

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

**Der Einfluss von Humaninsulin auf das Arbeitsgedächtnis bei Typ 2 Diabetikern
- fMRT-Studie -**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Isabell Hoffmann
aus Zittau

Lübeck 2012

Berichterstatter / Berichterstatlerin: Priv.Doz.Dr.med. Matthias Nagel

Berichterstatter / Berichterstatlerin: Priv.Doz.Dr.rer.hum biol. Manfred Hallschmid

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.04.2013

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis und Sonderzeichen	5
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
I. Einleitung und Fragestellung	
1.1. Typ 2 Diabetes mellitus	
1.1.1. Definition, Klassifikation und Epidemiologie	9
1.1.2. Pathogenese, Ätiologie und Folgeerkrankungen	10
1.1.3. Diabetes, Gedächtnis und Demenz	13
1.1.4. Diagnostik und Therapie	15
1.2. Demenzerkrankung und ihre Subtypen	
1.2.1. Definition und Epidemiologie	17
1.2.2. Alzheimer Demenz	18
1.2.3. Weitere Demenzformen	20
1.3. Insulin	
1.3.1. Aufbau, Synthese und Wirkungsweise	20
1.3.2. Humaninsulin Actrapid und andere Insulintypen	22
1.3.3. Insulin, Demenz vom Alzheimer Typ und Gedächtnis	23
1.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie	
1.4.1. physikalische Grundlagen	26
1.4.2. BOLD-Effekt	27
1.4.3. Das Arbeitsgedächtnis und die funktionelle Bildgebung	28
1.5. Ziel und Fragestellung	31
II. Material und Methoden	
2.1. Probandenkollektiv	31
2.2. Studiendesign	
2.2.1. Studienaufbau	33
2.2.2. Neuropsychologische Tests	34
2.2.2.1. MINI-Interview	34
2.2.2.2. Zahlentest	35
2.2.2.3. Wortschatz-Test	35
2.2.2.4. CERAD-Plus-Testbatterie	35
2.2.3. N-back-Paradigma	37

2.3. Versuchsanordnung und –ablauf	38
2.3.1. hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp	38
2.3.2. Blutentnahmen	40
2.3.3. Laboranalytik	41
2.3.4. fMRT-Untersuchung	41
2.4. Statistische Auswertung	42
III. Ergebnisse	
3.1. Neuropsychologische Tests	43
3.2. Neuropsychologische Daten während der N-Back-Aufgabe	44
3.3. Plasmaglukose- und Insulinkonzentrationen	44
3.4. Bilddaten während der Actrapid- und Placebobedingung	45
IV. Diskussion	48
V. Zusammenfassung	58
VI. Literaturverzeichnis	59
VII. Danksagung	81
VIII. Lebenslauf	82

Abkürzungsverzeichnis und Sonderzeichen

A β : Amyloid-beta

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

ADA: American Diabetes Association

ADDTC: Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers

ADP: Adenosindiphosphat

AG: Arbeitsgedächtnis

ANOVA: analysis of variance

APOE: Apolipoprotein E

ASS: Acetylsalicylsäure

ATP: Adenosintriphosphat

BA: Brodmannareal

BHS: Blut-Hirn-Schranke

BMI: Body-Mass-Index

BOLD: Blood Oxygen Level Dependency

BZ: Blutzucker

bzw.: beziehungsweise

cm: Zentimeter

C-Peptid: Connecting Peptid

C-Terminus: Carboxy-terminus

DAG: Deutsche Alzheimer Gesellschaft

Des: Despentapeptid

DLPFC: dorsolateraler Prefrontalcortex

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EDTA: Ethylendiamin-tetraacetat

€: Euro

EPI: echo-planar-imaging

fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie

FOV: field of view

FWE: Family Wise Error

g: Zentrifugalbeschleunigung

GLUT: Glukosetransporter

h: Stunden

ICD-10: Internationale Klassifikation der Erkrankungen, 10.Version

IDF: International Diabetes Federation

I.E.: Internationale Einheiten

IGF: Insulin-like-growth-factor

IPC: inferiorer parietaler Cortex

i.v.: intravenös

kg: Kilogramm
LPI: Lobus parietalis inferior
mg/dl: Milligramm pro Deziliter
min: Minuten
ml: Milliliter
mm: Millimeter
mmHG: Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l: Millimol pro Liter
MNI: Montreal Neurological Institutes
MTL: Mediotemporallappen
mU: Milliunit
ng/ml: Nanogramm pro Milliliter
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and by the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NP: Normalproband
NPH: Neutrales Protamin Hagedorn
N-Terminus: Amino-terminus
OGTT: oraler Glukose Toleranz Test
PPC: posteriorer parietaler Cortex
P: Proband
P-Wert: Signifikanzwert
s.c.: subcutan
SPM: statistical parametric mapping
sog.: sogenannt
SPSS: superior performing software system
TMS: transkranielle Magnetstimulation
u. a.: unter anderem
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
USD: Amerikanische Dollar (US-Dollar)
VaD: vaskuläre Demenz
VK: Variationskoeffizient
VLPFC: ventrolaterale Prefrontalcortex
z. B.: zum Beispiel
ZNS: Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Folgeerkrankungen des Typ 2 Diabetes mellitus, aktuelle Erhebung der KV-Nordrhein 2007 (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010)

Tabelle 2: Studien, die den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Demenzerkrankungen belegen

Tabelle 3: Anzahl von Typ 2 Diabetikern, die während der Versuchsdurchführung entsprechende Medikamente einnahmen

Tabelle 4: Alter, BMI und Ausbildungsniveau der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung in Klammern

Tabelle 5: Die Neuropsychologischen Tests der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung in Klammern

Tabelle 6: Infusionsschema Insulin

Tabelle 7: Die Neuropsychologischen Tests der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung in Klammern

Tabelle 8: Aktivierungen der einzelnen Hirnareale während der 2-back-Bedingung im Vergleich zur 1-back-Bedingung (2-back –1-back). Haupteffekt ‚condition‘; BA= Brodmann Areal

Tabelle 9: Aktivierungen der einzelnen Hirnareale während der Actrapidbedingung. Haupteffekt ‚insulin‘

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aminosäuresequenzen der A- und B-Kette von Insulin (weiß), der abgespaltenen Dipeptide (dunkelgrau) und vom C-Peptid (hellgrau)

Abbildung 2: Grafische Darstellung des N-back-Experimentes

Abbildung 3: Mittelwerte mit Standardabweichung der Plasmaglukosekonzentrationen (BZ) von Typ 2 Diabetikern während des Clamp- Experimentes für die Placebo- und Actrapidbedingung

Abbildung 4: Aktivierung des linken Parietallappens als globales Maximum (2-back > 1-back) in der Position $x=-34$, $y=-52$, $z=42$ (MNI-Koordinaten). Haupteffekt ,condition'

Abbildung 5: dorsolateraler präfrontaler Cortex rechts (2-back > 1-back) in der Position $x=50$, $y=30$, $z=30$ (MNI-Koordinaten). Haupteffekt ,condition'

Abbildung 6: Aktivierung des temporoparietalen Cortex links, BA 39 (Actrapid>Placebo bei Typ 2 Diabetikern) in der Position $x=-40$, $y=-76$, $z=26$ (MNI-Koordinaten). Haupteffekt ,insulin'

I. Einleitung

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist aufgrund seiner stetigen Zunahme zu einem Gesundheitsproblem von globalem Ausmaß geworden. Weltweit steigt die Prävalenz und Mortalität des Diabetes mellitus (Weinstock et al., 2003; Wild et al., 2004; Roglic et al., 2005). Die Anzahl der Menschen, die an Diabetes erkranken, wird von 171 Millionen im Jahr 2000 auf 366 Millionen im Jahr 2030 ansteigen (Wild et al., 2004). In den Vereinigten Staaten von Amerika sind mehr als 19 Millionen Menschen von einem Typ 2 Diabetes mellitus betroffen (Norris et al., 2008). Schätzungsweise 54 Millionen zeigen bereits Anzeichen eines sog. ‚Pre-Diabetes‘, mit erhöhten Blutzuckerwerten, die definitionsgemäß aber noch nicht die Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllen (Norris et al., 2008). Mit einer Mortalitätsrate von 5.2% reiht sich der Diabetes mellitus auf Platz 5 der weltweit führenden Todesursachen ein (Roglic et al., 2005). Todesursache bei Diabetes sind insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen (Morrish et al., 2001).

Diabetes ist mit einer Vielzahl von Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen assoziiert. Zu diesen gehören neben den diabetestypischen Mikro- und Makroangiopathien auch zentralnervöse Komplikationen, die mit einem erhöhten Risiko für Demenz und Depression vergesellschaftet sind (Greenwood et al., 2005; Messier et al., 2005; Stranahan et al., 2008). Verschiedene kognitive Funktionen sind bei Typ 1-, als auch bei Typ 2 Diabetikern beeinträchtigt (Kodl und Seaquist, 2008).

Bereits 1982 wurden durch die Forschungsgruppe um Sara (1982) die ersten zerebralen Insulinrezeptoren beim Menschen nachgewiesen. Seitdem wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt, um den Einfluss von Insulin auf kognitive Prozesse zu erforschen.

Insulin moduliert Prozesse, die für das Erlernen von Fakten und Ereignissen und somit für die Bildung des deklarativen Gedächtnisses von Bedeutung sind (Park et al., 2000; Zhao et al., 2004; Reger et al., 2005; Benedict et al., 2007). Es konnte ferner gezeigt werden, dass kognitive Defizite, die im Rahmen eines Diabetes mellitus auftreten können, durch die Gabe sowohl von Glukose und Insulin verbessert werden können (Craft et al., 1999; Kern et al., 2001; Benedict et al., 2007; Lamport et al., 2009).

1.1. Typ 2 Diabetes mellitus

1.1.1. Definition, Klassifikation und Epidemiologie

Der Begriff Diabetes mellitus beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch chronisch erhöhte Blutglukosekonzentrationen (Hyperglykämie) gekennzeichnet sind. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung, die nahezu jedes Organ betreffen und schädigen kann (Campbell et al., 2009). Der Erkrankung liegt eine gestörte Insulinsekretion, eine verminderte Insulinwirkung oder beides zu Grunde. Je nach Ätiologie und Symptomatik unterscheidet man verschiedene Diabetestypen:

Typ 1 Diabetes, der sich durch eine Zerstörung der pankreatischen B-Zellen auszeichnet, die mit einem absoluten Insulinmangel einhergeht,

Typ 2 Diabetes, der durch eine Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel gekennzeichnet ist, *Typ 3 Diabetes*, der sich durch eine verminderte Insulinproduktion und Resistenz der Insulinrezeptoren auszeichnet und demzufolge sowohl Charakteristika des Typ 1-, als auch des Typ 2 Diabetes mellitus aufweist. Diese Form wird auch als hirnspezifische Form des Diabetes mellitus bezeichnet, die im Rahmen einer Alzheimer Demenz auftreten kann (de la Monte et al., 2006; de la Monte, 2009). Zu dieser Diabetesform werden weitere hinzugezählt, wie z. B. der Gestationsdiabetes und andere spezifische Diabetestypen, denen eine bekannte Ursache zu Grunde liegt.

Des Weiteren kann man den Diabetes mellitus anhand des Schweregrades und der Art der Behandlung in die folgenden Stadien einteilen (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003):

- gestörte Glukosetoleranz (IGT = Impaired Glucose Tolerance oder IFG = Impaired Fasting Glucose)
- Typ 2 Diabetes, der ohne Insulin behandelt wird, z. B. nur orale Antidiabetika (NIR = Non Insulin Requiring)
- Typ 2 Diabetes, der Insulin zur Blutzuckerkontrolle benötigt (IRC = Insulin Requiring for Control)
- Typ 1 Diabetes, für den die externe Insulinzufuhr lebensnotwendig ist (IRS = Insulin Requiring for Survival)

Dabei entfallen mehr als 90% auf den Typ 2 Diabetes und nur 5-10% auf den Typ 1 Diabetes (American Diabetes Association (ADA), 2007). Die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus wurde im Jahr 2000 auf 2,8% geschätzt und soll bis zum Jahr 2030 auf 4,4% ansteigen. Die Tendenz für eine kontinuierliche Zunahme des Diabetes mellitus ist auch in Deutschland zu verzeichnen. Während 1998 die Prävalenzrate noch bei 6% lag, betrug sie im Jahr 2001 bereits 6,91% und nahm bis 2004 auf 7,6% zu, d.h. 2004 befanden sich ca. 6,5 Millionen Menschen der deutschen Bevölkerung wegen Diabetes mellitus in Behandlung.

Der Typ 2 Diabetes ist vor allem eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Die Häufigkeit nimmt nach dem 40.Lebensjahr stetig zu und erreicht ab dem 70.Lebensjahr eine Prävalenz von ca. 25% (Hauner et al., 2002; Hauner et al., 2007). In Anbetracht der steigenden Prävalenz gewinnt diese Stoffwechselstörung nicht nur medizinisch, sondern auch volkswirtschaftlich immer mehr an Bedeutung, sowohl auf nationaler als auch auf globaler Ebene. Die IDF (International Diabetes Federation, 2009) beziffert die Ausgaben zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus auf ca. 376 Mrd. USD im Jahr 2010, mit steigender Tendenz.

1.1.2. Pathogenese, Ätiologie und Folgeerkrankungen

Ein wichtiger Faktor, der bei der Entwicklung des Typ 2 Diabetes mellitus eine Rolle spielt, ist die genetische Komponente (Kumar et al., 2005). Bei monozygoten genetisch-identischen Zwillingen besteht eine sehr hohe Konkordanz (Barnett et al., 1981).

In anderen Studien mit mono- und dizygoten Zwillingen lag das Risiko einen Typ 2 Diabetes mellitus zu entwickeln für dizygote Zwillinge zwischen 17 und 20%, für monozygote Zwillinge zwischen 35 und 58% (Newman et al., 1987). Das Risiko für Kinder von Typ 2 Diabetikern selbst einen Diabetes zu entwickeln, liegt bei ca. 40% (Groop et al., 1997). Prinzipiell geht man bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes mellitus von einer multifaktoriellen Genese aus (National Diabetes Data Group, 1979). D.h. neben genetischen Faktoren spielen auch eine zu hohe Kalorienzufuhr, Bewegungsmangel, Adipositas und die relative Zunahme des Anteils älterer Menschen in der Bevölkerung eine wesentliche Rolle (Zimmet et al., 2001; Kumar et al., 2005; ADA, 2010).

Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus gilt die Adipositas. Adipöse Personen mit familiärer Diabetesbelastung entwickeln mit einer 60-70%-igen Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens einen Typ 2 Diabetes mellitus (Hauner et al., 2002).

Pathophysiologisch liegt ein Defekt der Insulinwirkung in Form einer peripheren Insulinresistenz vor. D.h. die Wirksamkeit des Insulins zur Aufnahme von Glukose in die Fett-, Muskel- und Leberzellen ist vermindert (Kellerer et al., 1995; Reaven, 1995). Folglich kommt es zu einer Erhöhung der Insulinspiegel (Hyperinsulinämie). Hohe Insulinspiegel führen zur Verminderung der Dichte und Sensibilität von Insulinrezeptoren (Downregulation) und der Insulinwirkung. Diese Dauerbelastung führt im Laufe der Zeit zu einer Erschöpfung der β -Zellen des Pankreas (Del-Prato et al., 1994; Dietel et al., 2003; Kumar et al., 2005; Kerner et al., 2004; Renz-Polster et al., 2008).

Die Insulinresistenz geht der klinischen Manifestation des Typ 2 Diabetes um Jahre bis Jahrzehnte voraus (Warram et al., 1990; Martin et al., 1992). Die Glukoseaufnahme führt dabei kompensatorisch zu höheren Insulinkonzentrationen. Erst wenn dieser Kompensationsmechanismus des Pankreas versagt, entwickelt sich eine Glukoseintoleranz mit Hyperglykämie (De Fronzo et al., 1992; Gerich et al., 1988; Reaven, 1995). Des Weiteren weisen Typ 2 Diabetiker im Vergleich zu gesunden Probanden eine erhöhte hepatische Glukoseproduktion auf, die einerseits auf eine gesteigerte Glukoneogenese zurückzuführen ist und andererseits die supprimierende Wirkung von Insulin auf die hepatische Glukoseproduktion vermindert ist (Groop et al., 1989; Consoli et al., 1989).

