Aus der Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. H. L. Fehm

Gestörte Aufwachreaktion als Antwort auf nächtliche Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus

Inauguraldissertation

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

vorgelegt von
Eva Reiprich
aus Bielefeld
Lübeck 2006

1. Berichterstatter/ Berichterstatterin:	Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schultes
2. Berichterstatter/Berichterstatterin	Priv.-Doz. Dr. med. Jörg-Matthias Brand
Tag der mündlichen Prüfung:	18.06.2007
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	18.06.2007

Inhaltsverzeichnis: **Seite**

Abkürzungsverzeichnis und Sonderzeichen 5

I. Einleitung und Fragestellung

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Definition, Inzidenz und Prävalenz 8

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese 8

1.1.3 Symptome und Spätfolgen 12

1.1.4 Diagnostik 15

1.1.5 Therapie 15

1.2 Hypoglykämie

1.2.1 Definition und Inzidenz 19

1.2.2 Risikofaktoren und Wahrnehmungsstörung 20

1.2.3 Gegenregulationsmechanismen 21

1.2.4 Veränderung der Gegenregulationsmechanismen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus 25

1.2.5 Klinische Symptome 27

1.2.6 Nächtliche Hypoglykämien 28

1.2.7 Gegenregulation im Schlaf 29

1.3 Polysomnographie

1.3.1 Schlaf-EEG 29

1.3.2 EEG-Veränderungen während der Hypoglykämie 31

1.4 **Fragestellung** 32

II. Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer 33

2.2 Studiendesign 34

2.3 Studienablauf 35

2.4 Labormethoden 36

2.5 Statistik 37

III. Ergebnisse

3.1 Blutzucker- und Schlafdaten 38

3.2 Gegenregulationshormone 44

3.3 Vergleich von Probanden mit und ohne Aufwachreaktion 47

IV. Diskussion 50

V. Zusammenfassung 53

VI. Literaturverzeichnis 55

VII. Anhang 73

VIII. Danksagungen 74

IX. Lebenslauf 75

Abkürzungsverzeichnis:

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADA	American Diabetes Association
ATP	Adenosidtriphosphat
BZ	Blutzucker
cAMP	cyklisches Adenosidmonophosphat
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Infusion
DCCT	Diabetes Control And Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
HbA1c	Glykolisiertes Hämoglobin A1
HGH	Human Growth Hormone
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HNF-1α	Hepatocyte nuclear factor 1α
ICT	Intensivierte Conventionelle Insulintherapie
IE/IU	Internationale Einheit/ International Unit
IFG	Impaired fasting glucose
IGT	Impaired glucose tolerance
IPF-1	Insulin promoter factor 1
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LADA	Late Autoimmune Diabetes In Adults
MODY	Maturity Onset Diabetes Of The Young
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn

OGTT	Oraler Glukose Toleranz Test
REM	Rapid Eye Movements
RIA	Radioimmunoassay
S1	Schlafstadium 1
S2	Schlafstadium 2
S3	Schlafstadium 3
S4	Schlafstadium 4
SEM	Standardfehler
SPT	Sleep Period Time
SWS	Slow Wave Sleep
T1DM	Typ 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TST	Total Sleep Time
VK	Variationskoeffizient
WASO	Awake After Sleep Onset
ZNS	Zentrales Nervensystem

Sonderzeichen:

>	grösser als
<	kleiner als
±	plus/minus
=	gleich
x	mal
α	alpha
β	beta

I. Einleitung und Fragestellung

1.1 Diabetes mellitus

1.1.1 Definition, Inzidenz und Prävalenz

Diabetes mellitus bezeichnet eine mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie einhergehende heterogene Störung des Glukosestoffwechsels. Die Ursache liegt in einer gestörten Insulinsekretion, einer verminderten Insulinwirkung oder einer Kombination beider Störungen. Durch die chronische Hyperglykämie kommt es zu einer diabetestypischen Mikroangiopathie, die insbesondere zu Erkrankungen der Augen, Nieren und des Nervensystems führen kann, sowie zu einer generalisierten Makroangiopathie, die vor allem Herz, Gehirn und die peripheren Arterien betrifft (Kerner et al., 2001).

Der Typ 1 Diabetes mellitus tritt meist vor dem 40. Lebensjahr auf (Ausnahme: der sogenannte LADA – late autoimmune diabetes in adults) und verursacht etwa 4,5% aller Diabeteserkrankungen. Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes mellitus steigt bis zur Pubertät an und fällt danach deutlich ab (Mølbak et al., 1994; Berger et al., 1995). Etwa 75% aller Fälle von Typ 1 Diabetes mellitus werden vor dem Erreichen des 18. Lebensjahrs diagnostiziert (American Diabetes Association, 2006).

Der Typ 2 Diabetes mellitus hingegen verursacht etwa 95% aller Diabetesformen und manifestiert sich meistens erst nach dem 40. Lebensjahr. Ihm liegt ein relativer Insulinmangel verbunden mit einer peripheren Insulinresistenz zugrunde (Riede und Klöppel, 1993). Die Prävalenz betrug im Jahre 2000 etwa 5-8% in den USA und Europa (Harris et al., 1998; King et al., 1998); schätzungsweise 171 Millionen Menschen waren von einer diabetischen Stoffwechsellage betroffen.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Man unterscheidet die verschiedenen Typen des Diabetes mellitus auf Grundlage der unterschiedlichen Pathogenese (Tabelle 1):

I. Typ 1 Diabetes mellitus (B-Zellzerstörung – meist absolutes Insulindefizit)
A. Immunologisch bedingt
B. Idiopathisch

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

III. Andere Formen

A. Genetische Defekte der B-Zellfunktion

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

B. Genetische Defekte in der Insulinwirkung

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

C. Krankheiten des exokrinen Pankreas

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

D. Endokrinopathien

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

E. medikamentös oder chemisch induziert

1. Vacor (Rattengift)
2. Pentamidin
3. Nikotinsäure
4. Glukokotikoide
5. Schilddrüsenhormon
6. Diazoxid
7. β-Sympathomimetika
8. Thiazide
9. Dilantin

10. α-Interferon 11. Andere
F. Infektionen
1. Kongenitale Röteln 2. Cytomegalie 3. Andere
G. Weitere Formen des immunologisch bedingten Diabetes
1. Stiff-man-Syndrom 2. Anti-Insulin-Antikörper 3. Andere
H. Andere genetische mit Diabetes assoziierte Syndrome
1. Down Syndrom 2. Klinefelter Syndrom 3. Turner Syndrom 4. Wolfram Syndrom 5. Friedreich Ataxie 6. Chorea Huntington 7. Laurence-Moon-Biedl Syndrom 8. Myotnonische Dystrophie 9. Porphyrie 10. Prader-Willi-Syndrom 11. Andere
IV. Gestationsdiabetes

Tabelle 1, modifiziert nach ADA, 2006: Klassifikation des Diabetes mellitus

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist eng assoziiert mit dem metabolischen Syndrom, das mit einer stammbetonten Adipositas, einer essentiellen Hypertonie, einer Dyslipoproteinämie mit Hyperlipidämie und einer gestörten Glukosetoleranz einhergeht. Die Adipositas ist korreliert mit einer relativen Insulinresistenz (Hillier und Pedula; 2001). Diese Patienten weisen ein relatives Insulindefizit nach anfänglicher Hyperinsulinämie auf.

Der Typ 1 Diabetes mellitus hingegen basiert auf einer autoimmunologischen Erkrankung (Typ 1A). Ein Autoimmunprozess führt zur Zerstörung der insulinsezernierenden Beta-Zellen des Pankreas mit nachfolgendem absolutem Insulinmangel. Als unmittelbare Ursache des zum Typ 1 Diabetes mellitus führenden β-Zelluntergangs wird die chronisch progressive Inselzellentzündung (Insulinitis) angesehen. Histologisch zeigen die Inselzellen massive Immunzellinfiltrate, die hauptsächlich aus T-Lympohzyten, in geringerem Maße jedoch auch aus anderen Lymphozytentypen, Granulozyten und Monozyten/Makrophagen bestehen (Hänninen et al., 1992). Bei den Patienten findet man verschiedenste Autoimmunantikörper, wie z.B. Insulinauto- (Palmer

et al., 1983), Inselzellauto-, Glutamatdecarboxylase- (Kaufman et al., 1992), Tyrosinphosphatase- (Passini et al., 1995) oder Proinsulinantikörper, die sich bereits vor Ausbruch der Erkrankung im Serum der Patienten nachweisen lassen (Gorus et al., 1997).

Zusätzlich gibt es einen weiteren Subtyp des Diabetes mellitus Typ 1, bei dem sich bisher keine autoimmunologischen Prozesse aufspüren lassen. Diese mit hoher Penetranz vererbbare Form des Typ 1 Diabetes mellitus bezeichnet man daher als idiopathischen Typ 1 Diabetes mellitus (Typ 1B). Diese Patienten sind von einem permanenten Insulinmangel betroffen, der klinisch oft mit ketoazidotischen Entgleisungen verbunden ist (Imagawa et al., 2000).

Auch andere Formen des Diabetes mellitus werden zunehmend beobachtet. Nicht immunologisch bedingte, molekulargenetisch fixierte Formen des Diabetes mellitus sind häufiger als bisher angenommen (Muntoni et al., 1997). Bei etwa 20% der Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus liegt eine positive Familienanamnese vor. Man findet bei diesen Patienten vermehrt spezifische HLA-Antigene, insbesondere der Serotypen HLA-DR3/x, HLA-DR4/x und HLA-DR3/4, wohingegen Menschen mit dem Serotyp HLA-DR2 einen wahrscheinlich protektiven Effekt bezüglich der Erkrankung besitzen (Kolb, 1995). Diese Formen treten typischerweise charakterisiert durch einen frühzeitigen Beginn der Erkrankung vor dem 25. Lebensjahr auf. Man bezeichnet sie als MODY(Maturity Onset Diabetes of the Young).Sie gehen mit einer beeinrächtigten Insulinsekretion bei nur minimal oder nicht eingeschränkter Insulinwirkung einher (American Diabetes Association, 2006). Diagnostische Verfahren wie z.B. der molekularbiologische Nachweis einer Glukokinase-Gen-Mutation bzw. Hepatocyte nuclear factor1 (HNF-1α) Gen-Mutation sollten bei diagnostischen oder therapeutischen Unsicherheiten durchgeführt werden (Danne et al., 2004; Stride et al., 2002; Pearson et al., 2000). Man hat bisher an sechs verschiedenen Genorten Mutationen ausfindig machen können. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant. Die häufigste Form – die Mutation des HNF-1α - ist auf dem Chromosom 12 lokalisiert. Die Mutation des Glukokinase-Gens liegt auf dem Chromosom 7p. Glukokinase wandelt Glukose in Glukose-6-Phosphat um, dieser Metabolismus stimuliert die Insulinsekretion in den Betazellen. Außerdem agiert Glukokinase als Glukosesensor, zum Erreichen einer normalen Insulinsekretion werden, wenn eine Mutation im Glukokinase-Gen vorliegt höhere Plasmaglukosewerte benötigt. Weniger häufige Defekte liegen z.B. in Mutation des HNF-4α, des HNF-1β, des IPF-1 (Insulin promotor factor) und des NeuroD1. Außerdem kommen Mutation in der mitochondrialen DNA vor (z.B. beim MELAS-Syndrom) sowie eine Defekte in der Umwandlung von

Proinsulin in Insulin oder die Bildung veränderter Insulinmoleküle. Weitere genetische Defekte gehen mit einer verminderten Inuslinwirkung einher und sind mit einer Mutation des Insulinrezeptors verbunden (American Diabetes Association, 2006).

Andererseits wird eine infektiöse Genese diskutiert: so ist beschrieben worden, dass Kinder mit einer perinatalen Rötelninfektion später ein erhöhtes Risiko besitzen, einen Typ 1 Diabetes mellitus zu entwickeln (Kolb H, 1995). Ebenso stehen Enteroviren, Cytomegalieviren, Adenoviren und Coxsackie-B-4-Viren (Bottermann, 1994; Graves et al., 1997) im Verdacht in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus eine Rolle zu spielen. Pathophysiologisch liegt ein Befall der Beta-Zellen mit β-zytotropen Viren zugrunde, der mit einer Änderung der Zellantigenität aufgrund einer Expression bestimmter Virusproteine an der Zelloberfläche der Beta-Zellen einhergeht (Söling, 1991). Dies führt zu einer Zerstörung der Beta-Zellen durch körpereigene aktivierte zytotoxische T-Zellen.

Weitere Formen des Diabetes mellitus umfassen medikamentös-induzierte Formen (beobachtet nach Einnahme z.B. von Kortikosteroiden oder Thiaziddiuretika), Diabetesformen nach Untergang von Pankreasgewebe (bei chronischer Pankreatitis, zystischer Fibrose, Hämochromatose oder iatrogen nach operativer Entfernung) oder ein im Rahmen von Endokrinopathien ausgelöster Diabetes mellitus, z.B. Cushing Syndrom, Akromegalie oder bei Neoplasien. Hier kommt es unter anderem durch Antagonisten zur Abschwächung oder sogar Hemmung der Insulinsekretion.

Viele genetische Syndrome gehen ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz eines Diabetes mellitus einher.

Eine weitere Sonderform ist der Gestationsdiabetes, der auf einer pathologischen Glukosetoleranz während der Schwangerschaft beruht.

1.1.3 Symptome und Spätfolgen

Die typische diabetische Erstmanifestation äußert sich mit ausgeprägter Polyurie und Polydipsie. Die Polyurie basiert auf osmotischer Diurese aufgrund eines Überschreitens der für die Niere zu bewältigenden Glukoseschwelle des Blutes, die etwa 160 mg/dl [8,8 mmol] beträgt. Die Polydipsie entsteht sekundär durch die nachfolgende Exsikkose. Zusätzlich treten starke Elektrolytverschiebungen auf, die sich unter anderem durch nächtliche Wadenkrämpfe und Sehstörungen über osmotische Veränderungen in der

Augenlinse manifestieren können. Etwa 25% der Erstmanifestationen des Diabetes mellitus imponieren als ketoazidotisches Koma (Johnson et al., 1980). Durch Hyperglykämie und Lipolyse mit Erhöhung von Ketonkörpern und freien Fettsäuren entsteht eine Hyperosmolarität des Blutes und eine osmotische Diurese, die wiederum eine Verschiebung von Wasser und Elektrolyten bedingen. Die durch vermehrte Bereitstellung von Ketonkörpern gebildeten Wasserstoffionen führen ebenfalls zu einer ketoazidotischen Stoffwechsellage.

Klinisch zeigen die Patienten häufig eine starke Gewichtsabnahme in den vorangegangenen Wochen vor Diagnosestellung, es kann ebenfalls zu Amenorrhoe, Potenzstörungen, Leistungsminderung, Abgeschlagenheit und verschiedenen Hauterscheinungen kommen.

Den Spätkomplikationen liegen im Wesentlichen die Folgen der diabetischen Mikro- und der diabetischen Makroangiopathie zugrunde.

Die diabetische Mikroangiopathie manifestiert sich vor allem an den Nieren und an der Retina; eine Verdickung der Basalmembran und der Initima in Arteriolen, Venolen und Kapillaren verursacht die typischen mikroangiopathischen Veränderungen:

Etwa 20-30% der Patienten entwickeln eine diabetische Nephropathie (American Diabetes Association, 2000), die sich in Form einer diffusen oder nodulären Glomerulosklerose (Morbus Kimmelstiel-Wilson) darstellt. Es kommt zunächst zu einer intermittierenden Mikroalbuminurie, die im weiteren Verlauf persistiert und dann über eine Makroalbuminurie in eine terminale Niereninsuffizienz übergehen kann (Mogensen et al., 1983).

An der Retina führt die diabetische Mikroangiopathie zu Retino- und Makulopathien. Die Retinopathie kann man in eine nicht-proliferative und in eine proliferative Form einteilen, letztere zeigt sich bei etwa 50% aller Diabetiker nach einer Krankheitsdauer von 20 Jahren (Klein et al., 1984). Die seltenere nicht-proliferative diabetische Retinopathie entsteht oft erst nach langer Erkrankungsdauer (Decker et al., 1978). Die proliferative Form geht mit Gefässneubildungen einher, die zu Glaskörperblutungen und zu Netzhautablösungen führen können. Die nicht-proliferative Form zeigt Mikroaneurysmen, harte Exsudate, fleckförmige Blutungen, ein Makulaödem sowie Mikroinfarkte. Beide Formen können zur Erblindung der Patienten führen.

Eine weitere Spätfolge eines Diabetes mellitus stellt die diabetische Neuropathie dar. Sie tritt zum einen als periphere symmetrische sensomotorische Neuropathie - bevorzugt an den unteren Extremitäten - auf. Die typischen Symptome sind nächtliche

Schmerzen, Taubheitsgefühl und Parästhesien, das Vibrationsempfinden und die Muskeleigenreflexe sind vermindert.

Zusätzlich kann sich die diabetische Neuropathie als autonome Form manifestieren, die jedes autonom innervierte Organ befallen kann. Häufig treten gastrointestinale Dysfunktionen auf, die beispielsweise mit einer gestörten Magenentleerung einhergehen (Enck et al., 1994). Zu den Symptomen zählen Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Völlegefühl, frühzeitiges Sättigungsgefühl, außerdem kann es zu Gallensteinen, Gallenblasendysfunktionen und Cholezystomegalie kommen (Chapman et al., 1996; Ruhl und Everhart, 2000; Fraquelli et al., 2003). Die kardialen autonomen Funktionsstörungen gehen mit einer erhöhten Mortalität einher (DDG, 2004 a). Ein oft auftretendes sensomotorisches Defizit mit schleichender Steigerung der Harnblasenfüllung kann eine Überlaufblase mit oder ohne Harninkontinenz verursachen. Die Patienten bemerken ein verändertes Miktionsverhalten mit abgeschwächtem Harnstrahl und Pollakisurie (Kaplan et al., 1995; Hampel et al., 2000).

