptomen des Typ-1-Diabetes gehört die Polyurie, die auf osmotischer Diurese bei Überschreiten der Glukose-Nierenschwelle basiert. Konsekutiv zeigen die Betroffenen erhebliche Elektrolytstörungen und sind exsikkiert. Die Exsikkose führt ihrerseits zu Polydipsie, die Störungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt zu nächtlichen Wadenkrämpfen sowie zu Sehstörungen aufgrund des wechselnden Turgors der Augenlinse. In 25 % der Fälle manifestiert sich der Typ-1-Diabetes als ketoazidotisches Coma diabeticum (Johnson et al., 1980). Dabei führt der Insulinmangel zur gesteigerten Glykogenolyse mit nachfolgender Hyperglykämie und zur gesteigerten Lipolyse mit Erhöhung der Ketonkörper und freien Fettsäuren im Blut. Die Konsequenzen sind eine Hyperosmolarität des Blutes und eine osmotische Diurese mit Wasser-, Natrium- und Kalium-Verlust. Die vermehrte Wasserstoff-Ionenproduktion aus den im Überfluss gebildeten Ketonensäuren verursacht eine kompensierte und später dekompenzierte Ketoazidose mit Beginn des hypovolämischen Nierenversagens. Häufig kommt es bei den Patienten zur starken Gewichtsabnahme. Weitere Symptome des Typ-1-Diabetes sind Potenzstörungen, Amenorrhoe, Leistungsminderung und Müdigkeit. Außerdem kann es zu Hautveränderungen, wie z. B. Pruritus, Necrobiosis lipoidica, Rubeosis diabetica sowie zu bakteriellen und mykotischen Hautinfektionen kommen.

Die beim Typ-1-Diabetes notwendige Insulintherapie führt zu Beginn der Therapie häufig zu einer temporären Remission der Erkrankung, zur sog. Honeymoon-Periode (Foster, 1995). Diese basiert auf einer Erholung der verbliebenen β -Zellen und einer vorübergehenden

Steigerung der Eigeninsulinproduktion. Dieser Zustand kann mehrere Monate bis Jahre dauern bevor es zum endgültigen Zusammenbruch der Insulinproduktion kommt.

1.1.4. Spätkomplikationen

Die Mikro- und die Makroangiopathie stellen die Basis für diabetische Spätkomplikationen dar. Eine Arteriosklerose tritt bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mindestens 10 Jahre früher als bei Nichterkrankten auf. Sie ist häufiger peripher lokalisiert und manifestiert sich gehäuft als Kalzifizierung der Media, welche auch als Mönckeberg-Mediasklerose bezeichnet wird. Die wesentlichen Krankheitsbilder der diabetischen Makroangiopathie sind koronare ischämische Herzkrankheit, Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit Claudicatio intermittens mit oder ohne Schmerzsymptomatik, diabetischer Gangrän, sowie zerebrovaskuläre Sklerose und zerebrale Insulte (Dreyer et al, 2002). Die diabetische Mikroangiopathie ist gekennzeichnet durch eine Verdickung der Basalmembran und der Intima im Bereich von Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Sie führt an einigen Organen, vor allem aber an der Niere und an der Retina, zu charakteristischen Veränderungen. An den Nieren kommt es bei 20 bis 30 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes zur Entstehung einer diabetischen Nephropathie (Andersen et al., 1983; American Diabetes Association [ADA], 2000; Hasslacher et al., 2000). Es entwickelt sich eine diffuse oder noduläre Glomerulosklerose, die auch als Morbus Kimmelstiel-Wilson bezeichnet wird. Zur Anfang der Erkrankung ist die glomeruläre Filtrationsrate häufig erhöht, sinkt jedoch im weiteren Krankheitsverlauf ab. Ein frühes Zeichen dieser Entwicklung ist die Mikroalbuminurie d. h. das Auftreten von 30-300 mg Albumin im 24-Stunden-Urin (ADA, 2000; Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], 1997). Aus einer intermittierenden Mikroalbuminurie kann sich über eine persistierende Mikroalbuminurie eine Makroalbuminurie entwickeln (Mogensen et al., 1983; Mogensen, 1984). Das Endstadium dieser Erkrankung stellt die dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz dar.

Netzhautkomplikationen des Diabetes mellitus umfassen die Retinopathie und Makulopathie. Sie sind die häufigsten Manifestationsformen der diabetischen Mikroangiopathie (EURODIAB IDDM Complications Study, 1994). Die diabetische Retinopathie wird in eine proliferative und eine nicht-proliferative Form unterteilt. Über 50 Prozent der Patienten haben nach 20-jähriger Diabetesdauer eine proliferative Retinopathie.

Bei 5 bis 7 Prozent aller Patienten mit Typ-1-Diabetes tritt diese Erkrankung bereits nach 5 bis 8 Jahren auf (Klein et al., 1984), etwa 20 Prozent der Patienten entwickeln auch nach sehr langer Diabetesdauer nur eine milde nicht-proliferative Retinopathie (Deckert et al., 1978). Charakteristisch für die proliferative Form sind Gefäßneubildungen, die in den Glaskörper einsprossen und zu Glaskörperblutungen und Netzhautablösung führen können. Bei der nicht-proliferativen Retinopathie finden sich Mikroaneurysmen, Punkt- und Fleckblutungen, harte Exsudate, ein Makulaödem sowie Mikroinfarkte. Letztlich kann es bei beiden Formen zur Erblindung kommen. Insgesamt erblinden pro Jahr ca. 1700 Patienten mit Typ-1-Diabetes (Standl et al, 1997). Nach der WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes beträgt das Risiko der schweren Sehinderung 1,94 Prozent in 8,4 Jahren, wesentliche Einflussfaktoren sind systolischer Blutdruck, Cholesterin und Retinopathieausmaß zu Beginn der Beobachtung (Miki et al, 2001). Die **Abbildung 1** zeigt die Progressionsrate der diabetischen Retinopathie bei Patienten unter intensivierter Insulintherapie in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert.

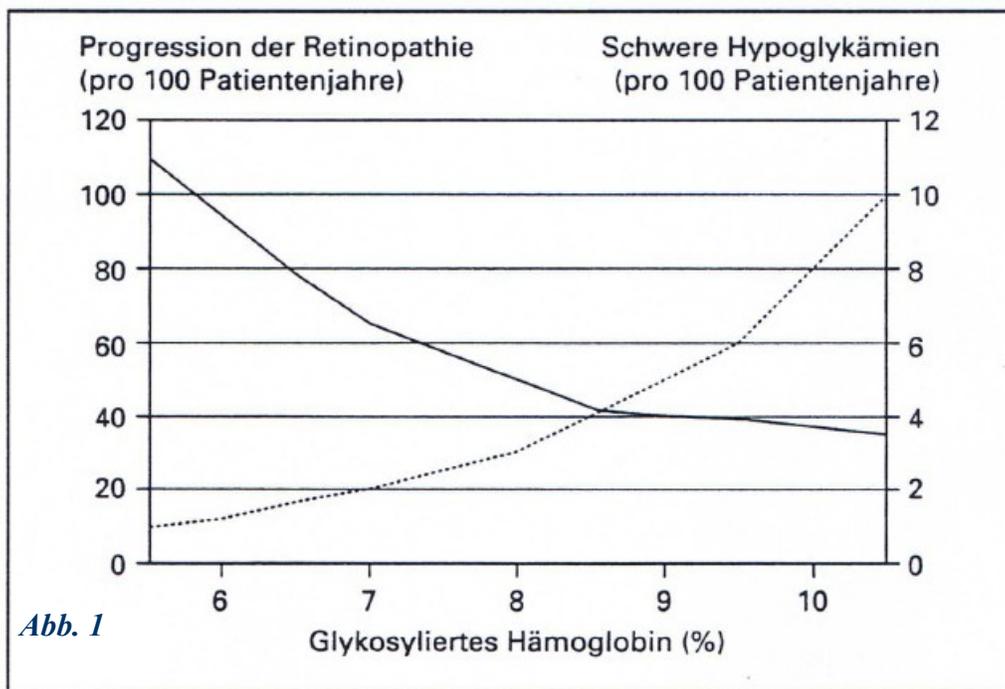


Abbildung 1, modifiziert nach DCCT (DCCT, 1993): Progressionsrate der Diabetischen Retinopathie (punktierte Linie) und Inzidenz schwerer Hypoglykämien (durchgezogene Linie) bei Patienten unter intensivierter Insulintherapie in Abhängigkeit vom glykolysierten Hämoglobin (HbA1c-Wert).

Eine weitere Komplikation des Diabetes mellitus stellt die diabetische Neuropathie dar. Die Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Neuropathie liegt bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Mittel bei etwa 30 Prozent (Ziegler, 1994). Am häufigsten ist dabei die symmetrische distale sensomotorische Neuropathie, die bevorzugt an den Beinen auftritt. Zu den charakteristischen Krankheitssymptomen gehören Parästhesien, Taubheitsgefühle und Schmerzen, die typischerweise nachts am stärksten ausgeprägt sind. Frühe Zeichen hierfür sind der Verlust der Sehnenreflexe und des Vibrationsempfindens. Die autonome diabetische Neuropathie (ADN) ist neben der sensomotorischen diabetischen Neuropathie die häufigste Form von Störungen am peripheren Nervensystem. Symptomatische Manifestationen lassen sich von asymptomatischen Formen nur durch Funktionstests unterscheiden. Grundsätzlich kann ADN jedes autonom innervierte Organ betreffen. Wesentliche Faktoren, die das Auftreten einer autonomen diabetischen Neuropathie begünstigen können, sind insbesondere Diabetesdauer und -einstellung. Korrelationen wurden mit mikro- und makroangiopathischen Komplikationen festgestellt, zudem zeigt sich eine Zunahme der Prävalenz der kardialen ADN bei Vorliegen einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie (DCCT, 1998; Gottsäter et al., 1999; Singh et al., 2000; Valensi et al., 2003). Diagnostiziert mittels parallel durchgeführten kardiovaskulären autonomen Funktionstests (AFTs), liegt die Häufigkeit der ADN bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Mittel bei 30 Prozent (Ziegler et al., 1993). Bei Vorliegen einer kardialen autonomen diabetischen Neuropathie besteht bei Patienten mit Diabetes mellitus eine erhöhte Mortalität, die während eines Zeitraums von 5 bis 6 Jahren im Mittel auf das 5 bis 6fache ansteigt (DDG, 2004 a).

Störungen im Bereich des Verdauungstraktes können Ausdruck einer gastrointestinalen autonomen diabetischen Neuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus sein. Sie basieren auf einer Dysfunktion der neuronalen Kontrolle von Motilität, Sekretion, Resorption und Perzeption im Magen-Darm-Kanal, und zwar wahrscheinlich aufgrund funktioneller und struktureller Schädigung efferenter und auch afferenter Fasern des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, einschließlich der Ganglien des Gastrointestinaltraktes (Bittinger et al., 1999). Hinweise auf eine gestörte Magenentleerung finden sich bei 20 bis 30 Prozent der Typ-1-Diabetes-Patienten (Enck et al., 1994). Im Vordergrund stehen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Völlegefühl und frühzeitiges Sättigungsgefühl. Zudem haben die Patienten häufig Gallensteine, eine Cholecystomegalie und eine verzögerte Gallenblasenkontraktion (Chapman et al., 1996; Fraquelli et al., 2003). Pathogenese und

Klinik der diabetischen Gallenblasendysfunktion sind bis heute noch nicht ausreichend geklärt, es gibt jedoch zunehmende Hinweise auf eine Beziehung zwischen gestörter Gallenblasenmotilität und ADN (Ruhl und Everhart, 2000; Fraquelli et al., 2003; Kajacetin et al., 2003).

Häufig kommt es schleichend zu einem sensomotorischen Defizit mit Steigerung der Harnblasenfüllung. Folgen sind ein verspätet einsetzender Harndrang, lange Zeitintervalle zwischen einzelnen Miktionen und, insbesondere im dekompensierten Stadium mit hoher Blasenkapazität, große Harnmengen mit verlängerter Miktionszeit und reduzierter maximaler Harnflussrate. Im dekompensierten Stadium liegt eine Blasenwandüberdehnung mit Entstehung von Restharn vor, wobei die Entleerungsfunktion nur noch über die Bauchpresse gelingt. Das Endstadium stellt die Überlaufblase mit oder ohne Harninkontinenz dar, die zu einem veränderten Miktionsverhalten mit abgeschwächtem Harnstrahl und Pollakisurie führt (Kaplan et al., 1995; Hampel et al., 2003).

Auf der Grundlage einer Kombination von diabetischer Neuropathie, von Mikro- und Makroangiopathie sowie einer allgemeinen Abwehrschwäche von Infektionen kann das diabetische Fußsyndrom entstehen. Die Prävalenz des Fußulkus in der diabetischen Bevölkerung beträgt 2 bis 10 %. (DDG, 2004 b). Der diabetisch-neuropathische Fuß zeigt charakteristische Besonderheiten. Die sensorische Neuropathie führt zu einem Verlust der Wahrnehmung schädigender Stimuli oder Traumata (Haslbeck, et al. 2000), was wiederum zur Ulkusbildung führen kann (Boyko et al., 1999). Die motorische Neuropathie bewirkt eine Flexionsdeformität der Zehen und ein anormales Gehmuster. Die Deformitäten führen zu Arealen erhöhten Drucks z.B. an den Zehen. Die autonome Neuropathie führt zu trockener Haut mit Rissen und Fissuren. Ein gesteigerter Blutfluss durch eröffnete arterio-venöse Shunts hat einen warmen, manchmal ödematösen Fuß mit dilatierten Fußrückenvenen zur Folge (Boulton, 1996). Eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, vermutlich auf dem Boden einer Proteinglycierung an Gelenken, Sehnen, Weichteilen und der Haut führt zusammen mit einem veränderten Gangbild und Fußdeformitäten zu einer abnormen biomechanischen Belastung des Fußes mit verändertem plantaren Druckverteilungsmuster und verstärkt wirkenden Scherkräften. Infolge repetitiver Traumata, die aufgrund der erwähnten sensorischen Neuropathie nicht als solche wahrgenommen werden, entwickelt sich überschießende und fehlentwickelte Hornhaut (Schwiele, Kallus). Diese verliert ihre physiologisch protektiven Eigenschaften und ist in Folge einer Verhornungsstörung derb und hart, zudem ist sie selber

druckauslösend und für Läsionen verantwortlich. Unter einem solchen Kallus kommt es infolge persistent wirkender Druck- und Scherkräfte oft zur Entwicklung so genannter subkeratotischer Hämatome. Zuletzt entwickelt sich an den exponierten Stellen eine Ulzeration (Murray et al., 1996). Das diabetische Fußsyndrom ist die häufigste Ursache für Amputationen einer Extremität. Die Inzidenz diabetesbezogener Amputationen variiert zwischen 3 und 40 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in den meisten industrialisierten Ländern (DDG, 2004 b).

1.1.5. Diagnostik und Therapie

Der erhöhte Blutglukose-Spiegel ist für den Diabetes mellitus pathognomonisch. Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn bei einer zufälligen, zur beliebigen Tageszeit, unabhängig von der letzten Nahrungsaufnahme stattgefundenen Blutabnahme ein Blutglukose-Spiegel von ≥ 200 mg/dl im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut gefunden wurde und die klassischen Symptome des Diabetes (Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydipsie) vorliegen. Liegen keine Symptome vor, muss die Messung an einem anderen Tag wiederholt werden. Nur bei symptomatischen Patienten und unauffälliger Blutglukose-Konzentration oder bei nicht nüchtern gemessenen Spiegeln im Grenzbereich ist eine weitergehende Diagnostik indiziert.