Zusammenfassend sind für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus drei pathophysiologische Störungen charakteristisch: eine periphere Insulinresistenz, eine Störung/Verminderung der Insulinsekretion und zusätzlich eine vermehrte hepatische Glukoseproduktion (Dietel et al., 2003; Renz-Polster et al., 2008).

Beim Typ 2 Diabetes mellitus handelt es sich um eine chronische Störung des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels. Sein Auftreten ist eng mit dem metabolischen Syndrom (Syndrom X) assoziiert (Mehnert et al., 2003). Laut IDF (2005) handelt es sich hierbei um das Zusammenspiel folgender Faktoren (IDF, 2005; Alberti et al., 2006):

- *Adipositas (Taillenumfang $\geq 94\text{cm}$ für Männer und $\geq 80\text{cm}$ für Frauen, Werte gelten nur für Europäer)*
- plus mindestens 2 der folgenden Faktoren:
- *Triglyceride $\geq 150\text{ mg/dL}$ (1.7 mmol/L) oder entsprechende Therapie zur Behandlung der Lipidstoffwechselstörung*
- *HDL- Cholesterin $< 40\text{ mg/dL}$ (1.03 mmol/L) bei Männern und $< 50\text{ mg/dL}$ (1.29 mmol/L) bei Frauen oder entsprechende Therapie zur Behandlung der Lipidstoffwechselstörung*
- *Blutdruck: systolisch $\geq 130\text{ mm Hg}$ oder diastolisch $\geq 85\text{ mm Hg}$ oder Behandlung einer kürzlich diagnostizierten Hypertonie*
- *Nüchternblutzuckerwerte $\geq 100\text{ mg/dL}$ (5.6 mmol/L) oder kürzlich diagnostizierter Diabetes mellitus*

Aufgrund der über längere Zeit bestehenden Hyperglykämie ist der Diabetes mellitus neben dem metabolischen Syndrom mit zahlreichen Folgeerkrankungen assoziiert, die nahezu jedes Organsystem betreffen können (Tabelle 1). Zu den klinisch relevanten Spätkomplikationen gehören die diabetestypischen mikro- und makrovaskulären Erkrankungen. Im Rahmen der diabetischen Mikroangiopathie kommt es infolge diabetesspezifischer Veränderungen der Kapillaren zu Schäden an Nieren, Augen und Nerven. Die makrovaskulären Veränderungen imponieren als Läsionen der großen und mittleren Arterien (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrale Durchblutungsstörungen). Sie sind weniger diabetesspezifisch und werden als eine Folge des metabolischen Syndroms angesehen (Kumar et al., 2005; Renz-Polster et al., 2008). Diabetes mellitus wird darüber hinaus mit Artherosklerose der zerebralen Arterien (McCall, 1992) und mit einer beeinträchtigten zerebralen Durchblutung (Kameyama et al., 1994) in Verbindung gebracht.

Das relative Risiko von Typ 2 Diabetikern für Makroangiopathien ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht. Beispielsweise haben männliche Typ 2 Diabetiker ein um das sechsfach erhöhte und weibliche Typ 2 Diabetiker ein um das achtfach erhöhte Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, im Vergleich zur Normalbevölkerung (Tuomilehto et al., 1996).

Begleiterkrankung	Auftreten zu Beginn in %	Auftreten nach 11 und mehr Jahren in %
Herzinfarkt	5,4	11,1
Schlaganfall	3,2	7,4
Diabetische Nephropathie	2,8	9,7
Dialyse	0,1	0,5
Retinopathie	2,4	24,1
Erblindung	0,1	0,6
Verschlusskrankheit der Beinarterien	3,1	12,1
Diabetische Neuropathie	4,3	23,0
Diabetisches Fußsyndrom	0,6	4,9
Amputation	0,2	1,7

Tabelle 1: Folgeerkrankungen des Typ 2 Diabetes mellitus, aktuelle Erhebung der KV-Nordrhein 2007 (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010)

1.1.3. Diabetes, Gedächtnis und Demenz

Zusätzlich zu den mikro- und makrovaskulären Veränderungen sind Typ 2 Diabetiker häufig von zentralnervösen Begleiterkrankungen oder Symptomen betroffen. 17.5% der älteren Typ 2 Diabetiker weisen mäßige Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens auf, 11.3% haben kognitive Funktionseinschränkungen und 14.2% leiden an einer Depression (Bruce et al., 2003). Die Störungen bzw. Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit betreffen dabei unterschiedliche neuropsychologische Funktionen:

- psychomotorische Geschwindigkeit (Reaven et al., 1990; Gregg et al., 2000),
- Verarbeitungsgeschwindigkeit (Messier et al., 2005)
- exekutive Funktionen (Perlmutter et al., 1984; Reaven et al., 1990; Munshi et al., 2006)
- verbales Gedächtnis (Messier et al., 2005) und verbale Flüssigkeit (Reaven et al., 1990; Kanaya et al., 2004)
- Arbeitsgedächtnis (Perlmutter et al., 1984; Munshi et al., 2006)
- visuelles Gedächtnis (Mooradian et al., 1988)
- Aufmerksamkeit (Fontbonne et al., 2001)
- sofortiger und verspäteter Abruf (Recall) (Grodstein et al., 2001)

Im Rahmen eines Clamp-Versuches mit Typ 2 Diabetikern konnte gezeigt werden, dass eine akute Hyperglykämie zur Abnahme der Leistung des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit führt (Sommerfield et al., 2004).

Des Weiteren werden chronisch erhöhte Insulinspiegel mit schlechteren kognitiven Leistungen auf verschiedenen Ebenen und einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer Demenz in Verbindung gebracht (Kuusisto et al., 1993; Stolk et al., 1997; Strachan, 2003). Bereits seit längerer Zeit wird angenommen, dass Typ 2 Diabetiker häufiger von einer demenziellen Erkrankung betroffen sind als die Normalbevölkerung (Ott et al., 1996; Leibson et al., 1997). Bereits im Jahr 1922 konnten Miles und Root zeigen, dass Diabetiker im Vergleich zu gesunden Probanden schlechter auf den Gebieten des Rechnens, der psychomotorischen Fähigkeiten und des Gedächtnisses abschneiden (Miles und Root, 1922). Die Forschungsgruppe um Zhou (2010) zeigte in einer Studie mit Typ 2 Diabetikern, dass diese im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe durch einen Verlust von grauer Hirnsubstanz gekennzeichnet sind und dies möglicherweise auf einen beschleunigten Hirnalterungsprozess zurückzuführen ist.

Bereits 2003 konnte gezeigt werden, dass die bei einer Alzheimer Demenz auftretende Atrophie des Hippokampus auch bei Typ 2 Diabetikern vorkommt (den Heijer et al., 2003). Des Weiteren weisen Typ 2 Diabetiker einen global verminderten zerebralen Blutfluss auf, der auch bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz nachweisbar ist (Rodriguez et al., 1993; Biessels et al., 1994). Bei der Gruppe der Typ 2 Diabetiker ist die Inzidenz für eine Minderperfusion in wenigstens einem Hirnabschnitt im Vergleich zu gesunden Normalprobanden erhöht (Niwa et al., 2006).

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die den Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Alzheimer Demenz und Diabetes mellitus Typ 2 belegen (Tabelle 2). Beispielsweise zeigte eine prospektive Studie mit Typ 2 Diabetikern einen 65%-igen Anstieg des Risikos eine Alzheimer Demenz zu entwickeln (Arvanitakis et al., 2004). Darüber hinaus werden auch vaskuläre Demenzen mit einem gehäuften Auftreten eines Typ 2 Diabetes in Verbindung gebracht. Entsprechend der Studie der Forschungsgruppe um Feng-Ping-Lu (2009), zeigen Diabetiker (Typ 1 und Typ 2) ein um 47% erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz. Das Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz ist dabei höher als das für eine vaskuläre Demenz. Bei den Diabetes Patienten werden die arterielle Hypertonie und die Adipositas als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz, sowohl vom vaskulären, als auch vom Alzheimer Typ, angesehen (Hassing et al., 2004, 2009; Whitmer et al., 2008; Luchsinger und Gustafson, 2009). In der Tabelle 2 sind die Studien aufgeführt, die einen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Demenzformen bei Diabetes nachweisen konnten.

Demenzform	Referenz
Alzheimer Demenz	Yoshitake et al., 1995; Ott et al., 1996/1999; Leibson et al., 1997; Kuusisto et al., 1997; Hofman et al., 1997; Curb et al., 1999; Luchsinger et al., 2001, 2005, 2009; Peila et al., 2002; Hassing et al., 2004; Janson et al., 2004; Arvanitakis et al., 2004; Cukierman et al., 2005; Sullivan et al., 2006; Biessels et al., 2006; Craft, 2007; Whitmer et al., 2007; Heneka et al., 2007; Rönnekaa et al., 2008; Feng-Ping-Lu et al., 2009
Vaskuläre Demenz	Yoshitake et al., 1995; Ott et al., 1996; Hofman et al., 1997; Curb et al., 1999; Xu et al., 2004; Cukierman et al., 2005; Luchsinger et al., 2005, 2009; Biessels et al., 2006; Strachan et al., 2008; Feng-Ping-Lu et al., 2009

Tabelle 2: Studien, die den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Demenzerkrankungen belegen

1.1.4. Diagnostik und Therapie

Die diagnostischen Kriterien des Typ 2 Diabetes mellitus werden anhand der folgenden Symptome (Polydipsie, Polyurie, nicht erklärbarer Gewichtsverlust) und durch die entsprechenden laborchemischen Parameter festgemacht (ADA, 2006):

- Plasmaglukosekonzentration (Bestimmung unabhängig von der Tageszeit und Nahrungsaufnahme): ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
- Nüchtern-Plasmaglukosekonzentration (keine Kalorienaufnahme seit mindestens 8 h): ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l)
- Plasmaglukosekonzentration 2 Std. nach Verabreichung von 75 g Glukose im OGTT: ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)

Im Rahmen einer erfolgreichen Behandlung des Diabetes mellitus werden unterschiedliche Therapieziele verfolgt, die eine individuelle Anpassung erfordern. Prinzipiell zielt die Behandlung nicht nur darauf ab, die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und die sich daraus ergebenden Spätkomplikationen zu therapieren, sondern auch Begleiterkrankungen, wie beispielsweise Adipositas, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und psychosoziale Probleme zu berücksichtigen (Matthaei und Häring, 2008). Eine wichtige Voraussetzung ist dabei die Optimierung der Blutzuckerwerte. Diese Tatsache wird durch die UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) bestätigt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Prognose des Diabetes mellitus entscheidend von der Qualität der Blutzuckereinstellung abhängig ist und dass durch eine frühzeitige, intensive Therapie das Risiko für Folgeerkrankungen deutlich reduziert werden kann. Die Therapieziele können auf unterschiedliche Art und Weise erreicht werden. Prinzipiell versucht man zunächst durch nicht-medikamentöse Maßnahmen die Blutglukosekonzentration zu senken und die Insulinsensitivität zu erhöhen.

Diese Maßnahmen umfassen eine strukturierte Schulung des Patienten, Lebensstiländerung mit Reduktion des Alkohol- und Nikotinkonsums, ein Programm zur Steigerung der körperlichen Aktivität und eine konsequente Ernährungsumstellung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion. Von großer Bedeutung für die langfristige Prognose sind dabei regelmäßige Stoffwechselfbstkontrollen (Dietel et al., 2003; Renz-Polster et al., 2008). Wenn mit diesen Maßnahmen nach 3 Monaten keine Reduktion des HbA1c-Wertes von mindestens 7% erreicht wird (Zielwert < 6,5%), erfolgt die Umstellung auf eine medikamentöse Therapie (Fritsche, 2007).

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Blutzuckerentgleisung kommen orale Antidiabetika oder Insulin zum Einsatz. In der Regel werden zunächst orale Antidiabetika verwendet. Alle Substanzgruppen senken dabei über verschiedene Ansatzpunkte den Blutzuckerspiegel. Man kann folgende Wirkmechanismen unterscheiden: Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, Steigerung der Glukoseaufnahme in Fettgewebe und Skelettmuskulatur, Steigerung der endogenen Insulinsekretion oder Verminderung der Insulinresistenz in Skelettmuskulatur, Leber und Fettgewebe (Dietel et al., 2003; Matthaai und Häring, 2008). Häufig können die Therapieziele auch durch alleinige Gabe von oralen Antidiabetika nicht erreicht werden. Im Rahmen der Entwicklung eines relativen Insulinmangels mit schweren Stoffwechselentgleisungen ist oft eine Insulintherapie erforderlich. Hierfür steht eine Reihe von Insulinen mit unterschiedlicher Wirkkinetik zur Verfügung (siehe hierzu Kapitel 1.3.2.) Die Insulintherapie ist für jeden Patienten individuell abgestimmt und orientiert sich an verschiedenen Schemata (Renz-Polster et al., 2008):

- Konventionelle Insulin-Therapie: täglich zweimalige Injektion (2/3 morgens, 1/3 abends) eines Mischinsulins (Human- und Verzögerungsinsulin)
- Intensivierte Insulin-Therapie: 1-2mal täglich Injektion eines Verzögerungsinsulins und zusätzlich eines schnellwirksamen Insulins (vor den Mahlzeiten)
- Insulinpumpentherapie: kontinuierliche, subkutane Infusion von Humaninsulin

1.2. Demenzerkrankung und ihre Subtypen

1.2.1. Definition und Epidemiologie

Laut der Deutschen Alzheimer Gesellschaft (DAG) leiden gegenwärtig 1,2 Millionen Menschen in Deutschland an einer demenziellen Erkrankung. Infolge der demografischen Entwicklung und zunehmenden Lebenserwartung wird die Prävalenzrate auch zukünftig weiter ansteigen und sich im Jahr 2050 schätzungsweise auf 2,6 Millionen Menschen belaufen. Weltweit wird die gegenwärtige Prävalenzrate für demenzielle Erkrankungen von der Alzheimer's Disease International auf 35,6 Millionen Erkrankte beziffert. Prinzipiell handelt es sich bei Demenz um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Während in der Altersgruppe der 65-69-Jährigen nur 1,2% betroffen sind, sind es bei den über 90-Jährigen bereits 34,6% (DAG, 2010; Alzheimer's Disease International, 2010). Für die Diagnostik und Klassifikation demenzieller Erkrankungen existiert eine Vielzahl von Systemen, die die Kriterien einer Demenz erfassen. Dazu gehören beispielsweise ICD-10, DSM-IV und die Konsensus-Kriterien (Wallesch und Förstel, 2005). Allen Demenzformen ist dabei unabhängig von der Art der Klassifikation eine Störung der Gedächtnisfunktion gemein, vor allem für neu erlerntes Material. Laut ICD-10 sprechen eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens für eine demenzielle Erkrankung. Die amnestischen Störungen und kognitiven Defizite müssen dabei mit einer Einschränkung von Aktivitäten des alltäglichen Lebens einhergehen und für eine sichere Diagnose mindestens 6 Monate bestehen. Für die Sicherung der Diagnose werden in der ICD-10 zusätzlich folgende Kriterien erfasst: emotionale Labilität, Apathie, Reizbarkeit oder eine Vergröberung des Sozialverhaltens (Dilling und Freyberger, 1999). Charakteristisch für die Alzheimer Demenz ist vor Diagnosestellung ein langsam progredienter kognitiver Abbau mit im Vordergrund stehenden Kurzzeitgedächtnisstörungen.