Makroangiopathische Komplikationen beruhen auf einer Kalzifizierung der Media, die man auch als Mönckeberg-Mediasklerose bezeichnet. Diese Arteriosklerose manifestiert sich insbesondere peripher und führt zu stenosierenden Veränderungen der Herzkranzgefäße (koronare Herzkrankheit), der Hirnarterien (zerebrovaskuläre Sklerose und Insulte), der peripheren Arterien (periphere arterielle Verschlusskrankheit) mit Claudicatio intermittens, und in deren Folge diabetischen Gangrän (Dreyer et al., 2002).

Durch eine Kombination aus diabetischer Mikro- und Makroangiopathie, Neuropathie und einer gesteigerten Abwehrschwäche entsteht das sogenannte diabetische Fußsyndrom: die sensomotorische Neuropathie führt zur verminderten Wahrnehmung schädigender Reize, was wiederum eine Ulkusbildung begünstigt (Boyko et al., 1999). Es entwickeln sich Fissuren, arteriovenöse Shunts, Ödeme und Ulzerationen; das diabetische Fußsyndrom ist die häufigste Ursache für die Amputation einer Extremität mit einer Inzidenz zwischen 3 und 40 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in den meisten industrialisierten Ländern (DDG, 2004 b).

1.1.4 Diagnostik

In der Regel sind ein erhöhter Blutglukosespiegel in Kombination mit der Symptomen-Trias Gewichtsabnahme, Polyurie und Polydipsie pathognomonisch für die Diagnose des Diabetes mellitus.

Beweisend ist eine zufällige, unabhängig von der Nahrungsaufnahme, gemessene Blutglukosekonzentration von mehr als 200 mg/dl [11 mmol/l], die sowohl im venösen Plasma als auch im Kapillarblut bestimmt werden kann.

Besteht eine erhöhte Blutglukosekonzentration bei asymptomatischen Patienten, müssen weitere Messungen durchgeführt werden. Bei venösen Plasmaglukosewerten über 126 mg/dl [6,93 mmol/l] spricht man von einer diabetischen Stoffwechsellage; Werte zwischen 110 mg/dl [6,05 mmol/l] und 126 mg/dl [6,93 mmol/l] bilden die Grauzone der sogenannten abnormalen Nüchternglukose (Impaired Fasting Glukose, IFG). Bei klinischem Zweifel müssen im Einzelfall wiederholte Blutglukosebestimmungen durchgeführt werden, oder der Patient muss sich einem oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) unterziehen. Befinden sich beim oGTT die gemessenen Blutglukosewerte zwei Stunden nach der oralen Aufnahme von 75 mg Glukose bei ≥200 mg/dl [11 mmol/l] im venösen Plasma, kann die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden. Bei Glukosewerten ≥140 mg/dl [7,7 mmol/l] und <200 mg/dl [11 mmol/l] und einer Nüchtern-Glukose unterhalb des Grenzwertes für einen Diabetes mellitus spricht man von einer gestörten Glukose-Toleranz (Impaired Glukose Tolerance, IGT).

Zur langfristigen Beurteilung der glykämischen Stoffwechsellage verwendet man den HbA1c-Wert, der die glykolysierte Form des Hämoglobin A1 bildet. Anhand dieses Wertes kann man langfristig die glykämische Einstellung der vorausgegangenen 2 bis 3 Monate beurteilen, da das HbA1c eine lange Halbwertszeit besitzt (Schrezenmeir und Beyer, 1992). Diese Bestimmung ist wichtig für die Langzeitkontrollen, zur Diagnosestellung ist sie jedoch ungeeignet.

1.1.5 Therapie

Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus ist die Inzidenz der akuten und der späten Komplikationen über eine möglichst normoglykämische Plasmaglukoseeinstellung so gering wie möglich zu halten. Zur Verhinderung dieser diabetes-assoziierten

Spätkomplikationen strebt man langfristig HbA1c-Werte kleiner als 7,5% an (DCCT, 1993). Therapeutisch wird versucht, die Blutglukosewerte in einem Rahmen von 80 bis 120 mg/dl [4,4 – 6,6 mmol/l] nüchtern und postprandial von 80 bis 160 mg/dl [4,4 – 8,8 mmol/l] zu halten. Das Erreichen der Therapieziele bedarf eines komplexen Versorgungsangebotes verschiedener Therapiemaßnahmen und einer zielorienterten Patientenschulung. 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).

Während beim Typ 2 Diabetes mellitus zunächst Therapieoptionen mit Diätetik und oralen Antidiabetika möglich sind, besteht die medikamentöse Therapie in der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus ausschließlich in der Substitution des Insulin, als Hormonersatztherapie. Künstliches oder fremdes Insulin ersetzt die erloschene oder verminderte Insulinsekretion des Patienten. Die Insulinwirkung setzt sich aus der aktuell verfügbaren Menge an Insulin und der Insulinempfindlichkeit des Gewebes zusammen. Bei absolutem Insulinmangel entspricht der individuelle Insulinbedarf der physiologischen Insulinsekretion. Beim Typ 1 Diabetes mellitus bezeichnet man die Phase einer temporären Remission der Erkrankung nach Therapiebeginn als Honey-Moon-Periode (Foster, 1995). In dieser Zeit erholen sich die verbliebenen Beta-Zellen, und es kommt vorübergehend zu einer verstärkten Eigenproduktion an Insulin. Dieser Zustand kann Jahre anhalten, bis die Insulinproduktion endgültig versagt.

Die physiologische Insulinausschüttung ist intra- und interindividuell unterschiedlich. Sie ist einerseits natürlich von der entsprechenden Nahrungszufuhr abhängig, zum anderen gibt es Hinweise auf eine zentralnervös gesteuerte circadiane Rhythmik der Insulinsekretion, die unabhängig von der Blutglukosekonzentration zu sein scheint (Merl et al. 2004). Im Fastenzustand herrscht ein basaler Insulinbedarf von etwa 1.0 E/h (Dreyer et al. 2002).

Zur Insulinsubstitution verwendet man sowohl langwirkame als auch kurzwirksame Insulinpräparate. Pharmakologisch unterscheidet man bei den Langzeitinsulinen einerseits NPH-Insulin (Verzögerung durch Protaminzusatz), andererseits zinkverzögerte Insuline sowie Glargin-Insulin. Für NPH (Neutrales Protamin Hagedorn) und zinkverzögerte Insuline ist die mehrfach tägliche Applikation zu bevorzugen. Die genaue Menge und Häufigkeit an Insulingaben ist interindividuell verschieden und richtet sich bei allen Insulinen nach der langfristigen glykämischen Stoffwechsellage.

Als kurzwirksame Insuline stehen Normalinsulin sowie schneller wirksame Analoga zur Verfügung. Die Anpassung der prandialen Insulindosierung sollte hierbei retrospektiv, d.h. am Ende der jeweiligen Insulinwirkung (bei Normalinsulin nach 4 – 6 Stunden, bei den schnellwirksameren Analoga nach 2 – 3 Stunden; Dreyer et al., 2002) erfolgen.

Verschiedene therapeutische Methoden stehen zur Verfügung, das fehlende Insulin zu ersetzen. Man unterscheidet die konventionelle versus die intensivere Insulintherapie.

Bei der konventionellen Insulintherapie bestehen feste Schemata sowohl in der Insulindosis als auch in der Abfolge und in der Größe der Mahlzeiten. Die Patienten messen ein- bis zweimal täglich selbstständig ihren Blutglukosewert. Die fixen Insulindosen sind so gut wie möglich an das Essverhalten des Patienten angepasst und werden zweimal täglich verabreicht. Diese Insulintherapie sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur vorübergehend oder im Ausnahmefall zum Einsatz kommen (Dreyer et al., 2002).

Bessere glykämische Ergebnisse werden durch die intensivierte Insulintherapie (ICT) erzielt. Die intensivierte Insulintherapie kann einerseits mit fester Insulindosis durchgeführt werden. Hierbei bekommt der Patient drei oder mehr Injektionen an Insulin pro Tag bei weitgehend festgelegter Dosis und vorgegebener Mahlzeitenabfolge. Zusätzlich wird kurzwirksames Insulin präprandial unter regelmäßiger Kontrolle der Blutglukosewerte verabreicht.

Bei der intensivierten Insulintherapie mit flexibler Insulindosierung (Basis-Bolus-Prinzip) trennt man strikt die Gabe von basalem und präprandialem Insulin. Es existiert ein komplexes Schema mit definierten Kenngrößen und individueller Festlegung der Nahrungszeitpunkte und -mengen. Der Patient ist hier für die Blutglukosekorrekturen und Insulindosierung selbstverantwortlich (Shah et al., 1989).

Eine weitere Behandlungsoption bietet die Insulinpumpentherapie (Continous subcutaneous insulin injection – CSII). Der Patient wird mit einer kleinen Pumpe versorgt, die eine kontinuierliche basale Insulinrate injiziert und die bei Bedarf weitere Insulinportionen freigibt, dieses wird durch den Patienten selbst gesteuert. In diesem Therapieregime sind ebenfalls regelmäßige Blutglukoseselbstkontrollen durch den Patienten vorgesehen.

Die intensivierte Insulintherapie setzt eine engmaschige Überprüfung der eingesetzten Insulindosis voraus. Ziel ist, die Blutglukosewerte im Nüchternzustand in einem stabilen Gleichgewicht zu halten.

Das individuelle Therapieregime mit Anpassung der entsprechenden Blutglukosewerte und Insulindosen erfordert die Mitarbeit, die Eigenständigkeit und regelmäßige Selbstkontrollen der Patienten. 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). Die eigene Anpassung der Blutglukosekonzentrationen birgt jedoch ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien, wenn beispielsweise bei frühzeitigen Blutglukosekontrollen eine zweite zu frühe Insulininjektion erfolgt. Man kann bei einer Gabe von 1.0 IE Normalinsulin (oder schnellwirksamem Analogon) mit einem Abfall der Blutglukose um etwa 40 mg/dl [2.2 mmol/l] rechnen. Darüber hinaus muss der Patient seine Insulindosis an besondere individuelle und aktuelle Besonderheiten anpassen. Eine erhöhte Insulindosierung ist z.B. bei Infektionen, Fieber und Dehydratation notwendig, eine Verminderung muss z.B. bei körperlicher Belastung oder einer Niereninsuffizienz vorgenommen werden.

Das Erreichen einer weitgehend normoglykämischen Stoffwechsellage mit langfristiger Stabilität der HbA1c-Werte bedarf aufwändiger und intensivierter Formen der Insulintherapie (Hirsch et al., 1990). Da es kein Schwellenwert des HbA1c-Wertes gibt, unter dem kein Risiko für Entstehung von Spätkomplikationen besteht (DCCT, 1993), sind niedrige HbA1c-Werte präventiv sinnvoll anzusehen. Dies sollte gemeinsames Therapieziel von Arzt und Patient sein.

Falls bei einem Patienten schwere Hypoglykämien unter dem jeweiligen Therapieprinzip aufgetreten sind, sollte man einen Kompromiss mit höheren HbA1c-Werten anstreben, um weitere gravierende Hypoglykämien zu vermeiden und so einer Hypoglykämiewahrnehmungs- und Hypoglykämiegegenregulationsstörung entgegenzuwirken bzw. diese zu optimieren. Niedrige HbA1c-Werte sind mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien vergesellschaftet (DCCT, 1993). Oberhalb eines HbA1c-Wertes von 7,5% (= Hypoglykämierisiko von 0,1 - 0,3 Ereignisse/Patient/Jahr und ≤ 7% mikroangiopathische Komplikationen/10 Jahre) (DCCT, 1993) sollte die Stoffwechseleinstellung jedoch sorgfältig überprüft und korrigiert werden.

1.2 Hypoglykämie

1.2.1. Definition und Inzidenz

Standard in der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus ist die intensivierte Insulintherapie. Hypoglykämien zählen zu den häufigsten und gefährlichsten Probleme in der Behandlung des Diabetes mellitus (Cryer, 1991).

Beim stoffwechselgesunden Erwachsenen spricht man bei Plasmaglukosekonzentrationen unter 50 mg/dl [2.75 mmol/l] in Kombination mit dem Auftreten von hypoglykämischen Symptomen von einer Hypoglykämie (Hürter, 1997). Eine Hypoglykämie lässt sich also durch die Whipplesche Trias definieren (Service, 1995), die Plasmaglukosewerte unter 50 mg/dl [2.75 mmol/l], typische hypoglykämische Symptome und die Besserung dieser Symptome nach Glukosegabe beinhaltet. Oft werden jedoch bereits klinische Symptome unabhängig von der Plasmglukosekonzentration als symptomatische Hypoglykämien bezeichnet. Besonders bei Patienten mit Diabetes mellitus lässt sich die obengenannte Definition nicht anwenden, da hier – vor allem bei unzureichender Einstellung der Patienten – bereits bei deutlich höheren Plasmaglukosekonzentrationen hypoglykämische Symptome auftreten können (Boyle et al., 1988).

Häufigste Ursache einer Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist die therapiebedingte Hyperinsulinämie durch Überdosierung von Insulin oder durch gesteigerte Insulinwirkung. Weitere Ursachen sind inadäquate Kohlenhydratzufuhr, körperliche Betätigung, übermäßiger Alkoholkonsum und mangelnde Kohlenhydratresorption bei gastrointestinalen Funktionsdefiziten durch Infektionen oder andere Gründe einer Malabsorption bzw. Maldigestion (Banarer und Cryer, 2004).

Man unterscheidet drei Formen von Hypoglykämien: 1. die asymptomatische, laborchemisch festgestellte Hypoglykämie mit Plasmaglukosewerten unter 50 mg/dl [2.2 mmol/l], 2. die leichte bis mittelgradige Hypoglykämie, die vom Patienten selbst erkannt und behandelt werden kann und 3. die schwere Hypoglykämie (Cryer et al., 1994).

Etwa 25 % aller Patienten, die mit T1DM (Typ 1 Diabetes mellitus) behandelt werden, erleiden pro Jahr eine schwere Hypoglykämie, welche definiert ist als ein hypoglykämischer Zustand, der der Hilfe einer weiteren Person bedarf (The DCCT Research Group, 1995). Patienten mit T1DM haben eine deutlich höhere Inzidenz schwere Hypoglykämien zu erleiden als Patienten mit T2DM (Typ 2 Diabetes mellitus) – hier

beträgt die Inzidenz nur 3% (UKPDS Group, 1998). Der Unterschied in der Inzidenz von Hypoglykämien des Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus ist durch die unterschiedlichen pathophysiologischen Vorgänge der beiden Erkrankungen bedingt und lässt sich vermutlich ebenfalls auf die verschiedenen therapeutischen Ansätzen zurückführen. Man vermutet jedoch, dass bei Patienten mit T2DM mit zunehmender normnaher Einstellung der Plasmaglukosekonzentration, die Inzidenz der schweren Hypoglykämien ebenfalls steigt (Veneman und Erkelens, 1997).

1.2.2. Risikofaktoren und Wahrnehmungsstörung

Untersuchungen haben gezeigt, dass eine normoglykämische Stoffwechseleinstellung die Entwicklung und das Fortschreiten von diabetischen Spätkomplikationen verzögern kann (DCCT, 1993), andererseits aber ein dreifach höheres Risiko für das Auftreten von schweren Hypoglykämien birgt (DCCT, 1991).

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die das Auftreten von schweren Hypoglykämien begünstigen. Diese umfassen weitreichende physiologische, psychologische und therapeutische Aspekte der Behandlung des T1DM (Gonder-Frederick et al., 1997). Eine Schlüsselrolle spielen dabei Veränderungen der physiologischen Reaktionen auf eine Hypoglykämie. Diese werden durch die Begriffe Hypoglykämie-Gegenregulationsstörung bzw. Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung beschrieben (Gerich et al., 1991; Cryer, 1991). Viele Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus sind nicht in der Lage, Hypoglykämiesymptome wahrzunehmen bzw. richtig zu deuten und nachfolgend entsprechend zu handeln. Die genaue Pathophysiologie der Störungen von Hypoglykämiewahrnehmung und -gegenregulation ist gegenwärtig noch weitgehend ungeklärt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass bestimmte Faktoren wie z.B. Lebensalter (Matyka et al., 1997), Geschlecht (Davis et al., 2000), Körpergewicht (Klein et al., 1997), diabetische Neuropathie (Botini et al., 1997; Hoeldtke et al., 1982, Hoeldtke und Boden, 1994; Meyer et al., 1998) und die glykäme Stoffwechseleinstellung (Widom und Simonson, 1990; Kinsley et al., 1995) einen Einfluss auf die Entstehung haben. Die genauen Mechanismen des Einflusses der Faktoren auf die physiologischen Reaktionen einer Hypoglykämie sind jedoch ebenfalls weitgehend unbekannt.

Als Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz von schweren Hypoglykämien gelten beim Typ 1 Diabetiker folgende Parameter: hohes Alter (Amiel, 2002), geringer HbA1c

und geringer BMI (Klein et al., 1997). Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus hat man beobachtet, dass die höchste Inzidenz für das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Therapie mit Insulin bzw. Insulinanaloga besteht (Leese et al., 2003). Allerdings scheinen Insulin-Analoga sowohl bei Typ 1 und als auch bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten Vorteile bezüglich der Hypoglykämieinzidenz im Vergleich zu Humaninsulin zu besitzen (Brunelle et al., 1998; Fritsche et al., 2003). Ebenso scheint die Diabetesdauer einen entscheidenden Einfluss auf die Hypoglykämieinzidenz zu haben; bei längerer Diabetesdauer steigt die Inzidenz von schweren Hypoglykämien (Amiel, 2002; Hepburn et al., 1993; Holstein et al., 2003).