Bei Nüchternglukosewerten ≥ 110 mg/dl und < 126 mg/dl im venösen Plasma oder ≥ 100 mg/dl und < 110 mg/dl im kapillären Vollblut liegt eine abnormale Nüchternglukose (Impaired Fasting Glucose, IFG) vor, bei Werten über 126 mg/dl im venösen Plasma spricht man vom Diabetes mellitus. Die Diagnose eines Diabetes darf nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mit einer qualitätskontrollierten Labormethode gemessen wurden. Selbst bei Anwendung exakter Labormethoden ist zu bedenken, mit welcher Genauigkeit ein Glukosewert gemessen werden kann: Sogar bei einem guten Variationskoeffizienten einer Methode von 2 Prozent muss man davon ausgehen, dass bei einem wahren Wert von 126 mg/dl der 95-Prozent-Vertrauensbereich von 121 bis 131 mg/dl reicht. Je nach klinischer Bedeutung der Diagnose sollten im Einzelfall Werte im Grenzbereich mehrmals in größeren zeitlichen Abständen gemessen und/oder ein OGTT gemacht werden. Liegen bei dem Glukose-Toleranz-Test (OGTT) die gemessenen Blutglukosewerte zwei Stunden nach der oralen Aufnahme von 75 mg Glukose bei ≥ 200 mg/dl im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut, ist der betroffene Patient am Diabetes mellitus erkrankt. Bei Werten ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl und Nüchtern-

Glukose unterhalb des Grenzwertes für einen Diabetes mellitus, spricht man von einer gestörten Glukose-Toleranz (Impaired Glucose Tolerance, IGT).

Zur Beurteilung der Stoffwechselsituation wird der HbA1c-Wert herangezogen. Es handelt sich hierbei um eine Unterfraktion der glykolisierten Form des Hämoglobins. Die Konzentration des HbA1c spiegelt aufgrund der langen Halbwertszeit die Stoffwechsellage der vorausgegangenen 8-12 Wochen wieder (Schrezenmeir und Beyer, 1992). Die Bestimmung dieses Wertes kann in seltenen unklaren Fällen zur Diabetes-Diagnose hilfreich sein, auch wenn dieser Wert nicht zur Diagnostik oder als Screening-Methode geeignet ist (Berger et al., 1995; Kerner, 1998).

Therapeutisch werden nüchtern Blutglukosewerte von 80-120 mg/dl, bzw. postprandial von 80-160 mg/dl angestrebt. Der Ziel der Behandlung besteht darin, akute Komplikationen, wie z.B. diabetische Ketoacidose und Hypoglykämie, sowie diabetische Spätkomplikationen zu verhindern. Das Erreichen der Therapieziele bedarf eines komplexen Versorgungsangebotes aus Therapiemaßnahmen und einer entsprechenden Patientenausbildung. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang das Recht des Patienten auf eine Ausbildung zur Selbsttherapie mit dem Ziel, eigene therapeutische Entscheidungen treffen zu können (Lawson et al., 1999).

Die Insulinbehandlung ist eine lebensrettende Hormonersatztherapie, die bei Diabetes mellitus Typ 1 zwingend indiziert und lebenslang beizubehalten ist. Sie ersetzt mit ihren verschiedenen Formen die verloren gegangene Insulinsekretion des Patienten. Die dafür erforderliche Insulinwirkung ist das Produkt der aktuell verfügbaren Insulinmenge und der Insulinempfindlichkeit der Gewebe. Der individuelle Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 leitet sich bei absolutem Insulinmangel von der physiologischen Insulinsekretion ab. Diese erfolgt sowohl im Fastenzustand (basaler Insulinbedarf ca. 1,0 E/h) als auch nach Nahrungszufuhr diskontinuierlich (pulsatil). In der Insulinbehandlung sind einfache und aufwändigere Strategien verfügbar (Dreyer et al, 2002).

Die konventionelle Insulintherapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlenhydratportionen). Die Blutglukoseselbstmessung erfolgt 1- bis 2-mal täglich. Bei dieser Therapieform werden in der Regel fixe Insulinmischungen verwendet, die 2-mal täglich verabreicht und soweit möglich an das Essverhalten des Patienten angepasst werden. Diese

Insulintherapie sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur vorübergehend oder ausnahmsweise zum Einsatz kommen (Dreyer et al, 2002).

Die intensivierte Therapie wird in mehrere Untergruppen eingeteilt. Bei der intensivierten Insulintherapie mit starrer Insulindosierung handelt es sich um eine Insulintherapie mit drei oder mehr Injektionen pro Tag sowie weitgehend verbindlicher Vorgabe von Insulindosis und Mahlzeitenabfolge, aber mit zusätzlicher präprandialer Insulindosierung und mehrfachen Blutglukosekorrekturmöglichkeiten durch den Patienten. Bei der intensivierten Insulintherapie mit mahlzeitenbezogener Insulindosierung (Basis-Bolus-Therapie) wird die Substitution von basalem und prandialem Insulin strikt getrennt. Diese aufwändigste Therapieform orientiert sich an definierten Kennwerten und ermöglicht dem Patienten eine individuelle Festlegung der Mahlzeitengröße und der Zeitpunkte ihrer Einnahme. Die Blutglukosekorrekturen und die Insulindosierung erfolgen in diesem Fall ausschließlich eigenverantwortlich durch den Patienten (Shah et al., 1989).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit stellt die Insulinpumpentherapie dar. Ihre besondere Stärke ist die detaillierte Programmierbarkeit der basalen Insulinversorgung, die weit über die Möglichkeiten von multiplen Insulininjektionen hinausgeht. Bei der in der intensivierten Therapie angewendeten Basalinsulinsubstitution ist eine Überprüfung der eingesetzten Insulindosis durch 24-stündiges Fasten, Teilfasten oder fraktioniertes Fasten erforderlich. Ziel ist eine Konstanz der Blutglukose im Fastenzustand. Für die Substitution des Insulinbasalbedarfs stehen zur Verfügung: NPH-, zinkverzögerte Insuline sowie Insulin Glargin. Für NPH- und zinkverzögerte Insuline ist die mehrmals tägliche Injektion zu bevorzugen. Die endgültige Frequenz der Insulininjektionen zur Substitution des basalen Insulins richtet sich aber bei allen Insulinen nach den Ergebnissen der Fastenteste. Die Anpassung der prandialen Insulindosen erfolgt in der Rückschau über die gesamte Wirkdauer des Insulins, also am Ende der Wirkung, d.h. bei Normalinsulin ca. 4 – 6 Stunden und bei schnellwirkenden Analoginsulinen ca. 2 – 3 Stunden nach der Injektion (Dreyer et al, 2002).

Eine Anpassung der Insulindosen nach frühzeitiger erfolgten Blutglukosekontrollen oder eine zweite frühe Insulininjektion zur Korrektur dieser Werte birgt ein sehr hohes Risiko für schwere Hypoglykämien. Korrekturen im Tagesverlauf folgen beim Erwachsenen der „40-er-Regel“ (Faustregel: Senkung der aktuellen Blutglukose durch 1,0 E Normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin um 40 mg/dl). Eine Anpassung der Dosis an die individuelle und aktuelle Insulinempfindlichkeit ist stets erforderlich (höhere Insulindosis bei Blutglukose >270

mg/dl, Infektionen, Fieber, Dehydration etc; kleinere Insulindosis bei körperlicher Belastung, Nebennierenrinden- und Leberinsuffizienz sowie bei schwerer Niereninsuffizienz).

Der für die einzelnen Therapieformen erforderliche Aufwand ist unterschiedlich (Berger et al., 1995) und nimmt von einfachen, konventionellen, zu aufwändigen, intensivierten, Formen deutlich zu. Der Erfolg des eingesetzten Behandlungsplans hängt vom Einbinden des Patienten in die Entscheidung über die anzuwendende Strategie der Insulintherapie ab, da nur so seine langfristige Mitarbeit zu sichern ist (Houtzagers et al., 1989). Im Einzelfall ist entscheidend, dass das für eine Progressionshemmung der diabetesassoziierten Spät komplikationen erforderliche Ziel einer nahe-normoglykämischen Insulintherapie ($\text{HbA1c} < 7,5\%$) erreicht wird (DCCT, 1993). Das Erreichen dieses Zieles bedarf überwiegend aufwändiger und intensiverter Formen der Insulintherapie (Hirsch et al., 1990). Da ein Schwellenwert des HbA1c-Wertes unter dem kein Risiko für Entstehung von Komplikationen besteht nicht nachweisbar ist (DCCT, 1993), sind niedrige HbA1c-Werte präventiv sinnvoll. Das Therapieziel ist gemeinsam mit dem Patienten festzulegen. Bei Patienten mit schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte ein höherer HbA1c-Wert angestrebt werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden und ggf. eine gestörte Hypoglykämie-Wahrnehmung zu verbessern. Da bei niedrigen HbA1c-Werten das Risiko schwerer Hypoglykämien erhöht sein kann (DCCT, 1993), ist bei der Auswahl des HbA1c-Zielwertes stets ein Kompromiss bezüglich des Risikos von Hypoglykämien und der Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von diabetischen Spät komplikationen zu suchen. Oberhalb eines HbA1c-Wertes von 7,5% (= Hypoglykämierisiko von 0,1 – 0,3 Ereignisse/Patient/Jahr und $\leq 7\%$ mikroangiopathische Komplikationen/10 Jahre) (DCCT, 1993) sollte die Stoffwechseleinstellung sorgfältig überprüft und es sollte interveniert werden.

1.2. Hypoglykämie

1.2.1. Definition und Ätiologie

Bei stoffwechselgesunden Erwachsenen liegt eine Hypoglykämie bei einem kapillären Blutglukosewert von $\leq 40\text{mg/dl}$ vor (Marks, 1976). Traditionell wird jedoch ein Wert unter 50 mg/dl verbunden mit gleichzeitigem Auftreten von Hypoglykämie-Symptomen für die Definition angenommen (Hürter, 1997). Für Personen mit Diabetes mellitus ist diese Definition nicht anwendbar. Es gibt Patienten, bei denen Hypoglykämie-Symptome bereits bei

Blutglukosewerten von 100 mg/dl auftreten und es gibt ebenfalls Patienten, die bei einem Wert von ≤ 40 mg/dl völlig asymptomatisch sind.

In der klinischen Praxis werden drei Arten von Hypoglykämien unterschieden: die asymptomatische, biochemische Hypoglykämie mit Blutglukosewerten < 50 mg/dl, die milde bis mittelgradige symptomatische Hypoglykämie und die schwere Hypoglykämie (Cryer et al., 1994). Die asymptomatische Hypoglykämie kann nur mit Hilfe der BZ-Messung diagnostiziert werden. Die milde bis mittelgradige Hypoglykämie kann vom Patienten erkannt und behandelt werden, bei der schweren Hypoglykämie ist der Patient auf Fremdhilfe angewiesen.

Die drei häufigsten Ursachen für eine Hypoglykämie sind: verstärkte Insulinwirkung, vermindertes Kohlenhydratangebot, z. B. durch ausgelassene Mahlzeit, und intensive körperliche Anstrengung. Der wichtigste und häufigste Grund für die Entwicklung schwerer Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes-Patienten ist die therapiebedingte Hyperinsulinämie. Verminderte Nahrungszufuhr, z.B. bei Appetitlosigkeit im Rahmen von Infekten, mangelnde Resorption von Kohlenhydraten bei Durchfallerkrankungen und verstärkte körperliche Aktivität, die nicht vorsorglich durch Mehrangebot an Nahrung oder Erniedrigung der Insulindosis kompensiert wurde, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle. Die häufigsten Anlässe für die Entstehung von symptomatischen Hypoglykämien sind in der ***Tabelle 1*** im Anhang zusammengefasst.

1.2.2. Hypoglykämie-Reaktionen

Beim Absinken der Plasmaglukose-Konzentration setzen beim Stoffwechselgesunden gegenregulatorische Vorgänge ein, die einen weiteren Abfall des Plasmaglukosespiegels verhindern (DCCT, 1995; ***Abbildung 2***). Es wird ein hierarchisch abgestuftes Programm von gegenregulatorischen Mechanismen aktiviert, dank derer die Energieversorgung des zentralen Nervensystems aufrechterhalten wird. Bei gesunden Probanden konnten bestimmte Glukoseschwellenwerte für die verschiedenen Stufen der Gegenregulation ermittelt werden (Service, 1995). Bei einer Plasmaglukose < 80 mg/dl kommt es zu Abnahme der endogenen Insulinsekretion. Diese erste Stufe in der Hypoglykämie-Bekämpfung entfällt bei Typ-1-Diabetes-Patienten, was einen wichtigen Grund für deren Gefährdung darstellt. Bei einem Absinken der Glukose auf Werte unter 65 mg/dl kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung

von Glukagon und Adrenalin. Durch die Freisetzung dieser Substanzen kommt es zur Stimulation der hepatischen Glykogenolyse und Glukoneogenese. Weitere Abnahme der Glukosekonzentration auf 60 mg/dl stimuliert die Sekretion von HGH, bei einem Abfall unter 60 mmol/l wird vermehrt Kortisol ausgeschüttet. Das HGH und das Kortisol führen zu einer verstärkten hepatischen Glukoseproduktion und hemmen die Glukoseutilisation in insulin sensitiven Geweben. Diese letzte Stufe der Gegenregulation bekommt erst bei schweren, lang anhaltenden Hypoglykämien eine Bedeutung (Stöckli et al., 2005). In der Hierarchie glukoseregulativer Faktoren steht somit der Insulinantagonismus einerseits und Glukagon sowie Adrenalin andererseits an oberster Stelle (Cryer und Gerich, 1983; Boyle et al, 1989; Cryer et al., 1994). Andere Faktoren wie HGH und Kortisol spielen in der Akut-Gegenregulation keine wesentliche Rolle und entfalten erst bei protrahierter Hypoglykämie ihre Wirkung (Starke AAR, 1995).

Hypoglykämien haben weit reichende Auswirkungen auf verschiedene endokrine Systeme. Das für die Hypoglykämie-Reaktion und ihren Ausgleich wichtigste System ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (hypothalamic-pituitary-adrenocortical = HPA)-Achse. Die HPA-Achsen-Aktivität ist durch einen zirkadianen Verlauf geprägt. Dabei zeigt die Plasma-ACTH-Konzentration einen schwächer ausgeprägten zirkadianen Verlauf als die Kortisol-Konzentration (Dunn et al., 1972). Die höchsten Konzentrationen beider Hormone werden nachts gemessen, wobei die ACTH-Konzentration im Vergleich zu dem Talwert um etwa 50-150 % ansteigt, während sich die Kortisol-Konzentration um das 10 bis 20-fache erhöht (Dunn et al., 1972). Die Sensibilität der Nebennierenrinde für ACTH unterliegt starken tageszeitlichen Schwankungen. Zusätzlich wird die Sensibilität der Nebennierenrinde für ACTH und Kortisol-Sekretion durch das sympathische Nervensystem über die Katecholamine beeinflusst (Jasper und Engeland, 1994).