Im Verlauf treten meist weitere kognitive Defizite hinzu. Die Funktionsstörungen betreffen verschiedene Domänen des Gehirns, wie z.B. die Fähigkeit zu sprechen und Sprache zu verstehen, die Fähigkeit zu planen, fundiert zu entscheiden und komplexe Aufgaben auszuführen (exekutive Funktionen). Ferner ist meist die Fähigkeit zur Verarbeitung und Interpretation visueller Informationen beeinträchtigt. Für die endgültige Diagnose als Demenzerkrankung müssen laut Alzheimer's Association die kognitiven Defizite so schwerwiegend sein, dass sie zu einer Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung führen (Alzheimer's Association, 2010). Anhand charakteristischer Symptome und histopathologischer Hirnveränderungen können verschiedene Typen der Demenz unterschieden werden: die Demenz vom Alzheimer Typ, die vaskuläre Demenz, die Demenz mit Lewy-Körperchen, die frontotemporalen Demenzen und andere Demenzformen, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen, wie beispielsweise die Pseudodemenz als Begleiterscheinung einer Depression oder die Demenz im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung, Creutzfeld-Jacob-Erkrankung, Multisystematrophie, Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis oder limbischen Enzephalitis. In der vorliegenden Arbeit wird nur auf die Demenz vom Alzheimer Typ und die vaskuläre Demenz eingegangen, da ihre Entstehung im Rahmen der Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko assoziiert wird.

1.2.2. Alzheimer Demenz

Die Demenz vom Alzheimer Typ ist eine primär neurodegenerative Erkrankung mit unbekannter Ätiologie (ICD-10, 2010), die 1901 von Alois Alzheimer, einem deutschen Psychiater und Neuropathologen entdeckt wurde und 1906 erstmalig als „eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ histopathologisch und klinisch beschrieben wurde.

Erst vier Jahre später wurde sie durch Emil Kraepelin offiziell nach Alois Alzheimer als Alzheimer-Krankheit bezeichnet (Stelzmann et al., 1995; Graeber et al., 1997). Die Alzheimer Demenz zeigt typischerweise einen chronisch-progredienten Verlauf, der mit einem zunehmenden Verlust von kognitiven Fähigkeiten und der Selbstständigkeit einhergeht. Im Durchschnitt sterben die Patienten 9 Jahre nach Diagnosestellung, meist infolge respiratorischer Komplikationen (Heneka et al., 2007). Mit mindestens 2/3 ist sie die häufigste Ursache für eine Demenzerkrankung (DAG, 2010). Laut der US-amerikanischen Organisation ‚Alzheimer’s Association‘ leiden ca. 5,3 Millionen Amerikaner an Alzheimer Demenz. Dabei kann man eine Form mit frühem Beginn (vor dem 65. Lebensjahr), von der nur 200.000 Menschen betroffen sind, von einer Form mit spätem Beginn (nach dem 65. Lebensjahr), von der 5,1 Millionen Menschen betroffen sind, unterscheiden (Alzheimer’s Association, 2010).

Nach den in Deutschland gültigen Diagnosekriterien der ICD-10 wird verlangt, dass die Symptome, die aus der Gedächtnisstörung und Verminderung des Denkvermögens resultieren, mit einer zunehmenden Beeinträchtigung der Alltagsaktivität verbunden sind und mindestens seit 6 Monaten bestehen. Die Symptome dürfen dabei nicht durch eine andere zerebrale oder systemische Erkrankung erklärbar sein (ICD-10, 2010).

Für die Diagnose einer möglichen Alzheimer Demenz können auch die Kriterien der NINCDS-ADRDA („National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and by the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association“) eingesetzt werden (McKhann et al., 1984). Die Alzheimer Demenz ist somit eine primär klinische Diagnose, die durch bildgebende Verfahren (CT/MRT) und laborchemische Parameter bestätigt wird. Kennzeichnend für diese Erkrankung ist die im Rahmen einer Autopsie bereits makroskopisch sichtbare allgemeine Hirnatrophie mit einem Verlust von 1/3 Hirnmasse, die durch einen signifikanten Verlust von Nervenzellen, Synapsen und Dendriten bedingt ist (Geula et al., 1989; Mattson et al., 2004; Trembath et al., 2007). Im Rahmen einer MRT-Studie konnte gezeigt werden, dass Typ 2 Diabetiker ein signifikant erhöhtes Risiko für lakunäre Infarkte, aber auch eine Atrophie des Hippokampus aufweisen (Korf et al., 2006). Dabei wird die Atrophie des Hippokampus und der Amygdala als allgemeiner Marker für neurodegenerative Prozesse angesehen, wie man sie auch bei einer Alzheimer Demenz findet (Petrella et al., 2003; den Heijer et al., 2003).

In der Histopathologie finden sich postmortal bei Alzheimer-Patienten charakteristischerweise neurofibrilläre Bündel („tangles“) und β -Amyloid-Plaques (Graeber et al., 1997). Die neurofibrillären Bündel entstehen in den Nervenzellen im Rahmen einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins (Iqbal et al., 2005). Das hyperphosphorylierte Tau-Protein stört den axonalen Transport und aggregiert und akkumuliert in den Nervenzellperikarya (Mandelkow et al., 2003).

Eine mögliche Ursache für die Hyperphosphorylierung könnten verminderte Insulin- und IGF-Konzentrationen (Insulin-like-growth-factor) darstellen (Schubert et al., 2003). In diesem Zusammenhang geht man davon aus, dass die Alzheimer Demenz sowohl mit einer zunehmenden zerebralen Insulinresistenz und einem Insulinmangel assoziiert ist, als auch mit einer reduzierten Insulin-, IGF-I- und IGF-II-Rezeptorbindung (Steen et al., 2005; Rivera et al., 2005; Craft, 2007). Das IGF-I-System vermittelt neuroprotektive, -modulatorische und -trophische Effekte im zentralnervösen System (Davila et al., 2007). Die IGF-I-Rezeptoren werden dabei nicht nur durch IGF-I selbst, sondern auch mit einer vergleichsweise geringeren Bindungsaffinität durch Insulin aktiviert (Blakesley et al., 1996). Darüber hinaus spielen Insulin und IGF u. a. eine wichtige Rolle im Rahmen der Modulation des zerebralen Blutflusses und der zerebralen Energiebereitstellung (Wozniak et al., 2006). Beispielsweise weisen Alzheimer Patienten im frühen Stadium der Erkrankung deutlich reduzierte Raten der zerebralen Glukoseverwertung, die um mehr als 45% vermindert ist, und des Blutflusses, der um fast 18% verringert ist, auf (Hoyer et al., 2000). In diesem Zusammenhang scheint es, bedingt durch den zerebralen Mangel an Insulin und die Insulinresistenz zu einer ungünstigen Beeinflussung der Glukoseverwertung und in deren Folge zu einem Fortschreiten degenerativer Hirnprozesse zu kommen (Li und Holscher, 2007).

Die β -Amyloid-Plaques entstehen durch enzymatische Spaltung des Amyloid Precursor Proteins. Dabei lagern sich kortikal überwiegend $A\beta_{40,42}$ -Peptide ab, da diese die Fähigkeit besitzen β -Faltblattstrukturen auszubilden (Schmechel et al., 2003; Xu et al., 2005; Trembath et al., 2007).

Die Entstehung der late-onset Alzheimer Demenz wird mit einer Reihe von Risikofaktoren in Verbindung gebracht. Dabei wird dem hohen Lebensalter die größte Bedeutung zugerechnet (Cummings, 2004; Drachman et al., 2006). Außerdem gehen die folgenden Faktoren mit einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer Demenz einher:

- kürzere Ausbildungszeiten (Scarmeas und Stern, 2003)
- arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie (Snowdon et al., 1997; Launer et al., 2000; Patterson et al., 2008)
- Adipositas (Gustafson et al., 2003)
- Typ 2 Diabetes mellitus (Luchsinger et al., 2004; Yaffe et al., 2006; Cole et al., 2007)

Neben den genannten umweltbedingten Faktoren spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle, insbesondere bei der early-onset Alzheimer Demenz, also bei Patienten die jünger als 65 Jahre alt sind (Waring et al., 2008). Allerdings findet man auch bei der late-onset Alzheimer Demenz Hinweise auf genetische Einflüsse. Die beteiligten Gene scheinen alle in den β -Amyloid-Mechanismus einzugreifen. Als wichtigstes Gen wird das Apolipoprotein E (APOE) angesehen (Peila et al., 2002). Die Forschungsgruppe um Corder (1993) zeigte, dass bei homozygoten Trägern des APOE ϵ 4-Allels das Risiko für eine Alzheimer Demenz deutlich erhöht ist. Dies wurde auch von der Forschungsgruppe um Patterson (2008) bestätigt, die ein 12-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz bei APOE ϵ 4-Allel-Trägern feststellte.

1.2.3. Weitere Demenzformen

Die zweithäufigste Demenzform nach der Demenz vom Alzheimer Typ umfasst die heterogene Gruppe von vaskulären Demenzen. Laut ICD-10 (2010) ist sie das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns infolge einer bestehenden Gefäßerkrankung. Die häufigste Ursache für eine vaskuläre Demenz (VaD) sind arteriosklerotische Veränderungen, die in enger Assoziation mit den folgenden Risikofaktoren stehen:

- hohes Alter (Roman et al., 2002; Desmond, 2004)
- Diabetes mellitus (Cukierman et al., 2005; Biessels et al., 2006)
- Rauchen (Wolf et al., 1988; Kawachi et al., 1993)
- arterielle Hypertonie (Hansson et al., 1998; Hansson et al., 1999; Yusuf et al., 2000)
- Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie (The Scandinavian Simvastatin Study, 1994; Gillman et al., 1995; Lewis et al., 1998; Lipid-Study-Group, 1998)

Die häufigste Form der vaskulären Demenz, die subcortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE), entsteht dabei als Folge einer Gefäßerkrankung der kleineren, hirnversorgenden Arterien und geht mit multiplen, lakunären Infarkten und Läsionen der weißen Substanz einher (Roman et al., 2002; Chui, 2007).

Für die Diagnosestellung spielen neben bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie und Magnetresonanztomographie auch folgende Kriterien eine wichtige Rolle: NINDS- AIREN, ICD-10, DSM-IV, Hachinski-Skala und ADDTC (Leitlinien der DGN, 2008).

In einer Vielzahl der Fälle leiden die Patienten sowohl an einer Alzheimer Demenz, als auch an einer vaskulären Demenz, d.h. im Rahmen von neuropathologischen Studien weisen Patienten mit Alzheimer Demenz auch vaskuläre Läsionen auf. Umgekehrt zeigen Patienten mit vaskulärer Demenz Alzheimer-typische Veränderungen (Kalara et al., 2002).

1.3. Insulin

1.3.1. Aufbau, Synthese und Wirkungsweise

Insulin kann als anabol wirkendes Hormon bezeichnet werden. Prinzipiell ist es dafür verantwortlich Nahrungssubstrate wie z. B. Proteine, Glukose und Fette aus dem Blutkreislauf zu entfernen und als Reservestoffe zur Verfügung zu stellen (Loeffler et al., 2006). Die Verstoffwechslung von Glukose wird durch eine Vielzahl von Glukosetransportern (GLUT) mit unterschiedlicher Insulinsensitivität gewährleistet. Beispielsweise besitzen die GLUT 1-3 eine geringe, die GLUT 4 und 8 eine hohe Insulinsensitivität (Brant et al., 1993; El Messari et al., 1998). Die Wirkungen von Insulin sind sehr vielfältig. Überwiegend entfaltet es seine regulierende Wirkung auf den Blutzuckerspiegel über den insulinabhängigen GLUT-4 und steuert so die Glukoseaufnahme in das Muskel- und Fettgewebe. Proteine werden zunächst in Aminosäuren zerlegt. Diese werden in Anwesenheit von Insulin aktiv in die Muskel-, Leber- und Fettzellen aufgenommen. Des Weiteren fördert Insulin die Bereitstellung von Glycerin, welches für die Synthese von Triglyceriden benötigt wird (Raper und Smith, 1925). Im Folgenden sind die wichtigsten Wirkungen von Insulin im menschlichen Organismus dargestellt (Loeffler et al., 2006):

Kohlenhydratstoffwechsel:

- Stimulation der Aufnahme von Glukose in das Muskel- und Fettgewebe
- Glykogenspeicherung durch Aktivierung der Glykogensynthase
- Hemmung des Glykogenabbaus und der Glukoneogenese in der Leber

Proteinstoffwechsel:

- Steigerung der Aminosäureaufnahme und der Proteinspeicherung im Muskelgewebe
- Hemmung der Proteolyse

Fettstoffwechsel:

- Steigerung der Fettsäureaufnahme und der Triglyceridspeicherung im Fettgewebe
- Hemmung der Lipolyse

Insulin ist ein Proteohormon, das sich aus 51 Aminosäuren zusammensetzt. Diese sind auf zwei Peptidketten verteilt, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die A-Kette besteht dabei aus 21 Aminosäuren und die B-Kette aus 30 Aminosäuren (Nicol und Smith, 1960). Die Biosynthese von Insulin erfolgt am rauen endoplasmatischen Retikulum der β -Zellen des Pankreas. Hier wird zunächst durch Abspaltung des Signalpeptids aus dem Präproinsulin die einkettige Vorstufe, das Proinsulin, gebildet.

Die sich anschließende enzymatisch- proteolytische Abspaltung des C-(Connecting-)Peptids aus dem Proinsulin im Golgi-Apparat führt zur Bildung von aktivem Insulin. Dieses wird in einem äquimolaren Verhältnis zum C-Peptid in den Blutkreislauf sezerniert (Loeffler et al., 2006). Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, erfolgt die Abspaltung des C-Peptids unter Verlust von Dipeptiden sowohl am N-, als auch am C-Terminus.

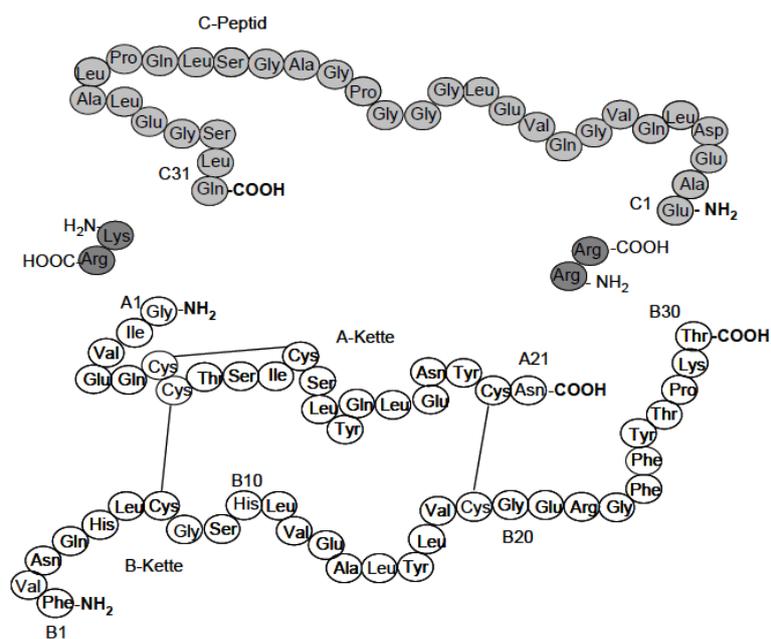


Abbildung 1: Aminosäuresequenzen der A- und B-Kette von Insulin (weiß), der abgespaltenen Dipeptide (dunkelgrau) und vom C-Peptid (hellgrau)

Gesunde, nicht adipöse Menschen haben im Nüchternzustand Plasmainsulinkonzentrationen von 0,2 bis 0,5 ng/ml als Basalwerte, während diese nach Stimulation mit Glukose auf bis zu 3 ng/ml ansteigen können (Chevenne et al., 1999). Der wichtigste physiologische Reiz für die Synthese und Sekretion von Insulin ist der Anstieg des Blutzuckerspiegels. In der Folge einer erhöhten extrazellulären Glukosekonzentration steigt der ATP/ADP-Quotient in der Zelle an und führt zur Schließung von ATP-sensitiven Kaliumkanälen. Daraufhin kommt es zur Depolarisation der Zelle und zum Öffnen spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Der Anstieg der Kalziumkonzentration führt schließlich zur Exocytose des in den Vesikeln gespeicherten Insulins. Dabei können Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon und Insulin selbst regulierend bzw. hemmend in den Prozess der Insulinfreisetzung eingreifen (Loeffler et al., 2006). Nach seiner Freisetzung aus den Vesikeln entfaltet die monomere, bioaktive Form des Insulins an verschiedenen insulinempfindlichen Geweben seine Wirkung. Die Muskulatur, das Fettgewebe und die Leber sind hierbei von besonderer Bedeutung, weil sie eine sehr hohe Dichte an Insulinrezeptoren aufweisen und dadurch die Insulinausschüttung schneller erfolgen kann (Ammon, 2001). Die Halbwertszeit von Insulin im Blutkreislauf beläuft sich auf wenige Minuten, so dass sich die durch Insulin hervorgerufenen Effekte durch eine schnelle Reaktionskinetik auszeichnen (Sherwin et al., 1974).