Als weitere wichtige Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien zählen bereits stattgehabte Hypoglykämien (Cryer, 2001, Cryer, 2002) sowie eine bereits bestehende Hypoglykämiewarhnehmungsstörung (Clarke et al., 1995; Gold et al., 1994; Gold et al., 1997; Hepburn et al., 1993). Studien an Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (Davis et al., 1992) und gesunden Personen (Widom und Simonson, 1992) zeigen, dass bereits eine vorausgegangene Hypoglykämie die physiologischen Reaktionen auf nachfolgende Hypoglykämie-Episoden beeinträchtigt. Nach einer stattgehabten Hypoglykämie ist die Sekretion der gegenregulatorischen Hormone supprimiert und die Wahrnehmung der autonomen und neuroglykopenen Warnsymptome herabgesetzt. Dies führt zur Entwicklung eines Circulus vitiosus mit gesteigertem Risiko für das Auftreten weiterer, zunehmend schwererer Hypoglykämien (Cryer, 1992). Das Ausmaß der Beeinträchtigung von Hypoglykämiewahrnehmung und -gegenregulation ist zusätzlich abhängig von der Dauer (Davis et al., 1997a; Peters et al., 1995) und der Ausprägung (Davis et al., 2000a) der vorausgegangenen Hypoglykämien.

1.2.3. Gegenregulationsmechanismen

Nach dem heutigen Stand der Forschung führt eine insulininduzierte, experimentell über einen längeren Zeitraum erfolgte und schrittweise durchgeführte Absenkung der Plasmaglukosekonzentration zum Auftreten von typischen neuroendokrinen, neuro-kognitiven und subjektiven Reaktionen (Gerich et al., 1991). Ein besonders stark ausgeprägtes Defizit der Symptomwahrnehmung und der hormonellen Gegenregulation wird nach stattgehabten Hypoglykämien beobachtet (Dagogo-Jack et al., 1993; Fruehwald-Schultes et al., 1999). Bei sinkender Plasmaglukosekonzentration registriert man zunächst

eine Unterdrückung der endogenen Insulinausschüttung sowie eine vermehrte Ausschüttung der Gegenregulationshormone Adrenalin, Glukagon, Kortisol und HGH. Es scheint eine plasmaglukoseabhängige Hierarchie innerhalb dieser hormonellen Hypoglykämiereaktion zu geben (Mitrakou et al., 1991).

Der Organismus ist bemüht, einen normoglykämischen Zustand beizubehalten. Dies ist deshalb so wichtig, da das Gehirn seinen Energiebedarf zu über 95% mittels Glukose abdeckt. Schon kurze hypoglykämische Zustände führen zu Funktionsstörungen des zentrales Nervensystem (Strachan et al., 2001), da das in den Astrozyten gespeicherte Glykogen innerhalb der Blut-Hirn-Schranke nur für ein kurzes Zeitintervall ausreicht, um das Gehirn mit Energie zu versorgen (Clarke et al., 1998). Diese Tatsache erklärt, dass unter hypoglykämischen Bedingungen kognitive Funktionen relativ schnell beeinträchtigt werden (Evans et al., 2000). Ein Absinken der Plasmaglukosekonzentration unter 50 mg/dl [2.75 mmol/l] führt dementsprechend zunehmend zum Auftreten von neurokognitiven Störungen, welche bei weiterer Progredienz Bewusstlosigkeit oder Krampfanfälle verursachen können (Gerich et al., 1991). Dies bedeutet, dass Hypoglykämien konsequent vom Organismus zu vermeiden sind. Die Plasmaglukosekonzentration wird unter physiologischen Bedingungen innerhalb eines relativ engen Bereiches reguliert.

Die genaue Lokalisation eines Zentrums, welches die Hypoglykämie-Gegenregulation steuert, ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch Gegenstand der Forschung, jedoch scheint der ventromediale Hypothalamus eine Schlüsselrolle hinsichtlich dieser Aufgabe zu spielen. Studien zeigen, dass nach künstlicher lokaler Glykopenie in diesem Kerngebiet Gegenregulationsreaktionen ausgelöst werden (Borg et al., 1995) bzw., wenn jenes Kerngebiet bei systemischer Hypoglykämie adäquat mit Glukose versorgt wird, diese Gegenregulationsmechanismen gehemmt werden (Borg et al., 1997).

Die Reaktionen des Organismus auf eine Hypoglykämie können in eine endogene und eine exogene Antwort gegliedert werden (Peters et al., 2004). Die exogene Antwort beschreibt die Nahrungsaufnahme als Reaktion auf die Hypoglykämiewahrnehmung. Für diese Verhaltensreaktion muss die Hypoglykämie jedoch bemerkt werden, und die Symptome müssen richtig gedeutet werden. Die endogene Gegenregulation, die bei niedrigen Blutglukosewerten eintritt, geschieht in der Regel durch Reduktion der Insulinsekretion (diese erste Stufe entfällt bei Patienten mit T1DM und stellt so einen wichtigen Grund für deren vermehrte Gefährdung dar), durch Ausschüttung insulinantagonistischer Hormone und durch Mechanismen des autonomen Nervensystem (Cryer et al., 2003).

Die Steigerung insulinantagonistischer Hormone ist bei exogen zugefügtem Insulin umso wichtiger, da durch exogene Zufuhr die Möglichkeit genommen wird, die Insulinsekretion als Reaktion auf die Hypoglykämie adäquat zu reduzieren. Hauptmechanismus der Gegenregulation ist hier eine Steigerung der Glukose-Produktion, hauptsächlich durch Glykogenolyse in Leber (Dinneen et al., 1992) und Niere (Cersosimo et al., 1999) und eine Verminderung der Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe. Beim Absinken der Glukose auf Werte unter 60 mg/dl [3,3 mmol/l] kommt es zunächst zur vermehrten Ausschüttung von Glukagon, Adrenalin und Noradrenalin. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer vermehrter Sekretion von Wachstumshormon und ACTH.

Glukagon führt zu einer erhöhten Bereitstellung von Glukose durch einen cAMP-vermittelten Glykogenabbau und einer gesteigerte Glukoneogenese in Leber und Niere.

Durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Stimulation des Nebennierenmarkes kommt es im Rahmen einer Hypoglykämie zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (Paramore et al., 1999), wobei das Adrenalin die dominierende Rolle spielt. Diese Hormone führen zu einer gesteigerten Glukoneogenese in Leberzellen und zu einer geringeren Aufnahme der zirkulierenden Glukose im peripheren Gewebe. Außerdem sind sie unter physiologischen Bedingungen in der Lage, die Insulinsekretion zu hemmen.

Eine Erhöhung der Wachstumshormonkonzentration (HGH) im Serum bei einem Abfall der Plasmaglukosekonzentration unter 60 mg/dl [3,3 mmol/l] führt durch eine periphere Hemmung der Insulinsensitivität zu gegenregulatorischen Effekten. HGH hemmt die Glukoseutilisation in insulinsensitiven Geweben und verstärkt die hepatische Glukoseproduktion. Darüber hinaus führen erhöhte Wachstumshormonkonzentrationen zu einer Hemmung des Glukoseverbrauchs in der Leber.

Ebenso stellen das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und konsekutiv Kortisol weitere Faktoren in der Hypoglykämiegegenregulation bei verzögert ablaufenden Hypoglykämien dar (Cryer, 2001; Cryer et al., 2003). Glukokortikoide wie Kortisol besitzen einen insulinantagonistischen Effekt durch Steigerung der Expression von Schlüsselenzymen der Glukoneogenese. Sie aktivieren die Glukoneogenese in Leber und Nieren, verstärken die Proteolyse in Muskelzellen, wodurch vermehrt Substrate zur Glukoneogenese bereitgestellt werden, zudem stimulieren sie den Glykogenaufbau. Glukokortikoide erhöhen die Sensitivität der Leber für Glukagon und Katecholamine bei einer Herabsetzung der Sensitivität für die Wirkung des Insulins. Diese letzte Stufe der Gegenregulation tritt erst bei schweren, lang anhaltenden Hypoglykämien in Kraft (Stöckli

et al., 2005). In der Hierarchie glukoseregulativer Faktoren stehen somit der Insulinantagonismus einerseits und Glukagon sowie Adrenalin anderseits an oberster Stelle (Cryer und Gerich, 1983; Boyle et al., 1989; Cryer et al., 1994).

Die Abfolge der unterschiedlichen Gegenregulationsmechanismen ist unter physiologischen Bedingungen hierarchisch gegliedert. Hierbei kann jedem Parameter eine etwaige Plasmaglukoseschwelle zugeordnet werden, an der diese gegenregulatorisch wirksame Komponente aktiviert wird ((Mitrakou et al. 1991; Tabelle 2).

Parameter	Plasmaglukoseschwelle
Glukagon:	68 ± 1 mg/dl 3,74 ± 0,055 mmol/l
Adrenalin:	68 ± 1 mg/dl 3,74 ± 0,055 mmol/l
HGH	67 ± 2 mg/dl 3,65 ± 0,11 mmol/l
Noradrenalin:	65 ± 2 mg/dl 3,58 ± 0,11 mmol/l
Kortisol:	55 ± 2 mg/dl 3,03 ± mmol/l
Autonome Symptome:	58 ± 2 mg/dl 3,18 ± 0,11 mmol/l
Neuroglykopene Symptome:	51 ± 3 mg/dl 2,81 ± 0,17 mmol/l
Kognitive Störungen:	49 ± 2 mg/dl 2,7 ± 0,11 mmol/l

Tabelle 2 modifiziert nach Mitrakou et al., 1991. Schwellenwerte für das Auftreten der entprechenden Hormone bzw. Symptome

1.2.4 Veränderung der Gegenregulationsmechanismen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus

Viele Patienten, die an Typ 1 Diabetes mellitus erkrankt sind, leiden an dem Phänomen der sogenannten gestörten Hypoglykämiewahrnehmung (hypoglycemia unawareness) (Amiel, 2001). Diese Patienten sind nicht in der Lage, Hypoglykämiesymptome richtig zu bemerken und entsprechend zu handeln. Komplizierend kommt hinzu, dass bei diesen Patienten die hormonelle Gegenregulation verändert ist, insbesondere nach vorherigen Hypoglykämien.

Im Gegensatz zu gesunden Studienkollektiven zeigte sich bei Typ 1 Diabetes mellitus Patienten eine relative Verminderung der Glukagon- (Bolli et al., 1983; Gerich et al., 1973) und der Katecholaminantwort (Cryer, 2002). Das Zusammenspiel dieser beiden Hormonsysteme ist wichtig, um Hypoglykämien entgegenzuwirken (Gerich et al., 1980).

Das Zusammentreffen einer Störung in der Glukagon- und Katecholaminreaktion führt im Vergleich zu einem Patientenkollektiv, das noch über eine ausreichende Katecholaminantwort verfügt zu einem mehr als zehnfachen erhöhten Risiko, Hypoglykämien zu entwickeln (Bolli et al., 1984;Cryer 1991; White et al., 1983).

Über die HGH- und Kortisolkonzentrationen im Verlauf einer Hypoglykämie bei Patienten mit T1DM existieren unterschiedliche Ergebnisse. Während einige Autoren verminderte HGH- und Kortisolausschüttungen als Reaktion auf eine Hypoglykämie beschreiben (Amiel et al., 1991; Davis et al. 2000b), berichten andere Autoren über normale Konzentrationen im Vergleich zu Hypoglykämiereaktionen bei gesunden Probanden (Bolli et al., 1983; Dagogo-Jack et al., 1993) bzw. über erhöhte Konzentrationen bei schlechter Blutzuckereinstellung (Amiel et al., 1991) oder längerer Diabetesdauer (Bolli et al., 1983). Die überwiegende Anzahl der Hypothesen stützt sich auf eine Veränderung des Glukosestoffwechsels im zentralen Nervensystem, da das Zentrum der Hypoglykämiegegenregulation im ventromedialen Hypothalamus zu liegen scheint (Amiel, 1994). Eine These besagt, dass das vermehrte Auftreten von hypoglykämischen Stoffwechsellagen dazu führt, dass die Expression des insulinunabhängigen Glukose-Transprters 1 (Glut-1) gesteigert wird (Kumagai et al., 1995). Dieser Transporter befördert Glukose insulinunabhängig durch die Blut-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem. Bei gesteigerter Transportrate wären Symptome erst bei niedrigeren Blutglukosekonzentrationen zu erwarten, da dem zentralen Nervensystem somit vermehrt Glukose zur Verfügung stehen würde. Experimente haben allerdings

gezeigt, dass die Glukose-Transportrate durch die Blut-Hirn-Schranke nach einer Hypoglykämie nicht wesentlich gesteigert ist (Segel et al., 2001). Jedoch kann man regionale Anstiege dieser Rate, insbesondere im Kerngebiet des ventromedialen Hypothalamus, nicht ausschließen.

In einer 1996 veröffentlichen Studie (Davis et al., 1996) ist der normalerweise durch eine Hypoglykämie vermittelte Anstieg des Kortisol durch medikamentöse Gabe von Hydrokortison nachgeahmt worden. Am Folgetag wurde bei erneut ausgelösten Hypoglykämien eine verminderte endokrine Gegenregulation registriert. Anhand dieser Ergebnisse ist vermutet worden, dass der Kortisol-Anstieg für die endokrinen Gegenregulationsdefizite nach vorheriger Hypoglykämie verantwortlich ist. Eine weitere Studie ergab, dass bei Ausbleiben der Kortisolreaktion auf eine Hypoglykämie die normalen Hypoglykämiegegenregulationen erhalten bleiben (Davis et al., 1997). Diese Ergebnisse ließen sich von anderen Studiengruppen jedoch nicht reproduzieren (Raju et al., 2003).

Eine andere Hypothese geht davon aus, dass bestimmte Neurone, welche hauptsächlich im Hypothalamus vorkommen, in der Lage sind, die Glukosekonzentration durch komplexe intrazytoplasmatische Prozesse zu messen. Die Glukokinase reguliert diesen Vorgang, indem sie Glukose zu ATP metabolisiert (Dunn-Meynell et al., 2002). ATP steuert spezielle Kalium-Kanäle und führt zu einer Hyper- bzw. einer Depolarisation der Neurone (Evans et al., 2004). Die Theorie bezüglich verminderter Hypoglykämiegegenregulation basiert darauf, dass aufgrund einer gesteigerten Expression der Glukokinase ausgelöst durch vorherige Hypoglykämien bei erniedrigten Glukosekonzentrationen relativ erhöhte ATP-Spiegel vorliegen, die somit einen höheren Glukosespiegel in der Umgebung des Neurons vortäuschen, was zu einer verminderten Hypoglykämie-Gegenregulation führen könnte. Diese Theorie scheint derzeitig am wahrscheinlichsten, jedoch sind wesentliche Fragen bezüglich der endogenen Blutzuckermesssysteme und der Steuerung der Hypoglykämie-Gegenregulationen noch ungeklärt (Levin et al., 2004; McCall, 1997).

Das autonome Nervensystem scheint ebenfalls eine Schlüsselrolle in der Hypoglykämiegegenregulation zu spielen. Das Ausschalten des autonomen Nervensystems bzw. der Unterbrechung der entsprechenden Leitungsbahnen im Rückenmark führen zu einer Verminderung der autonomen Symptome und der hormonellen Gegenregulation (Corrall et al., 1979; Mathias et al., 1979). Bei der diabetisch bedingten autonomen Polyneuropathie (Hoeldtke et al. 1982, Meyer et al. 1998) beobachtet man bei

eingetretener Hypoglykämie eine reduzierte Katecholaminantwort und folglich eine herabgesetzte autonome Hypoglykämiewahrnehmung (Bottini et al., 1997; Heller et al., 1987; Hilsted et al., 1981; Hoeldtke et al., 1982; Howorka et al., 1998; Meyer et al., 1998). Diabetiker mit nachgewiesener autonomer Polyneuropathie zeigen im Gegensatz zu Diabetikern ohne autonome Polyneuropathie eine um bis zu 75% verringerte Katecholaminreaktion (Meyer et al., 1998). Eine Reduktion der zirkulierenden Katecholaminkonzentration führt zu einer erheblichen Verminderung der Symptomwahrnehmung (Hepburn et al., 1990). Es hat sich ebenfalls herausgestellt, dass bei Patienten mit diabetisch bedingter autonomer Polyneuropathie durch das Vermeiden von Hypoglykämie Hypoglykämiewahrnehmungs- und Hypoglykämiegegenregulationsstörungen reversibel sind (Corrall et al., 1979; Dagogo-Jack et al., 1994; Fanelli et al., 1994).

1.2.5 Klinische Symptome

Ab einer Plasmaglukosekonzentration von 50-60 mg/dl [2.75-3.3 mmol/l] treten zunächst aufgrund sympathoadrenerger Aktivierung zunächst autonome Symptome wie Herzklopfen, Schwitzen, Zittern und Hungergefühl auf, im weiteren Verlauf folgen die sogenannten neuroglykopenen Symptome wie Schwindel, Verschwommensehen und Konzentrationsstörungen (Mitrakou et al., 1991). Diese sind Folge des Glukosemangels im Gehirn und führen auch zu Veränderungen der Wahrnehmung und des Verhaltens. Mit zunehmend fortschreitendem Absinken der Plasmaglukosekonzentration unter 50 mg/dl [2.75 mmol/l] beobachtet man vermehrt neurokognitiven Störungen, die zu Bewusstlosigkeit oder zu Krampfanfällen führen können (Gerich et al., 1991).

Die exakten Plasmaglukoseschwellen, bei denen diese Reaktionen auftreten, sind als flexibel anzusehen und unterliegen einer hohen Interindividualität (Widom und Simonson 1990; Kinsley et al., 1995; Spyer et al., 2000). Außerdem können sie sich im jeweiligen Individuum innerhalb eines kurzen Zeitraums verschieben (Korzon-Burakowska et al., 1998; Dagogo-Jack et al., 1994; Ovalle et al., 1998). Diese Ergebnisse zeigen, dass man von einer starken Beeinflussbarkeit der verschieden Faktoren auf die Plasmaglukosekonzentration ausgehen muss.

Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien hängt dementsprechend unter anderem von der Diabetes-Therapie, der Güte der Einstellung, der Wahrnehmung der Hypoglykämiesymptome und der hormonelle Gegenregulation bei einer Hypoglykämie ab.