Ein weiteres endokrines System, welches durch Hypoglykämien beeinflusst wird, stellt die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse dar (De Groot, 1999; Kelly, 2000). Versuche an gesunden Probanden haben gezeigt, dass eine Hypoglykämie im Vergleich zur Euglykämie zu einer akuten Verminderung der Sekretion des Schilddrüsen-stimulierenden-Hormons (TSH) führt, während die peripheren Schilddrüsenhormone, freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4), unbeeinträchtigt bleiben. Die Plasmaglukoseschwelle für das Auftreten der Suppression der TSH-Sekretion beträgt 58 mg/dl. Liegt die Plasmaglukose-Konzentration über einen längeren Zeitraum auf einem niedrigeren Niveau (< 54 mg/dl) zeigt sich zusätzlich eine

Erniedrigung der fT3-Konzentration und des fT3/fT4-Quotienten sowie eine leichte tendenzielle Erhöhung der fT4-Konzentration verursacht durch akute Hemmung der Konversion von T4 zu T3. Die akute Konversionshemmung ist dabei nur von passagerer Natur, während die Suppression der TSH-Sekretion über einen längeren Zeitraum anhält.

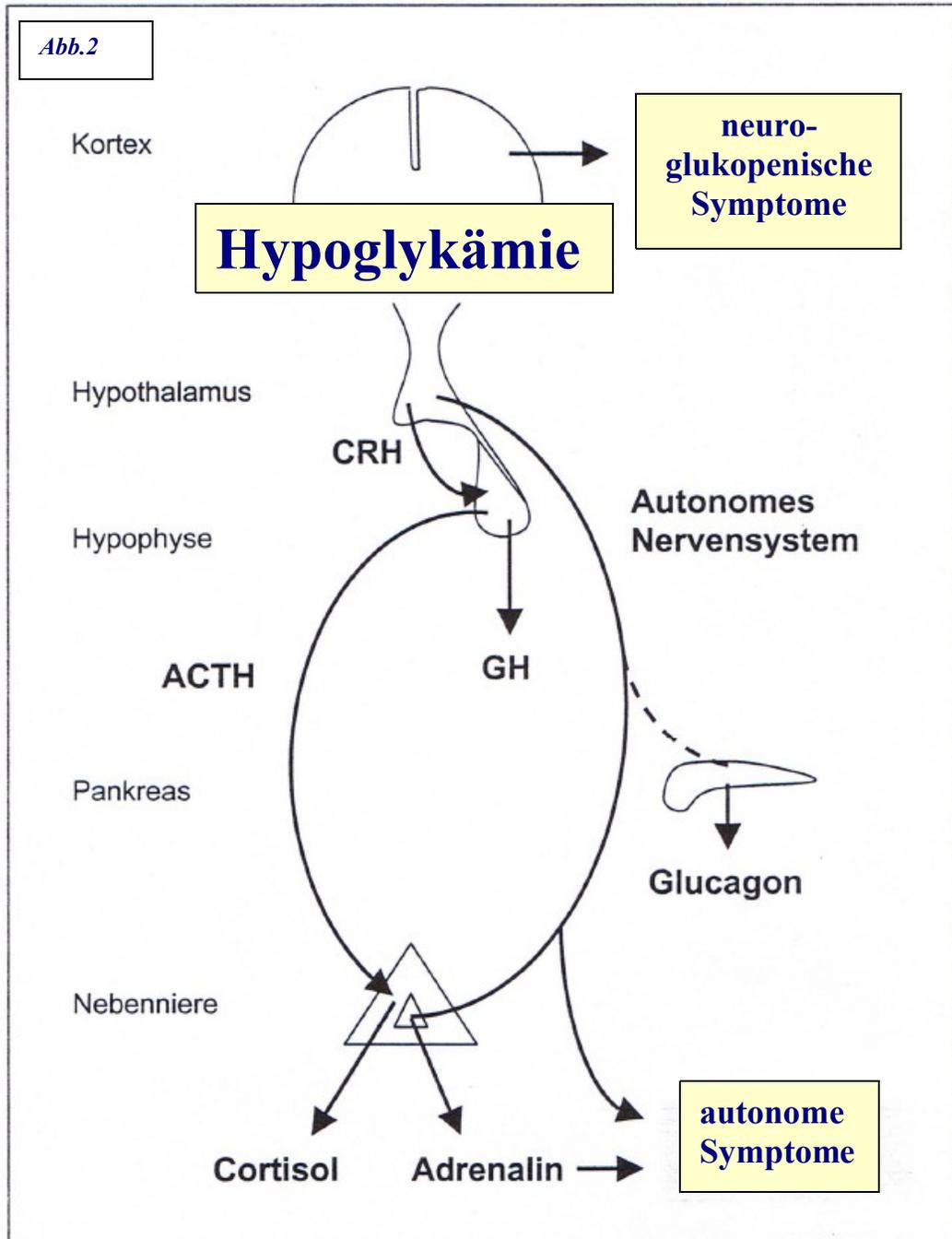


Abbildung 1, modifiziert nach Frier und Fisher (Frier und Fisher, 1999): Abwehrsystem gegen schwere Hypoglykämien: hormonelle Gegenregulation und Symptomwahrnehmung.

Das Muster der Hypoglykämie-induzierten Veränderungen der Hypophysen-Schilddrüsen-Achsen-Aktivität unterscheidet sich von den durch andere Stressoren induzierten Veränderungen, da bei letzteren die Konversionshemmung im Vordergrund steht und eine Verminderung der hypophysären TSH-Sekretion sich erst nach einer längeren Persistenz des Stressors findet (De Groot, 1999; Kelly, 2000).

Die Hypoglykämie wird nicht allein durch einen Laborwert, sondern durch den klinischen Kontext der «Whippleschen Trias» definiert (Service, 1995): Plasmaglukose unter 50 mg/dl, typische Symptome und deren Ansprechen auf die Gabe von Kohlenhydraten. Die Hypoglykämie-Symptome können in neuroglykopenische und neurogene bzw. autonome Symptome eingeteilt werden (Cryer et al, 1994). Die neuroglykopenischen Symptome sind Folge eines Glukosemangels im Gehirn. Sie führen zu Veränderungen der Wahrnehmung und des Verhaltens. Zu dieser Form der Symptome gehören z. B. Bewusstlosigkeit, Denkschwierigkeiten, Müdigkeit, Mattigkeit und verschwommenes Sehen. Zu den neurogenen bzw. autonomen Symptomen, deren Ursache die sympathoadrenerge Aktivierung ist, gehören unter anderem Tachykardie, Schweißausbrüche, Zittrigkeit, innere Unruhe und Hungergefühl. Die häufigsten Hypoglykämie-Symptome sind in der **Tabelle 2** im Anhang zusammengefasst, wobei anzumerken ist, dass die Klassifikation der einzelnen Symptome in die Bereiche autonom und neuroglykopen in der Literatur zwar üblich, jedoch zum Teil inkonsistent verwendet wird und umstritten ist.

Erreichen die Plasmaglukose-Konzentrationen einen Bereich von etwa 60 bis 50 mg/dl kommt es zunächst zum Auftreten neurogener Symptome gefolgt von neuroglykopenen Symptomen (Mitrakou et al., 1991). Bei einem Absinken der Plasmaglukose-Konzentration unterhalb von 50 mg/dl kommt es zunehmend zum Auftreten von neuro-kognitiven Störungen, welche schließlich in eine Bewusstlosigkeit oder einen Krampfanfall münden können (Gerich, 1991). Die Plasmaglukoseschwellen, bei denen verschiedene neuroendokrine, subjektive und neuro-kognitive Reaktionen auftreten, sind hierbei jedoch keineswegs als starr zu verstehen, sondern unterliegen einer erheblichen Interindividualität (Kinsley et al., 1995) und sind selbst bei einer Person innerhalb eines kurzen Zeitraums variabel (Ovalle et al., 1998).

1.2.3. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung

Die Hypoglykämie ist die schwerwiegendste und häufigste Nebenwirkung der intensivierten Insulintherapie (DCCT, 1997). Untersuchungen haben gezeigt, dass eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung zwar die Entwicklung und das Fortschreiten von diabetischen Spätkomplikationen verzögern kann (DCCT, 1993), aber ein dreifach höheres Risiko für das Auftreten von schweren Hypoglykämien mit sich bringt (DCCT, 1991).

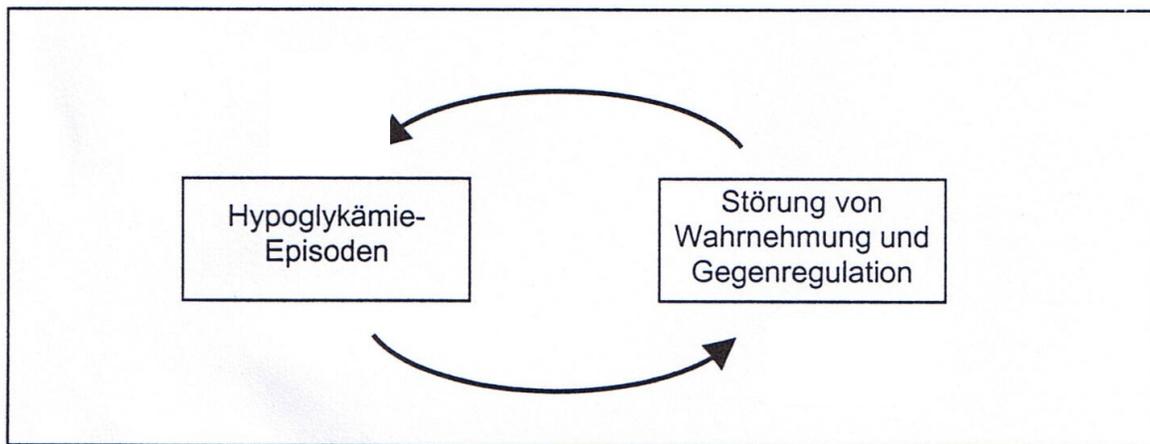


Abbildung 3, nach Peters (Peters, 2000): Circulus vitiosus der Hypoglykämie, in dem sich Hypoglykämie-Episoden einerseits und Störungen der Wahrnehmung und Gegenregulation andererseits wechselseitig beeinflussen.

Bei vielen normoglykämisch eingestellten Patienten ist die gegenregulatorische Hormonantwort auf die Hypoglykämie abgeschwächt und die Symptomwahrnehmung beeinträchtigt (Amiel et al, 1987). Zusätzlich führt die Verschiebung der Schwellenwerte für die Freisetzung insulinantagonistischer Hormone dazu, dass die hormonelle Gegenregulation erst bei niedrigeren Plasmaglukosewerten einsetzt (Amiel et al., 1988). Die Folge ist ein erhöhtes Risiko schwere Hypoglykämien zu erleiden. In der Pathogenese dieser Störung der Gegenregulation und der Symptom-Wahrnehmung spielen Hypoglykämien selbst eine wichtige Rolle (Cryer PE, 1993). Studien an Patienten mit Typ-1-Diabetes (Davis et al., 1992) und gesunden Personen (Widom und Simonson; 1992) zeigen, dass bereits eine Hypoglykämie die physiologischen Reaktionen auf nachfolgende Hypoglykämie-Episoden beeinträchtigt. Nach einer vorangegangenen Hypoglykämie ist die Sekretion der gegenregulatorischen Hormone supprimiert und die Wahrnehmung autonomer und neuroglukopenischer Warnsymptome herabgesetzt. Dies führt zur Entwicklung eines Circulus vitiosus, mit

gesteigertem Risiko für das Auftreten von weiteren, zunehmend schwereren Hypoglykämien (Cryer PE, 1992; *Abbildung 3*).

1.2.4. Nächtliche Hypoglykämie

Nächtliche Hypoglykämien stellen ein wesentliches Problem in der Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes dar (Cryer, 1991). Im Laufe eines Jahres erleiden etwa 30 % der intensiviert behandelten Patienten eine schwere Hypoglykämie bei der sie auf Fremdhilfe angewiesen sind (DCCT, 1991). Einige Beobachtungsstudien zeigen, dass etwa im Mittel in jeder dritten Nacht bei den Erkrankten Hypoglykämien auftreten. Diese können offensichtlich sehr protrahiert (bis zu 12 h) verlaufen (Pramming et al., 1985; Bendtson et al., 1988; Caduff et al., 1989; Bendtson et al., 1991; Bendtson et al., 1992; Gade et al., 1994) und werden häufig nicht wahrgenommen (Gade et al., 1994; Bendtson et al., 1995; Allen und Frier, 2003).

Bereits eine dreistündige nächtliche Hypoglykämie führt während der nachfolgenden Episode zu deutlicher Störung in der Symptom-Wahrnehmung sowie zur Reduktion der hormonellen Gegenregulation (Veneman et al., 1993; Fanelli et al., 1998). Die fehlende oder abgeschwächte Gegenregulation trägt zur Entwicklung der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung bei (Gerich et al., 1991). Es gibt Hinweise darauf, dass nächtliche Hypoglykämien für das „dead-in-bed syndrome“ bei jungen Patienten mit Typ-1-Diabetes verantwortlich sind (Sovik und Thordarson, 1999). Neueste Untersuchungen zeigen, dass nächtliche Hypoglykämien zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit führen und somit eventuell zu tödlichen Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern (Tarsalle de point) führen können (Robinson et al., 2003; Robinson et al., 2004).

Pathophysiologisch liegen der „Hypoglykämie-Problematik“ während des Schlafens zwei Mechanismen zugrunde. Zum einen führt die nächtliche Hypoglykämie bei den meisten Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht zu einer Aufwachreaktion (Banarar et al., 2003; Schultes et al., 2003), zum anderen führt der Schlaf selbst zur deutlichen Reduktion der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation, bzw. zu einer Verschiebung der Glukoseschwelle für die Aktivierung dieser Gegenregulation (Jones et al., 1998; Gais et al., 2003).

1.3. Schlaf

1.3.1. Polysomnographie

Das Registrieren des EEG ist ein international angewandtes und standardisiertes Routineverfahren in der neurologischen Diagnostik (Rechtschaffen und Kales, 1968). Die Hirnströme können entweder bipolar, d.h. zwischen zwei auf dem Schädeldach angebrachten Elektroden, oder unipolar zwischen einer differentiellen Elektrode auf der Kopfschwarte und einer entfernt liegenden indifferenten Elektrode (Ohrläppchen) abgeleitet. Die Auswertung konzentriert sich vor allem auf Frequenz, Amplitude, Verteilung, Form und Häufigkeit der im EEG aufgezeichneten Hirnpotentiale (Schmidt, 1985).

Bei einem gesunden Erwachsenen herrschen in Ruhe, bei geschlossenen Augen langsame Wellen von 8 bis 13 Hz vor, die besonders stark über dem Occipitalhirn ausgeprägt sind und als Alpha-Wellen bezeichnet werden. Beim Öffnen der Augen, bei anderen Sinnesreizen oder bei geistiger Tätigkeit verschwinden die Alpha-Wellen und es treten hochfrequentere Beta-Wellen (14-30 Hz) niedrigerer Amplitude auf. Deutlich langsamere Wellenformen höherer Amplitude wie Theta- (4-7 Hz) und Delta-Welle (0,3-3,9 Hz) werden bei gesunden Erwachsenen nur im Schlaf beobachtet (Christian, 1982).