1.3.2. Humaninsulin Actrapid und andere Insulintypen

In der Behandlung des Diabetes mellitus kommen verschiedene Arten von Insulin zum Einsatz. Dazu gehört u.a. die Gruppe der synthetischen Insulinanaloga (lang- und kurzwirksame Insuline), deren Vertreter sich hinsichtlich ihrer Wirkkinetik unterscheiden. Das Ziel einer optimalen Insulintherapie orientiert sich daran, die Kontrolle des Glukosestoffwechsels im Plasma bei endogener Hormonsekretion nahezu ideal zu simulieren. Das reguläre Humaninsulin hat die Tendenz sich zu Hexameren zusammen zu lagern. Dieser Komplex muss somit nach Injektion zunächst über die dimere in die monomere Form dissoziieren und kann nur verzögert resorbiert werden (Howey et al., 1994; Kang et al., 1991; Rosak, 2001a). Die sog. Normalinsuline sind Insuline, bei denen kein Zusatz von wirkungsverzögernden Substanzen erfolgt. Zur Gruppe der Normalinsuline (Altinsulin) gehört auch das 1982 eingeführte, schnell wirkende Humaninsulin Actrapid (Novo Nordisk®) (Wiles et al., 1983). Es kann auch mit langwirksamen Insulinanaloga kombiniert werden. Wie alle Normalinsuline weist es die Tendenz zur Hexamerbildung auf. Die Wirkung setzt dadurch erst nach 30 Minuten ein und erreicht innerhalb von 1,5 bis 3,5 Stunden ihr Maximum. Es kann sowohl subcutan, als auch intravenös injiziert werden (European Medicine Agency, 2010). Das erste synthetische Analogon, Insulin Lispro (Humalog®), wurde 1997 eingeführt. Es unterscheidet sich vom Humaninsulin nur durch einen Stellungs-austausch der Aminosäuren Prolin und Lysin in den Positionen B28/29 (Howey et al., 1995; Betz, 1995). Durch diese Veränderung besitzt es nach subcutaner Injektion eine verminderte Tendenz zur Hexamerbildung und kann somit schneller in den Blutkreislauf übertreten (Betz, 1995). Die maximale Plasmakonzentration ist bereits nach 30 Minuten erreicht (Burge et al., 1997).

Des Weiteren gehören zu den kurzwirksamen Insulinanaloga Insulin Aspart (Novolog, Novo Nordisk®) und Insulin Glulisine (Apidra, Aventis Pharma®), die sich in der molekularen Masse vom Humaninsulin unterscheiden und somit ebenfalls eine verminderte Tendenz zur Hexamerbildung aufweisen (Rosak, 2001a; Dailey et al., 2004; Garg et al., 2005).

Für eine effiziente Insulintherapie ist es notwendig einen gleichbleibenden Insulin-Wirkspiegel über den gesamten Tag aufrechtzuerhalten. Dies kann durch mehrmalige Injektionen eines intermediär wirksamen Humaninsulinpräparates oder durch die Gabe eines langwirksamen Verzögerungsinsulins (Basalinsulin) erreicht werden. Zu dieser Gruppe gehören Insulin Glargin (Lantus, Novo Nordisk®), mit einer Wirkdauer von über 12h (Owens et al., 2000; Rosak et al., 2001b; Kuerzel et al., 2003), und Insulin Detemir (Levemir, Aventis®), mit einer Wirkdauer von über 20h. Letzteres ist im chemischen Sinne ein Tetradecanoyl-(ϵ N)-DesB30 Humaninsulin-Derivat (Danne et al., 2003). Aufgrund dieser Modifikation weist das Insulin Detemir eine verlangsamte Dissoziation der Hexamere im subcutanen Fettgewebe und eine erhöhte Affinität zum Albumin im Blut auf (Lehnert et al., 2001).

Ein weiteres Prinzip der Insulintherapie basiert auf dem Einsatz von intermediär- bis langwirksamen Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH) -insulin, das als Suspension injiziert wird. Durch die Bindung von Humaninsulin an Protamin wird die Freisetzung des Humaninsulins im subcutanen Fettgewebe verzögert (Rosenstock et al., 2000; Rosak, 2001b).

1.3.3. Insulin, Demenz vom Alzheimer Typ und Arbeitsgedächtnis

Insulin ist ein stoffwechselaktives Peptidhormon, das von C. Best und F. G. Banting aus dem Pankreas von Schweinen erstmals erfolgreich isoliert werden konnte und seitdem bei der Behandlung von Diabetikern eingesetzt wird (Leickert, 1975; Bliss, 1982; Ionescu-Tirgoviste, 1996; Goldfine und Youngren, 1998). Die hohe Sterblichkeit der betroffenen Patienten konnte durch den Einsatz von Insulin deutlich reduziert werden.

Für ihre Verdienste wurden die beiden Wissenschaftler 1923 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet (Rosenfeld, 2002). Mit der Entdeckung von Insulin zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde es zunächst nur für die Behandlung des Diabetes mellitus eingesetzt. Man nahm an, dass Insulin nur in der Peripherie wirksam sei und die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren könne. Im Rahmen zahlreicher Versuchsreihen konnte schließlich gezeigt werden, dass Insulin neben der peripheren Wirkung auch auf zentraler Ebene über die entsprechenden zerebralen Insulinrezeptoren wirksam ist (Baskin et al., 1994; Wickelgren et al., 1998). Die Insulinrezeptoren wurden im gesamten Gehirn gefunden (Havranoka et al., 1978). Die höchste Rezeptordichte findet sich in den Strukturen des limbischen Systems, im Hypothalamus, Bulbus olfaktorius und im Hippokampus (Unger et al., 1991; Lannert et al., 1998).

Das limbische System und die hippokampalen Strukturen sind essentiell für die Funktionsweise des deklarativen Gedächtnisses (Squire und Zola, 1996; Eichenbaum, 1999, 2004). Die Forschungsgruppe um Bruehl (2009) fand heraus, dass es im Rahmen eines Typ 2 Diabetes mellitus zur Beeinträchtigung und Schädigung hippokampaler Strukturen kommt.

Dies zeigte sich durch eine Korrelation zwischen Reduktion des Hirnvolumens mit einer Leistungsreduktion des verbalen Gedächtnisses. Insulinrezeptoren haben somit eine große Bedeutung für Gedächtnis- und Lernprozesse (Zaoh et al., 2001). Die Blut-Hirn-Schranke stellt eine Barriere für den Transport von Insulin zwischen Blutkreislauf und Liquor dar und beschränkt diesen. Ab einer bestimmten Menge trifft der Transportmechanismus auf eine Sättigungsgrenze (Schwartz et al., 1991; Baura et al., 1993). Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) wird durch einen rezeptorvermittelten Transportmechanismus überwunden. Dabei spielt die Lipophilie des Insulins eine bedeutende Rolle. Insulin, das stärker lipophil ist, kann die BHS leichter passieren (Woods et al., 2003), es kann aber auch passiv über Diffusion im Bereich der zirkumventrikulären Organe ins Gehirn aufgenommen werden (van Houten et al., 1983).

Auf zentraler Ebene werden durch Insulin zahlreiche Stoffwechselprozesse gesteuert: Es ist in Prozessen, wie dem neuronalen Wachstum, der Neurogenese, Regulation der Neurotransmitterfreisetzung, Synapsenformation und Plastizität involviert (D'Ercole et al., 1996; Craft et al., 2004). Ferner scheint es eine wichtige Rolle bei der Glukosebereitstellung im ZNS zu spielen (Doyle et al., 1995). Eine weitere wichtige Funktion spielt es aber auch im zentralen Energiehaushalt, einschließlich der Regulation der Nahrungsaufnahme (Schwartz et al., 1992; Brüning et al., 2000). Darüber hinaus konnte durch zahlreiche Studien gezeigt werden, dass zentralwirksames Insulin beim Menschen einen gedächtnisverbessernden Effekt besitzt (Craft, 1999; Kern et al., 2006; Reger et al., 2006; Benedict et al., 2007; Plastino et al., 2010).

Bereits 1999 konnte im Rahmen von tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass Insulin zentralnervös wirksam ist und dass Insulin zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führen kann (Marfaing et al., 1990; Park et al., 2000). Sowohl die Gabe von Insulin, als auch von Glukose führen zur Erhöhung der zentralnervösen Insulinspiegel. Diese gehen wiederum mit einer erhöhten cholinergen Aktivität einher und somit mit einer Verbesserung der Gedächtnisleistung (Craft, 1996; Reger et al., 2006). Im Rahmen einer fMRT-Studie führte die Gabe von Insulin unter euglykämischen Bedingungen zu einer Aktivitätssteigerung im Bereich des Mediotemporallappens, welcher mit deklarativen Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht wird (Rotte et al., 2005; Benedict et al., 2006).

Aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse liegt es nahe, dass Störungen im Insulinstoffwechsel möglicherweise mit Erkrankungen des Gehirns, wie einer Demenz, im Zusammenhang stehen. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass eine Fehlregulation des Insulinmetabolismus an der Pathogenese der Alzheimer Demenz beteiligt ist (Schafer und Erdo, 1991; Cole et al., 2007; Neumann et al., 2008). Beispielsweise findet man bei Alzheimer Patienten eine deutlich verminderte Aktivität der zerebralen Insulinrezeptoren bei gleichzeitig kompensatorisch erhöhter Anzahl der Rezeptoren (Fröhlich et al., 1998). Die Forschungsgruppen um Craft (1998) und Hoyer (2004) zeigten z.B., dass bei Alzheimer Patienten mit einer peripheren Hyperinsulinämie gleichzeitig eine verminderte Insulinkonzentrationen im Liquor auftritt.

Es wird vermutet, dass die Alzheimer Demenz auch mit einer verminderten Genexpression für den Insulin-like-growth-factor I und II (IGF-I und IGF-II) einhergeht (Rivera et al., 2005). Laut der Forschungsgruppe um Luchsinger (2004) besteht auch ein Zusammenhang zwischen einem gestörten Insulinmetabolismus und dem APOE-Genotyp. D.h. das Patienten, die das APOE ϵ 4-Allel besitzen und gleichzeitig eine Hyperinsulinämie aufweisen, ein höheres Risiko haben an einer Alzheimer Demenz zu erkranken. Folglich vermutete man, dass eine Erhöhung der Insulinkonzentration im Liquor, z. B. durch Gabe von Insulin, mit einer Besserung der kognitiven Fähigkeiten einhergehen müsste (Craft et al., 1996; Reger et al, 2006; Plastino et al., 2010). Tatsächlich gelang es der Forschungsgruppe um Watson (2003) durch die Infusion von Insulin nachzuweisen, dass eine verbesserte Gedächtnisleistung mit erhöhten Insulin- und A β -Konzentrationen im Liquor einhergeht. Das β -Amyloid ist ein Bestandteil der Plaques, die im Rahmen einer Alzheimer Demenz vermehrt auftreten und laut In-Vitro Studien eine neurotoxische Wirkung aufweisen (Kienlen-Campard et al., 2002). Gasparini und Kollegen (2001) haben herausgefunden, dass diese intrazellulären Amyloidablagerungen durch die Gabe von Insulin reduziert werden können.

1.4. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine nichtinvasive, bildgebende Untersuchungsmethode, die sich in den 1990er Jahren aus der klassischen Magnetresonanztomographie entwickelt hat und seitdem zur Darstellung neuronaler Aktivität genutzt wird. Beispielsweise konnte im Rahmen einer Studie mit Hilfe funktioneller Bildgebung gezeigt werden, dass während einer Gedächtnisaufgabe durch höhere Insulinkonzentrationen im Liquor stärkere Aktivierungen im Mediotemporallappen zu verzeichnen sind (Rotte et al., 2005). Die Gedächtnisaufgabe führt dabei zu einer Durchblutungssteigerung in den aktiven Arealen. Die Forschungsgruppe um Rosenthal (2001) fand heraus, dass die Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss, z.B. infolge einer akuten Hypoglykämie, entscheidend von der jeweiligen Aufgabe abhängig und hirnregionsspezifisch sind. Folglich können mit Hilfe dieser Methode spezifische Areale, die in eine bestimmte Aufgabe involviert sind, sichtbar gemacht werden. Die Aktivität von Neuronenpopulationen wird im Rahmen der fMRT in der Größe von wenigen Kubikmillimetern abgebildet, dem sogenannten Voxel (kleinstes Volumenelement mit zugewiesenem Signalwert). Die fMRT ist ein bewährtes, bildgebendes Verfahren, das durch das Fehlen von Strahlenbelastung und Kontrastmittelinjektionen, sowie durch eine sehr hohe räumliche Auflösung bei vergleichsweise niedriger zeitlicher Auflösung imponiert.

1.4.1. physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren, das 1973 von Lauterbur und Mansfield entwickelt wurde und mit dem sowohl anatomische Strukturen, als auch Aktivitätsmuster des Gehirns dargestellt werden können. Es macht sich die Prinzipien der kernmagnetischen Resonanz zu Nutze und setzt zur Erzeugung von Schnittbildern starke Magnetfelder und Radiowellen ein. Grundlage der MR-Methode ist somit die Magnetisierbarkeit von Atomkernen im menschlichen Gewebe. Atomkerne mit ungerader Protonenzahl und/oder ungerader Neutronenzahl rotieren innerhalb eines Atomkerns um ihre eigene Achse und erzeugen ein magnetisches Moment. Dieser Eigendrehimpuls wird als Spin bezeichnet. Die Spins richten sich entsprechend der Feldrichtung parallel (energetisch günstiger) oder antiparallel zum Magnetfeld aus, sobald ein äußeres Magnetfeld angelegt wird. Im magnetfeldfreien Raum haben die Kernspins keine Vorzugsrichtung.

Zudem bewirkt das äußere Magnetfeld eine Präzessionsbewegung der Protonen mit einer charakteristischen Frequenz (Lamorfrequenz), d.h. durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes richten sich die Protonen aus und vollführen dabei eine Kreiselbewegung. Die Lamorfrequenz ist dabei abhängig von der Stärke des statischen Magnetfeldes (Lamorgleichung). Wird nun der Proband dem Magnetfeld ausgesetzt, richten sich die Protonen längs zum Magnetfeld aus (Längsmagnetisierung). Durch Anlegen eines kurzen elektromagnetischen Impulses im Hochfrequenzbereich (HF-Impuls) von außen (Radiowellen), der in seiner Frequenz der Präzessionsfrequenz der Protonen entspricht, werden die Protonen auf ein höheres Energieniveau gehoben und in ihrer Kreiselbewegung synchronisiert. Es kommt zu einer antiparallelen Ausrichtung der Spins, d.h. die Kreiselbewegung erfolgt nun quer zum Magnetfeld (Transversalmagnetisierung) bei gleichzeitiger Abnahme der Längsmagnetisierung. Je höher die Energie des eingestrahlten HF-Impulses ist, umso größer ist der Kippwinkel des Spins. Des Weiteren bewirkt der HF-Impuls durch eine synchrone Bewegung der Protonen eine Verstärkung der Magnetfelder, sodass diese sich zu einer verstärkten gemeinsamen magnetischen Kraft quer zum äußeren Magnetfeld addieren. Folglich entsteht ein messbares MR-Signal durch Erfassen des Summenvektors der Transversal (M_{xy})- und Längsmagnetisierung (M_z). Durch Abschalten des Magnetfeldes und Wegfallen des HF-Impulses kehren die Protonen in ihre ursprüngliche Position zurück (Relaxation). Es werden zwei Relaxationszeiten (T_1 und T_2) unterschieden:

T1- longitudinale Relaxation beschreibt die Zeit, in der die Atomkerne in ihre longitudinale, geordnete magnetische Ausrichtung zurückkehren (Abnahme der Quermagnetisierung bei gleichzeitiger Zunahme der Längsmagnetisierung).