1.2.6 Nächtliche Hypoglykämie

Nächtliche Hypoglykämien stellen ein besonderes Problem in der Handhabung des T1DM dar, da etwa 55% der schweren hypoglykämischen Zustände während der Schlafenszeit auftreten (The DCCT Research Group, 1991). Ebenso wurden bei Patienten mit T1DM in 27- 56% aller untersuchten Nächte leichte bis mittelgradige Hypoglykämien beobachtet (Bendtson et al., 1991; Caduff et al., 1989; Bendtson et al., 1988; Gale und Tattersall, 1979; Pramming et al., 1985). Obwohl die Hypoglykämien in den meisten Fällen asymptomatisch (Gade et al., 1994; Bendtson, 1995; Allen und Frier, 2003; Gale und Tattersall, 1979) erscheinen, zeigen sich diese, oft protrahiert verlaufenden hypoglykämische Zustände als großes Problem in der Handhabung des T1DM (Pramming et al., 1985; Bendtson et al., 1988; Caduff et al., 1989; Bendtson et al., 1991; Bendtson et al., 1992; Gade et al., 1994). Bereits eine einzige hypoglykämische Episode kann die Wahrnehmung für nachfolgende Hypoglykämien und die entsprechenden neuroendokrinen Gegenregulationsmechanismen vermindern (Veneman et al., 1993; Fanelli et al., 1998).

Dies berücksichtigend, können unerkannte hypoglykämische Zustände während des Schlafes gravierend zur Entwicklung einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung beitragen (Gerich et al., 1991). Untersuchungen zeigen, dass nächtliche Hypoglykämien ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit führen und somit tödliche Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern (Torsalle de point) verursachen können (Robinson et al., 2003; Robinson et al., 2004). Hinzu kommt, dass unbemerkte nächtliche hypoglykämische Zustände für einen bedeutenden Anteil an dem plötzlichen nächtlichen Tod junger Typ 1 Diabetes mellitus Patienten, dem sogenannten „Dead-in-bed-Syndrom“, verantwortlich gemacht werden (Sovik und Thordarson, 1999). Diese Studien zeigen, dass nächtliche Hypoglykämien nicht zur Aufwachreaktion der Patienten führen und so einen lebensgefährlichen Zustand verursachen können. Ob hypoglykämische Plasmaglukosekonzentrationen bei gesunden Menschen zu einer Aufwachreaktion führen und ob diese Aufwachreaktion bei Patienten mit T1DM inbesondere beeinträchtigt ist, ist im Wesentlichen noch ungeklärt.

1.2.7 Gegenregulation im Schlaf

Vorausgehende Studien haben gezeigt, dass Schlaf selbst sowohl bei gesunden Kontrollprobanden als auch bei erwachsenen Patienten mit T1DM die Hypoglykämiegegenregulation beeinträchtigt (Jones et al., 1998; Banarer und Cryer, 2003). Dies könnte eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien sein.

Während des Schlafes ist die glykämische Schwelle für die neuroendokrinen Gegenregulationsmechanismen bei gesunden Probanden heraufgesetzt, das bedeutet, dass die neuroendokrinen Gegenregulationsmechanismen erst bei niedrigeren Plasmaglukosewerten einsetzen als im wachen Zustand (Gais et al., 2003). In letztgenannter Studie zeigt sich, dass der Beginn der neuroendokrinen Gegenregulationsmechanismen mit zunehmend flacheren Schlafstadien einherging. Dementsprechend ist nicht sicher zu sagen, ob neuroendokrine Gegenregulation zu schnellerem Aufwachen führt oder - ob umgekehrt -, die Aufwachreaktion die neuroendokrine Gegenregulation induziert.

1.3 Polysomnographie

1.3.1 Schlaf-EEG

Zur Ableitung der Hirnströme und -potentiale im Schlaf verwendet man als international angewandtes und standardisiertes Verfahren die Diagnostik mittels EEG (Rechtschaffen und Kales, 1968). Es existieren zum einen die unipolare Ableitung (Elektrode auf der Kopfhaut gegen entfernt liegende indifferente Elektrode, z.B. Ohrläppchen) und zum anderen die bipolare Ableitung, die zwischen zwei an der Kopfhaut angebrachten Elektroden durchgeführt wird. Man kann so die Frequenz, die Amplitude, die Form, die Häufigkeit und die Verteilung der registrierten Hirnströme analysieren (Schmidt, 1985).

Im ruhigen Wachzustand liegt bei einem gesunden Erwachsenen, der die Augen geschlossenen hält, ein Rhythmus mit Frequenzen von 8 bis 23 Hz vor. Diese langsamen Wellen bezeichnet man als Alpha-Wellen. Sie zeigen ihr Maximum über den occipitalen Hirnregionen. Werden die Augen geöffnet, treten Sinnesreize auf oder kommt es zu geistiger Tätigkeit, zeigen sich höherfrequentere Beta-Wellen von 14 bis 30 Hz mit jedoch

niedrigerer Amplitude. Im Schlaf treten langsamere Wellen mit höheren Amplituden auf, die man als Theta-Wellen (4-7 Hz) und als Delta-Wellen (0,3-3,9 Hz) bezeichnet.

Man kann mit Hilfe des EEGs den Schlaf in fünf standardisierte Stadien einteilen (Rechtschaffen und Kales, 1968). Diese verschiedenen Schlafstadien laufen während einer Nacht in sich wiederholenden Zyklen ab, die sich zum Schlafende hin zugunsten der leichteren Schlafstadien verändern.

Während des Einschlafstadiums (S1) zeigt das EEG abflachende Kurven; die Alpha-Wellen werden durch einen langsameren Rhythmus mit Theta-Wellen ersetzt. Theta-Wellen zeigen ihr Maximum besonders frontal, zusätzlich treten sowohl frontal als auch parietal Beta-Wellen auf. In diesem Rhythmus tauchen noch immer wieder Phasen mit gesteigerter Aktivität von Alpha-Wellen als Ausdruck einer kurzzeitigen Bewusstseinsaufhellung auf, bevor der endgültige Schlaf eintritt. Man spricht von einem inhomogenen Stadium. In diesem Stadium beobachtet man außerdem langsame (0,2 – 0,6 Hz), horizontal auftretende Pendelbewegungen der Augen. Diese verschwinden bei Übergang in tiefere Schlafstadien oder beim Aufwachen.

Das Schlafstadium S2 ist durch vorwiegend höhere Theta-Wellen gekennzeichnet, dazu erscheinen in Abständen von etwa 10 bis 20 Sekunden Salven von regelmäßigen Wellen mit Frequenzen zwischen 14 und 15 Hz. Diese typischen Salven werden als Schlafspindeln bezeichnet. Schlafspindeln sind charakteristisch für das Schlafstadium S2 und bestätigen das sichere Einschlafen.

Schlafstadium S3 zeigt ein zunehmendes Auftreten (etwa 20%) von unregelmäßigen Delta-Wellen mit Frequenzen um 1 bis 3 Hz, das dann ab einem Anteil von ungefähr 50% in das Schlafstadium S4 übergeht. Im Schlafstadium 4 beobachtet man langsame, träge Delta-Wellen mit Frequenzen von 0,5 bis 2 Hz. Stadium S3 und S4, die auch zusammen als SWS (slow wave sleep) bezeichnet werden, bilden den Tiefschlaf (Rechtschaffen und Kales, 1968).

Das fünfte Schlafstadium ist der REM (rapid eye movements)-Schlaf, dieser tritt am Ende eines jeden Zyklus (in Abständen von etwa 90 Minuten) auf. Seine Dauer verlängert sich von Beginn der Schlafenszeit (etwa 5 bis 10 Minuten) bis in die frühen Morgenstunden (etwa 25 Minuten) auf Kosten des SWS. Häufig tritt die morgendliche Aufwachreaktion aus dem REM-Schlaf auf. Der REM-Schlaf geht mit flachen und unregelmäßigen Hirnströmen mit rascher Aktivität einher. Es treten unregelmäßige, schnelle, horizontale und vertikale Augenbewegungen mit Frequenzen um 5 bis 10 Hz auf.

Die Weckschwelle ist gegenüber dem SWS stark erhöht, der periphere Muskeltonus jedoch deutlich erniedrigt (Christian, 1982).

Die Schlafstadien S1 bis S4 werden als Gegensatz zum REM-Schlaf auch als Non-REM-Schlaf bezeichnet.

1.3.2 EEG-Veränderung während Hypoglykämien

Das ZNS ist in hohem Maße von Glukose als Energielieferant abhängig. Störungen im Glukosestoffwechsel und in dessen Bereitstellung führen zu Veränderungen der Hirnströme. Zwischen dem Plasmaglukosespiegel und der Frequenz von Alpha-Wellen existiert eine Abhängigkeit (Berger, 1937). Bei einem Absinken der Plasmaglukosekonzentration unter 50 mg/dl [2.75 mmol/l] zeigt sich eine Verlangsamung des Alpha-Rhythmus auf 7 bis 8 Hz (Christian, 1982). Bei Plasmaglukosekonzentrationen um 40 mg/dl [2.2 mmol/l] kommt es zu unregelmäßigen Potentialschwankungen von 3 bis 5 Hz (Gibbs und Murray, 1954). Hypoglykämien mit Plasmaglukosewerten unter 30 mg/dl [1.65 mmol/l] verursachen eine ausgeprägte allgemeine Verlangsamung des Hirnrhythmus mit zunehmend diffuser 2-4-Hz-Delta-Aktivität bei eintretender Bewusstlosigkeit (Krump, 1956).

Zusammengefasst kommt es also bei Hypoglykämien zu einer Abnahme der Alpha-Wellen bei Zunahme der Delta- und Thetaaktivität (Bendtson, 1995; Allen und Frier, 2003). Diese Veränderungen lassen sich bei Patienten mit T1DM besonders ausgeprägt nachweisen (Bjorgaas et al., 1998).

Die Auswirkungen von Hypoglykämien auf den Schlaf sind bislang noch nicht systematisch erforscht worden. Bendtson und Mitarbeiter untersuchten mit Hilfe von EEG-Aufzeichnungen Typ 1 Diabetes mellitus Patienten und fanden heraus, dass es bei spontanen nächtlichen Hypoglykämien mit Plasmaglukosekonzentrationen unter 40 mg/dl [2.2 mmol/l] zu einem besonderen Muster im EEG mit Spitzenfrequenzen um 4 und 6 Hz kommt, welche deutlich von den normalen schlafassoziierten Theta- und Delta-Wellen abweichen (Bendtson et al., 1991; Gade et al.,1994). Diese EEG-Veränderungen waren in einzelnen Probanden reproduzierbar, ließen sich jedoch nicht bei jedem an der Studie teilnehmenden Patienten nachweisen.

Dieser Sachverhalt gibt Hinweise darauf, dass es in einem hypoglykämischen Zustand schwieriger ist aufzuwachen. Trotz dieser früheren Beobachtungen ist immer noch

nicht bewiesen, ob und in welchem Maß hypoglykämische Zustände Aufwachen induzieren und ob diese Reaktion bei Patienten mit T1DM verändert ist.

Spontane und somit nicht standardisiert durchgeführte Hypoglykämien bei Kindern mit T1DM scheinen den Schlaf eher zu vertiefen als eine Aufwachreaktion herbeizuführen (Matyka et al., 2000; Pillar et al., 2003). Die Studien lassen jedoch offen, ob der tiefe Schlaf Ursache für hypoglykämische Zustände oder deren Effekt ist.

EEG-Veränderungen scheinen während der nächtlichen Hypoglykämie bei den gleichen Plasmaglukosekonzentrationen auftreten wie tagsüber (Allen und Frier, 2003), allerdings scheinen Hypoglykämien nachts eher zu generalisierten Zuständen wie z.B. Krampfanfällen zu führen als am Tage (Davis EA et al., 1997). Patienten mit T1DM zeigen bei nächtlichen Hypoglykämien eine deutliche Störung der Schlafarchitektur mit Verlängerung der Latenzzeit des REM-Schlafs sowie einer vermehrten Bereitschaft zu Krampfanfällen während des Schlafes (Bendtson et al, 1991).

In einer weiteren Studie wurden gesunde Kontrollprobanden und Patienten mit T1DM während der späten Abendstunden mit schrittweiser hypoglykämischer Clamptechnik untersucht (Banarer und Cryer, 2003). Die Probanden durften schlafen, nachdem der hypoglykämische Clamp 2,5 Stunden durchgeführt wurde. Hier zeigten die Patienten mit T1DM eine vermehrte Schlafbereitschaft gegenüber gesunden Kontrollprobanden, insbesondere bei niedrigen Plasmaglukosewerten um 45 mg/dl [2,5 mmol/l]. Diese Daten zeigen eine Assoziation von Hypoglykämien mit einer vermehrten Schlaftiefe und mit einer gesteigerten Einschlafbereitschaft. Es bleibt hier jedoch unklar, ob die abfallende Plasmaglukosekonzentration ein Signal auslösen kann, welches eine Aufwachreaktion induziert.

1.3 Fragestellung

Diese Studie sollte folgende Fragen beantworten:

1. Stellen Hypoglykämien ein Signal dar, welches ab einer bestimmten Glukoseschwelle zu einer Aufwachreaktion führt?
2. Ist die Aufwachreaktion bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus verändert?
3. Ist eine Aufwachreaktion Voraussetzung für eine hormonelle Gegenregulation ist oder ist umgekehrt die hormonelle Gegenregulation Voraussetzung für die Aufwachreaktion?

.

II Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

16 gesunde Kontrollprobanden und 16 T1DM–Probanden wurden nach Geschlecht (Männer/ Frauen: 8/8 und 9/7), Alter (Mittelwert ± Standardfehler: 28.4 ± 1.5 und 31.3 ± 2.6 Jahre; Alterspanne: 20 – 40 und 20 – 57 Jahre), und Body Mass Index (23.0 ± 0.6 und 24.4 ± 08. kg/m^2, siehe Tabelle 3 im Anhang, S. 75) eingeteilt. Alle Probanden wurden angehalten, in der vorangehenden Nacht ausreichend zu schlafen, am Vortag keinen Alkohol zu trinken, am Tag der Studie keine koffeinhaltigen Getränke zu sich zu nehmen und abends nicht übermäßig zu essen. Die Studienteilnehmer verpflichteten sich, während der Dauer der Studie kein Blut zu spenden. Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn bei Ihnen kein Hinweis auf eine autonome Neuropathie oder andere diabetische Folgekrankheiten bestand. Die mittlere Diabetesdauer der T1DM-Patienten betrug 9.1 ± 1.4 Jahre (Zeitspanne: 1 – 23 Jahre) und der mittlere HbA1c-Wert 7.7 ± 0.3 (Spanne: 6.0 – 10.0 %; maximaler Normalwert 6.8 %). Zu unseren Ausschlusskriterien zählte die Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme von Insulin bei den Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus. 12 der Patienten mit T1DM wurden mit intensivierte Insulintherapie von mindestens drei Injektionen Normalinsulin und ein bis zwei Injektionen langwirksamem Insulin täglich behandelt. Die restlichen vier T1DM-Patienten unterzogen sich einer Insulinpumpentherapie mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII). Die mittlere kumulative Insulindosis ± Standardfehler betrug 55.8 ± 3.8 IU pro Tag (Spanne: 37 – 82 IU).

Alle T1DM- Patienten ermittelten ihren Blutzuckerwert mindestens viermal täglich. Basierend auf eigenen Messungen berichteten sieben Patienten von keinem, ein Patient von einer, vier Patienten von zwei und drei Patienten von mehr als drei (Spanne: 3 bis 10) gemessenen Blutzuckerwerten unter 60 mg/l [3.3 mmol/l] innerhalb der letzten Woche vor dem jeweiligen Studienbeginn, ohne dass sie Hypoglykämiesymptome bemerkt hatten. Wohingegen 12 T1DM-Patienten von mindestens einer symptomatischen Hypoglykämieepisode während dieser Zeitspanne berichteten. Elf Patienten berichteten, dass sie regelmäßig ab einer Schwelle von 50 mg/dl [2.75 mmol/l] hypoglykämische Symptome spürten, während die restlichen fünf Patienten berichteten, eine hypoglykämische Episode bei Blutzuckerwerten zwischen 40 und 50 mg/dl [2.2 und 2.75 mmol/l] zu bemerken. Nur drei von den 16 T1DM-Patienten bekräftigten, im letzten Jahr

eine schwere Hypoglykämieepisode erlitten zu haben, jedoch berichteten 9 T1DM-Patienten eine solche schwere Hypoglykämieepisode seit Diagnosestellung ihrer Diabeteserkrankung erlebt zu haben.

Die Studie ist entsprechend der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission der Universität Lübeck bewilligt worden. Alle Probanden sind über Ablauf und Ziel der Studie aufgeklärt worden und erklärten ihre Einwilligung zu der Studie in schriftlicher Form.

2.2 Studiendesign

Im Anschluss an eine Eingewöhnungsnacht, in der den Studienteilnehmern die Möglichkeit gegeben wurde, sich mit den Räumlichkeiten und dem Versuchsablauf vertraut zu machen, wurden die Testpersonen mit zweiwöchigem Abstand über zwei Versuchsnächten untersucht. In diesen Untersuchungsnächten wurde der Schlaf kontinuierlich mittels Polysomnographie aufgezeichnet. In einer der Versuchsnächte wurde die Plasmaglukosekonzentration der Probanden mit Hilfe von Insulin- und Glukoseinfusionen über einen Zeitraum von 60 Minuten linear bis auf einen Zielwert von 40 mg/dl [2,2 mmol/l] gesenkt. Dabei wurde fünfminütlich Blut zur Überprüfung des Blutglukosespiegels und der hormonellen Hypoglykämie-Gegenregulation entgenommen. Um einen zu schnellen Plasmaglukoseabfall zu verhindern, wurde bei Bedarf 20%-Glukoselösung infundiert. Außerhalb des Hypoglykämiezeitraumes erfolgten die Blutabnahmen in dreißigminütigen Abständen. Die Insulininfusion zu Initiierung der Hypoglykämie startete kurz nach dem Einschlafen im S2-Schlafstadium. In der Kontrollnacht erfolgte alle 30 Minuten eine Blutentnahme, im Falle einer spontanen Hypoglykämie bei Patienten mit T1DM regulierten wir die Plasmaglukosekonzentration ebenfalls mit Hilfe von 20%-Glukoselösung. Die Probanden wurden innerhalb der jeweiligen Gruppe zufällig eingeteilt, so dass die Hälfte der Personen jeweils mit der Hypoglykämienacht begann und die andere Hälfte mit der Kontrollnacht startete. Allen Probanden wurde mitgeteilt, dass bei Ihnen eine Hypoglykämie von kurzer Dauer induziert werde. Es war ihnen jedoch nicht bekannt, in welcher der beiden Nächte und zu welcher Nachtzeit dies passieren sollte. Die Patienten mit T1DM sollten vor jeder der zwei Nächte ihre normale Dosis von langwirksamem Insulin vor dem Zubettgehen injiziieren oder ihre übliche Insulinpumpenrate während der Nacht benutzen.