1.3.2. Schlafstadien

Der Schlaf ist kein einheitlicher Bewusstseinszustand. Mit Hilfe des EEG lassen sich fünf unterschiedliche Schlafstadien (S1-S4 [Non-REM-Schlaf] und REM-Schlaf) voneinander abgrenzen, deren Kriterien heute weitgehend standardisiert angewendet werden (Rechtschaffen und Kales, 1968; Jovanović, 1971; Koella, 1973). Im Verlauf einer Nacht werden die einzelnen Schlafstadien mehrfach durchlaufen, wobei im Allgemeinen die in jedem Zyklus erreichte Schlaftiefe gegen Morgen abnimmt. Der 7 bis 8-stündige Nachtschlaf hat einen zyklischen Verlauf, in den etwa alle 90 Minuten Perioden mit ziemlich flachem, unregelmäßigem EEG und rascher Aktivität eingebettet sind. Dieser sog. REM-Schlaf hat eine Dauer von durchschnittlich 10 Minuten, wird jedoch im Laufe des Schlafes länger. Sein Anteil steigt von anfangs 5-10 Minuten auf 22 Minuten in der letzten Schlafphase, aus der man in der Regel erwacht. Die Weckschwelle ist während der REM-Phase gegenüber dem slow wave sleep (S3 und S4) erhöht, der periphere Muskeltonus ist stärker herabgesetzt (Christian, 1982; Schmidt, 1985). Das besondere Kennzeichen des REM-Schlafes sind unregelmäßige, rasche, horizontale

und vertikale Augenbewegungen mit Frequenzen von 5-10 Hz, die man mit bitemporalen sowie supra- und infraorbitalen Elektroden registrieren kann (Christian, 1982; Schmidt, 1985). Die Dauer der REM-Phasen nimmt im Verlauf des Nachtschlafs zu, während der Anteil der Schlafstadien S3 und S4 abnimmt. Zu Beginn des Schlafes beträgt die Länge des Non-REM-Schlafes (S1 bis S4) 70-80 Minuten. Im 2. und 3. Schlafzyklus werden die Non-REM-Schlafphasen länger und betragen 100-110 Minuten, um sich anschließend zu verkürzen. Dabei macht das S2-Schlafstadium ca. 50% der Gesamtschlafdauer aus und wird im Laufe des Schlafes zunehmend länger, bis es den letzten Zyklus dominiert (Zee und Turek; 1999).

Im Stadium der Ermüdung kommt es als Ausdruck der Entspannung zu einem kurzzeitigen Amplitudenanstieg der Alpha-Wellen, die anschließend kleiner und langsamer werden. Während des Einschlafens (S1) erfährt das Kurvenbild eine vorübergehende Abflachung. Die Alpha-Wellen werden von flachen 5-7 Hz-Theta-Wellen ersetzt, die vor allem frontal vertreten sind. Gleichzeitig erscheinen über der vorderen Schädelhälfte sowie parietal kleine Beta-Wellen. Das S1-Schlafstadium ist kein kontinuierlicher Zustand. Dies ist daran erkennbar, dass die langsamen, flachen Wellen immer wieder von Serien kleiner, unregelmäßiger Alpha-Wellen unterbrochen werden, die mit kurzer Bewußtseinsaufhellung einhergehen. Dieser Wechsel wiederholt sich mehrmals, bevor der endgültige Schlafeintritt erfolgt. Während der flachen Kurvenstrecken erscheinen unwillkürlich langsame (0,2 - 0,6 Hz) horizontale Pendeldeviationen der Augen, die beim Aufwachen oder beim Eintritt in tiefere Schlafstadien verschwinden. Im S2-Stadium werden die Alpha- durch Theta-Wellen ersetzt, die das Kurvenbild dominieren. Zudem erscheinen in 10- bis 20-sekündigen Abständen Serien von regelmäßigen 14-15 Hz-Wellen, die man als Schlafspindeln bezeichnet und die für das S2-Schlafstadium charakteristisch sind. Im S3-Schlafstadium herrschen unregelmäßige, hohe 1-3 Hz Delta-Wellen vor, die mit Theta-Wellen alternieren. Im S4-Schlafstadium besteht das Kurvenbild fast ausschließlich aus sehr trägen, hohen 0,5-2 Hz-Delta-Wellen, die eine bilaterale Synchronie aufweisen können (Rechtschaffen und Kales, 1968; Jovanović, 1971; Koella, 1973).

1.3.3. EEG-Veränderungen während der Hypoglykämie

Unter normalen Bedingungen wird der Energiehaushalt des Gehirns allein durch Verbrennung von Glukose gedeckt. Die Oxydation von Fetten und Proteinen spielt als Energiequelle für das

ZNS eine sehr untergeordnete Rolle. Die ausschließliche Abhängigkeit von der Glukose macht die ZNS-Funktionen in hohem Maße von der Kohlenhydratzufuhr abhängig. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels führen zur Beeinflussung der Hirnpotentiale. Bereits im Jahre 1937 konnte gezeigt werden, dass die Frequenz der Alpha-Wellen eine Abhängigkeit vom Blutglukosespiegel aufweist (Berger, 1937). Während leichte Hypoglykämien noch kompensiert werden können, führt ein Abfall des Plasmaglukosespiegels auf Werte von 50 mg/dl zu einer allgemeinen Verlangsamung des Alpha-Grundrhythmus auf 7-8 Hz (Christian, 1982). Bei einem BZ-Abfall auf 40 mg/dl kommt es zur Entstehung von unregelmäßigen Potentialschwankungen von 3-5 Hz (Gibbs und Murray, 1954). Fällt der Plasmaglukosespiegel auf Werte unter 30 mg/dl ab, imponiert eine deutliche Verlangsamung der Hirnrhythmen. Mit einsetzender Bewusstlosigkeit herrscht eine diffuse 2-4-Hz-Delta-Aktivität vor, die im besonders tiefen Koma eine zunehmende Spannungsreduktion erfährt (Krump, 1956). Insgesamt kommt es während der Hypoglykämie zur Abnahme der Alpha- und Zunahme der Theta- und Delta-Aktivität (Bendtson, 1995; Allen und Frier, 2003), wobei diese Veränderungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes besonders stark ausgeprägt sind (Bjorgaas et al., 1998). Leitet man die Hirnpotentiale während der Nacht ab, so zeigen sich charakteristische EEG-Veränderungen mit Reduktion der Alpha-Aktivität und dem Auftreten von spezifischen Theta-Wellen bei Plasmaglukosekonzentrationen < 45 mg/dl (Bendtson, 1995). Interessanterweise treten die EEG-Veränderungen während der nächtlichen Hypoglykämie bei denselben Plasmaglukosespiegeln wie tagsüber auf (Allen und Frier, 2003). Diese Tatsache suggeriert, dass das Gehirn dieselbe Hypoglykämie-Sensitivität während des Schlafes wie im Wachzustand zeigt. Im Gegensatz zu Hypoglykämien im Wachzustand zeigen die nächtlichen Episoden keine regionalen Differenzen, die neuroglykopenischen Auswirkungen sind generalisierter (Bendtson et al, 1991; Bendtson, 1995). Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes führen nächtliche Hypoglykämien zu Verlängerung der Latenzzeit des REM-Schlafes, Störung der Schlafarchitektur und Steigerung der Inzidenz für Krampfanfälle während des Schlafes (Bendtson et al, 1991).

1.4. Fragestellung

Trotz des dargestellten Wissens um die verschiedenen neuroendokrinen Reaktionen des Organismus in Antwort auf niedrige Plasmaglukosewerte blieben viele Fragen, insbesondere

bezüglich nächtlicher Hypoglykämien, offen. Vorausgegangene Studien untersuchten bislang ausschließlich die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation während des frühen, von den Tiefschlafphasen dominierten Nachtschlafs. Klinisch treten jedoch Hypoglykämien vor allem in der zweiten Nachthälfte (Pramming et al., 1985; Bendtson et al., 1988; Caduff et al., 1989; Bendtson et al., 1991; Bendtson et al., 1995; Allen und Frier 2003; Amin et al., 2003; Robinson et al., 2003; Robinson et al., 2004), die vom REM-Schlaf dominiert wird, auf. Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist es, die Komponenten der physiologischen Reaktionen auf eine späte Hypoglykämie zu identifizieren und zu charakterisieren sowie potenzielle Unterschiede in der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte herauszuarbeiten. Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- 1) Welche Effekte hat eine Hypoglykämie auf den Schlafverlauf der Probanden?
- 2) Gibt es Unterschiede im Einfluss einer Hypoglykämie auf den Schlafverlauf der Probanden zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte?
- 3) Gibt es Unterschiede in der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte?

II. Material und Methoden

1. Untersuchungskollektiv

In einem einfach-blind durchgeführten Experiment testeten wir 16 gesunde Probanden (8 Männer und 8 Frauen) während insgesamt drei Nächte. Bei den Testpersonen handelte es sich um Freiwillige in einem Alter von 20 bis 40 Jahren (Durchschnittsalter \pm Standardfehler 28,4 \pm 1,5 Jahre) und einem Gewicht von 19,3 bis 27 kg/m² (mittlerer Body Mass Index 23 \pm 0,6 kg/m²). Alle Probanden wurden über das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt und erteilten schriftlich ihre Zustimmung zur Durchführung der erforderlichen Untersuchungen sowie der Blutabnahmen. Entsprechend der Deklaration von Helsinki wurde die Studie vor der Durchführung der Experimente von der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt (AZ: 00-127).

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden die wesentlichen Informationen zur Lebensführung und Erkrankungen in der Familie erfasst. Des Weiteren wurde anhand der

körperlichen Untersuchung und des Routinelabors der Gesundheitszustand der Testpersonen beurteilt.

Alle Studienteilnehmer waren gesund und nahmen keine Medikamente ein. Die Probanden hatten einen regelmäßigen Tag- und Nachtrhythmus und arbeiteten nicht im Schichtdienst. In den Familien der Probanden gab es keine Angehörigen mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes. Während der Zeit, an der sie an den Experimenten beteiligt waren, nahmen die Testpersonen an keinen weiteren Studien oder Blutspenden teil.

2. Versuchsvorbereitung und Studiendesign

Die Probanden wurden angehalten an den Tagen vor den Versuchen keinen Alkohol zu trinken, keinen ungewöhnlich schweren körperlichen Tätigkeiten nachzugehen und sich spätestens um 23:00 Uhr ins Bett zu begeben. An den Versuchstagen selbst nahmen die Probanden keine koffeinhaltigen Getränke zu sich und blieben ab 19:30 Uhr nüchtern.

Im Anschluss an die Eingewöhnungsnacht, in der die Testpersonen die Gelegenheit hatten die Räumlichkeiten und die Versuchsbedingungen kennen zu lernen, testeten wir die Probanden in zweiwöchigen Abständen an insgesamt 3 Versuchsnächten. Während der Experimente wurde der Schlaf kontinuierlich mittels Polysomnographie aufgezeichnet (EEG-Serie 4400, Nihon Kohden GmbH, Germany). An zwei der Versuchsnächte senkten wir die Plasmaglukose-Konzentration der Studienteilnehmer mittels Insulin- und Glukoseinfusion über einen Zeitraum von 60 Minuten linear bis zu einem Nadir von 40 mg/dl ab. Dabei wurde das Blut zur Überprüfung des Blutglukosespiegels und der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation alle 5 Minuten abgenommen und bei zu raschem Blutglukoseabfall eine 20%ige-Glukoselösung infundiert. Außerhalb des Hypoglykämie-Zeitraumes fanden diese Abnahmen in dreißigminütigen Abständen statt. Die Insulininfusion zur Einleitung der Hypoglykämie wurde einmal kurz nach dem Einschlafen im S2-Schlafstadium (1. Nachthälfte) und ein weiteres Mal im S2-Schlafstadium zwischen 3:00 und 4:00 Uhr morgens (2. Nachthälfte) gestartet. In der dritten Nacht erfolgte keine Intervention (Kontrollnacht), das Blut wurde alle 30 Minuten abgenommen.

Die Reihenfolge der Versuchsnächte war balanciert. Jeweils ein Drittel der Probanden begann die Testreihe mit der Kontroll-, der Früh-Hypoglykämie- oder der Spät-Hypoglykämie-Nacht. Die jeweilige Versuchsbedingung (frühe vs. späte Hypoglykämie vs.

Kontrollnacht) war den Probanden unbekannt. Alle Studienteilnehmer wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass an zwei Nächten ihr Plasmaglukosespiegel abgesenkt wird, zu welchem Zeitpunkt dies passieren würde.

3. Versuchsablauf

Die Testpersonen trafen um 20:00 Uhr im Schlaflabor ein. Sie verbrachten die Nächte in einem separaten, schallgedämpften Raum, der über eine kleine Öffnung in der Wand mit dem Labor verbunden war. Zur Infusion des Insulins (Insuman rapid, Aventis, Bad Soden, Germany) und der Glukoselösung (Glukose-Lösung 20%, Delta Pharma, Pfullingen, Deutschland) sowie für die Blutabnahmen wurden jedem Probanden zwei intravenöse Kunststoff-Verweilkanülen (Braunülen) im Bereich beider Unterarme angelegt. Außerdem wurden den Studienteilnehmern Elektroden an der Kopfhaut (EEG, Elektroencephalogramm), um die Augen (horizontales and vertikales Elektrooculogramm, EOG), und am Kinn (Elektromyogramm, EMG) für die polysomnographische Schlafdokumentation angebracht. Die Infusionen und Blutabnahmen führten wir über 2 m lange, 1×2 mm dünne Kunststoffinfusionsschläuche durch (Combidyn Druckschlauch, Pressure Monitoring Tubing PE 1×2 mm, 200 cm, transparent, B. Braun Melsungen A.G., Germany), die zusammen mit den ableitenden EEG-Elektroden über die Wandöffnung geführt wurden. Der Schlaf der Probanden wurde zu keinem Zeitpunkt der Studie durch die Laborarbeiten und die dadurch verursachten Geräusche gestört. Die Infusomaten, Zentrifugen und das EEG-Gerät befanden sich in einem Nebenraum. Die polysomnographischen Aufzeichnungen wurden während des Schlafes stets kontrolliert und der Schlaf den einzelnen Schlafstadien zugeordnet.

In den Hypoglykämie-Nächten wurde den Probanden nach dem Erreichen des S2-Schlafstadiums (sofort nach dem Einschlafen in der Früh-Hypoglykämie-Nacht bzw. zwischen 3:00 und 4:00 Uhr in der Spät-Hypoglykämie-Nacht) Insulin mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 1,5 mU/kg Körpergewicht/min infundiert. Während der Insulininfusion wurde bei den Studienteilnehmern alle 5 Minuten Blut abgenommen und der Plasmaglukosespiegel mit Hilfe eines Glucose Analyzer II (Beckman Instruments, Inc., Palo Alto, CA) bestimmt. In einem Zeitraum von 60 Minuten wurde auf diese Weise die Plasmaglukose-Konzentration der Versuchspersonen linear bis zu einem Nadir von 40 mg/dl abgesenkt. Gleichzeitig wurde bei Notwendigkeit ein zu rascher Plasmaglukosespiegel-Abfall

mittels Infusion von 20%er Glukoselösung verhindert. Nach dem Erreichen des Plasmaglukosewertes von 40 mg/dl wurden die Plasmaspiegel mittels Glukoseinfusion wieder auf das Ausgangsniveau gebracht.

Das zur Messung der hormonellen Gegenregulation in fünfminütigen Abständen abgenommene Blut wurde in vorgekühlten Polystyrolröhrchen gesammelt und anschließend kühl gelagert. Die gesammelten Blutproben wurden spätestens nach zwanzig Minuten bei 4°C bei 2000×g zentrifugiert (Sigma ZK 15, SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Germany) und in 1,5 ml große Eppendorfgefäße abpipetiert. Die gewonnen Proben wurden anschließend eingefroren und bis zur Assay-Durchführung in Kühltruhen bei - 80°C gelagert.