T2- transversale Relaxation beschreibt die Zeit, die die Spins benötigen, um aus der Präzessionsbewegung wieder zum Ausgangspunkt zurückzukehren (Dephasierung). Die Spins verlieren dabei ihre einheitliche Rotation und somit auch die Quermagnetisierung.

Aufgrund von regional unterschiedlichen Magnetisierungen (Suszeptibilitätsunterschiede) kommt es zu weiteren Dephasierungen, die einen schnelleren Zerfall des MR-Signals bewirken ($T2^*$). D.h. mit $T1$ und $T2$ wird die Abnahme des Kernspinsignals beschrieben. Die Intensität dieses Signals ist direkt proportional zur Zahl der angeregten Protonen und somit zur Protonendichte. Das MR-Signal ist die Grundlage für die Berechnung und Rekonstruktion sämtlicher Bildinformationen, da es sich hierbei um die Summe der Resonanzen aller Gewebsanteile, die angeregt werden, handelt. Die Berechnung räumlicher Strukturen ist allerdings nicht problemlos möglich, da das MR-Signal über keine räumliche Zuordnung verfügt. Um entsprechende räumliche Informationen aus diesem Signal zu erhalten, ist eine sogenannte Ortskodierung notwendig.

Diese wird mit Hilfe von drei linear ortsabhängigen Magnetfeldern, sogenannten Gradientenfeldern erzeugt:

1. Schichtselektionsgradient
2. Phasenkodiergradient
3. Frequenzkodiergradient

Diese Gradienten bewirken eine Signalkodierung in drei Raumebenen. Von großer Bedeutung für die Qualität der Befunde ist die Wahl der Schichtdicke.

Um verschiedene Schichten des menschlichen Gehirns selektiv anregen und messen zu können, bedient man sich einer zusätzlichen Spule, die das von außen aufgebaute Magnetfeld überlagert. Die Feldstärke der Spule nimmt dabei zum Kopfende hin kontinuierlich zu. Die Dicke der angeregten Schicht wird dabei maßgebend von der Bandbreite des HF-Impulses bestimmt.

Des Weiteren kann man MR-Bilder anhand ihrer Gewichtung unterteilen in $T1$ -, $T2$ - und protonengewichtet. Die Gewichtung ist abhängig von der gewählten Pulssequenz (bestimmte Folge von HF-Impulsen und Gradientenimpulsen in Z-, Y- und X-Richtung), der Repetitionszeit (Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht) und der Echozeit (Zeit zwischen der Anregung mit Radiowellen und Messung des MR-Signals). Bei der $T1$ -Gewichtung ist der Liquor cerebrospinalis hypointens gegenüber der grauen Substanz, während er sich in der $T2$ -Gewichtung hyperintens darstellt. Das $T1$ -gewichtete Bild eignet sich gut zur Darstellung anatomischer Feingewebsstrukturen im Vergleich zum $T2$ -gewichteten Bild, welches eine gute Abgrenzung von pathologischen Gewebsveränderungen erlaubt (Weishaupt et al., 2006).

1.4.2. BOLD-Effekt

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) wird zur Untersuchung und Darstellung lokaler neuronaler Aktivitäten genutzt. Dabei geht die Aktivität eines zerebralen Areals sowohl mit einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses einher, als auch mit einem verstärkten Glukose- und Sauerstoffverbrauch im entsprechenden Areal.

In Abhängigkeit der Perfusion und des Metabolismus dieser zerebralen Areale ändert sich die lokale Oxygenierung des Blutes, die wiederum entscheidend die Signalintensität in der fMRT beeinflusst. Diese Änderung des Oxygenierungsgrades des Blutes wird im Rahmen des BOLD-Effekts (Blood Oxygenation Level Dependent) beschrieben (Ogawa et al., 1990).

Aufgrund des relativen Anteils von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin besitzt das menschliche Blut eine Art ‚intrinsische Kontrastmitteleigenschaft‘, die somit einen Rückschluss auf die lokale neuronale Aktivität zulässt. In den ersten zwei Sekunden nach neuronaler Aktivität kommt es infolge der vermehrten Sauerstoffausschöpfung zu einem Anstieg der Desoxyhämoglobinkonzentration, die infolge chemischer Reaktionen 2-3 Sekunden später mit einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses und des Sauerstoffpartialdruckes über den Sauerstoffbedarf hinaus einhergehen. Zeitgleich kommt es zum Anstieg von Oxyhämoglobin. Im Rahmen einer Überkompensation steigt im aktivierten Areal die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin über die des desoxygenierten Hämoglobins an (hämodynamische Antwortfunktion). Aufgrund der höheren Suszeptibilität von sauerstoffarmen Desoxyhämoglobin (paramagnetisch) im Vergleich zum sauerstoffreichen Oxyhämoglobin (diamagnetisch) kommt es durch erstgenanntes zu lokalen Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes, die sich über eine verringerte T2*-Relaxation als abgeschwächtes MR-Signal zeigen. Somit können auf indirekte Art und Weise mittels des BOLD-Effektes lokale neuronale Aktivitäten erfasst und gemessen werden. Letzten Endes handelt sich beim BOLD-Effekt um ein träges Signal, welches aber mit der neuronalen Aktivität korreliert (Logothetis et al., 1999).

Die fMRT ist also ein bildgebendes Verfahren mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung bei allerdings limitierter zeitlicher Auflösung aufgrund der zeitlichen Verzögerung der hämodynamischen Antwortfunktion.

1.4.3. Das Arbeitsgedächtnis

Die funktionellen Aspekte des Arbeitsgedächtnisses

Im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis handelt es sich beim Arbeitsgedächtnis nicht um ein reines Speichersystem, sondern es ermöglicht durch die aktive Manipulation von Informationen zielgerichtetes Handeln (Miyake und Shah, 1999; D'Esposito, 2007). Baddeley und Hitch haben 1974 erstmalig ein Modell entwickelt, das die Funktionsweise des Arbeitsgedächtnisses erklären kann (Baddeley und Hitch, 1974, 1992). In diesem Modell gibt es eine ‚central executive‘, die sich den der Aufmerksamkeit relevanten Stimuli zuwendet, unwichtige Informationen ausblendet und kognitive Prozesse koordiniert. Weiterhin wird eine ‚phonological loop‘ vermutet, die Sprache und Geräusche speichert, indem der Inhalt wiederholt wird, um diesen im Speicher zu behalten. Das ‚visuo-spatial scatchpad‘ dient dazu visuell räumliche Informationen zu speichern. Im Jahre 2000 fügte Baddeley noch ein weiteres System hinzu, den sog. ‚episodic buffer‘, der semantische und musikalische Informationen abspeichert.

Die anatomischen Strukturen des Arbeitsgedächtnisses

Zum Arbeitsgedächtnis gehören der Mediotemporallappen (MTL), der posterior parietale Cortex (PPC), der sich aus dem Lobus parietalis superior und dem Lobus parietalis inferior zusammensetzt, der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) und der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC).

Während der parietale Cortex unter anderem primär für Aufmerksamkeitsprozesse verantwortlich ist, sind die präfrontalen und frontalen Hirnareale stärker in Prozesse von mittellanger (im Bereich von Minuten) Memorisierung involviert (Diwadkar et al., 2000; Newman et al., 2002).

Posterior Parietaler Cortex (PPC) und Dorsolateraler Präfrontaler Cortex (DLPFC):

Der posterior parietale Cortex (PPC) umfasst den inferioren und den superioren Parietallappen, sowie den Precuneus. Während der parietale Cortex unter anderem für Aufmerksamkeitsprozesse verantwortlich ist, sind die präfrontalen und frontalen Hirnareale stärker in Prozesse von mittellanger (im Bereich von Minuten) Memorisierung involviert (Diwadkar et al., 2000; Newman et al., 2002; Baudena et al., 1995; Halgren et al., 1995a und b). Der parietale Cortex, der sich aus dem Lobus parietalis inferior (LPI) und dem Lobus parietalis superior (LPS) zusammensetzt, ist vor allem für die Manipulation von Informationen zuständig (Owen et al., 1998, 1999). Die Forschungsgruppe um Cohen (1997) konnte zeigen, dass die Speicherung von Informationen im Kontext mit dem Arbeitsgedächtnis auf der Zusammenarbeit des Parietallappens und den präfrontalen Arealen basiert. Des Weiteren zeigten die bereits zitierte Studie und andere Studien, dass einerseits das Ausmaß einer Aktivierung des DLPFC positiv mit dem Anstieg der Aufgabenanforderung korreliert und andererseits das BOLD-Signal in einer positiven Korrelation mit der Arbeitsgedächtnisbelastung (load) im DLPFC steht (Cohen et al., 1997; Rypma und D'Esposito, 1999; Veltman et al., 2003).

Die prefrontalen Regionen, insbesondere der DLPFC, sind vor allem für die Verschlüsselung und den Abruf von Informationen im Rahmen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe von Bedeutung. Cabeza und Nyberg (2000) zeigten, dass es während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zu einer bilateralen Aktivierung des DLPFC kommt. In diesem Zusammenhang existiert eine Vielzahl von Studien, die eine positive Korrelation zwischen einer gedächtnisbezogenen Aktivität und dem DLPFC aufzeigen (Petrides et al., 1993; Cohen et al., 1994; McCarthy et al., 1994).

MTL / Hippokampus:

Axmacher und Fell (2010) zeigten, dass der Mediotemporallappen (MTL) für die Aufrechterhaltung von Inhalten im Arbeitsgedächtnis von Bedeutung ist, gerade wenn mehrere Inhalte gleichzeitig memorisiert werden müssen. Zu den Strukturen des MTL werden u. a. das Limbische System und der Hippokampus gezählt, die wiederum einen essentiellen Bestandteil für die Funktionsweise des deklarativen Gedächtnisses darstellen (Squire und Zola, 1996; Eichenbaum, 1999, 2004).

Des Weiteren werden dem MTL folgende Funktionen zugeordnet: das räumliche, episodische und assoziative Gedächtnis, konfigurales Lernen (perirhinal, entorhinal) und die Wiedererkennung (perirhinal: Bekanntheitsgrad) (Moscovitch et al., 2006; Eichenbaum et al., 2007; Ekstrom und Bookheimer, 2007). Die deklarativen Erinnerungen sind dabei an die funktionelle Integrität zweier Schaltkreise gebunden, die die Strukturen des Frontal- und Temporallappens miteinander verbinden.

Ein Bahnssystem beginnt im Hippokampus und erstreckt sich über Fornix, Corpora mamillaria, Tractus mamillothalamicus, Nucleus anterior des Thalamus zum vorderen cingulären Cortex beziehungsweise zu den septalen Kernen.

Das andere Bahnssystem zieht von der Amygdala über den unteren Thalamusstiel und die dorsomedialen Anteile des Thalamus zu den orbitofrontalen Anteilen der Hirnrinde (Brand et al., 2003). Die Voraussetzung für eine intakte Gedächtnisfunktion ist somit nicht nur von der Integrität des Hippokampus abhängig, sondern auch von intakten Faserverbindungen (Duus et al., 2003).

Bereits in den 50er Jahren konnte durch die Fallstudie über den Patienten Henry Gustav Molaison (H.M.) die herausragende Bedeutung des medialen Temporallappens, einschließlich der Hippokampusformation, für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten gezeigt werden. Nachdem 1953 dem Epilepsie-Patienten H.M. bilateral der inferiore mediale Temporallappen entfernt wurde, trat eine nahezu vollständige anterograde Amnesie auf. In diesem Zusammenhang waren der Erwerb von Fertigkeiten und Handlungsweisen noch möglich, die Erinnerung daran ging verloren. Andere kognitive, motorische und sensorische Fähigkeiten blieben erhalten, genauso wie implizite Gedächtnisfunktion und das Arbeitsgedächtnis (Scoville und Milner, 1957). Dieser Fall zeigt, dass der MTL eine entscheidende und nicht zu kompensierende Rolle bei der Überführung von deklarativen Inhalten in das Langzeitgedächtnis zu haben scheint, während der Abruf von Erinnerungen nach einer bestimmten Zeit hippokampusunabhängig erfolgen kann (Squire et al., 1990).

Der Hippokampus scheint primär nicht in die Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben involviert zu sein (Baddeley et al., 2010), er hat aber eine besondere Funktion für die Assoziation von Elementen im Rahmen von Arbeitsgedächtnisaufgaben (Piekema et al., 2009). In der zitierten Studie wurde eine Arbeitsgedächtnisaufgabe mit Stimuli verschiedener Qualität miteinander verknüpft (assoziiert). Den Probanden wurden Gesichter und zugehörige Häuser präsentiert, wodurch es neben den üblichen, reinen Arbeitsgedächtnisarealen auch zu einer Aktivierung des Hippokampus gekommen ist.

Insgesamt wird die Rolle des MTL in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis kritisch gesehen, da es auch Befunde aus Studien mit Patienten gibt, die Läsionen im Bereich des Hippokampus hatten, aber keine Defizite bei der Ausführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigten (Baddeley et al., 2010).

Das N-back-Paradigma und die funktionelle Bildgebung

Zur Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses eignet sich im Rahmen einer fMRT-Untersuchung das N-back-Experiment, wie es auch von der Forschungsgruppe um Braver (2001) in fMRT-Experimenten verwendet wurde. Das Paradigma wurde von Kirchner (1958) eingeführt und ist eine sogenannte ‚continuous performance task‘, das heißt, dass die kognitiven Prozesse während der Ausführung der Aufgabe kontinuierlich stattfinden. Die dauerhafte Beschäftigung und Wiederholung der Aufgabe ist bei fMRT-Untersuchungen hilfreich, weil der einzelne BOLD-Effekt im Verhältnis zum Grundrauschen relativ gering ist und daher Wiederholungen erforderlich sind. Zum Paradigma siehe hierzu auch Abbildung 2 in Kapitel 2.2.3..

Das grundlegende Prinzip des N-back-Experiments ist es, sich Buchstaben, die den Probanden dargeboten werden, kurzfristig zu merken und bei erneuter Darbietung sofort zu reagieren. Dies führt vor allem zu einer Aktivierung von prefrontalen Hirnregionen, insbesondere frontopolar und dorsolateral (Braver et al., 2001).

1.5. Ziel und Fragestellung

Typ 2 Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen, sowie der Alzheimer Demenz. Eine Vielzahl von Studien zeigt, dass Insulin neben seiner peripheren auch eine zentralnervöse Wirkung besitzt, über die es regulierend in den Prozess der Gedächtnisbildung eingreifen kann (Benedict et al., 2004; Kern et al., 2006). Unklar ist bisher wie Insulin kognitive Fähigkeiten beeinflussen kann. Bisher wurden noch keine Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses mit funktioneller Bildgebung bei gleichzeitiger Gabe von Insulin durchgeführt. In Bezug auf diese Erkenntnisse ergaben sich für unsere Studie die folgenden Hypothesen:

1. Die 2-back-Aufgabe führt im Vergleich zur 1-back-Aufgabe zu einer Steigerung der Aktivierung in Hirnarealen, die dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden.
2. Bei Typ 2 Diabetikern, die keine kognitiven Einschränkungen haben, führt die intravenöse Applikation von Humaninsulin (Actrapid) zu einer stärkeren neuronalen Aktivität als unter der Placebo-Bedingung.
3. Insulin führt zu einer spezifischen Mehraktivierung von Hirnarealen des Arbeitsgedächtnisses bei Typ 2 Diabetikern.
4. Die kognitive Leistung bei der Durchführung des N-back tasks wird durch die Gabe von Actrapid und Glukose gesteigert.

II. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

An dieser Studie nahmen 16 Männer mit der Diagnose Typ 2 Diabetes mellitus, im Alter von 38 bis 57 Jahren (Tabelle 2), teil. Die Versuchsteilnehmer wurden über Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und in diabetologischen Schwerpunktpraxen, sowie über Anzeigen in der Tageszeitung ‚Lübecker-Nachrichten‘ und im Internet auf diese Studie aufmerksam gemacht. Im Rahmen von ausführlichen telefonischen Vorgesprächen wurden zunächst alle rechtshändigen Probanden, der entsprechenden Altersgruppe und mit einem Body-Maß-Index (BMI) von $\leq 33 \text{ kg/m}^2$ (Tabelle 2) eingeschlossen und zu einer Voruntersuchung geladen. Initial wurden 17 weitere männliche Diabetespatienten, die nicht die Einschlusskriterien erfüllten, von dieser Studie ausgeschlossen.

Im Zuge der Voruntersuchung wurde das Probandenkollektiv selektiert. Es wurden dabei folgende Ausschlusskriterien (Rauchen, Metall im/am Körper fixiert [z.B. Herzschrittmacher oder Implantate], regelmäßig sedierende Medikamente [z.B. Benzodiazepine], in der Medikamentenanamnese: β -Blocker oder Insulin, bekannte psychiatrische Erkrankung) erfasst.

In der Gruppe der Typ 2 Diabetiker wurden Medikamente zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie (Ausnahme: β -Blocker), sowie die orale Einnahme, der zur Therapie des Diabetes Typ 2 notwendigen Medikation (siehe Tabelle 3) toleriert. In Bezug auf das Alter, den BMI, Bildungsstatus und die neuropsychologische Voruntersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die folgenden Parameter sind den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Alle Probanden wurden vor Versuchsbeginn sowohl mündlich, als auch schriftlich über den Versuchsablauf, mögliche Gefahren und die Zielsetzung aufgeklärt. Sie gaben schriftlich ihre Einwilligung zur Durchführung der Versuche. Die Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 70,-€ pro fMRT-Messung. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki am 26.06.2008 unter dem Aktenkennzeichen 08-073 von der örtlichen Ethikkommission geprüft und genehmigt.

Medikamente	Typ II Diabetiker
Sulfonylharnstoff	2
Metformin	10
Sitagliptin	1
ACE-Hemmer	2
Hydrochlorthiazid	1
Xanthinoxidase- Hemmer	1
Statin	3
ASS	2

Tabelle 3: Anzahl von Typ 2 Diabetikern, die während der Versuchsdurchführung entsprechende Medikamente einnahmen

	Typ 2 Diabetiker (n=16)	p-Werte
Lebensalter (Jahre)	51,75 (\pm 1,53)	0,101
BMI (kg/m ²)	28,06 (\pm 0,79)	0,118
Ausbildung (Jahre)	14,75 (\pm 0,76)	0,830

Tabelle 4: Alter, BMI und Ausbildungsniveau der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichung in Klammern

	Typ 2 Diabetiker (n=16)	p-Werte
Zahlentest vorwärts (Anzahl der korrekt genannten Zahlen)	9,44 (± 0,64)	0,974
Zahlentest rückwärts (Anzahl der korrekt genannten Zahlen)	6,63 (± 0,60)	0,666
Boston Naming Test (Anzahl der richtigen Wörter)	14,88 (± 0,09)	0,960
Mini Mental Status Test (Punkte)	29,25 (± 0,21)	0,969
Wortliste Gedächtnis (Anzahl der richtig erinnerten Wörter)	23,50 (± 0,78)	0,397
Wortliste Wiedererkennen (Anzahl der richtig erinnerten Wörter)	8,25 (± 0,323)	0,510
Trail Making Test A (Zeit in Sekunden)	33,69 (± 1,82)	0,138
Trail Making Test B (Zeit in Sekunden)	76,81 (± 5,77)	0,949
Konstruktive Praxis (Punkte)	10,69 (± 0,20)	0,121

Tabelle 5: Die Neuropsychologischen Tests der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung in Klammern

2.2. Studiendesign

2.2.1. Studienaufbau

Im Rahmen dieser Studie, welche als einfach blind angelegt wurde, waren für jeden Patienten zwei Versuchsbedingungen ‚Placebobedingung‘ und ‚Actrapid-Infusion‘ vorgesehen. Die Durchführung der Versuchsbedingungen erfolgte randomisiert und balanciert. Zwischen den einzelnen Versuchen lagen mindestens 14 Tage. Durch eine Voruntersuchung war es den Studienteilnehmern möglich die Gedächtnisaufgaben, mit denen sie an den Versuchstagen wieder konfrontiert werden sollten, zu üben. In einem Zeitraum von 6 Wochen vor Versuchsdurchführung bis zum Ende der Versuchsreihen wurden die Probanden gebeten, weder Blut zu spenden noch an anderen Studien teilzunehmen. Des Weiteren wurden die Probanden angewiesen, am Vorabend des Versuchstages keine schweren Mahlzeiten und 24h vorher keinen Alkohol zu sich zu nehmen. An den Versuchstagen selbst wurden die Studienteilnehmer darum gebeten, sich morgens (keine Nahrungsaufnahme und keine Medikamenteneinnahme) in den Räumlichkeiten der Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck einzufinden.

Nach der Ankunft am Untersuchungstag wurden die Probanden gewogen und nahmen anschließend in horizontaler Lage auf der MRT-Liege des 3-Tesla MR-Tomographens (Philips Achieva, Best, Niederlande) Platz. Danach wurden den Probanden zwei Braunülen (BD Venflon™ Pro 20GA und 18GA) in eine Vene der Ellenbeuge des rechten und des linken Armes gelegt. Durch diese Zugänge war es einerseits möglich Blut abzunehmen und andererseits Glukose- (500ml Glukoselösung 20%, Delta Select GmbH, Dreieich), Ringer- (500ml Ringerlösung, Berlin-Chemie AG, Menarini, Berlin) und Insulininfusionen zu verabreichen. Anschließend wurde nach der von DeFronzo und seinen Kollegen (1979) ausführlich beschriebenen hyperinsulinämisch-euglykämischen Glukose-Clamp-Technik die Blutglukosekonzentration bis zum MRT-Beginn auf einen stabilen Wert eingestellt. Die Blutglukosekonzentrationen wurden während des gesamten Clamp-Versuches in Abständen von 5 Minuten kontrolliert und gegebenenfalls mittels Glukoseinfusion korrigiert. Des Weiteren wurden Blutentnahmen zur Bestimmung der Insulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentration, des Blutbildes und der Elektrolyte aus Plasma bzw. Serum vorgenommen. Dabei wurden Insulin und C-Peptid aus Serum-Proben bestimmt, während Glukose, Elektrolyte und das Blutbild aus Plasma-Proben ermittelt wurden. Im MRT wurden die Probanden unter fortlaufendem Clamp-Experiment unter konkreter Anleitung dazu aufgefordert, die bereits in der Voruntersuchung geübten Gedächtnisaufgaben auszuführen.

Nach Abschluss der Untersuchung und Beendigung der Insulininfusion wurde die Glukoseinfusionsrate systematisch reduziert. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wurde weiterhin regelmäßig die Plasmaglukosekonzentration bestimmt, um eine eventuelle Hypoglykämie infolge der Nachwirkung des Insulins zu vermeiden. Die Probanden wussten nicht welche Versuchsbedingung am jeweiligen Versuchstag durchgeführt wurde.

2.2.2. Neuropsychologische Tests

2.2.2.1. Mini International Neuropsychiatric Interview German Version 4.4 (M.I.N.I.)

Psychische Störungen, insbesondere Depressionen gehen gehäuft mit kognitiven Defiziten einher. Um diese konfundierende Variable auszuschließen, wurde der M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein strukturiertes Interview, bei dem die Probanden die entsprechenden Fragen entweder bejahen oder verneinen können. Die deutsche Version wurde von der Arbeitsgruppe um Lecrubier (1998) übersetzt und evaluiert. Es wird zur Diagnostik psychischer Störungen, sowohl im klinischen Bereich als auch in der Forschung eingesetzt und erfasst hauptsächlich psychiatrischen Achse-I-Störungen im DSM-IV und ICD-10.

2.2.2.2. Zahlentest

Die neuropsychologischen Tests wurden eingesetzt, um kognitive Defizite bei Typ 2 Diabetikern auszuschließen. Zur Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses diente das ‚Zahlennachsprechen‘ als Bestandteil des Hamburg Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R; Wechsler, deutsche Version Tewes, 1994). Dieser Test gliedert sich wiederum in zwei Untertests, dabei besteht der Untertest ‚vorwärts Zahlennachsprechen‘ aus 8 Ziffernreihen und der Untertest ‚rückwärts Zahlennachsprechen‘ aus 7 Ziffernreihen, wobei bei jeder zweiten Ziffernreihe die Zifferanzahl um jeweils eine ansteigt. Die Probanden müssen die vorgegebenen Zahlenfolgen einmal vorwärts und einmal rückwärts nachsprechen und erhalten dann für jede korrekt wiederholte Zahlenreihe einen Punkt, sodass für die Untertest maximal 16 bzw. 14 Punkte erreicht werden können.

2.2.2.3. Wortschatz-Test

Als einen weiteren Bestandteil des HAWIE-R verwendeten wir den Wortschatztest. Dieser Untertest wird als gutes Maß für die allgemeine Intelligenz angesehen und fordert vor allem die kristalline Intelligenz (Kaufmann und Lichtenberger, 1999). Er besteht aus 33 Begriffen, die nach aufsteigendem Schwierigkeitsgrad angeordnet, korrekt definiert werden sollen und deren Semantik umschrieben werden soll.

Dem Probanden wird dabei jedes Wort sowohl akustisch, als auch visuell dargeboten. Die Bewertung der Antworten erfolgt nach den allgemeinen Bewertungsrichtlinien, dabei wird jede Aufgabe mit 2, 1 oder 0 Punkten bewertet, sodass der Proband maximal 66 Punkte erreichen kann. Die erreichte Punktzahl wird anschließend in Abhängigkeit vom Alter in entsprechende Wertpunktäquivalente überführt. Mit Hilfe dieses Tests ist es möglich sowohl die Aufnahmefähigkeit für verbale Reize über das Gehör, als auch die verbale Ausdrucksstärke zu analysieren.

2.2.2.4. CERAD-Plus-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease)

Die CERAD-Plus-Testbatterie, die sich aus der seit 1986 bestehenden CERAD-Testbatterie entwickelt hat, ist ein etabliertes neuropsychologisches Testverfahren zur Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf eine Demenzerkrankung. Verteilt auf elf Untertests können auf diese Weise verschiedene Funktionen des Gedächtnisses geprüft werden. Die Auswertung der Testleistungen erfolgt in Rohwerten, die von den Variablen Alter, Geschlecht und Ausbildung beeinflusst werden. Um die Testleistungen unabhängig von den genannten demographischen Variablen analysieren zu können, werden die entsprechenden Rohwerte in z-Werte überführt. Verwendet wurde die revidierte deutschsprachige Version von Monsch, 2005:

1) Verbale Flüssigkeit

Der Proband wird aufgefordert innerhalb von einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Gewertet werden alle richtigen Nennungen. Mit dieser Aufgabe werden sowohl semantische, als auch exekutive Leistungen beansprucht.

2) Boston Naming Test

15 Objekte, die in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind, sollen vom Versuchsteilnehmer benannt werden. Auf diese Weise ist es möglich die Wortfindung und visuelle Wahrnehmung zu testen.

3) Mini Mental Status Test (MMST)

Dieser Test ist ein im deutschsprachigen Raum sehr gebräuchliches Screening- Verfahren, das auch im Rahmen der quantitativen Erfassung kognitiver Leistungsminderung bzw. -störung bei Personen mit demenziellen oder anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen zur Anwendung kommt.

Die deutschsprachige Fassung des MMSTs orientiert sich dabei stark am Original von Folstein und Kollegen (1975). Anhand von 9 Aufgabenkomplexen können schnell und einfach folgende kognitive Funktionen, die mit der entsprechenden Punktzahl bewertet werden, überprüft werden: (1) Orientierung zu Person und Zeit (maximal 10 Punkte); (2) Merkfähigkeit (maximal 3 Punkte); (3) Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit (maximal 5 Punkte); (4) Erinnerungsfähigkeit (maximal 3 Punkte); (5) Sprache, Befolgen einer Anweisung und Abzeichnen einer Figur (maximal 9 Punkte). Somit ergibt sich für eine kognitiv unauffällige Person eine maximale Gesamtpunktzahl von 30 Punkten. Eine Verringerung der Punktzahl steht in enger Verbindung mit einer Minderung bzw. Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, d.h. bei weniger als 26 Punkten besteht der Verdacht auf ein kognitives Defizit, welches Anlass zur Abklärung gibt. Während weniger als 20 Punkte auf das Vorliegen einer Demenz Hinweis gebend sind.

4) Wortliste Gedächtnis

Mit diesem Test kann die unmittelbare Merkfähigkeit und das Lernvermögen von nicht assoziiertem verbalem Material untersucht werden. Hierfür wird der Proband aufgefordert, die zehn, ihm visuell dargebotenen, alltäglichen Begriffe laut vorzulesen und anschließend unabhängig von der Reihenfolge wiederzugeben. In zwei weiteren Durchgängen werden die Begriffe noch einmal in einer anderen Reihenfolge dargeboten und sollen anschließend wieder frei reproduziert werden.

5) Konstruktive Praxis

Dem Probanden werden 4 einfache geometrische Figuren, die sich in ihrer Komplexität unterscheiden, dargeboten, um die visuokonstruktiven Fähigkeiten zu testen. Die Instruktion besteht im Merken und Zeichnen der Figuren. Durch die unterschiedliche Komplexität kann man eine Abgrenzung zwischen milden und schweren Beeinträchtigungen vornehmen.

6) Wortliste Abrufen

Dieser Test nimmt Bezug auf den Untertest ‚Wortliste Gedächtnis‘ mit dem Ziel die verzögerte verbale Merkfähigkeit und freie Reproduktion zu testen. Hierfür wird der Proband aufgefordert die zuvor erlernten Begriffe frei zu erinnern und wiederzugeben.

7) Wortliste Wiedererkennen

Ein sich ebenfalls auf den Untertest ‚Wortliste Gedächtnis‘ beziehender Test, bei dem neben den zehn bereits gelernten Begriffen, zehn neue Begriffe dargeboten werden. Die Instruktion besteht in einem Wiedererkennen der vertrauten Begriffe.

8) Konstruktive Praxis Abrufen

Aufbauend auf dem Untertest ‚Konstruktive Praxis‘ wird der Proband aufgefordert die 4 geometrischen Figuren zu erinnern und zu zeichnen.

9) Trail Making Test A+B

Dieser Test dient der Erfassung von Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und visuomotorischer Geschwindigkeit und setzt beim Probanden das unmittelbare Erkennen der symbolischen Bedeutung von Zahlen und/oder Buchstaben voraus. Im Teil A wird der Proband dazu aufgefordert die Zahlen 1 bis 25 so rasch wie möglich der Reihenfolge nach zu verbinden. Im Teil B müssen alternierend Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben dem Alphabet folgend, verbunden werden. Demzufolge setzt man im Teil B ein gewisses Maß an kognitiver Umstellungsfähigkeit voraus.

10) S-Wörter

Der Proband wird angewiesen innerhalb von einer Minute so viele Wörter wie möglich zu nennen, die den Anfangsbuchstaben ‚S‘ besitzen. Dabei wird die verbale Fluenz eher strategieorientiert geprüft und ist weniger vom semantischen Gedächtnis abhängig (Barth et al., 2005).