2.3 Studienablauf

In jeder der Versuchsnächte waren die Probanden angehalten, um 20.00 Uhr im Schlaflabor zu erscheinen. Das Schlaflabor besteht aus einem separaten, schallgedämpften Raum, der über eine Öffnung in der Wand mit dem Arbeitslabor verbunden ist. Die Probanden erhielten zwei intravenöse Venenverweilkatheter in den distalen Teil des rechten und des linken Unterarms. Ein Venenverweilkatheter war für die Blutabnahmen bestimmt, der andere zur Gabe von Glukose- (Glukose-Lösung 20%, Delta Pharma, Pfullingen, Deutschland) und Insulininfusionen (Insuman rapid, Aventis, Bad Soden, Deutschland). Beide Kanülen wurden an 2 m lange, 1×2 mm dünne Kunststoffschlauchsysteme (Combidyn Druckschlauch, Pressure Monitoring Tubing PE 1×2 mm, 200 cm, transparent, B. Braun Melsungen A.G., Germany) angeschlossen, die es ermöglichten, ohne Störung des Probanden im Nebenraum in der Wand Blut abzunehmen und die Insulin- und Glukoseinfusionsrate anzupassen. Die EEG-Elektroden wurden am behaarten Kopf (Elektroenzephalogramm, EEG), sowie um die Augen (horizontales und vertikales Elektrookulogram, EOG) und am Kinn (Elektromyogramm, EMG) zur Durchführung der standardisierten Polysomnographie (EEG-Serie 4400, Nihon Kohden GmbH, Deutschland) platziert. Die Infusionen und Blutabnahmen wurden zusammen mit den Kabeln der EEG-Elektroden durch eine Wandöffnung geführt.

Die Polysomnographie wurde über den gesamten Versuchszeitraum abgeleitet, um das jeweilige Schlafstadium festzustellen und die Schlafqualität während der Versuchszeiten darzustellen. In der Hypoglykämienacht begann die Insulininfusion, sobald das Schlafstadium S2 erstmalig für drei Minuten erreicht wurde, mit einer kontinuierlichen Infusionsrate von 1.5 mU pro kgKG. Die Insulininfusion blieb für die Gesamtdauer von 60 Minuten konstant. In dieser Zeit wurde in Abständen von fünf Minuten die Blutzuckerkonzentration mit Hilfe des Glukose Analyzer II (Beckmann Instruments, Inc., Palo Alto, CA) bestimmt, analog dazu wurden die Gegenregulationshormone gemessen. Ein kontinuierlicher Blutzuckerabfall bis zu einem Tiefpunkt von 40 mg/dl [2.2 mmol/l] wurde, möglichst am Ende der einstündigen Insulininfusion induziert. Zur Umsetzung eines linearen Blutzuckerabfalls wurde –falls notwendig- ebenso kontrolliert eine 20% Glukoselösung hinzugefügt. Nach Beendigung der einstündigen kontinuierlichen Insulininfusion bei dem Plasmaglukosewert von 40 mg/dl [2.2 mmol/l] wurde unverzüglich die Plasmaglukosekonzentration mit Hilfe der 20% Glukoselösung wieder auf die entsprechenden Ausgangswerte normalisiert. Das zur Messung der

gegenregulatorischen Hormone entnommene Blut wurde in vorgekühlten Polystyrolröhrchen gesammelt und anschließend in einem kühlen Raum gelagert, bevor die gesammelten Blutproben spätestens nach zwanzig Minuten bei 4°C bei 2000×g zentrifugiert (Sigma ZK 15, SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Deutschland) und in 1,5 ml große Eppendorfgefäße abpipettiert wurden. Die gewonnenen Proben wurden tiefgefroren bei - 80°C gelagert.

2.4 Labormethoden

Die zur Hormonbestimmung entnommenen Blutprobenwurden wie oben angegeben versorgt. Zur Messung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin wurde das Hochdruck-Flüssig-Chromatographie-Verfahren (high pressure liquid chromotography) mit elektrochemischer Messung eingesetzt (Inter-Assay und Intra-Assay Variationskoeffizient (VK): Adrenalin < 5.6% und < 2.9%; Noradrenalin < 6.1% und < 2.6%). Die Plasma-ACTH-Konzentration wurde mit einem immunoluminometrischen Assay (Lumitest, Brahms Diagnostica, Berlin, Deutschland) mit Inter-Assay-VK < 5.1% und Intra-Assay-VK < 3.2% gemessen. Zur Bestimmung des Kortisol wurde ein Enzym-Immuno-Assay (Enzymun-Test Cortisol, Roche-Diagnostics, Deutschland) mit Inter-Assay-VK <3.9% und Intra-Assay-VK < 2.0% verwendet. Die Messung der Serumkonzentration von Wachstumshormon erfolgte mit einem Radioimmunoassay (RIA) (hGH, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA), Inter-Assay-VK < 3.4% und Intra-Assay-VK < 1.6%. Zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Glukagon wurde ebenfalls ein Radioimmunoassay (Serono Diagnostics, Freiburg, Deutschland) mit Inter-Assay-VK < 6.1% und Intra-Assay-VK < 4.9% verwendet. Die Plasmaglukosekonzentrationen wurden durch die Glukoseoxidase-Methode (Glukose Analyzer II Beckman Instruments, Inc., Palo Alto, CA) gemessen, Inter-Assay-VK < 2,6% und Intra-Assay-VK < 1,8%.

Die aufgezeichneten Polysomnographiedaten wurden mit Hilfe der Kriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) standardisiert ausgewertet. Folgenden Schlafdaten wurden für die gesamte Nachtzeit bestimmt: Schlafdauer (SPT, Zeit vom Einschlafbeginn bis zum Aufwachen – definiert als letztes Auftreten eines Schlafstadiums); Gesamtschlafzeit (TST, Zeit, die in den Schlafstadien (S) 1,2,3,4 und im REM Schlaf zwischen Einschlafen und Aufwachen verbracht wurde); Zeit der Schlafdauer,

die der jeweilige Proband nach Einschlafbeginn (WASO- wake after sleep onset) wach war, im jeweiligen Schlafstadium S1, 2, 3, 4, in SWS (S3 +S4) und im REM- Schlaf verbracht hat (in Minuten und in Prozent); dazu die Dauer nach erstem Auftreten von SWS und REM Schlaf (in Bezug zum Schlafbeginn). Zusätzlich wurden die letzten zehn Minuten der Insulininfusion während der Hypoglykämienacht und der entsprechende Zeitraum während der Kontrollnacht analysiert, um akute Auswirkungen der Hypoglykämien aufzudecken. Die Auswertung der Schlafdaten und -stadien wurde durch zwei verschiedene Personen überprüft worden, um systematische Fehler in der Auswertung zu minimieren.

2.5 Statistik

Alle Werte sind als Mittelwerte ± Standardfehler angegeben. Paarweise Vergleiche in der Häufigkeit des Aufwachens und des Anstiegs der Gegenregulationshormone wurden mit dem Chi-Quadrat Test durchgeführt. Die statistischen Analysen für die Schlaf- und Hormondaten, einschließlich der wiederholten Messfaktoren für Schlaf in Hypoglykämie- und in Kontrollnächten in den beiden Gruppen sowie für die gesamten Hormonmessungen während der Hypoglykämien, basieren auf Kovarianzanalysen für wiederholte Messungen (ANOVA). Jede ANOVA beinhaltet zusätzlich einen Gruppenfaktor für die Unterscheidung zwischen Patienten mit T1DM und gesunden Kontrollprobanden. Außerdem wurde ein signifikanter Anstieg der Gegenregulationshormone für jedes Hormon definiert: ein Anstieg von mehr als 100 % innerhalb von fünf Minuten bei Adrenalin, ACTH, Cortisol und Wachstumshormon und von mehr als 50 % von Noradrenalin und Glukagon ausgehend vom Basalwert wurden als signifikante Änderung angesehen. Der Zeitpunkt, an dem solch ein Anstieg erstmalig festgestellt wurde, wird als Beginn der entsprechenden Gegenregulationsantwort definiert. Die Freiheitsgrade wurden, falls notwendig, entsprechend des Greenhouse-Geisser Verfahrens korrigiert. Ein p-Wert von < 0.05 gilt als signifikant.

III. Ergebnisse

3.1 Blutzucker- und Schlafdaten

Vor Beginn des Insulinclamp betrug die mittlere Plasmaglukosekonzentration bei den T1DM-Patienten 121.3 ± 9.0 mg/dl [6.7 ± 0.5 mmol/l] und bei den gesunden Kontrollprobanden 104.1 ± 3.8 mg/dl [5.8 ± 0.3 mmol/l] (P=0.106). Der Start der Insulininfusion erfolgte, sobald die Polysomnographie erstmalig das Schlafstadium 2 bzw. tieferen Schlaf für mindestens 3 Minuten zeigte. Dies konnte man bei allen Probanden zwischen 23:05h und 00:45h beobachten. Im Durchschnitt begann die Insulingabe um 23:44h bei den Patienten mit T1DM und um 23:36h bei den gesunden Kontrollprobanden. Der nachfolgende Abfall der Blutglukosekonzentration sowie die entsprechenden zeitlichen Abläufe sind im Folgenden dargestellt (Abb. 1).

Die niedrigste Plasmaglukosekonzentration, die bei den Patienten mit T1DM gemessen wurde, lag im Mittel bei 39.9 ± 0.2 mg/dl [2.22 ± 0.01 mmol/l] und bei den gesunden Kontrollprobanden bei 40.4 ± 0.3 mg/dl [2.24 ± 0.02 mmol/l].

Während der Hypoglykämie zeigten 10 von den 16 gesunden Kontrollprobanden in der Polysomnographie Anzeichen einer Aufwachreaktion, während nur einer von 16 Patienten mit T1DM Anzeichen einer Aufwachreaktion aufwies (P = 0.001). Im entsprechenden Zeitabschnitt (d.h. in der Stunde nach dem ersten Auftreten des Schlafstadium 2) in den Kontrollnächten, in denen normoglykäme Plasmaglukosekonzentrationen herrschten, war bei keinem der Patienten mit T1DM und bei keinem der gesunden Kontrollprobanden ein spontanes Aufwachen zu beobachten. Die Plasmaglukosekonzentration, bei der die gesunden Kontrollprobanden aufwachten, liegen zwischen 40 und 48 mg/dl [2.2 – 2.7 mmol/l] (Mittelwert ± SEM: 42.0 ± 0.8 mg/dl [2.3 ± 0.1 mmol/l]. Die einzelne Patientin mit T1DM wachte bei einer Blutzuckerkonzentration von 48 mg/dl [2.7 mmol/l] auf.

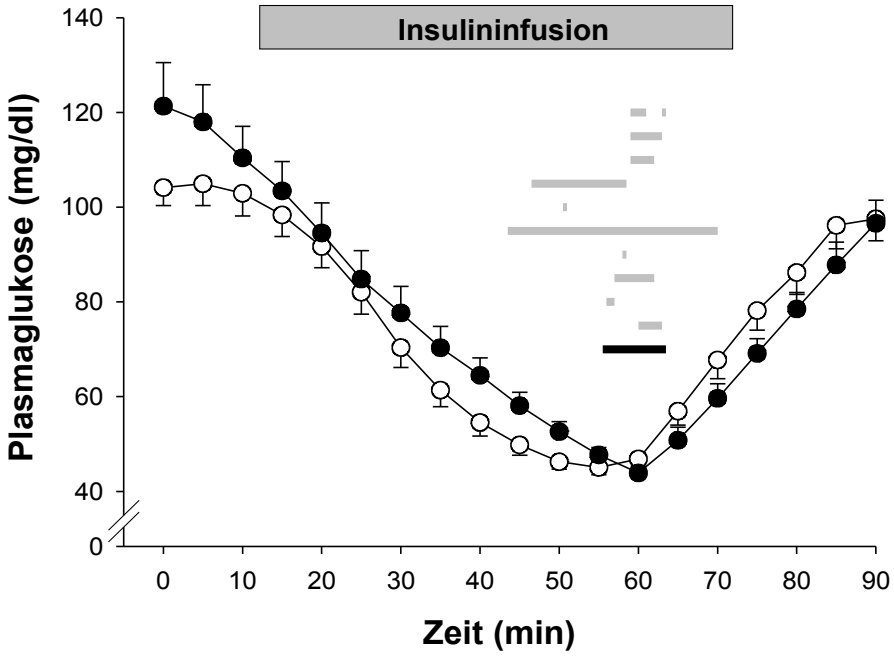


Abbildung 1 beschreibt die Plasmaglukosewerte (als Mittelwerte ± SEM) während der ersten 90 Minuten nach Erreichen des Schlafstadiums 2. Die Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus sind als schwarze Kreise dargestellt, die gesunden Kontrollprobanden als weiße Kreise. Die hellgrauen horizontalen Linien beschreiben die Zeitspanne, in der 10 der gesunden Kontrollprobanden wach waren, der schwarze Strich stellt die Zeit dar, in der die Probandin mit T1DM aufgewacht ist.

In den Abbildungen 2A- 2E ist der Zeitablauf der polysomnographisch aufgezeichneten Schlafstadien (schwarze Linie) zur Plasmaglukose- (grüne Linie) und zur Adrenalinkonzentration (rote Linie) während der einstündigen Insulininfusion in den experimentell induzierten Hypoglykämien der einzelnen Studienteilnehmer dargestellt.

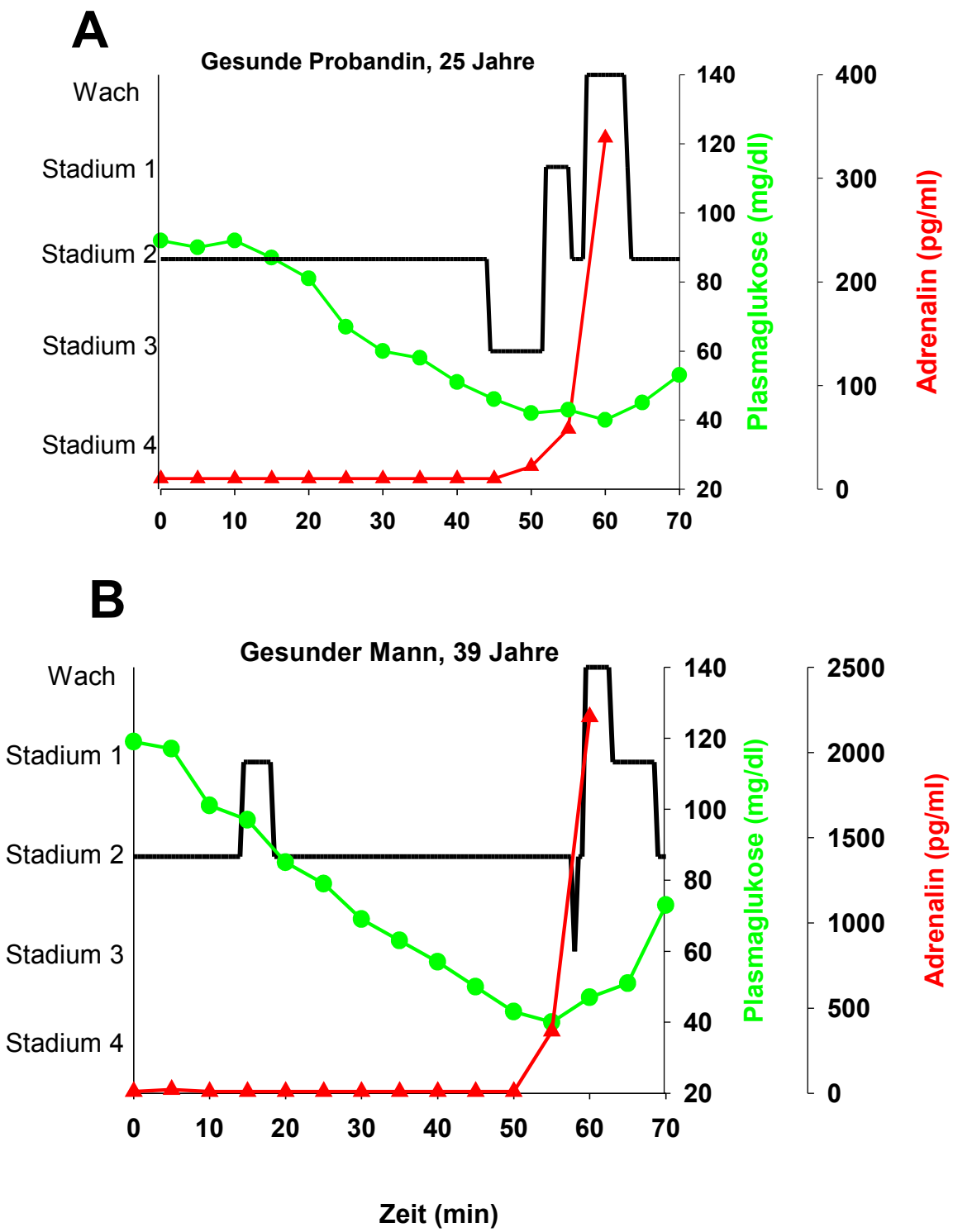


Abb. 2: Die Bilder 2A und 2B stellen die Ergebnisse einer männlichen und einer weiblichen gesunden Kontrollperson dar, die sowohl mit einer typischen Aufwachreaktion als auch mit einem Anstieg in der Plasmaadrenalinkonzentration reagierten.