4. Labormethoden

Die Plasmaglukose-Konzentration wurde in einer Doppelbestimmung mit Hilfe der Glukoseoxidase-Methode (Glucose Analyzer II Beckman Instruments, Inc., Palo Alto, CA) mit einem Inter-Assay-Variationskoeffizienten (VK) von $\leq 2,6\%$ und einem Intra-Assay-VK von $\leq 1,8\%$ gemessen. Die Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin wurden mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigchromatographie (high pressure liquid chromatography) mit einem Inter-Assay- und Intra-Assay- Variationskoeffizienten von $<5,6\%$ und $<2,9\%$ für Adrenalin sowie von $<6,1\%$ und $<2,6\%$ für Noradrenalin, bestimmt. Die ACTH-Konzentration im Plasma wurde mit Hilfe eines immunoluminetrischen Assays (ILMA; Inter-Assay-VK $<5,1\%$, Intra-Assay-VK $<3,2\%$; Lumitest, Brahm's Diagnostica, Berlin, Germany) bestimmt. Die Serumkonzentration von Cortisol wurde mit Hilfe eines enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) bestimmt (Enzymun-Test Cortisol, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) mit einem Inter-Assay-Variationskoeffizienten von $<3,9\%$ und Intra-Assay-Variationskoeffizienten von $<2,0\%$. Zur Bestimmung des HGH wurde das Radioimmunoassay (RIA) der Firma Diagnostic Products Corporation aus Los Angeles, USA benutzt. Hierbei lag der Inter-Assay-VK $<3,4\%$ und der Intra-Assay-VK $<1,6\%$. Ebenfalls mit Hilfe eines Radioimmunoassays wurde die Plasmakonzentration des Glukagons gemessen (Serono Diagnostics, Freiburg, Germany) und zwar mit einem Inter-Assay-Variationskoeffizienten von $<6,1\%$ und Intra-Assay-Variationskoeffizienten $<4,9\%$.

Die polysomnographischen Aufzeichnungen wurden nach den von Rechtschaffen und Kales veröffentlichten Leitlinien ausgewertet (Rechtschaffen und Kales, 1968). Jede

Auswertung wurde zusätzlich durch eine weitere Person überprüft, um Fehler bei der Schlafstadienzuordnung zu vermeiden. Für die Auswertung des Schlafes wurden folgende Parameter definiert: Wach (Dauer des Wachseins nach dem Schlafeintritt), Schlafstadien S1, S2, S3, S4, SWS (slow wave sleep, zusammengesetzt aus den Schlafstadien S3 und S4) und REM-Schlaf. Außerdem wurden die einzelnen Schlafstadien während der 60 Minuten vor (Zeit der Insulininfusion) und 10 Minuten nach dem Erreichen des Glukosenadirs, sowie die entsprechenden Zeiträume während der Kontrollnacht analysiert.

5. Statistische Analyse

Die Hormon- und Schlafdaten wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) an einem allgemeinen linearen Model unter Berücksichtigung des Faktors „Zeit“ (dieser repräsentiert frühe vs. späte Hypoglykämie) und des Faktors „Hypo“ (dieser repräsentiert die Messergebnisse der einzelnen Bestimmungen während der Hypoglykämie), bzw. des Faktors „Antwort“ (dieser repräsentiert den Anstieg der Hormone während der Hypoglykämie) durchgeführt.

Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler präsentiert. Der Student-t-Tests für verbundene Stichproben wurde für paarweise Vergleiche, der McNemar-Test für nichtparametrische Vergleiche verwendet. Die Ergebnisse wurden falls notwendig nach dem Greenhouse-Geisser-Verfahren korrigiert.

Zusätzlich wurde analysiert, ob sich bei den einzelnen Probanden eine hormonelle Antwort auf die Hypoglykämie feststellen ließ (ja/nein). Diese Antwort definierten wir als einen Anstieg der Adrenalin-, ACTH-, Cortisol- und HGH-Konzentration um 100 % und der Noradrenalin- und Glukagon-Konzentration um 50 % vom Ausgangswert (vor Beginn der Hypoglykämie).

III. Ergebnisse

1. Plasmaglukose- und Schlafverlauf

In den Hypoglykämie-Nächten wurde den Probanden nach Erreichen des S2-Schlafstadiums Insulin mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 1,5 mU/kg Körpergewicht/min infundiert. Die Plasmaglukose-Konzentration betrug vor dem Beginn der Insulininfusion $104,1 \pm 3,8$

mg/dl ($5,78 \pm 0,21$ mmol/l) in der frühen und $92,4 \pm 2,8$ mg/dl ($5,13 \pm 0,16$ mmol/l) in der späten Versuchsbedingung ($P = 0,029$ für frühe vs. späte Hypoglykämie). Der Zeitpunkt des Beginns der Insulingabe variierte zwischen 23:00 und 00:45 Uhr in der frühen und zwischen 2:45 und 3:30 Uhr in der späten Hypoglykämie-Nacht. Im Schnitt lag der Versuchsbeginn bei 23:36 bzw. bei 03:04 Uhr. Der Verlauf des Plasmaglukoseabfalls während der Insulininfusion war zwischen beiden Versuchsbedingungen gut vergleichbar (*Abbildung 4*). Der erreichte Glukosenadir lag bei $40,25 \pm 0,25$ mg/dl ($2,23 \pm 0,01$ mmol/l) in der frühen und bei $40,4 \pm 0,3$ mg/dl ($2,24 \pm 0,02$ mmol/l) in der späten Hypoglykämie-Nacht.

Abb.4

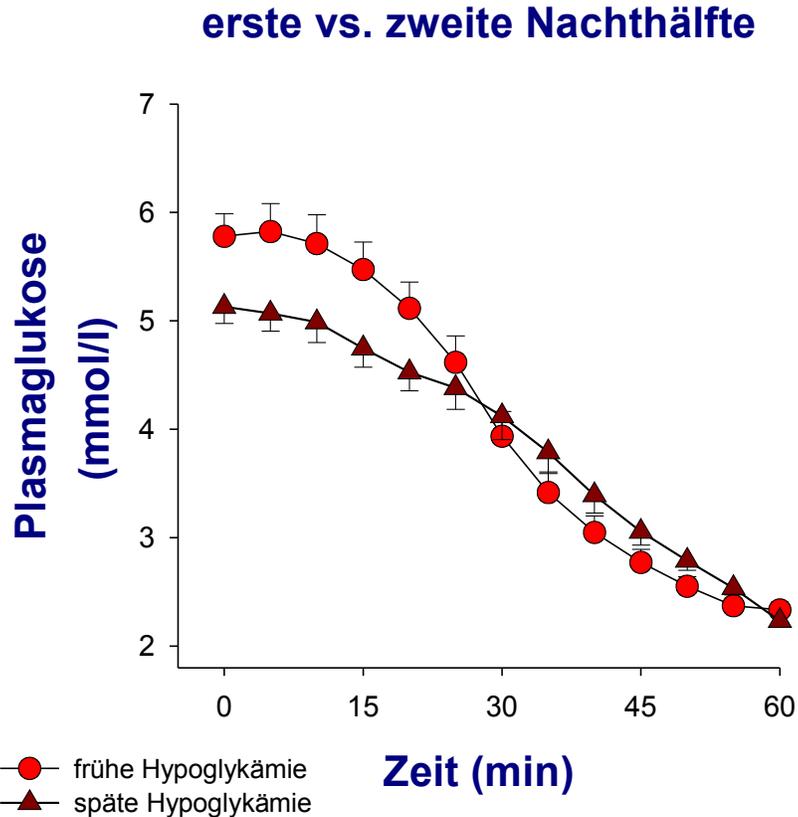


Abbildung 4: Verlauf der Plasmaglukosespiegeln in der ersten und zweiten Nachthälfte 60 Minuten vor dem Erreichen des Glukosenadirs.

Die **Tabelle 3** zeigt den Schlafverlauf der Probanden in den 60 Minuten vor und 10 Minuten nach der Beendigung der Insulininfusion, sowie in den entsprechenden Zeiträumen während der Kontrollnacht. Insgesamt führte die Hypoglykämie im Vergleich zur Kontrollnacht zu einer deutlichen Verlängerung der Wachdauer ($P < 0,001$). Dieser Hypoglykämie-Effekt war jedoch unabhängig von dem Zeitpunkt, in dem die tiefen Plasmaglukosespiegel erreicht wurden ($P = 0,717$ für die „Zeit x Hypo“- Interaktion). Die Hypoglykämie führte außerdem zu einer Steigerung des Bewegungsanteils der Probanden am aufgezeichneten Schlaf ($P < 0,001$), wobei auch dieser Effekt sich als unabhängig von dem Hypoglykämie-Zeitpunkt erwies ($P = 0,582$ für „Zeit x Hypo“- Interaktion). Wie erwartet war in der zweiten Nachthälfte der Anteil des REM-Schlafes ($P = 0,001$) und des S1-Schlafes ($P = 0,023$) höher als in der ersten Nachthälfte, beim Tiefschlaf (SWS) zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis ($P < 0,001$). Diese Unterschiede in den Schlafparametern zwischen der frühen und der späten Nachthälfte waren von der Induktion der Hypoglykämie unabhängig, obgleich die Hypoglykämie insgesamt tendenziell zu Verlängerung der Zeit führte, die die Testpersonen im S1-Schlafstadium verbracht haben ($P = 0,053$ für „Hypo“-Effekt).

<i>Tabelle 3</i>	erste Nachthälfte		zweite Nachthälfte		<i>P-Wert</i>		
	Kontrollnacht	Hypoglykämie	Kontrollnacht	Hypoglykämie	‘Zeit’	‘Hypo’	‘Zeit x Hypo’
Wach (%)	0 ± 0	6 ± 3	1 ± 0	6 ± 1	0,981	0,001	0,717
S1 (%)	8 ± 3	12 ± 3	16 ± 6	27 ± 6	0,023	0,053	0,429
S2 (%)	57 ± 6	54 ± 6	55 ± 7	52 ± 6	0,639	0,647	0,982
S3 (%)	18 ± 4	18 ± 8	9 ± 5	6 ± 3	0,014	0,540	0,571
S4 (%)	15 ± 4	9 ± 5	3 ± 2	2 ± 2	0,013	0,232	0,435
SWS (%)	33 ± 6	27 ± 7	12 ± 5	8 ± 4	<0,001	0,163	0,893
REM (%)	2 ± 2	0 ± 0	17 ± 4	8 ± 3	<0,001	0,095	0,217
Bewegung (%)	8 ± 1	19 ± 5	12 ± 3	20 ± 2	0,237	<0,001	0,582

Tabelle 3: Schlafverlauf der Probanden in den 60 Minuten vor und 10 Minuten nach der Beendigung der Insulininfusion, sowie in den entsprechenden Zeiträumen während der Kontrollnacht.

Die Hypoglykämie führte in der späten Nachthälfte bei allen Probanden zu einer Aufwachreaktion, während im entsprechenden Zeitintervall in der Kontrollnacht nur vier der Probanden wach wurden ($P < 0,001$). In der frühen Hypoglykämie-Nacht wachten zehn der sechzehn Probanden auf, im korrespondierenden Zeitintervall der Kontrollnacht dagegen keiner der Studienteilnehmer ($P = 0,004$; frühe vs. späte Hypoglykämie $P = 0,031$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die steigende Anzahl der Aufwachreaktionen sowohl während der frühen als auch während der späten Hypoglykämie-Nacht eine Antwort auf die tiefen Plasmaglukosewerte darstellt. Die Anzahl der Probanden, die als Antwort auf die Hypoglykämie aufwachten, war in der zweiten Nachthälfte signifikant höher als in der ersten Nachthälfte (16 vs. 10; $P = 0,031$). Das spontane Aufwachen zeigte sich ebenfalls in der zweiten Nachthälfte häufiger als in der ersten Nachthälfte (4 vs. 0; $P = 0,125$). Die Plasmaglukosespiegel bei denen die Probanden aufwachten lagen zwischen 40 und 48 mg/dl (2,22 – 2,66 mmol/l) in der frühen Experimentbedingung (Mittelwert \pm Standardfehler: $42,0 \pm 0,8$ mg/dl; $2,33 \pm 0,04$ mmol/l) und zwischen 40 bis 48 mg/dl in der späten Versuchsbedingung (Mittelwert \pm Standardfehler: $41,1 \pm 0,9$ mg/dl; $2,28 \pm 0,05$ mmol/l). In Relation zum Start der Insulininfusion ereignete sich das Aufwachen der Probanden nach 41 bis 60 Minuten (Mittelwert \pm Standardfehler: $52,3 \pm 2,76$ min) in der frühen und nach 39 bis 60 Minuten (Mittelwert \pm Standardfehler: $55,44 \pm 2,12$ min) in der späten Nachthälfte. Die Auswertung der individuellen Schlafdaten zeigte, dass während der frühen Hypoglykämie-Nacht drei der Probanden direkt aus dem SWS-Schlaf (S3- und S4- Schlafstadium) und sieben der Testpersonen aus dem S2-Schlafstadium aufwachten. In der späten Hypoglykämie-Nacht wachten dreizehn Probanden aus dem S2- oder S1-Schlafstadium und drei direkt aus dem S3-Schlafstadium auf. Keine der Testpersonen wachte aus dem REM-Schlaf auf. Insgesamt schwankte die Wachdauer der Probanden während der Insulininfusion zwischen 0,5 und 29,5 Minuten (Mittelwert \pm Standardfehler: $4,25 \pm 1,89$ min) in der frühen und zwischen 0,5 und 9,5 Minuten (Mittelwert \pm Standardfehler: $3,88 \pm 2,73$ min) in der späten Versuchsbedingung.

2. Hormonelle Hypoglykämiegegenregulation

Die Hypoglykämie führte sowohl während der frühen als auch während der späten Versuchsbedingung zu einem deutlichen Anstieg der AdrenalinKonzentration im Blutplasma.

Die Adrenalinsekretion war in der frühen Hypoglykämie-Nacht deutlich stärker ausgeprägt als in der späten Hypoglykämie-Nacht ($P = 0,012$ für die Zeit x Hypo Interaktion). Durchschnittlich stiegen die Konzentrationen von $10,99 \pm 0,55$ auf $575,30 \pm 170,03$ pg/ml (60 ± 5 vs. 3140 ± 928 pmol/l) während der frühen sowie von $11,34 \pm 0,92$ auf $246,98 \pm 69,26$ pg/ml (62 ± 5 vs. 1348 ± 378 pmol/l) während der späten Hypoglykämie (**Tabelle 4**). Insgesamt war die Adrenalinausschüttung bei ursprünglich nahezu gleichen Basalwerten am Ende des frühen Hypoglykämie-Clamps mehr als doppelt so stark ausgeprägt als am Ende des späten Hypoglykämie-Clamp-Versuches (**Abbildung 5**). Die Untersuchung der individuellen Entwicklung der AdrenalinKonzentration im Blutplasma zeigte einen hundertprozentigen Anstieg dieses Hormons in einem Zeitraum von 5 Minuten bei 12 der 16 Probanden sowohl während der frühen als auch während der späten Hypoglykämie (**Tabelle 5**). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Anzahl der Personen, die eine Aktivierung des neuroendokrinen Gegenregulationssystems zeigen, in der späten Hypoglykämie verglichen mit der frühen Hypoglykämie nicht reduziert ist, vielmehr ist die Amplitude der neuroendokrinen Aktivierung in der zweiten Nachthälfte herabgesetzt.