2.2.3. N-back-Paradigma

Zur Darstellung der Aktivität unterschiedlicher Hirnareale in der fMRT wurden die Probanden angewiesen, die folgenden Gedächtnisaufgaben (N-back-Experiment), die sie bereits im Rahmen der Voruntersuchung üben konnten, durchzuführen. In diesem N-back-Experiment hatten die Probanden die Aufgabe sich kurzfristig die Buchstaben, die ihnen dargeboten wurden, zu merken und sofort eine Taste zu drücken, wenn in dieser Reihe von Buchstaben ein Buchstabe auftaucht, der identisch zu einem, der N Präsentationen zurückliegt, ist. Der Schwierigkeitsgrad kann anhand von N beliebig variiert werden, dabei steigt der Schwierigkeitsgrad mit größer werdendem N an.

2-Back-Bedingung

Der Proband bekommt alle 3 Sekunden einen neuen Buchstaben dargeboten, d.h. er muss sich die vorausgegangenen Buchstaben (Stimuli) zunächst merken. Die ihm dargebotene Buchstabenfolge konnte, z.B. wie folgt aussehen: A-C-D-H-G-H. Da N in diesem Versuch einen Wert von zwei annimmt, müsste der Proband bei dem zweiten ‚H‘, das ihm hier präsentiert wird, die Taste drücken, da das ‚H‘ ihm bereits zwei Präsentationen zuvor dargeboten wurde.

Um diese Leistung zu erbringen, muss der Proband sich fortlaufend merken, welche Stimuli gezeigt werden und kann solche vergessen, die mehr als zwei Präsentationen zurückliegen.

1-Back-Bedingung

Bei diesem Versuch ist $N=1$. Das Prinzip ist ähnlich wie bei der ‚2-Back-Bedingung‘, allerdings muss der Proband hier die Taste bei zwei direkt aufeinanderfolgenden, identischen Buchstaben drücken. Wenn die Buchstabenfolge z. B. wie folgt aussieht: H-K-L-G-P-P, muss der Proband bei dem zweiten ihm präsentierten ‚P‘ den Stopp-Button drücken, d.h. er muss sich immer nur unmittelbar zuvor dargebotenen Stimulus merken.

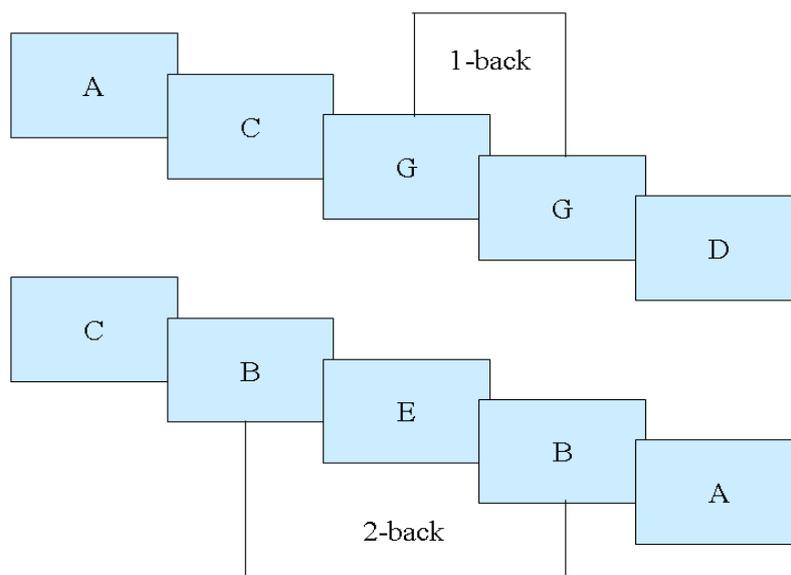


Abbildung 2: Grafische Darstellung des N-back-Experimentes

2.3. Versuchsanordnung und -ablauf

Im Anschluss an die Voruntersuchung mit Anamneseerhebung und neuropsychologischer Testung waren die Probanden an den Versuchstagen angehalten, sich morgens (keine Nahrungsaufnahme und keine Medikamenteneinnahme) in den Räumlichkeiten der Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck einzufinden. Zur Bestimmung der Insulinsensitivität wurde die von der Forschungsgruppe um DeFronzo (1979) ausführlich beschriebene hyperinsulinämisch-euglykämische Clamp-Technik verwendet.

2.3.1. hyperinsulinämischer-euglykämischer Clamp

Bei dieser Technik wird unter Gabe von hohen Dosen Insulin ein gleichbleibend physiologischer normoglykämischer Blutzuckerspiegel angestrebt.

Für die Durchführung dieses Clamp-Versuches wurden den Probanden je ein Venenverweilkatheter (BD Venflon™ Pro 20GA und 18GA) in eine rechte und linke Vene der Ellenbeuge gelegt.

Einer der beiden Zugänge wurde für die Blutentnahmen und für die Glukosebestimmung im Plasma genutzt. Um einen physiologischen Blutzuckerspiegel aufrechtzuerhalten, wurde am kontralateralen Arm Humaninsulin (Actrapid, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark) nach festgelegten Infusionsraten intravenös verabreicht und mittels Glukoselösung (500ml Glukoselösung 20%, Delta Select GmbH, Dreieich) nach variablen Infusionsraten intravenös gegenreguliert. Die Infusion wurde mittels Perfusor (Perfusor® compact, B/Braun, Melsungen AG, Deutschland) über eine Perfusorspritze (BD Plastipak™ Perfusion Syringe 50ml, Ireland) und den dazugehörigen Druckschläuchen (CombiDyn Druckschlauch, 1x2mm, 200cm, B/Braun, Melsungen AG, Deutschland) verabreicht. Die Gesamtinfusatsmenge betrug 50 ml mit einer Konzentration von 13,5mE Insulin/kg*ml und wurde aus Actrapid (Actrapid, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark) und 0,9% -iger NaCl-Lösung (isotone Natriumchlorid-Lösung 0,9% BC, Berlin-Chemie, Menarini) bereitet. Daraus ergab sich die zur Berechnung der individuell benötigten Insulinmenge notwendige Formel:

$$\text{Actrapid 100 I.E. (13,5*50* kg Körpergewicht Proband*40) / 100000}$$

Die infundierte Insulinmenge wurde im Rahmen einer initialen Bolusgabe während der ersten acht Minuten in regelmäßigen Abständen von einer Minute verringert. Danach wurde Humaninsulin Actrapid mit einer kontinuierlichen Rate von 1 mU*min⁻¹*kg infundiert. Dementsprechend konnten konstante Seruminsulinkonzentrationen erreicht werden. Die Infusionsraten für Insulin Actrapid kann der Tabelle 6 entnommen werden.

Zeit (in min)	Actrapidinfusion (in ml/h)
0	20,0
1	18,9
2	17,8
3	15,6
4	13,3
5	11,1
6	10,0
7	7,8
8 bis Ende des Clamps	4,4

Tabelle 6: Infusionsschema Insulin

Die Plasmaglukose wurde durch exogene Glukoseinfusion (500ml Glukoselösung 20%, Delta Select GmbH, Dreieich) im euglykämischen Bereich konstant gehalten. Die Titrierung erfolgte mit Hilfe eines Infusomaten (Infusomat® fmS, B/Braun, Melsungen AG, Deutschland). Durch diesen konnte über das dazugehörige Infusionssystem (Infusomat®-Leitung, B/Braun, Melsungen AG) und zwei Druckschläuche (CombiDyn Druckschlauch, B/Braun, Melsungen AG, Deutschland) die Glukoselösung verabreicht werden. Die Glukoseinfusionsrate wurde variabel in Abhängigkeit der im 5-minütigen Abstand gemessenen Blutglukosewerte verändert. Entsprechend der Tendenz der vorherigen Plasmaglukosemessungen konnte der Blutzuckerspiegel auf einen stabilen Zielwert von 5 mmol/l eingestellt werden. Sowohl die Insulin-als auch die Glukoseinfusionen wurden über jeweils einen Dreiwegehahn (Discofix B/Braun, Melsungen AG, Deutschland) der kaliumhaltigen Ringerlösung (500ml Ringerlösung, Berlin- Chemie AG, Menarini, Berlin) mit dazugehörigem Infusionssystem (Alaris®Products, Infusionsset 15 µm Filter, CardinalHealth 1180 Rolle, Schweiz) und zwei Druckschläuchen (CombiDyn Druckschlauch, B/Braun, Melsungen AG, Deutschland) zugeführt. Das Kalium wurde zur Prävention einer insulininduzierten Hypokaliämie hinzugefügt. Die Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration wurden am kontralateralen Arm vorgenommen. Hierfür wurde folgendes HemoCue- Gerät (HemoCue Glucose 201 DM System und HemoCue Glucose 201+, Grossostheim, Deutschland) verwendet. Außerdem stand für die Abnahme eine Hahnbank (Hahnbank- Set, 3-fach mit Adapter, Smiths Medical GmbH, Kirchseeon, Deutschland) mit entsprechendem Druckschlauch (CombiDyn Druckschlauch, B/Braun, Melsungen AG, Deutschland) zur Verfügung. Zur Spülung des Systems wurden 500ml Ringerlösung (500ml Ringerlösung, Berlin-Chemie AG, Menarini, Berlin) mit dem dazugehörigen Infusionssystem an die Hahnbank angeschlossen.

2.3.2. Blutentnahmen

Außer den Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaglukosekonzentration erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Insulin-, C-Peptid- und Glukosekonzentration, des Blutbildes und der Elektrolyte aus Plasma bzw. Serum sowohl zu Beginn einer 30-minütigen Baseline-Phase, als auch am Ende des MRT-Versuchsabschnitts. Mit Beginn und während des gesamten Clamp-Experiments erfolgten die Blutentnahmen zur Bestimmung des Blutbildes, der Glukose-, Insulin- und C-Peptidkonzentrationen, bis zum MRT-Beginn alle 20 Minuten und anschließend alle 10 Minuten. Für alle Blutentnahmen wurden Monovetten (S-Monovette®, Blutentnahmesystem, Sarstedt AG & Co., Deutschland) der Größe 2,7ml und 3,0ml verwendet.

Nach Abnahme wurden das EDTA-Blut (2,7ml K3E S-Monovette®, rot, Inhalt: 1,6 mg EDTA/ ml Blut) und die Natriumfluorid-Monovetten zur Glukosebestimmung (2,6ml FE S-Monovette®, gelb, Inhalt: 1,2mg EDTA/ ml Blut und 1,9mg Fluorid/ ml Blut) kühl gelagert. Das EDTA-Blut wurde spätestens 20 Minuten nach Abnahme bei 4°C und 1000xg für 15 Minuten zentrifugiert (Sigma 4K10, laboratory centrifuges, Deutschland) und anschließend in 1,5 ml große Eppendorfgefäße (1,5 ml Reagiergefäß, Micro-Tube, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) pipettiert.

Die Hälfte der braunen Serum-Gel-Monovetten (2,6ml Z Gel S-Monovette®, braun, Inhalt: Granulat, Gerinnungsaktivator) wurde nach Abnahme bei 20°C und 2500xg für 10 Minuten zentrifugiert und ebenfalls in 1,5 ml große Eppendorfgefäße pipettiert. Anschließend wurden diese gewonnenen Proben als Plasma- bzw. Serumreserve bei -80°C eingefroren und aufbewahrt. Die Heparin-Monovetten (2,6ml LH S-Monovette®, orange, Inhalt: 20 I.E. Heparin/ ml Blut) zur Elektrolytbestimmung, die Natriumfluorid-Monovetten und die Hälfte der Serum-Gel-Monovetten zur Insulin- und C-Peptidbestimmung, sowie die EDTA-Blut-Monovetten, der ersten und letzten Blutentnahme wurden durch die Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck weiter verarbeitet und analysiert.

2.3.3. Laboranalytik

Die Plasmaglukosekonzentration wurde mit Hilfe der Glukose-Dehydrogenase-Methode bestimmt (HemoCue Glucose 201 DM System und HemoCue Glucose 201+, Ängelholm, Schweden). Die intra- und inter-Assay-Variationskoeffizienten (VK) betragen: Glukose < 3,5% und < 2,7%

Die Serum Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen wurden durch einen Enzym-Immuno-Assay (Immulite, DPC, Los Angeles, USA) gemessen. Die intra- und inter-Assay-Variationskoeffizienten betragen: C-Peptid < 7,6% und < 10,5%; Insulin < 5,2% und < 6,1%.

2.3.4. fMRT-Untersuchung

Bei der ersten fMRT-Untersuchung wurden anatomische T1- und T2- gewichtete Aufnahmen angefertigt, um anatomische Abweichungen bzw. pathologische Befunde auszuschließen. Die Schichten wurden dabei parallel zur AC-PC-Linie (Verbindungsline zwischen Commissura anterior und Commissura posterior) ausgerichtet. Des Weiteren wurden T2*-gewichtete MRT-Sequenzen angefertigt. Alle Aufnahmen wurden mit einem 3 Tesla Magnetresonanz-Tomograph (TRIO, Siemens AG, Germany) durchgeführt. Es wurde eine Standard- Kopfspule verwendet. Die fMRT-Datenerhebung erfolgte mittels einer echo-planar-imaging Sequenz (EPI). Verteilt auf zwei Durchgänge zu jeweils 8 Minuten wurden insgesamt 192 Aufnahmen gemacht mit den folgenden Parametern: 35 Schichten; Schichtdicke = 3mm; kein Schichtabstand; Repetitionszeit 2,5 s; Echozeit 30 ms; Matrix = 64 x 64 Pixel; Flipwinkel = 90°; FOV = 240 x 240 mm.

Ein Durchgang umfasste 6 Aktivierungsblöcke mit den entsprechenden Bedingungen, d.h. 3 Blöcke mit der 1-back-Bedingung und 3 Blöcke mit der 2-back-Bedingung. Die Durchgänge wurden durch eine 20 Sekunden andauernde Pause voneinander getrennt. Die Durchführung erfolgte in individuell randomisierter Reihenfolge. Im Rahmen der Durchführung eines Blockes konnten innerhalb von 60 Sekunden 24 Aufnahmen angefertigt werden, während zwischen den Blöcken, die durch ein ‚P‘ (= Pause) gekennzeichnet wurden, innerhalb von 17 Sekunden 8 Aufnahmen gemessen wurden. Anschließend wurde dem Probanden für 3 Sekunden die entsprechende Instruktion ‚1‘ bzw. ‚2‘ zur Durchführung der Bedingungen (1-back bzw. 2-back) gezeigt.

2.4. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Plasmaglukosekonzentrationen und Gedächtnisaufgaben wurde SPSS 17.0 (Superior Performing Software System) verwendet. Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

Die statistische Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit dem Programm SPM 8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Das für die Datenanalyse verwendete experimentelle Design ist ein sogenanntes Block-Design (Box-Car-Design). Im Zuge der Datenvorverarbeitung wurden alle Aufnahmen zunächst einer Bewegungskorrektur (realignment) unterzogen. Durch diese werden bewegungsbedingte Bildartefakte minimiert, indem alle Einzelbilder auf das erste Bild der Zeitserie reorientiert wurden. Danach wurden im Rahmen der Normalisierung die EPI-Aufnahmen auf eine Standard-Vorlage, die wiederum auf einer gemittelten Aufnahme basierte, angepasst. Zuletzt erfolgte die räumliche Glättung der Daten mittels eines Gauss'schen Filters, um die interindividuelle Datenvergleichbarkeit zu erhöhen. Die Daten wurden nach dem allgemeinen linearen Modell angeglichen („gefittet“) und damit die statistischen, parametrischen Karten errechnet. Dabei wurde jedes einzelne Voxel mittels eines standardisierten, statistischen t- Tests analysiert, um letzten Endes zwischen experimentell relevanten Signal, Störsignal und Fehler korrekt differenzieren zu können. Für die sechs aus der Bewegungskorrektur hervorgegangenen Bewegungsparameter wurden Kontraste gebildet, die alle Versuchsbedingungen beinhalten (Actrapid und Placebo jeweils während der 1-back-Bedingung bzw. 2-back-Bedingung).