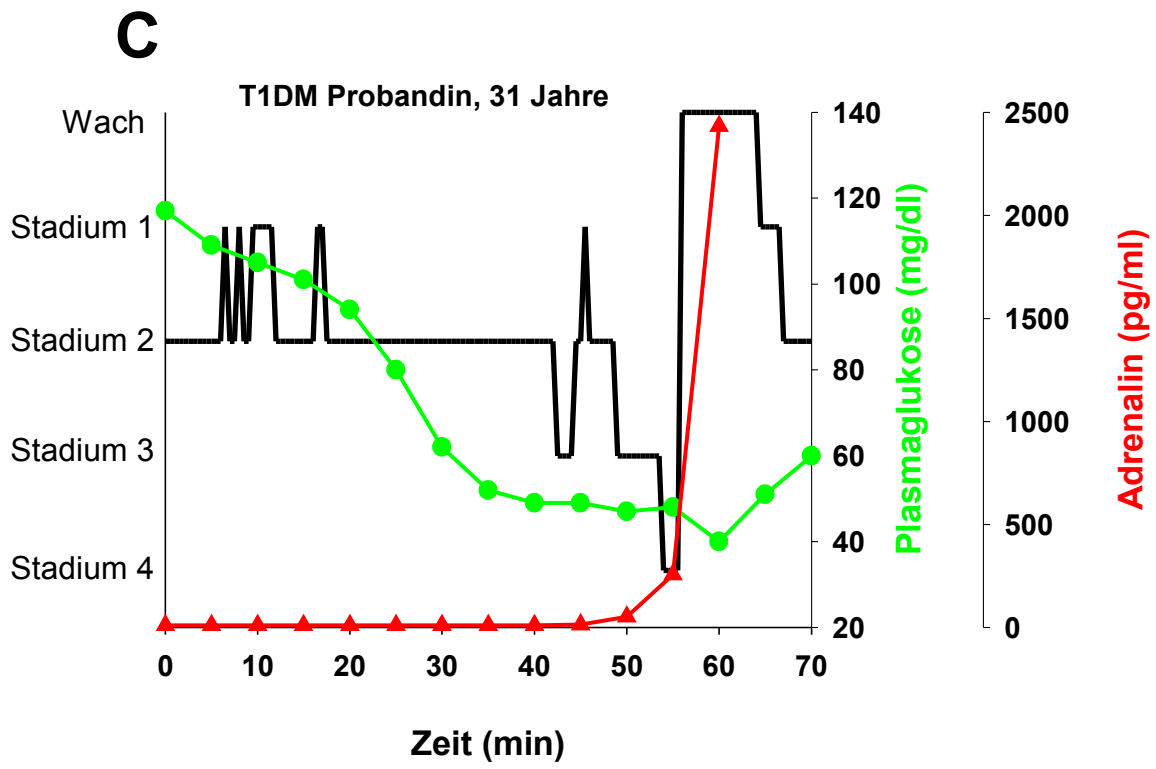


Abb. 2: Bild 2C zeigt in entsprechender Weise den Verlauf bei der Patientin mit T1DM, die aufwachte.

Bei den meisten Studienteilnehmern, die während der Unterzuckerung aufwachten, trat dies abrupt aus dem Tiefschlaf (SWS) heraus ein, ohne dass eine Schlafphase mit flacherem Schlaf vorausging. Wenn die Probanden erwachten, blieben sie solange wach, bis die Plasmaglukosekonzentration wieder anstieg.

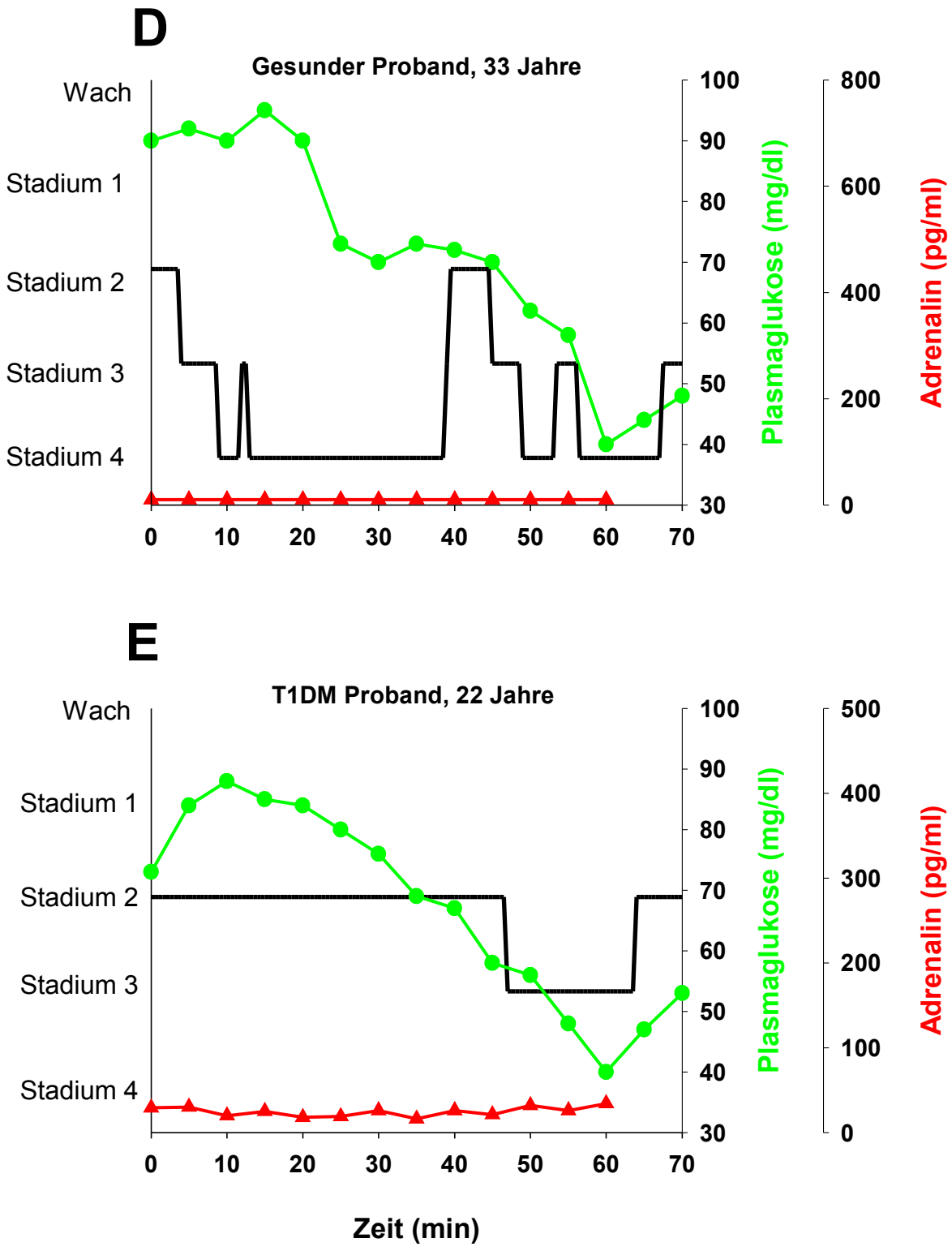


Abb. 2: Die Bilder 2D und 2E zeigen den Ablauf bei einer männlichen gesunden Testperson und einem männlichen Probanden mit T1DM, die beide nicht aufwachten und bei denen sich bei abfallender Plasmaglukosekonzentration kein Anstieg der Adrenalinkonzentration messen ließ.

Die unterschiedliche Aufwachantwort auf die Hypoglykämie bei den Patienten mit T1DM und gesunden Kontrollprobanden ließ sich mit Hilfe einer Analyse der Schlafstruktur darstellen, die sich auf den Zeitraum von 10 Minuten vor Erreichen der niedrigsten Plasmaglukosekonzentration konzentriert.

	Gesunde Probanden (n=16)		T1DM-Probanden (n=16)	
	Kontrollnächte	Hyponächte	Kontrollnächte	Hyponächte
Wachzeit (%)	0	16 ± 7	0	3
S1 (%)	7 ± 4	12 ± 4	7 ± 2	14 ± 3
S2 (%)	71 ± 9	37 ± 11	40 ± 10	57 ± 12
SWS (%)	17 ± 8	35 ± 11	52 ± 12	26 ± 11
REM (%)	0.9 ± 0.9	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Bewegungen (%)	14 ± 5	30 ± 7	16 ± 5	13 ± 4

Tabelle 4: Schlafdaten der 10 Minuten vor Erreichen des tiefsten Plasmaglukosewerts in den Hypoglykämienächten und im entsprechenden Zeitraum in den Kontrollnächten

Während in der entsprechenden Zeitspanne in den Kontrollnächten weder die gesunden Kontrollprobanden noch die Patienten mit T1DM erwachten, lag die Wachzeit in den Hypoglykämienächten bei den gesunden Kontrollpersonen bei 16 %, bei den Patienten mit T1DM nur bei 3 % in letzten 10 Minuten vor Erreichen des tiefsten Plasmaglukosewerts (siehe Tabelle 4). Dies entspricht weniger als 20% der Zeit der gesunden Kontrollprobanden ($P < 0.005$). Die weitere Analyse der Schlafarchitektur während der 10 Minuten vor Erreichen der niedrigsten Plasmaglukosekonzentration unterstreicht die Abruptheit der Aufwachreaktion durch die Hypoglykämie bei den gesunden Kontrollpersonen: Im Gegensatz zu Patienten mit T1DM zeigten gesunde Kontrollpersonen in diesem Intervall durchschnittlich vermehrten SWS und eine verminderte Zeit im Schlafstadium S2 im Vergleich zu dem entsprechenden Zeitraum in den Kontrollnächten ($p = 0.043$ und $p = 0.029$ für Gruppe x Hypo Interaktion in den jeweiligen Analysen von SWS und S2 Schlaf; $P = 0.027$ für die Abnahme von S2 während der Unterzuckerung in gesunden Kontrollprobanden). Die weitere Analyse zeigt, dass bei

den Patienten mit T1DM die Phasen in SWS und S2 in diesem Intervall variabel waren und keine Signifikanz besaßen (P > 0.333).

Schlafanalysen der gesamten Nachtzeit (23:00h bis 07:00h) bestätigen, dass gesunde Kontrollprobanden in den Nächten, in denen eine Hypoglykämie stattfand, eine längere Wachzeit aufwiesen als in den Kontrollnächten (P = 0.07). In der Gruppe der Patienten mit T1DM kann kein solcher Unterschied errechnet werden (P>0.73; P = 0.086, für Gruppe x Hypo Interaktion).

	Kontrollnacht Gesunde	Hyponacht Gesunde	Kontrollnacht T1DM	Hyponacht T1DM
TST (min)	387 ± 15	396 ± 8	403 ± 9	403 ± 9
WASO (min)	7 ± 3	20 ± 6	8 ± 3	7 ± 2
S1 (min)	63 ± 9	60 ± 11	57 ± 7	57 ± 9
S2 (min)	188 ± 16	207 ± 13	224 ± 12	222 ± 13
SWS (min)	64 ± 10	48 ± 9	58 ± 10	62 ± 8
REM (min)	62 ± 6	56 ± 7	52 ± 7	52 ± 4

Tabelle 5: Schlafdaten für die gesamte Versuchsnacht

Gesunde Kontrollprobanden zeigen in Hypoglykämienächte eine signifikant geringere Zeit an SWS im Vergleich zu den Kontrollnächten (P = 0.029), auch im Vergleich zu den Hypoglykämienächten bei den T1DM Patienten (P = 0.063). Der Schlaf in den Kontrollnächten wies in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf (P > 0.17 für alle Vergleiche).

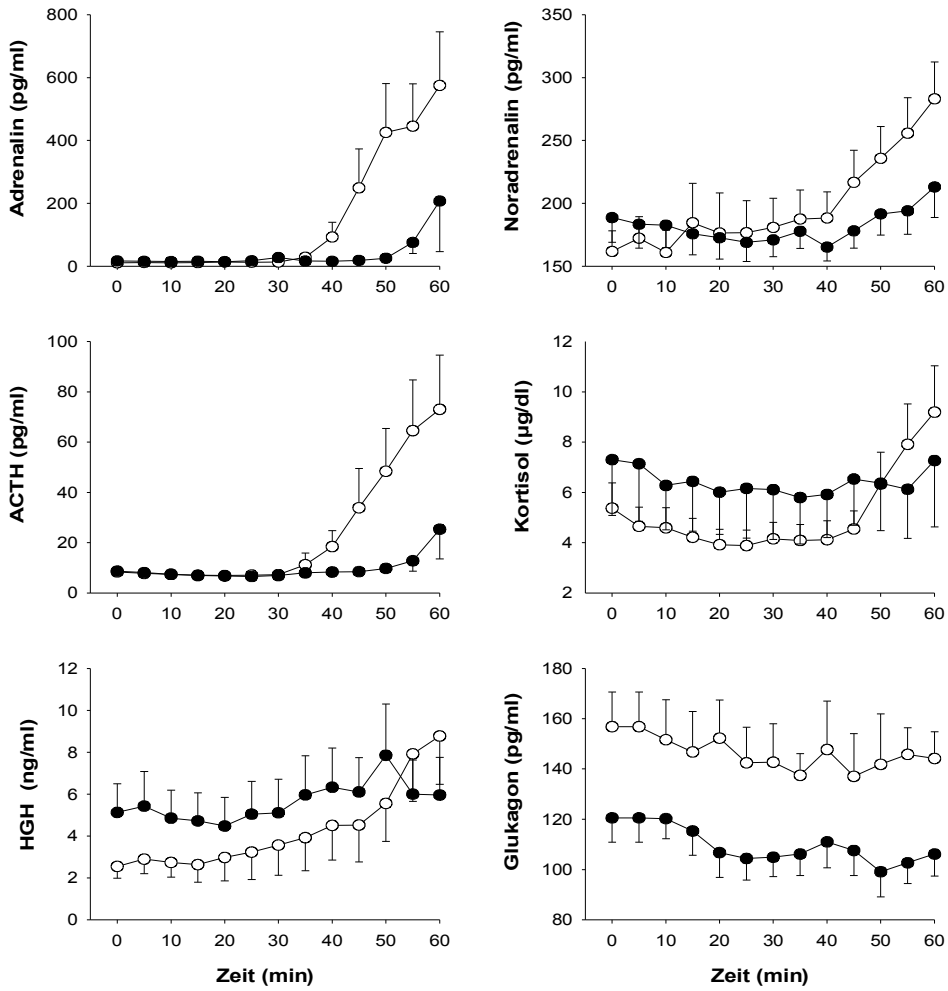
3.2 Gegenregulationshormone

Entsprechend der Aufwachreaktion ist eine Schwelle zum Auslösen einer Antwort sowohl von Adrenalin als auch ACTH durch die Hypoglykämie bei gesunden Kontrollprobanden deutlich häufiger überschritten worden als bei Patienten mit T1DM (P < 0.005; s. Tabelle 6).

	Gesunde Probanden (n=16)	T1DM Probanden (n=16)	P-Wert
Aufwachreaktion (ja/nein)	10/6	1/15	0.001
Adrenalinantwort (ja/nein)	12/4	4/12	0.005
Noradrenalinantwort (ja/nein)	9/7	3/13	0.127
ACTH-Antwort (ja/nein)	10/6	2/14	0.003
Kortisolantwort (ja/nein)	5/11	1/15	0.070
HGH-Antwort (ja/nein)	7/9	4/12	0.072

Tabelle 6: Vergleich von Aufwachreaktion und endokriner Antwort auf nächtliche Hypoglykämie bei gesunden und T1DM-Probanden. Endokrine Antwort definiert als100%iger Anstieg der Adrenalin-, ACTH-, Kortisol-, und HGH-Konzentration und 50%iger Anstieg der Noradrenalin- und Glukagonkonzentration innerhalb von 5 Minuten bei insulininduzierter Hypoglykämie.

Abbildung 3 zeigt die durchschnittliche Reaktion gesunder Kontrollpersonen (weiße Kreise) auf die Hypoglykämie: ein deutlicher Anstieg der mittleren Konzentration von Epinephrin (von Beginn bis zum Ende der Hypoglykämie) von 11 ± 1 zu 575 ± 170 pg/ml [60 ± 5 zu 3,138 ± 928 pmol/l] ($P < 0.001$), von Noradrenalin von 162 ± 16 zu 283 ± 29 pg/ml [0.96 ± 0.09 zu 1.67 ± 0.17 nmol/l] ($P < 0.001$), von ACTH von 8.6 ± 0.9 zu 72.8 ± 21.6 pg/ml [1.9 ± 0.2 zu 16.0 ± 4.8 pmol/l] ($P = 0.009$), von Kortisol von 5.4 ± 1.0 zu 11.6 ± 2.1 µg/ml [149 ± 28 zu 320 ± 58 nmol/l] ($P = 0.015$), von Wachstumshormon von 2.5 ± 0.6 zu 8.8 ± 2.3 ng/ml [µg/l] ($P = 0.012$)



Im Gegensatz hierzu zeigten Patienten mit T1DM (schwarze Kreise) deutlich schwächere Antworten ohne messbare Signifikanzen: (Adrenalin 24 ± 8 zu 207 ± 161 pg/ml [130 ± 44 zu 1,130 ± 879 pmol/l]; P = 0.278; Noradrenalin 189 ± 20 zu 213 ± 24 pg/ml [1.12 ± 0.12 zu 1.26 ± 0.14 nmol/l]; P = 0.376; ACTH 8.7 ± 1.3 zu 24.7 ± 11.0 pg/ml [1.9 ± 0.3 zu 5.4 ± 2.4 pmol/l]; P = 0.166; Kortisol: 6.3 ± 2.0 zu 6.0 ± 1.3 µg/ml [174 ± 55 zu 166 ± 36 nmol/l]; P = 0.572; Wachstumshormon 5.1 ± 1.4 zu 6.0 ± 1.8

ng/ml[µg/l]; P = 0.740). ANOVA bestätigt die signifikanten Unterschiede in den hormonellen Antworten verursacht durch die Hypoglykämie zwischen den beiden Gruppen für Adrenalin (P<0.001), für Noradrenalin (P = 0.006), für ACTH (P = 0.037) und für Kortisol (P = 0.001). Nicht bestätigt werden konnte die Signifikanz für Wachstumshormon (P = 0.084). Glukagonkonzentrationen bleiben trotz Hypoglykämie sowohl bei gesunden Testpersonen (Beginn gegen Ende der Hypoglykämie: 159 ± 14 gegen 145 ± 11 pg/ml [ng/l]; P = 0.152) als auch bei Patienten mit T1DM (121 ± 10 gegen 118 ± 14 pg/ml [ng/l]; P = 0.842) annähernd gleich. Zu erwähnen ist, dass bei Patienten mit T1DM durchschnittlich geringere Glukagonwerte als bei gesunden Kontrollpersonen gemessen wurden (P = 0.025).