Abb.5

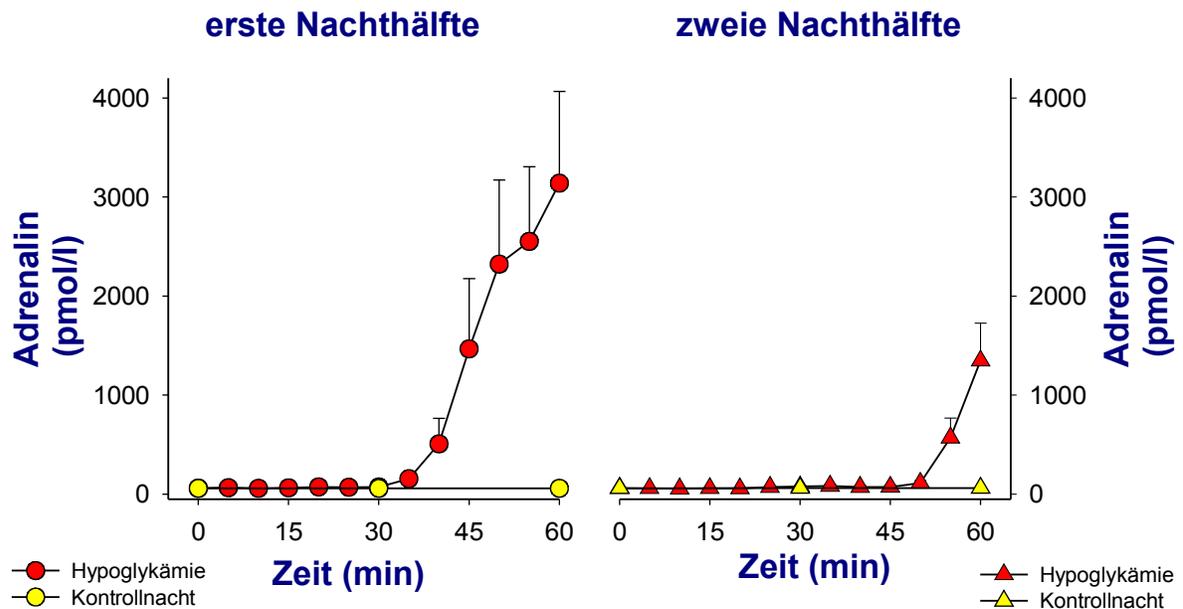


Abbildung 5: Verlauf der Konzentration des zirkulierenden Adrenalins während der frühen und späten Hypoglykämie-Nacht sowie während der korrespondierenden Zeitintervalle in der Kontrollnacht.

Ferner führte die Hypoglykämie zu einem Anstieg aller gegenregulatorischen Hormone mit Ausnahme des Glukagons (alle $P < 0,05$; ***Tabelle 4***, ***Abbildung 6***), wobei der Anstieg während der zweiten Nachthälfte deutlich schwächer ausgeprägt war (alle $P < 0,05$ für die „Zeit x Antwort“-Interaktion; ***Tabelle 4***).

Die Schlafanalyse im Hinblick auf die Aufwachreaktion zeigte deutliche Assoziation des Wachwerdens mit der Adrenalin-, Noradrenalin-, ACTH-, HGH- und Kortisol-Antwort des Organismus auf die Hypoglykämie (***Tabelle 4***), wobei diese Antworten im frühen Glukose-Clamp-Versuch deutlich stärker ausgeprägt waren.

Die Plasma-Glukagon-Konzentrationen zeigten sowohl in der frühen als auch in der späten Hypoglykämie-Nacht einen ähnlichen Verlauf, nämlich einen Abfall der Konzentrationen in den ersten 40 Minuten der Insulininfusion und einen Anstieg in den darauf folgenden 20 Minuten der Insulininfusion (***Abbildung 6***). Die Glukagon-Konzentrationen in der ersten Nachthälfte waren höher als in der zweiten Nachthälfte ($P = 0,074$ für den Vergleich der Glukagon-Konzentration unmittelbar vor dem Beginn der Insulininfusion zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte; $P < 0,001$ für die korrespondierenden Zeitintervalle in der Kontrollnacht; ***Tabelle 4***).

Insgesamt wurde die hormonelle Antwort auf die Hypoglykämie nicht nur bei Probanden mit einer Aufwachreaktion beobachtet, sondern konnte auch bei Personen festgestellt werden, bei denen die Hypoglykämie nicht zum Aufwachen führte.

<i>Tabelle 4</i>	1. Nachthälfte	2. Nachthälfte	Zeit	<u>P-Wert</u> Antwort	Zeit x Antwort
Adrenalin (pmol/l)					
bevor	60 ± 5	62 ± 5			
Ende	3138 ± 928	1348 ± 378	0,014	0,001	0,012
Noradrenalin (nmol/l)					
bevor	0,96 ± 0,1	0,71 ± 0,07			
Ende	1,67 ± 0,2	1,17 ± 0,12†	0,007	<0,001	0,012
ACTH (pmol/l)					
bevor	1,90 ± 0,21	3,26 ± 0,79*			
Ende	16,00 ± 4,95	8,79 ± 2,08	0,331	0,001	0,044
Kortisol (nmol/l)					
bevor	149 ± 28	164 ± 26			
Ende	320 ± 58	300 ± 44	0,084	<0,001	0,014
HGH (µg/l)					
bevor	2,55 ± 0,57	2,93 ± 1,09			
Ende	8,78 ± 2,30	2,66 ± 0,87†	0,250	0,032	0,022
Glukagon (ng/l)					
bevor	159 ± 14	117 ± 11*			
Ende	145 ± 11	123,3 ± 8,6	0,074	0,043	0,498

*Tabelle 4: Mittelwert ± Standardfehler der Serum- oder Plasmakonzentrationen von gegenregulatorischen Hormonen unmittelbar vor und am Ende der insulininduzierten Hypoglykämie während der ersten und zweiten Nachthälfte. *: P < 0,05 im Vergleich zu der Hormonkonzentration unmittelbar vor der frühen nächtlichen Hypoglykämie. †: P < 0,005 im Vergleich zu der Hormonkonzentration am Ende der frühen, nächtlichen Hypoglykämie.*

<i>Tabelle 5</i>	erste Nacht- hälfte (n = 16)	frühe Kontroll -nacht (n=16)	P-Wert	zweite Nacht- hälfte (n = 16)	späte Kontroll- nacht (n=16)	P-Wert
Aufwachreaktion (ja/nein)	10/6	0/16	0,002	16/0	4/16	0,000
Adrenalin-Antwort (ja/nein)	12/4	0/16	0,000	12/4	0/16	0,000
Noradrenalin- Antwort (ja/nein)	9/7	0/16	0,004	13/3	1/15	0,000
ACTH-Antwort (ja/nein)	10/6	0/16	0,002	13/3	6/10	0,016
Kortisol-Antwort (ja/nein)	5/11	1/15	0,125	11/5	8/8	0,250
Glukagon – Antwort (ja/nein)	1/15	0/15	1,000	1/15	0/15	1,000
HGH-Antwort (ja/nein)	9/7	5/11	0,125	7/9	0/16	0,016

Tabelle 5: Vergleich der Aufwachreaktion und des Anstiegs der gegenregulatorischen Hormone während der frühen und späten Hypoglykämie-Nacht und während der korrespondierenden Zeitintervalle in der Kontrollnacht.

Abb.6

erste Nachthälfte

zweite Nachthälfte

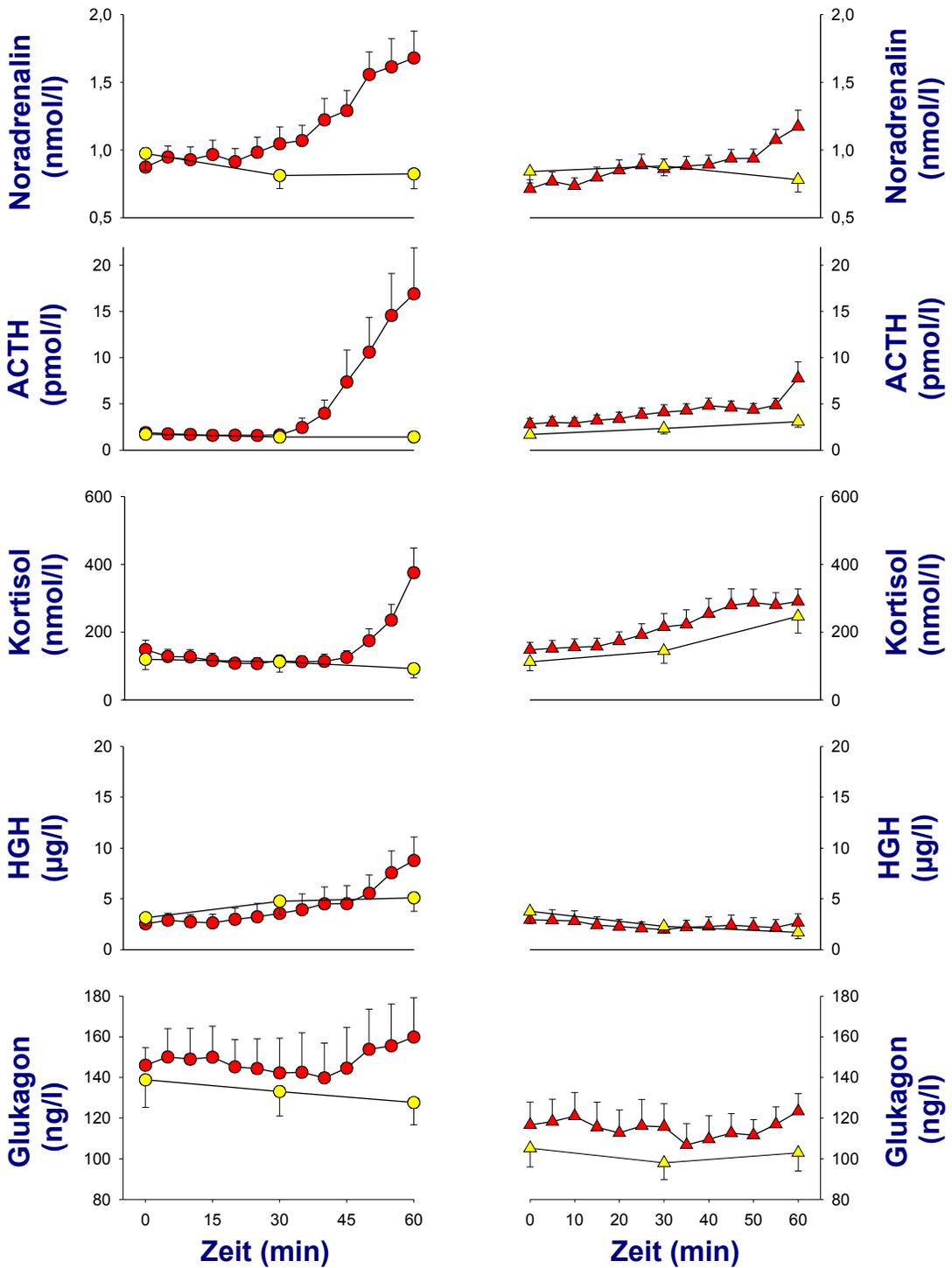


Abbildung 6: Verlauf der Konzentrationen der zirkulierenden gegenregulatorischen Hormone während der frühen und späten Hypoglykämie-Nacht sowie während der korrespondierenden Zeitintervalle in der Kontrollnacht.

IV. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden bei gesunden Probanden Veränderungen im Schlafverlauf und im Hormonhaushalt sowie in der Aufwachreaktion als Antworten auf frühe und späte nächtliche Hypoglykämie untersucht. Dabei wurden insbesondere Unterschiede in den Hypoglykämie-Reaktionen zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte herausgearbeitet sowie die jeweiligen Glukoseaufwachsellen bestimmt.

Der Vergleich zwischen den in der ersten und den in der zweiten Nachthälfte erhobenen Daten zeigt, dass bei gesunden Personen die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation während der späten Nachthälfte deutlich schwächer ausgeprägt ist. Dieser Unterschied in der hormonellen Abwehr lässt sich trotz der Tatsache feststellen, dass späte Hypoglykämie im Gegensatz zu früher Hypoglykämie bei allen Probanden zu einer Aufwachreaktion führte. Diese auf den ersten Blick widersprüchliche Datenlage lässt sich dadurch erklären, dass die Differenzen in der hormonellen Gegenregulation eher durch zirkadiane Rhythmen als durch unterschiedliche Effekte des frühen und des späten Nachtschlafes auf die Hypoglykämie-Abwehr verursacht werden.

Die vorausgegangenen Studien haben gezeigt, dass der Schlaf die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation deutlich vermindert (Jones et al., 1998; Banarer und Cryer, 2003) und die Glukoseschwelle für die gegenregulatorische Aktivierung in Richtung tieferer Glukosewerte verschiebt (Gais et al., 2003). Zu diesen Studien muss jedoch angemerkt werden, dass sie lediglich die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation in der ersten Nachthälfte, kurz nach dem Einschlafen, untersuchten. Die frühe Nachthälfte ist typischerweise durch einen hohen Anteil an tiefen Schlafphasen (SWS) charakterisiert, während die späte Nachthälfte von den REM-Schlafphasen dominiert wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Glukosemetabolismus des Gehirns im SWS im Verhältnis zum Wachzustand und zu anderen Schlafstadien, insbesondere zum REM-Schlaf, um 30 - 40 % reduziert ist (Maquet et al., 1990; Maquet 1995). Eine weitere Studie, die die Glukose-Utilisation im Gehirn mit dem systemischen Glukose-Umsatz verglich, hat gezeigt, dass in den Tiefschlafphasen nur die Glukose-Utilisation des Gehirns vermindert wird und dass dies während des Schlafes zu einem Abfall des systemischen Glukose-Umsatzes um zwei Drittel führt (Boyle et al., 1994). Die Betrachtung der herabgesetzten hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation in der ersten Nachthälfte im Zusammenhang mit dem deutlich verminderten Glukosemetabolismus des Gehirns im SWS könnte zunächst zu der Hypothese führen, dass

die herabgesetzte Hypoglykämie-Abwehr durch einen verminderten Glukosebedarf des Gehirns verursacht wird. Wenn es so wäre, müsste die Hypoglykämie-Gegenregulation in der zweiten, SWS-armen, Nachthälfte im Vergleich zur ersten, SWS-reichen, Nachthälfte stärker ausgeprägt sein. In der hier präsentierten Studie untersuchten wir zum ersten Mal, ob es Unterschiede in den gegenregulatorischen Antworten des Organismus auf eine Insulin-induzierte Hypoglykämie zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte gibt. Die von uns durchgeführte Studie konnte die oben dargestellte Vermutung nicht bestätigen, vielmehr zeigen unsere Ergebnisse das genaue Gegenteil dieser Annahme.

Die erste bedeutsame Entdeckung dieser Studie ist der im Vergleich zu früher Hypoglykämie deutlich schwächer ausgeprägte Anstieg der gegenregulatorischen Hormone während der späten Hypoglykämie. Die abgeschwächte hormonelle Gegenregulation in der zweiten Nachthälfte konnte trotz der Beobachtung, dass die späte Hypoglykämie bei allen Probanden zu einer Aufwachreaktion geführt hat, festgestellt werden. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass die Unterschiede in der normalen Hypoglykämie-Abwehr zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte nicht vom Schlaf beeinflusst werden, sondern vielmehr einen Effekt der Tageszeit darstellen, d.h. einen zirkadianen Rhythmus widerspiegeln. In diesem Zusammenhang erscheint eine weitere Studie, die an der Universität zu Lübeck durchgeführt wurde, erwähnenswert. In dieser Studie wurde bei gesunden Probanden die gegenregulatorische Antwort auf eine um 23:00 Uhr induzierte Hypoglykämie mit der hormonellen Antwort auf eine um 9:00 Uhr induzierte Hypoglykämie verglichen (Merl et al., 2004). Interessanterweise deuten die Ergebnisse dieser Studie in dieselbe Richtung wie unsere Untersuchungen, sie zeigen nämlich eine im Vergleich zur Nachtzeit deutlich schwächer ausgeprägte hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation in den Morgenstunden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass mehrere Komponenten der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation in Abhängigkeit von der Nachtzeit in ihrer Amplitude schwanken. Die Adrenalin-, Noradrenalin- und HGH-Antworten auf die fallenden Plasmaglukosewerte waren in der ersten Nachthälfte im Vergleich zu der zweiten Nachthälfte deutlich erhöht. Auch der ACTH- und der Cortisol-Konzentrations-Anstieg waren trotz der tieferen Basiswerte in der frühen Hypoglykämienacht während der ersten Nachthälfte stärker ausgeprägt. Im Anbetracht der entscheidenden Rolle, welche die sympathiko-adrenerge Aktivität für die metabolische Gegenregulation und die Hypoglykämie-Wahrnehmung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes spielt, ist die Entdeckung der verstärkten Adrenalin- und

Noradrenalin-Antwort auf die Hypoglykämie während der ersten Nachthälfte sowie die herabgesetzte Antwort während der zweiten Nachthälfte besonders bedeutsam. Die Entdeckung der erhöhten adrenergen Antwort während des frühen Nachtschlafs steht dabei im Kontrast zu den Ergebnissen der Banarer-Studie (Banarer und Cryer, 2003) und stimmt mit den Ergebnissen der Jones-Studie (Jones et al., 2004) überein.

Zusammengefasst ist aufgrund der dargelegten Ergebnisse festzustellen, dass sowohl die von Merl et al. (2004) publizierte als auch die hier vorgestellte Studie auf einen ausgeprägten zirkadianen Rhythmus in der gegenregulatorischen Hypoglykämie-Abwehr hinweisen. Außerdem weisen beide Untersuchungen auf die Notwendigkeit, die Mechanismen dieser Gegenregulation genauer zu untersuchen, hin.

Die zweite wichtige Beobachtung dieser Studie stellen die zirkadianen Schwankungen der Glukagon-Sekretion in der Nacht dar. Diese Schwankungen wurden in vorausgegangenen Studien selten untersucht. Mehrere Arbeiten zeigten deutlich, aber unregelmäßig, schwankende Konzentrationen des Glukagons während des ganzen Tages und lieferten keine Hinweise auf einen zirkadianen Rhythmus in der Glukagon-Sekretion. Unsere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Glukagon-Konzentrationen in der ersten Nachthälfte deutlich höher als in der zweiten Nachthälfte sind. Diese Beobachtung ist mit der oben dargestellten Lübecker-Studie konform, bei der im Vergleich zur Nachtzeit deutlich geringere Glukagon-Konzentrationen in den Morgenstunden festgestellt wurden (Merl et al., 2004). Zudem stimmen beide Studien in der Beobachtung überein, dass die Glukagon-Antwort auf eine Hypoglykämie in der frühen Nachthälfte deutlich stärker als in der zweiten Nachthälfte, bzw. in den Morgenstunden, ausgeprägt ist.

Zusammengefasst ist festzustellen, dass beide Untersuchungen auf einen zirkadianen Rhythmus in der Glukagon-Sekretion und in der Glukagon-Hypoglykämie-Gegenregulation hinweisen und zeigen, dass dieser in weiteren Studien genauer verifiziert werden muss.

Die dritte erwähnenswerte Entdeckung der hier vorgestellten Studie ist, dass die Mehrheit unserer Probanden während des Abfalls der Blutglukosewerte aufwachte. Diese Aufwachreaktion ereignete sich in allen Fällen ungeachtet der Nachtzeit bei Glukosewerten unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Hypoglykämie-Aufwachschwelle bei gesunden Probanden unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l) liegt und sich nicht substantiell zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte unterscheidet. Die von uns während der frühen Hypoglykämie erhobenen Daten stimmen mit vorausgegangenen Ergebnissen

überein. In seiner Veröffentlichung berichteten Jones und Mitarbeiter (2004), dass keiner der sechs gesunden Erwachsenen während der vierzigminütigen steady-state-Hypoglykämie mit einem Plasmaglukosespiegel von 50 bis 55 mg/dl (2,8 bis 3,1 mmol/l) aufwachte. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung konnte in unserer Studie eine Aufwachreaktion erst bei Werten unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l), und zwar bei Plasmaglukosespiegeln zwischen 40 und 48 mg/dl (2,2 bis 2,7 mmol/l) festgestellt werden. In diesem Zusammenhang ist eine weitere Studie erwähnenswert. Banarer und Cryer berichteten in ihrer Publikation darüber, dass stabil gehaltene Blutglukosewerte von 55 mg/dl (3,1 mmol/l) bei 44,4 % und konstant gehaltene Blutglukosewerte von 45 mg/dl (2,5 mmol/l) bei 34,3 % der gesunden Probanden nicht zu einer Aufwachreaktion führten (Banarer und Cryer, 2003).

In der hier präsentierten Untersuchung war das Aufwachen während der Hypoglykämie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von neuroendokrinen gegenregulatorischen Antworten auf die fallenden Plasmaglukosespiegel assoziiert. Die Ergebnisse zeigen, dass bei beinahe allen Probanden, die während der Hypoglykämie aufwachten, der Aufwachreaktion eine deutliche Steigerung der zirkulierenden AdrenalinKonzentration vorausging. Daraus kann man schlussfolgern, dass das Aufwachen während der Hypoglykämie nicht für die Aktivierung der neuroendokrinen Gegenregulation notwendig ist, sondern dass die neuroendokrine Aktivität das Aufwachen auslöst. Die im Vergleich zur späten Nachthälfte gesteigerte Sekretion von ACTH und Cortisol während der frühen Hypoglykämienacht zeigt möglicherweise einen neuen Einblick in die Regulation der sekretorischen Aktivität der Hypothalamo-Adrenergen-Achse. In Anbetracht der Tatsache, dass trotz unterschiedlicher Basiswerte ähnliche Steigerungen der Hormonkonzentrationen erreicht wurden, könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die verminderte Sekretion dieser Hormone in der frühen Nachthälfte nicht durch Inhibition der Hypothalamo-Adrenergen-Achse, sondern durch Inaktivierung dieser Achse verursacht wird.

In unserer Studie konnte eine Aufwachreaktion bei den Probanden häufiger in der zweiten als in der ersten Nachthälfte festgestellt werden. Diese Beobachtung suggeriert, dass die Wahrscheinlichkeit während der Hypoglykämie aufzuwachen, in der späten Nachthälfte größer als in der frühen Nachthälfte ist. Die Betrachtung der Aufwachreaktionen der Probanden in den korrespondierenden Zeitintervallen während der Kontrollnacht zeigt jedoch, dass das spontane Aufwachen ebenfalls häufiger in der zweiten als in der ersten Nachthälfte vorkommt. Somit könnte spekuliert werden, dass letztendlich alle Aufwachreaktionen

während der späten Hypoglykämie-Nacht nicht notwendigerweise eine Antwort auf die tiefen Blutglukosespiegel darstellen, sondern als spontanes Aufwachen zu interpretieren sind, zumal die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation in der 2. Nachthälfte herabgesetzt ist.

Zusammengefasst zeigen unsere Daten keine signifikanten Unterschiede in den Glukoseaufwachsellen zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte. Die von uns festgestellte Häufung der Aufwachreaktionen in der späten Nachthälfte spiegelt am ehesten einen Effekt der Tageszeit wieder. Daraus folgt, dass sich die Wahrscheinlichkeit aufgrund von Hypoglykämie aufzuwachen zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte ebenfalls nicht unterscheidet.

Zwei methodische Einschränkungen der vorliegenden Untersuchung sollten erwähnt werden. Die in unserer Studie induzierte Hypoglykämie war aus ethischen Gründen von kurzer Dauer. Die erreichten Blutglukosespiegel fielen nie unter 40 mg/dl (2.22 mmol/l). Daher ist es möglich, dass Probanden, die während der Experimente nicht aufwachten, bzw. keine gegenregulatorische Hormonantwort zeigten, bei einer längeren Hypoglykämie oder bei tieferen Blutglukose-Werten entsprechende Reaktionen zeigen könnten.

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf Untersuchungen an gesunden Probanden und können wahrscheinlich nicht ohne weiteres auf Patienten mit Typ-1-Diabetes übertragen werden. In den vorausgegangenen Studien konnten bei Patienten mit Typ-1-Diabetes eine mangelnde Aufwachreaktion und eine beeinträchtigte hormonelle Gegenregulation als Antwort auf eine während der ersten Nachthälfte induzierte Hypoglykämie gezeigt werden (Banarer und Cryer, 2003; Schultes et al., 2003). Die hormonelle Hypoglykämie-Abwehr in der zweiten Nachthälfte wurde bislang bei diesem Patientenkollektiv nicht systematisch untersucht. Die bei den gesunden Probanden gezeigten großen Unterschiede in der Hypoglykämie-Abwehr zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte könnten bei den Patienten mit Typ-1-Diabetes abgeschwächt und schwer nachweisbar sein, da bei diesem Patientenkollektiv bereits die Hypoglykämie-Gegenregulation in der ersten Nachthälfte beeinträchtigt ist.

In der hier vorgestellten Studie konnte eine physiologische zirkadiane Schwankung in der Hypoglykämie-Gegenregulation gezeigt werden. Sollte der bei den gesunden Probanden gezeigte zirkadiane Rhythmus mit abgeschwächter Hypoglykämie-Gegenregulation in der späten Nachthälfte auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes existieren, so könnte die schwächer ausgeprägte hormonelle Gegenregulation zur Entstehung der klinisch beobachteten

Akkumulation von Hypoglykämie-Episoden in der zweiten Nachthälfte bei diesen Patienten beitragen.

V. Zusammenfassung

Nächtliche Hypoglykämien stellen ein wesentliches Problem in der Behandlung von Typ-1-Diabetes dar. Vorausgehende Studien untersuchten bislang ausschließlich die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation während des frühen Nachtschlafs. Klinisch treten jedoch nächtliche Hypoglykämien vor allem in der zweiten Nachthälfte auf. Vor diesem und dem Hintergrund der charakteristischen neuroendokrinen Unterschiede zwischen dem frühen und dem späten Nachtschlaf stellten wir die Hypothese auf, dass sich die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation während der ersten und zweiten Nachthälfte ebenfalls unterscheidet.

In einem balanciert durchgeführten Einfach-Blind-Experiment testeten wir 16 gesunde Probanden (8 Männer und 8 Frauen) in insgesamt drei Versuchsnächten, in denen der Schlaf kontinuierlich mittels Polysomnographie aufgezeichnet wurde. In zwei der Nächte senkten wir die Plasmaglukosekonzentration der Probanden mittels Insulin- und Glukoseinfusion über einen Zeitraum von einer Stunde linear bis zu einem Nadir von 40 mg/dl ab. Dabei wurde die Hypoglykämie einmal im S2-Schlafstadium kurz nach dem Einschlafen (1. Nachthälfte) und ein weiteres Mal im S2-Schlafstadium gegen 3:00 Uhr morgens (2. Nachthälfte) induziert. In der dritten Nacht erfolgte keine Intervention (Kontrollnacht).

Unsere Studie zeigt, dass die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation in der zweiten Nachthälfte deutlich schwächer als in der ersten Nachthälfte ausgeprägt ist. Der gegenregulatorische Anstieg von Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, ACTH und Wachstumshormon war in der späten Hypoglykämie deutlich reduziert (alle $P < 0,05$). Die abgeschwächte hormonelle Gegenregulation in der zweiten Nachthälfte konnte trotz der Tatsache, dass die späte Hypoglykämie bei allen Probanden zu einer Aufwachreaktion geführt hat, festgestellt werden. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass die Unterschiede in der normalen Hypoglykämie-Abwehr zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte einen Effekt der Tageszeit, d.h. einen zirkadianen Rhythmus darstellen.

In der hier präsentierten Untersuchung konnten wir zirkadiane Schwankungen in der Glukagon-Sekretion während der Nacht darstellen. Diese Schwankungen wurden in vorausgegangenen Studien selten untersucht, bzw. konnten in mehreren Untersuchungen nicht

nachgewiesen werden. Unsere Studie zeigt jedoch, dass die Glukagon-Konzentrationen in der ersten Nachthälfte deutlich höher als in der zweiten Nachthälfte sind ($P = 0,074$ für den Vergleich der Glukagon-Konzentration unmittelbar vor dem Beginn der Insulininfusion zwischen der ersten und der zweiten Nachthälfte; $P < 0,001$ für die korrespondierenden Zeitintervalle in der Kontrollnacht). Das weist auf einen wahrscheinlich schlafabhängigen zirkadianen Rhythmus der Glukagon-Sekretion hin.

In unserer Untersuchung konnten Aufwachreaktionen bei den Probanden häufiger in der zweiten als in der ersten Nachthälfte festgestellt werden. Während der frühen Hypoglykämie wachten zehn der gesamt sechzehn Probanden auf, während im gleichen Zeitintervall in der Kontrollnacht keiner aufwachte ($P = 0,004$). Die späte nächtliche Hypoglykämie führte hingegen bei allen sechzehn Testpersonen zu einer Aufwachreaktion, während in der Kontrollnacht im korrespondierendem Zeitraum nur vier Probanden für kurze Zeit aufwachten ($P < 0,001$; frühe vs. späte Hypoglykämie $P = 0,031$). Die Aufwachreaktion ereignete sich unabhängig von dem Zeitpunkt der Hypoglykämie bei einem Blutglukosewert von unter 50 mg/dl (2,8 mmol/l). Zusammengefasst liefern unsere Daten keinen Hinweis auf Unterschiede in den Glukoseaufwachschwellen. Die Häufung der Aufwachreaktionen in der späten Nachthälfte spiegelt am ehesten einen Effekt der Tageszeit wieder. Daraus folgt, dass sich die Wahrscheinlichkeit aufgrund von Hypoglykämie aufzuwachen zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte ebenfalls nicht unterscheidet.

Unsere Ergebnisse zeigen eine physiologische zirkadiane Schwankung in der Hypoglykämie-Gegenregulation. Sollte der bei den gesunden Probanden gezeigte zirkadiane Rhythmus mit abgeschwächter Hypoglykämie-Gegenregulation in der späten Nachthälfte auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes existieren, so könnte die schwächer ausgeprägte hormonelle Gegenregulation zur Entstehung der klinisch beobachteten Akkumulation von Hypoglykämie-Episoden in der zweiten Nachthälfte bei Diabetes-Patienten beitragen.

VI. Literaturverzeichnis

American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23

Allen KV und Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: Clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endokr Pract*, 2003; 9: 530-543

Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1976-1378

Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV: Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*, 1988; 37: 901-907

Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JE, 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* 2003; 26:662-667

Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501

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

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

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

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

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

Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervenkr* 1937; 106:165

Berger M, Mühlhauser I: Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. *Diabet Med* 1995; 12: 201-208

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

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

Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M. Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract. *Clin Auton Res* 1999; 9: 75-81

Boulton AJM. The Pathogenesis of Diabetic Foot Problems: an Overview. *Diabet Med* 1996; 13: 12-16

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

Boyle PJ, Shah SD, Cryer PE. Insulin, glucagons, and catecholamines in prevention of hypoglycemia in fasting. *Amer. J. Physiol*, 1989; 256: E651-E661

Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, Nagy JR, Comstock E, Hoffman C. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest* 1994; 93: 529-535

Boyko E.J., Ahroni JH, Stensel V. A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1036-1042

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

Caduff F, Vonesch HJ, Klopstein M, Berger W. Die nächtliche Hypoglykämie unter Berücksichtigung der hormonellen Gegenregulation bei Typ-I-Diabetikern unter Insulintherapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 9-15

Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eagar GM, et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2222w8

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

Cryer PE, Gerich JE: Relevance of glucose counterregulation systems to patients with diabetes. Critical roles of glucagon and epinephrine. *Diabetes Care*, 1983; 6: 95-99

Cryer PE: Hypoglycemia: The limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1991; 43: 1378-1389

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

Cryer PE: Hypoglycemia begets hypoglycemia in IDDM. *Diabetes*, 1993; 42: 1691-1693

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

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

Davis MR, Mellman M, Shamon H: Further Defects in Counterregulatory Responses Induced by Recurrent Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1335-1340

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-459

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1415-1427

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-286

Deckert T, Poulsen JE, Larsen M: Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978; 14: 363-370

De Groot LJ: Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151-164

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle diabetischen Neuropathie. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. 2004 a

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie,Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004 b; 13: 9-30

DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-459

DCCT 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* 1993; 329: 977-986

DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416-23

Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhäusl W: Evidenzbasierte Leitlinie - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). 2002

Dunn J, Scheving L, Millet P : Circadian variation in stress-evoked increases in plasma corticosterone. *Am J Physiol* 1972; 223: 402-406

EURODIAB IDDM Complications Study: Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285

Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czerner D, Tschöpe D, Ziegler D, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol* 1994; 32: 637-41

The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197

Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovalle F, Craft S et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1920-1927

Foster DW, deutsche Ausgabe. Berger M: Diabetes mellitus. In: Schnailzl JG (Hrsg).