3.3 Vergleich von Probanden mit und ohne Aufwachreaktion

Teilt man alle Probanden nach Auftreten und Fehlen einer Aufwachreaktion bei einer Hypoglykämie (sowohl unter Patienten mit T1DM als auch unter gesunden Kontrollprobanden) in Untergruppen ein, wird deutlich, dass das Aufwachen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Anstiegs von Adrenalin (P < 0.001), ACTH (P < 0.001), und Kortisol (P = 0.005; s. Tabelle 7) in Verbindung gebracht werden kann.

	Probanden ohne Aufwachreaktion (n=21)	Probanden mit Aufwachreaktion (n=11)	P-Wert
Geschlecht (männlich/weiblich)	11/10	6/5	0.907
Alter (Jahre)	30.5 ± 2.1	28.6 ± 2.0	0.576
Body Mass Index (kg/m²)	24.4 ± 0.7	22.5 ± 0.7	0.092
Adrenalinreaktion (ja/nein)	5/16	11/0	< 0.001
Noradrenalinreaktion (ja/nein)	4/17	6/5	0.040
ACTH-Antwort (ja/nein)	2/18	9/3	< 0.001
Kortisolantwort (ja/nein)	1/20	6/5	0.005
HGH-Antwort (ja/nein)	7/14	6/5	0.246

Tabelle 7: Vergleich klinischer Parameter und endokriner Aufwachreaktion bei Probanden mit und ohne Aufwachreaktion auf nächtliche Hypoglykämie
Anm.: Endokrine Antwort definiert als100%iger Anstieg der Adrenalin-, ACTH-, Kortisol-, und HGH-Konzentration und 50%iger Anstieg der Noradrenalin- und Glukagonkonzentration innerhalb von 5 Minuten bei insulininduzierter Hypoglykämie.

Man kann trotzdem einen Anstieg der gegenregulatorischen Hormone während der Hypoglykämie bei einigen Probanden, die nicht erwachten, aufzeigen. Alle Probanden, die während der Hypoglykämie erwachten, wiesen einen deutlichen Anstieg der Adrenalinwerte auf. Dieser Anstieg begann in allen Fällen, bevor die Probanden in der Polysomnographie Zeichen einer Aufwachreaktion zeigten (im Mittel 7.5 ± 1.6 Minuten; Zeitspanne 2 – 17 Minuten; Abbildung 4).

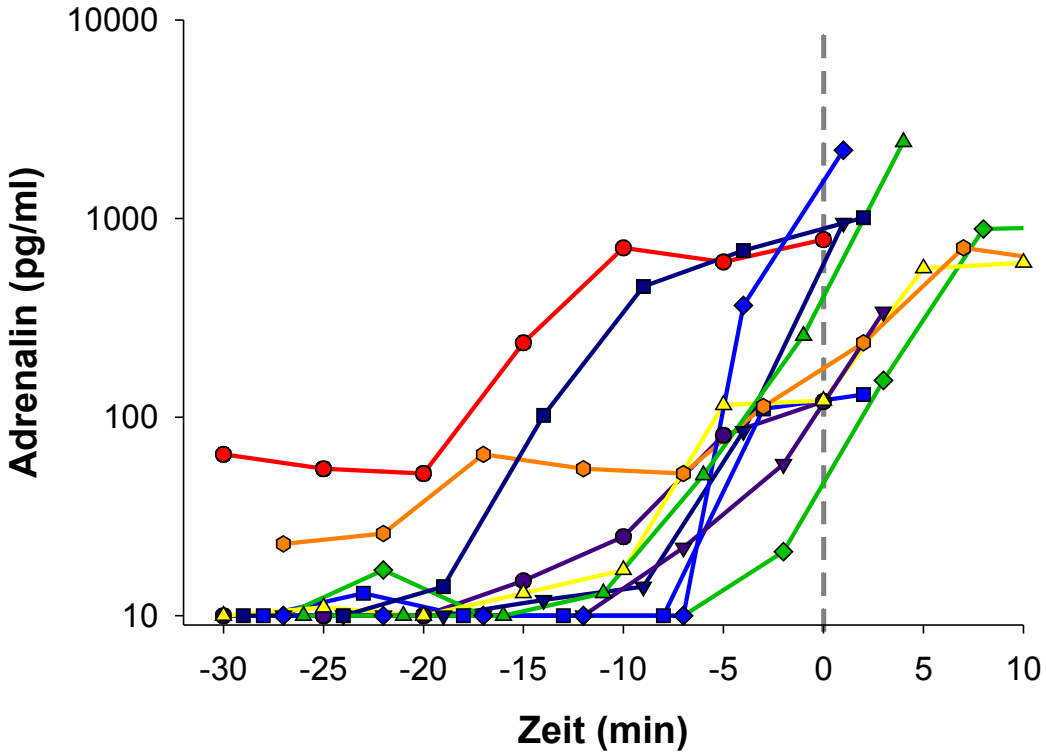


Abbildung 4 zeigt den zeitlichen Ablauf der individuellen Plasmaadrenalinkonzentrationen der 11 Probanden (10 gesunde und 1 T1DM-Proband), die während der insulininduzierten Hypoglykämie aufwachten, bezogen auf den Zeitpunkt des Aufwachens (graue senkrechte Linie bei 0 Minuten).

IV. Diskussion

Die Studiendaten zeigen, dass ein linearer Abfall der Plasmaglukosekonzentration bis zu einem Tiefpunkt von 40 mg/dl [2.2 mmol/l] über den Zeitraum von einer Stunde während des Schlafes bei den meisten gesunden Kontrollprobanden zu einer Aufwachreaktion führt. Im Gegensatz dazu verursacht der entsprechende hypoglykämische Reiz bei Patienten mit T1DM signifikant seltener eine solche Aufwachreaktion. Mit ausbleibender Aufwachreaktion geht ein fehlender Anstieg der gegenregulatorischen Hormone als Antwort auf die Hypoglykämie bei der Mehrheit der Patienten mit T1DM einher.
Die Ergebnisse der Studien mit den gesunden Kontrollprobanden zeigen, dass Hypoglykämien zu den biologischen Faktoren gehören, die den Schlaf beenden können, um so notwendige Reaktionen wie die Nahrungsaufnahme zu ermöglichen. Die Aufwachreaktion von gesunden Kontrollprobanden trat bei Blutzuckerwerten unter 50 mg/dl [2.8 mmol/l] auf (Reichweite von 40 bis 48 mg/dl [2.2 – 2.7 mmol/l]). Dies zeigt, dass vermehrtes Aufwachen während der Hypoglykämie eine Antwort auf die abfallende Plasmaglukosekonzentration darstellt. In allen Fällen hielt sich der Wachzustand bis sich die Plasmaglukosekonzentration wieder normalisiert hatte.
Betrachtet man die tiefsten Plasmaglukosekonzentrationen, bei denen man eine Aufwachreaktion beobachtet, stellt man eine Übereinstimmung dieser Ergebnisse mit denen früherer Studien fest. Hier wurde erarbeitet, dass während eines 40-minütiges Versuchs mit einer kontinuierlichen Hypoglykämie und Blutzuckerwerten zwischen 50 und 55 mg/dl [2.8 – 3.1 mmol/l] keine Aufwachreaktion eintrat (Jones et al., 1998).

Bei linearem und kontinuierlichem Abfall der Plasmaglukose erwachten die gesunden Kontrollpersonen hingegen abrupt, ohne dass sich eine Phase mit leichteren Schlafstadien messen ließ. Die Analyse des Schlafes in den zehn Minuten vor Erreichen der niedrigsten Plasmaglukosekonzentration zeigte, dass in dieser Zeit der Schlaf im Mittel eher tiefer war als in den Kontrollnächten. Dies bestärkt die Annahme, dass es einen glykämischen Schwellenwert gibt, bei dessen Unterschreiten das Aufwachen eintritt. Hierbei ist anzumerken, dass aus ethischen Gründen in dieser Studie nur Hypoglykämien von kurzer Dauer und mit Plasmaglukosekonzentrationen nicht unter 40 mg/dl [2.2 mmol/l] erzeugt wurden. Wenn man annimmt, dass bei einigen Personen dieser glykämische Schwellenwert bei einer noch niedrigeren Plasmaglukosekonzentration liegt, kann dies erklären, wieso nicht alle gesunden Kontrollprobanden bei Plasmaglukosekonzentration um 40 mg/dl [2.2 mmol/l] erwachten. Die Studienergebnisse

zeigen, dass der glykämische Schwellenwert eine interindividuelle Variationsbreite bietet und bei den meisten Probanden unter 50 mg/dl [2.75 mmol/l] liegt.

Die Daten bezüglich einer verminderten Aufwachreaktion auf hypoglykämische Reize bei Patienten mit T1DM wurden in vorausgegangenen Studien ebenso beobachtet. Hier zeigte sich ein verändertes Muster auf schlafassoziierte Hypoglykämien bei Patienten mit T1DM (Pillar et al., 2003; Gade et al., 1994; Banarer et al., 2003). Eine andere Studie untersuchte Patienten mit T1DM, die einschlafen sollten, während bei ihnen eine mittelschwere Hypoglykämie am späten Abend ausgelöst wurde (Banarer et al. 2003). Nach dem Einschlafen zeigten diese Patienten dasselbe typische Schlafmuster mit zunehmender Schlaftiefe, das man bei der normalen Einschlafreaktion beobachtet. Dies zeigte sich auch bei bewusstem Absenken der Plasmaglukosekonzentration auf 45 mg/dl [2.5 mmol/l]. Bei gesunden Kontrollpersonen wurden unter diesen Bedingungen deutlich flacheren Schlafstadien gemessen.

Die in dieser Studie erhobenen Daten bestätigen und erweitern diese Beobachtungen, indem sie signifikant nachweisen, dass Patienten mit T1DM bei stärker ausgeprägten Hypoglykämien keine Aufwachreaktion zeigten, wobei hier die Hypoglykämien erst induziert wurden, nachdem die Probanden sicher eingeschlafen waren. Man kann also vermuten, dass Hypoglykämien bei Patienten mit T1DM nicht mit Veränderungen in der Schlafstruktur einhergehen. Nur bei einem unserer Probanden mit T1DM konnten wir eine Aufwachreaktion in der kritischen Periode mit Plasmaglukosekonzentration bis 40 mg/dl [2.2 mmol/l] auslösen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten mit T1DM eine Aufwachreaktion gezeigt hätten, wenn die hypoglykämischen Phasen länger angedauert hätten oder noch tiefere Plasmaglukosekonzentrationen induziert worden wären. Dieses könnte bei diesen Patienten eine Verlagerung des glykämischen Aufwachschwellenwerts in tiefere Regionen bedeuten. In diesem Fall müsste man berücksichtigen, dass der glykämische Aufwachschwellenwert bei einigen dieser Patienten so tief erniedrigt wäre, dass eine solche Plasmaglukosekonzentration bereits zu Krampfanfällen oder zum Koma führen könnte.

Da in dieser Studie einer der 16 Patienten mit T1DM während der hypoglykämischen Phase aufgewacht ist, lässt sich keine eindeutige Aussage über das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer fehlerhaften Aufwachreaktion durch eine Hypoglykämie bei Patienten mit T1DM treffen. Bei derjenigen Patientin mit T1DM, die aufgewacht ist, einer 31-jährigen Frau (Body Mass Index 21.1 kg/m^2; siehe Abbildung 2C, S.41), bestand mit 12 Monaten die kürzeste Dauer der Diabeteserkrankung. Insofern kann

man vermuten, dass sich eine verminderte Aufwachreaktion auf hypoglykämische Reize mit zunehmendem Fortschreiten der Krankheit entwickelt. Außerdem ist anzumerken, dass diese Patientin während der Hypoglykämie erwachte trotz einiger Risikofaktoren, die die Gefahr für eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung verschärfen können. Sie hatte einen eher niedrigen HbA1c Wert von 6.7% und gab an, bereits ein schweres hypoglykämisches Ereignis (bei dem sie eine subkutane Injektion mit Glukagon durch eine weitere Person benötigte) durchlebt zu haben. Betrachtet man insgesamt das Kollektiv an Patienten mit T1DM im Hinblick auf gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, stellt man fest, dass es sich um eine relativ heterogene Gruppe handelt und nur eine Minderheit typische klinische Hinweise auf eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung zeigte (siehe Tabelle 3, S.73 im Anhang).

Die Aufwachreaktion als Antwort auf Hypoglykämien zeigt eine deutliche Assoziation mit einer Antwort der bestimmten gegenregulatorischen Hormone. In allen Fällen ging ein deutlicher Anstieg der Plasmaadrenalinkonzentration der abrupten Aufwachreaktion voraus, im Durchschnitt etwa 7,5 Minuten (siehe Abbildung 4, S. 49). Die Höhe des Anstiegs der Adrenalinkonzentration war sogar größer als der in vorausgegangen Studien gemessene normalerweise zu beobachtende Anstieg bei einer morgendlichen Aufwachreakion (Dodt et al. 1997). Bei 5 der Probanden konnte man trotz einer erhöhten Adrenalinantwort keinen Wachzustand in der Polysomnographie beobachten. Dies zeigt, dass eine Aufwachreaktion nicht Voraussetzung für die Aktivierung der neuorendokrinologischen Gegenregulation ist. Vielmehr kann man vermuten, dass die durch Hypoglykämien bedingte Aufwachreaktion Teil einer gegenregulatorischen hormonellen Antwort ist, die parallel zu der zentralnervösen Antwort abläuft, welche vermutlich ihren Ursprung in Strukturen im ventromedialen Hypothalamus nimmt (Pace-Schott und Hobson, 2002). Auch in einer weiteren Studie wird beschrieben, dass die Aktivierung der neuroendokrinen Gegenregulation die Aufwachreaktion erleichtert (Born et al., 1999).

Die Ergebnisse dieser Studie weisen somit auf ein wichtiges, bisher wenig beachtetes Problem in der Behandlung des T1DM hin. Die erkrankten Patienten zeigen als Reaktion auf eine nächtliche Hypoglykämie im Schlaf weder eine signifikante Antwort der gegenregulatorischen Hormone noch eine signifikante Aufwachreaktion. Ohne die Aufwachreaktion auf diese nächtlichen Hypoglykämien haben die Patienten keine Möglichkeit, bei schlafassoziierten Hypoglykämien mit Nahrungsaufnahme zu reagieren. Dies führt folglich zu unerkannten, verlängerten und schwerwiegenden nächtlichen

hypoglykämischen Ereignissen. Betrachtet man die möglichen schädlichen Effekte der nächtlichen Hypoglykämien, die eventuell sogar tödlich enden können, muss die Wiederherstellung einer adäquaten Aufwachreaktion bei Hypoglykämien ein neues wichtiges therapeutisches Ziel in der Behandlung dieser Patienten sein.

V. Zusammenfassung

In der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus spielen nächtliche Hypoglykämien eine zunehmend wesentliche Rolle. Sie können mit Krampfanfällen, Koma oder sogar tödlichem Ausgang einhergehen, außerdem macht man sie auch dafür verantwortlich, nachfolgend die Hypoglykämiewahrnehmung und -gegenregulation zu stören. Bisher ist noch ungeklärt, ob Hypoglykämien Aufwachreaktionen auslösen und ob und in welchem Maß diese Reaktionen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus verändert sind.

In dieser Studie wurden 16 Patienten mit T1DM und 16 gesunde Kontrollprobanden untersucht. In einer Versuchsnacht wurde ein langsamer und kontinuierlicher Abfall der Plasmaglukosekonzentration über einen Zeitraum von 60 Minuten bis zu einem Tiefpunkt von 40 mg/dl [2.2 mmol/l] durchgeführt. Dies geschah mit einer kontinuierlichen Insulininfusion, die begonnen wurde, sobald in der abgeleiteten Polysomnographie erstmalig sicher das Schlafstadium S2 registriert wurde. Unter entsprechenden Bedingungen wurde eine Kontrollnacht durchgeführt, in der normoglykämischen Werte beibehalten wurden. Regelmäßige Blutabnahmen zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration und der insulinantagonistischen Hormone wurden durchgeführt.

Es konnte festgestellt werden, dass nur einer der 16 Patienten mit T1DM aufwachte, wohingegen dies bei 10 der 16 gesunden Kontrollprobanden geschah ($P = 0.001$). Dies passierte in der Zeitspanne der 10 Minuten vor Erreichen der niedrigsten Plasmaglukosekonzentration. In dem entsprechenden Zeitraum in den Kontrollnächten zeigte keiner der Patienten Zeichen einer Aufwachreaktion. Dies zeigt, dass vermehrtes Aufwachen während der Hypoglykämie eine Antwort auf die abfallende Plasmaglukosekonzentration ist. Ein Abfall der Plasmaglukosekonzentration auf 40 mg/dl [2.2 mmol/l] verursachte bei den meisten gesunden Kontrollprobanden im Gegensatz zu Patienten mit T1DM eine Aufwachreaktion.

Die Aufwachreaktion während einer Hypoglykämie war stark mit einem Anstieg der endokrinen Gegenregulationshormone assoziiert. Bei allen Probanden, die aufwachten,

sowie bei fünf Probanden, die nicht erwachten, ließen sich durch die induzierte Hypoglykämie um 100% erhöhte Adrenalinkonzentrationen nachweisen. Der Anstieg der Adrenalinkonzentration bei den Studienteilnehmern, die aufwachten, begann bereits, bevor sich in der Polysomnographie deutliche Zeichen einer Aufwachreaktion registrieren ließen (Mittelwert 7.5 ± 1.6 min). Dies schließt aus, dass das Wachwerden eine Voraussetzung für das Auftreten einer gegenregulatorischen Hypoglykämieantwort ist.