Fraquelli M, Pagliarulo M, Collucci A, Paggi S, Conze D: Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2003, 35 (Suppl. 3) 12-16

Harisson, Innere Medizin, 13. Auflage. Berlin, Wien, Oxford, Edinburgh, Boston, London, Melbourne, Paris und Yokohama, Blackwell, 1995; 2314-2337

Haslbeck M, Redaelli M, Parandeh-Shab F, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000

Hasslacher C, Gandjour A, Redaelli M, Bretzel RG, Danne D, Ritz E, Sawicki P, Walter H: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). 2000

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

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

Gais S, Born J, Peters A, Schultes B, Heindl B, Fehm HL et al. Hypoglycemia counterregulation during sleep. *Sleep* 2003; 26: 55-59

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

Gibbs FA und Murray EL. Hypoglycemic convulsions. (Three case reports). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954; 6: 674

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 diabetes in their siblings. *Diabetologia* 1997; 40: 95-99

Gottsäter A, Ahmed M, Fernlund P, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in Type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabet Med* 1999; 16: 49-54

Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M. The role of enteroviral infections in the development of IDDM. *Diabetes*, 1997; 46: 161-167

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.* 1992; 90: 1901-1910

Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Thurhoff JW: Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe*, 2003; 42: 1556-1563

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

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

Hürter P. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Honkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur und Tokio, Springer, 1997; 267-282

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

Jasper MS, Engeland WC: Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinol* 1994; 59: 97-109

Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338: 1657-1662

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

Jovanović UJ. *Normal Sleep in Man*. Stuttgart: Hippokrates 1971

Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153: 342-4

Kayacetin E, Kisakol G, Kaya A, Akpınar Z: Real-time sonography for screening of gallbladder motility in diabetic patients: relation to autonomic and peripheral neuropathy. *Neuroendocrinol Lett* 2003; 24: 73-76

Kerner W. Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. *Dt Ärztebl* 1998; 95:A-3144-3148

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

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

Klein R, Klein BE, Mass SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526

Koella WP. Physiologie des Schlafes. Urban Taschenbücher 174. Stuttgart: Kohlhammer 1973

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

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

Krump JE. Die klinische Bedeutung des Elektroenzephalogramms bei Vergiftungen, Endotoxikosen und Endokrinopathien. Dtsch. Int. Tag, 3.-5.11.1955. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1956; 133

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 1999; 22 (Suppl. 2) B35-39

Marks V. The measurement of blood glucose and the definition of hypoglycaemia. In: Levine R und Pfeiffer EF (Hrsg). Hypoglycemia. Stuttgart, Thieme, 1976

Matyka KA, Crawford C, Wiggs L, Dunger DB, Stores G. Alterations in sleep physiology in young children with insulin-dependent diabetes mellitus: relationship to nocturnal hypoglycemia. J Pediatr 2000; 137: 233-238

Maquet,P, Dive,D, Salmon,E, Sadzot,B, Franco,G, Poirrier,R, von Frenckell,R,Franck,G: Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. Brain Res 1990; 513: 136-143

Maquet,P: Sleep function(s) and cerebral metabolism. Behav Brain Res 1995; 69:75-83

Mendelson WB, Gillin JCh, Wyatt RJ. Human Sleep and its Disorders. New York and London: Plenum Press 1977

Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russell D.: The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): 31-36

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

Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32 Suppl (2): 64-78

Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360

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* 1994; 11: 650-655

Mühlhauser I. Hypoglykämie. In: Berger M (Hrsg). *Diabetes mellitus*. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg, 1995; 319-335

Muntoni,S., Fonte,M.T., Stoduto,S., Marietti,G., Bizzarri,C., Crino,A., Ciampalini,P., Multari,G., Suppa,M.A., Matteoli,M.C., Lucentini,L., Sebastiani,L.M., Visalli,N., Pozzilli,P., Boscherini,B., & Muntoni,S: Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 1997; 349: 160-162

Ovalle,F, Fanelli,CG, Paramore,DS, Hershey,T, Craft,S, Cryer,PE: Brief twice-weekly episodes of hypoglycemia reduce detection of clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 47: 1472-1479

Peters A. Das Syndrom der gestörten Hypoglykämiewahrnehmung. *Internist Prax* 2000; 38: 513-518

Pillar G, Schuscheim G, Weiss R, Malhotra A, McCowen KC, Shlitner A et al. Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2003; 142: 163-168

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

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, University of California, 1968

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

Robinson RTCE, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanism of Abnormal Cardiac Repolarization During Insulin-Induced Hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1469-1474

Robinson RTCE, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 312-315

Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology* 2000; 31: 299-303

Schlott NC, Roep BO, Wegmann DR, Yu L, Wang TB, Eisenbarth GS. T-cell reactivity to GAD65 peptide sequences shared with coxsackie virus protein in recent-onset IDDM, post-onset IDDM patients and control subjects. *Diabetologia* 1997; 40: 332-338

Schrezenmeir J und Beyer J. Diabetes mellitus. In: Wolff HP und Weihrauch TR (Hrsg). *Internistische Therapie 1992/1993*. 9. Auflage. München, Wien und Boltimore, Urban und Schwarzenberg, 1992; 776-845

Schmidt RF. Integrative Funktionen des Zentralnervensystems. In: *Physiologie des Menschen*. Schmidt RF und Thews G (Hrsg.). Zwanzigste, korrigierte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York und Tokio, Springer, 1985; 158-189

Schultes B, Gais S, Kern W, Peters A, Fehm HL, Born J: Patients with Type 1 Diabetes mellitus fail to awake in response to hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: A 149

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of Diabetic Cardiovascular Disease* 1997; SIGN Publication Number 19

Sebastiani LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini B, Muntoni S: Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinianheritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 1997; 349: 160-162

Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332: 1144–52

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

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

Singh JP, Carson MG, O'Donnel CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM: Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart study) Am J. Cardiol 2000; 86: 309-312

Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22 (Suppl. 2): B40-2

Standl E, Maurer D: Neuerblindungen bei Diabetikern 1995 in Oberbayern. Diabetes und Stoffwechsel 1997; 6 (Suppl.1) 16

Starke AAR. Insulin und Glukagon als Stoffwechselregulatoren. In: Berger M (Hrsg). Diabetes mellitus. München, Wien und Boltimore. Urban und Schwarzenberg, 1995; 3-11

Stöckli R, Althaus B, Rutishauser J. Erkennen und diagnostisches Vorgehen bei Hypoglykämie Diagnostic d'une hypoglycémie. Schweiz Med Forum 2005; 5: 165–170

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

Valensi P, Paries J, Attali JR and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy: Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications- The French Multi Center Study. Metabolism 2003; 52: 815-820

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

Widom B, Simonson DC: Intermittent hypoglycemia impairs glucose counterregulation. Diabetes 1992; 41: 1597-1602

Williams RL, Agnew HW jr., Webb WB. Sleep patterns in Young adults: An EEG study. Electroencef clin Neurophysol 1964; 17: 376

Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. *Diabetes Care* 1994; 17: 557-561

Zee PC, Turek FW: Introduction to sleep and circadian rhythm. In: *Regulation of sleep and circadian rhythm* (Zee PC, Turek FW, eds),. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999; 1-18

Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Mollenbauer U, Hummel M, Vordermann J, Lenz A, Standl E. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 1993; 36: 402-408

VII. Anhänge

<i>Tabelle 1.</i>
Patient erscheint gesund (keine kausale Komorbidität) :
<u>Medikamente :</u> <ul style="list-style-type: none">- Alkohol- Salizylate- Chinin- Haloperidol
Neuroendokriner Tumor mit autonomer Insulinproduktion (Insulinom)
Inselzellhyperplasie, Nesidioblastose
<u>Autoimmun :</u> <ul style="list-style-type: none">- Insulin-Antikörper- Insulinrezeptorantikörper
<u>«Factitia» bzw. iatrogen durch Therapie mit :</u> <ul style="list-style-type: none">- Insulin- Sulfonylharnstoffen- Gliniden
<u>Substratmangel:</u> <ul style="list-style-type: none">- Spätschwangerschaft- exzessive körperliche Aktivität)
Patient erscheint krank (relevante Komorbidität) :
<u>Mediamente:</u> <ul style="list-style-type: none">- Pentamidin- Trimethoprim-Sulfomethoxazole bei Niereninsuffizienz- Chinin bei zerebraler Malaria- Salizylate bei Niereninsuffizienz
<u>Enzymdefekte:</u> <ul style="list-style-type: none">- Glykogenspeicherkrankheiten:<ul style="list-style-type: none">- Glukose-6-Phosphatase-Mangel- hepatischer Phosphorylase-Mangel u.a.- Störungen der Glukoneogenese:<ul style="list-style-type: none">- Pyruvat-Carboxylase-Mangel- Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Mangel

- Fructose 1,6-Diphosphatase-Mangel
- Glykogensynthetase-Mangel
- Galaktosämie (Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Mangel)
- Hereditäre Fruktoseintoleranz (Fruktose-1-Phosphat-Aldolase-Mangel)
<u>Hormonmangel:</u>
- Hypopituitarismus
- Nebennierenrindeninsuffizienz (primär oder sekundär)
- Mangel an Katecholaminen
- Glukagonmangel
<u>Substratmangel:</u>
- Ketotische Hypoglykämie der Kindheit
- schwere Malnutrition
- Anorexia nervosa
<u>Hepatopathien:</u>
- Zirrhose
- Hepatitis
- Stauungsleber
- Reye-Syndrom
Chronische Niereninsuffizienz
Sepsis
Erythroblastosis fetalis
Beckwith-Wiedmann-Syndrom

Tabelle 1: Die häufigsten Ursachen der Hypoglykämie.

<i>Tabelle 2.</i> neurogene, autonome Symptome	neutropene Symptome
<ul style="list-style-type: none"> - Angst - Tremor - Palpitationen - Tachykardie - Nausea - Schweißausbrüche - Hitzegefühl - Hungergefühl 	<ul style="list-style-type: none"> - Müdigkeit - Schwindel - Kopfschmerzen - Sehstörungen - Konzentrationsstörungen - ungewöhnliches Verhalten - Aggressivität - Verwirrung - Krampfanfälle - Bewusstseinsbeeinträchtigung - evtl. Koma

Tabelle 2: Die häufigsten Zeichen der Hypoglykämie unterteilt nach neurogenen und neutropenen Symptomen.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Kamila Chara, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel: „Unterschiede in der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation zwischen der frühen und späten Nachthälfte bei schlafenden, gesunden Probanden“ selbständig verfasst habe und die Literaturquellen vollständig angegeben sind. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Schrift dienten mir die darin angegebenen Materialien und Geräte.

Kamila Chara

Erklärung über die dem Betreuer von einer Ethikkommission genehmigten Untersuchungen

Hiermit erkläre ich, Kamila Chara, dass die von mir durchgeführten Untersuchungen von der Ethik-Kommission der Medizinischen Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt wurden.

Az.: 00-127.

Kamila Chara

VIII. Danksagungen

Ich bedanke mich herzlich bei PD. Dr. B. Schultes für die Vergabe des Dissertationsthemas sowie bei Prof. Dr. H.L. Fehm (Medizinische Klinik I) für die Bereitstellung der zur Durchführung der Studie benötigten wissenschaftlichen Einrichtungen.

Mein Dank gilt ebenfalls der Deutschen Diabetesgesellschaft für die Vergabe des Menarini-Forschungspreises und der damit verbundenen finanziellen Unterstützung der Studie.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn PD. Dr. B. Schultes für die hervorragende Betreuung der Studie, die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen während der Durchführung der Experimente sowie für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung und bei der graphischen Darstellung der erhobenen Daten.

Ferner bedanke ich mich bei Christiane Otten für die sachkundige Unterstützung bei der Versuchsvorbereitung und für die Durchführung der Hormonanalysen, sowie bei Anja Otterbein für ihren tatkräftigen Beistand beim Erlernen der EEG-Auswertung.

Ich danke meinen Mitdoktoranden Eva Reiprich, Than-Thuan Nguyen und Caterina Colmorgen für die gute Zusammenarbeit. Ohne sie wären die Experimente nicht durchführbar gewesen und die nächtliche Arbeit hätte nicht so viel Spaß gebracht.

Nicht zuletzt gilt der Dank meinem Lebenspartner, der mich in allen Phasen der Arbeit erheblich unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für meine Belange hatte.

IX. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Kamila Jauch-Chara
Anschrift: Wickedestr. 6
23554 Lübeck
Geburtsdatum und -ort: 25.10.1974 in Köslin/Polen
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1981-1989 Gesamtschule Nr. 2 in Köslin/Polen
Juni 1997 Abitur an der Dorothea - Schlözer - Schule in Lübeck

Hochschulausbildung:

1997-1998 Studium der Psychologie an der
Christian-Albrecht-Universität in Kiel
1998-2005 Studium der Humanmedizin an der
Universität zu Lübeck

Approbation als Ärztin: 01.06.2005

Wissenschaftlicher Werdegang:

2002-2004 wissenschaftliche Hilfskraft an der
Medizinischen Klinik I der Universität
zu Lübeck

seit 01.06.2005 wissenschaftliche Angestellte an der Medizinischen
Klinik I der Universität zu Lübeck im Rahmen der
Klinischen Forschergruppe „*Selfish brain*“ (Leitung
Prof. Achim Peters) und des
Sonderforschungsbereichs „*Plasticity and Sleep*“
(Leitung Prof. Jan Born)

Dissertation: Unterschiede in der hormonellen Hypoglykämie-
Gegenregulation zwischen der frühen und späten
Nachthälfte bei schlafenden, gesunden Probanden

Wissenschaftliche Preise:

Posterpreis 2005 auf dem 9th Annual Meeting of the Neuroendocrinology Section of the German Society of Endocrinology (DGE)

Ernst-and Berta Scharer Preis – 2006 für die Arbeit „Awakening and counterregulatory response to hypoglycemia during early and late sleep“

Poster Award 2006 auf dem 12th Meeting of the European NeuroEndocrine Association (ENEA)

Sonstiges:

von der AG Psychologie und Verhaltensmedizin der DDG eingeladenener Redner für das Symposium: Kognitive Leistungseinbußen bei Menschen mit Diabetes.

Thema de Vortrages: „Hypo- oder Hyperglykämien – Einfluss auf die geistige Leistungsfähigkeit“ (41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft)

Lübeck, 28.01.2007