Dies lässt also vermuten, dass die Aufwachreaktion bei Hypoglykämien gemeinsam mit der endokrinen Gegenregulation Teil eines komplexeren zentralnervösen Vorgangs bildet, da ihr ein Anstieg der Plasmaadrenalinkonzentration bereits vorausgeht.

Fehlende Aufwachreaktionen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus führen zu einem erhöhten Risiko für ausgeprägte und verlängerte nächtliche Hypoglykämien, die auch mit einem tödlichen Ausgang enden können. Daher ist die Wiederherstellung und Bewahrung einer adäquaten Aufwachreaktion ein wichtiges therapeutisches Ziel in der Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus.

VI. Literaturverzeichnis:

American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2000. Diabetes Care 2000; 23

American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29:S43-S48

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

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

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

Amiel SA: Hypoglycaemia unawareness: a reversible problem? Diabet Med 2001; 18 Suppl 1:11-14

Amiel SA: Hypoglycaemia in the elderly: presentation, counterregulation, cognitive function and prevention. Diabetes Nutr Metab 2002; 15(6):451-454

Banarer S, Cryer PE: Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. Diabetes 2003; 52(5):1195-1203

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

Bendtson I, Kverneland A, Pramming S, Binder C: Incidence of nocturnal hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. Acta Med Scand 1988; 223(6):543-548

Bendtson I, Gade J, Rosenfalck AM, Thomsen CE, Wildschiødtz G, Binder C: Nocturnal electroencephlogram registrations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with hypoglycaemia. Diabetologica 1991; 34(10):750-756

Bendtson I, Gade J, Thomsen CE, Rosenfalck A, Wildschiødtz G: Sleep disturbances in IDDM patients with nocturnal hypoglycemia. Sleep 1992; 15(1):74-81

Bendtson I: Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Dan Med Bull 1995; 42(3):269-284

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

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

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

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

Bolli GB, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusanio F, Brunetti P, Gerich JE: Abnormal glukose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glukagon and epinephrine secretion. Diabetes 1983; 32(2):134-141

Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Benedetti MM, Santeusanio F, Gerich JE, Brunetti P: A reliable and reproducible test for adequate glukose counterregulation in type I diabetes mellitus. Diabetes 1984; 33(8):732-737

Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. Nature 1999; 397:29-30

Borg WP, Sherwin RS, During MJ, Borg MA, Shulman GI: Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. Diabetes 1995; 44(2):180-184

Borg MA, Sherwin RS, Borg WP, Tamborlane WV, Shulman GI: Local ventromedial hypothalamus glukose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. J Clin Invest 1997; 99(2):361-365

Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, Ciofetta M, Del Sindaco P, Scionit L, Brunetti P, Bolli GB: Contribution of autonomic neuorpathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonsective defect. Diabetes 1997; 46(5):814-823

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

Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG: A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care 1999; 22:1036-1042

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

Boyle PJ, Shah SD, Cryer PE: Insulin, Glukagons, and catecholamines in prevention of hypoglycemia in fasting. Am J Physiol Endocrinol Metab 1989; 256:E651-E661

Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale EA, Koivisto VA: Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998; 21(10):1726-1731

Caduff F, Vonesch HJ, Klopfstein M, Berger W. Die nächtliche Hypoglykämie unter Berücksichtigung der hormonellen Gegenregulation bei Typ-1-Diabetikern unter Insulintherapie. Schweiz Med Wochenschr 1989; 119(1):9-15

Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J: Renal Glukose production during insulin-induced hypoglycemia in humans. Diabetes 1999; 48(2):261-266

Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eagar GM, Allan RB. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. Dig Dis Sci 1996; 41(11):2222-2228

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

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

Corrall RJ, Frier BM, McClemont EJ, Taylor SJ, Christie NE: Recovery mechanisms from acute hypoglycaemia in complete tetraplegia. Paraplegia 1979; 17:314-318

Cryer PE, Gerich JE: Relevance of glukose counterregulation systems to patients with diabetes. Critical roles of glukagon and epinephrine. Diabetes Care 1983; 6(1):95-99

Cryer PE. Banting lecture. Hypoglycemia: The limiting factor in the management of IDDM. Diabetes 1994; 43:1378-1389

Cryer PE: Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. Diabetes 1992; 41(3):255-260

Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. Diabetes Care 1994; 17(7):734-755

Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281:E1115-E1121

Cryer PE: Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. Diabetologia 2002; 45(7):937-948

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

Cryer PE: Diverse causes of hypoglycemia-assosiated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2004; 350(22):2272-2279.

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

Dagogo-Jack SE, Rattarasarn C, Cryer PE: Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glukose counterregulation, in IDDM. Diabetes 1994; 43(12):1426-1434

Danne T, Beyer P, Holl RW, Kiess W, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Neu A, Petersen M, Ziegler R: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Diabetes und Stoffwechsel 2004; 13:64-65

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

Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda Garcia R: Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycemia in normal humans. J Clin Invest 1996; 98(3):680-691

Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. Diabetes Care 1997; 20(1):22-25

Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F: Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. Diabetes 1997; 46(8):1328-1335 - a

Davis SN, Shavers C, Davis B, Costa F: Prevention of an increase in plasma cortisol during hypoglycemia preserves subsequent counterregulatory responses. J Clin Invest 1997; 100(2):429-438 - b

Davis SN, Shavers C, Costa F: Differential gender responses to hypoglycemia are due to alterations in CNS drive and not glycemic thresholds. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279(5):E1054-1063.

Davis SN, Mann S, Galassetti P, Neill RA, Tate D, Ertl AC, Costa F: Effects of differing durations of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in normal humans. Diabetes 2000; 49(11):1897-1903 - a

Davis SN, Fowler S, Costa F: Hypoglycemic counterregulatory responses differ between men and women with type 1 diabetes. Diabetes 2000; 49(1):65-72 - b

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(6)363-370

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. 2004a

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

Dinneen S, Gerich J, Rizza R: Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1992; 327:707-713

Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and mornig arousal. Hypertension 1997; 30:71-76.

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

Dunn-Meynell AA, Routh VH, Kang L, Gaspers L, Levin BE: Glucokinase is the likely mediator of glukosensing in both glukose-excited and glukose-inhibited central neurons. Diabetes 2002; 51:2056-2065

Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czerner D, Tschope D, Ziegler D, Strohmeyer G, Gries FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. Z Gastroenterol 1994; 32(11):637-641

Evans ML, Pernet A, Lomas J, Jones J, Amiel SA: Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. Diabetes Care 2000; 23(7):893-897

Evans ML, McCrimmon RJ, Flanagan DE, Keshavarz T, Fan X, McNay EC, Jacob RJ, Sherwin RS: Hypothalamic ATP-sensitive K + channels play a key role in sensing hypoglycemia and triggering counterregulatory epinephrine and Glukagon responses. Diabetes 2004; 53:2542-2551

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

Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovalle F, Craft S, Cryer PE: Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglyccemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. Diabetes 1998; 47(12):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)S12-S16

Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU, the 4001 Study Group: Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138:952-959

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

Gade J, Rosenfalck A, Bendtson I: Detection of EEG patterns related to nocturnal hypoglycemia. Methods Inf Med 1994; 33(1):153-156

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

Gale EA, Tattersall RB: Unrecognised nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetics. Lancet 1979; 1(8125):1049-1052

Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH: Lack of glukagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. Science 1973; 182:171-173

Gerich J, Cryer P, Rizza R: Hormonal mechanisms in acute glukose counterregulation: the relative roles of glukagon, epinephrine, norepinephrine, growth hormone, and cortisol. Metabolism 1980; 29(11):1164-1175

Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. Endocr Rev 1991; 12(4):356-371

Gibbs FA, Murray EL: Hypoglycemic convulsions. (Three case reports). Electroencef Clin Neurophysiol 1954; 6(4):674-678

Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B, Schlundt D, Clarke W: A biopsychobehavioral model or risk of severe hypoglycemia. Diabetes Care 1997; 20(4):661-669.

Gold AE, MacLeod KM, Frier BM: Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. Diabetes Care 1994;17(7):697-703

Gold AE, Frier BM, MacLeod KM, Deary IJ: A structural equation model for predictors of severe hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1997; 14(4):309-315

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(1):95-99

Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M. The role of enteroviral infections in the development of IDDM. Diabetes 1997; 46(2):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(5):1901-1910

Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior S Thüroff JW: Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? Urologe 2003; 42(12):1556-1563

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD: Prevalence of diabetes, impaired fasting glukose, and impaired glukose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutritional Examinattion Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21(4):518-524

Heller SR, Macdonald IA, Herbert M, Tattersall RB: Influence of sympathetic nervous system on hypoglycaemic warning symptoms. Lancet 1987; 2(8555):359-363

Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM: Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. Diabet Med 1993; 10(3):231-237

Hillier TA, Pedula KL: Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. Diabetes Care 2001; 24:1522-1527

Hilsted J, Madsbad S, Krarup T, Sestoft L, Christensen NJ, Tronier B, Galbo H: Hormonal, metabolic, and cardiovascular responses to hypoglycemia in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 1981; 30(8):626-633

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

Hoeldtke RD, Boden G, Shuman CR, Owen OE: Reduced epinephrine secretion an hyoglycemia unawareness in diabetic autonomic neuropathy. Ann Intern Med 1982; 96(4):459-462

Hoeldtke RD, Boden G: Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness, and diabetic autonomic neuropathy. Ann Internat Med 1994; 120(6):512-517

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

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

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 novelsubtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. The Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 2000; 342(5)301-307

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

Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Fraw F, Byrne G, Sticks S, Tamborlane WV: Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. N Engl J Med 1998; 338(23):1657-1662

Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. J Urol 1995; 153(2):342-344

Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ: Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1992; 89(1):283-292

Kerner W, Fuchs C, Redaèlli 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

King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21(9):1414-1431

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(1):17-26

Klein R, Klein BE, Moss 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(4)520-526

Klein BE, Klein R, Moss SE. Risk of hypoglycemia in users of human insulin. The Wisconsin Epidemilogic study of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care 1997; 20(3):336-339

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

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

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

Kumagai AK, Kang YS, Boado RJ, Pardridge WM: Upregulation of blood-brain barrier GLUT1 Glukose transporter Protein and mRNA in experimental chronic hypoglycemia. Diabetes 1995; 44:1399-1404

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

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

Levin BE, Routh VH, Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA: Neuronal glukosensing: what do we know after 50 years? Diabetes 2004; 53:2521-2528

Mathias CJ, Frankel HL, Turner RC, Christensen NJ: Physiological responses to insulin hypoglycaemia in spinal man. Paraplegia 1979; 17(3):319-326

Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, MacDonald I, Amiel SA: Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. Diabetes Care 1997; 20(2):135-141

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(2):233-238

McCall AL: IDDM, counterregulation, and the brain [editorial; comment]. Diabetes Care 1997; 20(8):1228-1230

Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Hubold C, Hallschmid M, Born J, Fehm HL, Schultes B: Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma Glukose during fasting lean and overweight humans. Metabolism 2004; 53(11):1449-1453

Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Veneman T, Gerich J, Bretzel RG: Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 1998; 21(11):1960-1966

Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J: Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. Am J Physiol Endocrinol Metab1991; 260:E67-74

Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Wajcberg E, Mandarino LJ, DeFronzo RA: Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002; 283:E1135-E1143

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

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

Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A., Ciampalini P, Multari G, Suppa MA, Matteoli MC, Lucentini L, Sebastini LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini B, Muntoni S: Incidence of insulin-dependent diabetic mellitus among Sardian heritage children born in Lazio regio, Italy. Lancet 1997; 349(9046);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(9):1472-1479

Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcorticalnetworks. Nat Rev Neurosci 2002; 3:591-605

Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. Science 1983; 222(4630):1337-1339

Paramore DS, Fanelli CG, Shah SD, Cryer PE: Hypoglycemia per se stimulates sympathetic neural as well as adrenomedullary activity, but, unlike the adrenomedullary response, the forearm sympathetic neural response is not reduced after recent hypoglycemia. Diabetes 1999; 48(7):1429-1436

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

Pearson ER, Liddell WG, Shephard M, Corrall RJ, Hattersley AT: Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations: evidence for pharmagenetics in diabetes. Diabet Med 2000; 17:543-545

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

Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL: The selfish brain: competition for energy resources. Neurosci Biobehav Rev 2004 28(2):143-180

Pillar G, Schuscheim G, Weiss R, Malhotra A, Mc Cowen KC, Shlitner A, Peled N, Shehadeh N: Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2003; 142(2):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(6492):376-379

Raju B, McGregor VP, Cryer PE: Cortisol elevations comparable to those that occur during hypoglycemia do not cause hypoglycemia-associated autonomic failure. Diabetes 2003; 52:2083-2089

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(2):312-315

Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. Hepatology 2000; 31(2):299-303

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

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

Segel SA, Fanelli CG, Dence CS, Markham J, Videen TO, Paramore DS, Powers WJ, Cryer PE: Blood-to-brain glukose transport, cerebral glukose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia. Diabetes 2001; 50:1911-1917

Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 1995; 332:1144–1152

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

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

Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 2):B40-42

Spyer G, Hattersley AT, Macdonald IA, Amiel S, MacLeod KM: Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glukose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. Lancet 2000; 356(9246):1970-1974

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

Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Ferguson SS, Young MJ, Frier BM: Acute hypoglycemia impairs the functioning of the central but not peripheral nervous system. Physiol Behav 2001; 72(1-2):83-92

Stride A, Vaxillaire M, Tuomie T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T, Costa A, Conget I, Pedersen O, Søvik O, Lorini R, Groop L, Froguel P, Hattersley AT: The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glukose load. Diabetologica 2002; 45(3):427-435

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. Am J Med 1991; 90(4):450-459

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14):977-86

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(11):1415-1427

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

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glukose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patientes with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853

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

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

White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV: Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. N Engl J Med 1983; 308(9):485-491

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

VII. Anhang

Tabelle 3: Probandencharakteristiken

	Gesunde (n=16)	T1DM (n=16)
Geschlecht (Männer/Frauen)	8/8	9/7
Alter (Jahre)	28.4 ± 1.5	31.3 ± 2.6
Spanne	(20 – 40)	(20 – 57)
Body Mass index (kg/m²)	23.0 ± 0.6	24.4 ± 0.8
Spanne	(19.3 – 27.0)	(19.9 - 32.0)
HbA1c (%)	-	7.7 ± 0.3
Spanne		(6.0 – 10.0)
Diabetesdauer (Jahre)	-	9.1 ± 1.4
Spanne		(1 – 23)
Insulintherapie ICT/CSII	-	12/4
Insulindosis U/Tag	-	55.8 ± 3.8
Spanne		(37 – 82)
Anzahl der hypoglykämischen Ereignisse		
Mds. eine wahrgenommene Hypoglykämie in der letzten Woche (Anzahl der Patienten)	-	12
Anzahl der gemessenen, asymptomatischen Plasmaglukosewerte unter 60 mg/dl in der letzten Woche (Anzahl der Patienten)		
0	-	7
1	-	1
2	-	5
≥3	-	3
Anzahl an schweren Hypoglykämien im letzten Jahr (Anzahl an Patienten)		
0	-	13
1	-	2
3	-	1
Anzahl an schweren Hypoglykämien seit T1DM-Erstdiagnose (Anzahl an Patienten)	-	
0		7
≥1	-	9
Glykämische Schwelle für Perzeption von hypoglykämischen Symptomen		
>50 mg/dl	-	11
40-50 mg/dl	-	5

Tabelle 3 stellt die individuellen Eigenschaften der gesunden und der T1DM-Patienten dar und gibt einen Überblick über die anamnestischen Besonderheiten der Patienten mit T1DM.

VIII. Danksagungen

Ich bedanke mich sehr 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 Herrn PD. Dr. B. Schultes für die gewissenhafte Betreuung während der Studie, während der Durchführung der Experimente und während der Durchführung der statistischen Auswertung und der graphischen Darstellung der erhobenen Daten.

Ebenso bedanke ich mich bei der Deutschen Diabetesgesellschaft für die Vergabe des Menarini-Forschungspreises und der damit verbundenen finanziellen Unterstützung der Studie.

Außerdem bedanke ich mich bei Christiane Otten für die engagierte Unterstützung bei der Versuchsvorbereitung und für die Durchführung der Hormonanalysen, sowie bei Anja Otterbein für ihre fachkundige Hilfe beim Durchführen und Erlernen der EEG-Auswertung.

Ich bedanke mich außerdem meinen Mitdoktoranden Kamila Chara, Than-Thuan Nguyen und Caterina Colmorgen für die gute und strukturierte Zusammenarbeit.

IX. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Reiprich
Vorname:	Eva
Geburtsdatum, -ort:	24.08.1977, Bielefeld
Anschrift:	Hanns-Bisegger-Str. 4 33602 Bielefeld
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch-lutherisch
Nationalität:	deutsch

Schulausbildung:

08/1984-06/1988	Grundschule Bielefeld-Babenhausen
08/1988-06/1997	Ratsgymnasium Bielefeld, Abschluss: Abitur

Hochschulbildung:

10/1997-04/2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Abschluss: 2. Staatsexamen
04/2003-04/2004	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Abschluss: 3. Staatsexamen
WS 2000/2001	Auslandssemester an der Universität Wien
08/2003-11/2003	Absolvieren eines Tertials des Praktischen Jahres am Universitätskinderspital beider Basel

Berufsausbildung:

Seit 09/2004	Assistenzärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld mit der Weiterbildung zur Fachärztin für Kinder- und

	Jugendmedizin, zur Zeit tätig auf der Frühgeborenenintensivstation
Dissertationsarbeit:	Beginn der Experimente: 2002 Medizinische Klinik 1, Direktor: Prof. Dr. H.L. Fehm, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein -Campus Lübeck-

Bielefeld, den 12.12.2006

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, Eva Reiprich, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel: „Fehlende Aufwachreaktion auf nächtliche Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus“ 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.

_____

Eva Reiprich

Erklärung über die dem Betreuer von einer Ethikkommission genehmigten Untersuchungen

Hiermit erkläre ich, Eva Reiprich, dass die von mir durchgeführten Untersuchungen von der Ethik-Komission der Medizinischen Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt wurden. Az.: 00-127.

_____

Eva Reiprich