Die individuellen Daten vom ersten Level (first-level) wurden anschließend einer second-level-Analyse zugeführt. Diese basierte auf Varianzanalysen für wiederholte Messungen (2x2 ANOVA) mit den Faktoren ‚condition‘ (1-back- bzw. 2-back-Bedingung) und ‚insulin‘ (Actrapid, Placebo). Der Schwellenwert für die statistische Signifikanz wurde bei den Bildgebungsdaten mit $p=0,005$ festgelegt. Die Daten konnten unter Verwendung des Koordinatensystems des Montreal Neurological Institutes (MNI) graphisch dargestellt werden.

Die Analyse der Verhaltensdaten und Plasmaglukosekonzentration erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA). Erstgenanntes umfasst als abhängige Zielvariablen die Latenzzeit und Fehlerrate während der Gedächtnisaufgabe und die Faktoren ‚insulin‘ und ‚condition‘ als unabhängige Einflussvariablen. p -Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Für paarweise Vergleiche, sofern nach der ANOVA angemessen, wurden (gepaarte) t-Tests eingesetzt. Für die statistische Analyse der Plasmaglukosekonzentration waren die Hauptauswirkungen und Interaktionen mit anderen Faktoren von Bedeutung. Folgende Einflussvariablen wurden dabei beachtet: ‚insulin‘ (Actrapid, Placebo) und ‚time‘ (Zeitpunkte während der fMRT-Messung).

Die Lokalisation der Regionen wurde mit Hilfe des Tools WFU-Pick Atlas Version 2.5 evaluiert, indem die MNI-Koordination eingegeben wurden (Maldjian et al., 2003).

III. Ergebnisse

3.1. Neuropsychologische Tests

Im Rahmen der neuropsychologischen Voruntersuchung konnten mit Hilfe der CERAD-Plus-Testbatterie einzelne Funktionen des Gedächtnisses überprüft werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Gedächtnisleistung in den Untertests zwischen Typ 2 Diabetikern und Normalprobanden, wie in Tabelle 7 dargestellt. Zur Beschreibung der Bestandteile der CERAD-Plus-Testbatterie siehe Kapitel 2.2.2.4..

	Typ 2 Diabetiker (n=16)	p-Werte
Zahlentest vorwärts (Anzahl der korrekt genannten Zahlen)	9,44 (± 0,64)	0,974
Zahlentest rückwärts (Anzahl der korrekt genannten Zahlen)	6,63 (± 0,60)	0,666
Boston Naming Test (Anzahl der richtigen Wörter)	14,88 (± 0,09)	0,960
Mini Mental Status Test (Punkte)	29,25 (± 0,21)	0,969
Wortliste Gedächtnis (Anzahl der richtig erinnerten Wörter)	23,50 (± 0,78)	0,397
Wortliste Wiedererkennen (Anzahl der richtig erinnerten Wörter)	8,25 (± 0,323)	0,510
Trail Making Test A (Zeit in Sekunden)	33,69 (± 1,82)	0,138
Trail Making Test B (Zeit in Sekunden)	76,81 (± 5,77)	0,949
Konstruktive Praxis (Punkte)	10,69 (± 0,20)	0,121

Tabelle 7: Die Neuropsychologischen Tests der Patienten. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung in Klammern

3.2. Neuropsychologische Daten während der N-back-Aufgabe

Die in Bezug auf den Schwierigkeitsgrad komplexere 2-back-Bedingung führte im Vergleich zur 1-back-Bedingung zu einem signifikanten Anstieg der Reaktionszeiten ($p=0,001$; $t=3,13$). Zwischen den Bedingungen Placebo und Actrapid waren bei den Verhaltensdaten keine signifikanten Effekte auf die Reaktionszeiten und die Fehlerrate festzustellen. Die Interaktion zwischen den Faktoren ‚condition‘ und ‚insulin‘ zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.3. Plasmaglukose- und Insulinkonzentrationen

Die Plasmaglukosekonzentrationen betragen während der Placebobedingung $6,97 \pm 0,38$ mmol/l. Im Vergleich dazu konnten während der Actrapidbedingung mit $5,57 \pm 0,22$ mmol/l deutlich niedrigere Werte verzeichnet werden ($p < 0,001$). Diese Tatsache spiegelt die bei Typ 2 Diabetikern pathologisch erhöhten Plasmaglukosekonzentrationen wieder.

Die Insulinkonzentrationen zeigten innerhalb des Probandenkollektivs signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen ($p < 0,001$). Während der Placebobedingung wurden mit $9,83 \pm 1,43$ mIU/l die niedrigsten Konzentrationen gemessen. Während im Rahmen der Actrapidbedingung mit $34,79 \pm 10,65$ mIU/l höhere Konzentrationen zu verzeichnen waren. Die Unterschiede in den Werten spiegeln die intravenöse Applikation von Humaninsulin wieder.

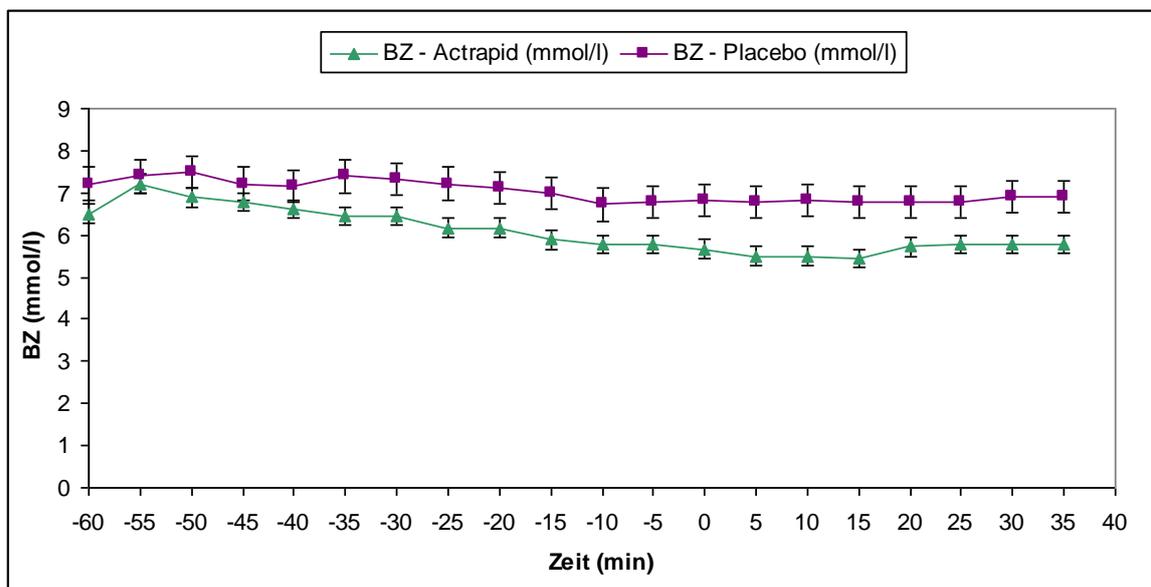


Abbildung 3: Mittelwerte mit Standardabweichung der Plasmaglukosekonzentrationen (BZ) von Typ 2 Diabetikern während des Clamp-Experimentes für die Placebo- und Actrapidbedingung.

3.4. Bilddaten während der Actrapid- und Placebobedingung

Zunächst wird in diesem Kapitel der Vergleich zwischen den Versuchsbedingungen 2-back versus 1-back dargestellt. Erwartungsgemäß waren die Aktivierungen aufgrund der schwierigeren Bedingung während des 2-backs stärker ausgeprägt, als bei der 1-back-Bedingung. Der Haupteffekt ‚condition‘ zeigte signifikante Aktivierungen, wie in Tabelle 8 dargestellt.

Haupteffekt ‚condition‘ (2-back > 1-back)	X	Y	Z	t-Wert	p-Wert
Lobus parietalis inferior links (BA 39/40)	-34	-54	42	4,21	<0,001
Lobus parietalis inferior rechts (BA 39/40)	34	-66	40	4,05	<0,001
Precuneus rechts (BA 7)	16	-78	48	3,82	<0,001
Precuneus links (BA 7)	-6	-74	50	3,73	<0,001
dorsolateraler prefrontaler Cortex (BA 46)	50	30	30	2,77	0,003

Tabelle 8: Aktivierungen der einzelnen Hirnareale während der 2-back-Bedingung im Vergleich zur 1-back-Bedingung (2-back – 1-back). Haupteffekt ‚condition‘; BA= Brodmann Areal

2-back - 1-back

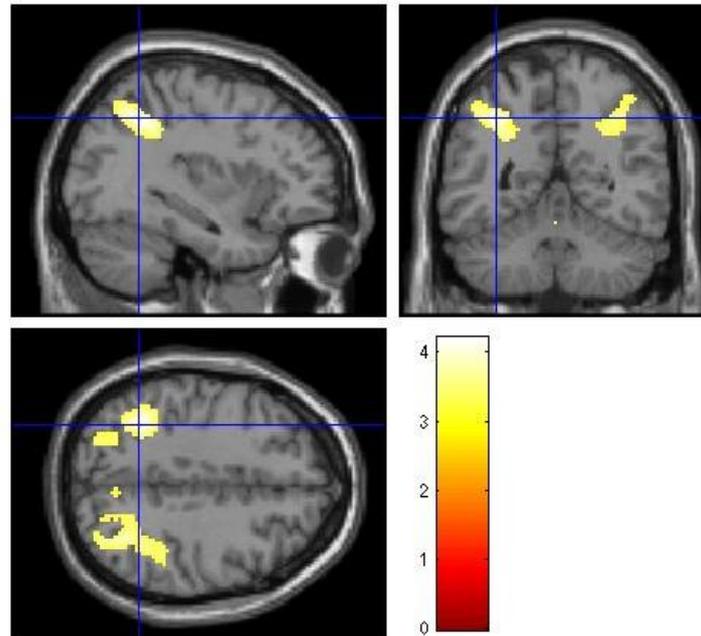


Abbildung 4: Aktivierung des linken Parietallappens als globales Maximum (2-back > 1-back) in der Position $x=-34, y=-52, z=42$ (MNI-Koordinaten). Haupteffekt ‚condition‘



Abbildung 5: dorsolateraler präfrontaler Cortex rechts (2-back > 1-back) in der Position $x=50, y=30, z=30$ (MNI-Koordinaten). Haupteffekt ‚condition‘

Während der Actrapidbedingung fanden wir im Vergleich zur Placebobedingung einen signifikanten Anstieg der neuronalen Aktivität im Bereich des linken temporoparietalen Cortex links.

Haupteffekt ‚insulin‘ (Actrapid > Placebo)	X	Y	Z	t-Wert	p-Wert
temporoparietaler Cortex links (BA 39)	-40	-76	26	3,28	0,001

Tabelle 9: Aktivierungen der einzelnen Hirnareale während der Actrapidbedingung. Haupteffekt ‚insulin‘

Actrapid-Placebo

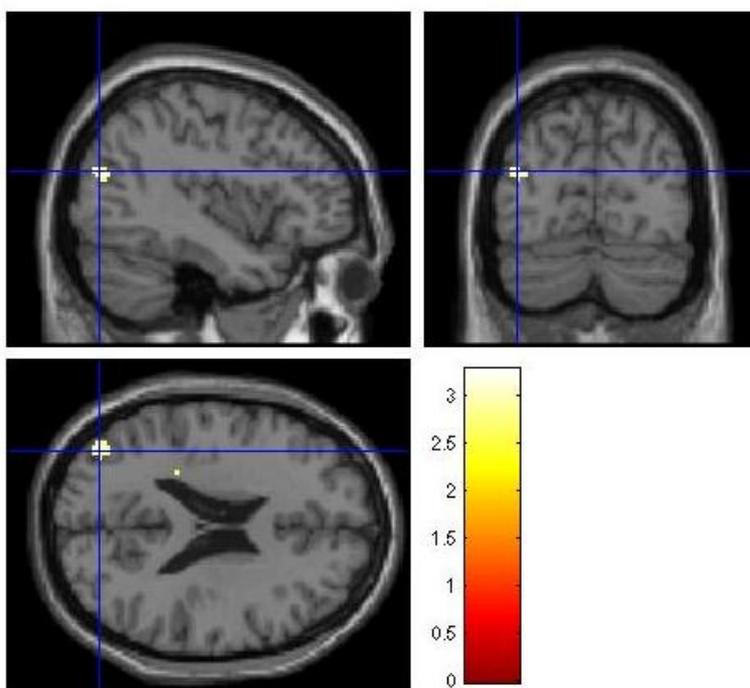


Abbildung 6: Aktivierung des temporoparietalen Cortex links, BA 39 (Actrapid>Placebo bei Typ 2 Diabetikern) in der Position x=-40, y=-76, z=26 (MNI-Koordinaten). Haupteffekt ‚insulin‘

IV. Diskussion

Einleitung

Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass Typ 2 Diabetiker im Vergleich zu gesunden Menschen häufiger von kognitiven Defiziten und demenziellen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer Demenz betroffen sind (Kuusisto et al., 1993; Ott et al., 1996; Stolk et al., 1997; Leibson et al., 1997; Strachan, 2003; Benedict et al., 2004; Kern et al., 2006; Ohara et al., 2011).

In dieser Studie wurde mit intravenös appliziertem Humaninsulin mit der sog. Clamp-Technik eine Hyperinsulinämie bei Euglykämie herbeigeführt. Während des Clamps führten die kognitiv unbeeinträchtigten Typ 2 Diabetiker im fMRT eine Arbeitsgedächtnisaufgabe aus (N-back-Aufgabe). Ziel war es die Wirkung des Insulins auf die spezifischen, mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierten kortikalen Areale zu untersuchen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse entsprechend der von uns im Kapitel 1.5. unter Punkt 1 - 4 aufgestellten Hypothesen beschrieben. Im weiteren Verlauf diskutieren wir die Ergebnisse im Kontext mit der Literatur:

1. Die 2-back-Aufgabe führte im Vergleich zur 1-back- Aufgabe ohne die Gabe von Insulin zu einer Steigerung der Aktivierung von Hirnarealen, die dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden (Haupteffekt ‚condition‘).
2. Bei Typ 2 Diabetikern, die keine kognitiven Einschränkungen hatten, führte die intravenöse Applikation von Humaninsulin Actrapid während der Ausführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe zu einer stärkeren neuronalen Aktivität im Vergleich zur Placebo-Bedingung. Durch die Gabe von Humaninsulin Actrapid während des N-back-Versuches fanden wir eine Aktivitätssteigerung im Bereich des temporoparietalen Cortex links (Haupteffekt ‚insulin‘).
3. Insulin führte zur spezifischen Aktivierung von Hirnarealen des Arbeitsgedächtnisses bei Typ 2 Diabetikern (temporoparietaler Cortex links, BA 39).
4. Die intravenöse Gabe von Humaninsulin Actrapid mit zeitgleicher Applikation von Glukose führte entgegen unserer Hypothese nicht zu einer Steigerung der Leistung im Hinblick auf die Geschwindigkeit oder Qualität beim N-back-Versuch.

Mehraktivierungen von Arbeitsgedächtnis-assozierten Hirnarealen während der 2-back-Bedingung im Vergleich zur 1-back-Bedingung (Haupteffekt ‚condition‘)

Das Arbeitsgedächtnis und der parietale Cortex

Der posterior parietale Cortex (PPC) hat eine wichtige Funktion bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses. In Tierversuchen mit Primaten wurden im PPC-ähnlich wie in präfrontalen Regionen-Neurone gefunden, die zwischen den Zeiten der Stimuluspräsentation aktiv waren (Chafee und Goldman-Rakic, 1998; Rawles und Constantinidis, 2009). In einer Übersichtsarbeit der Forschungsgruppe um Wagner (2005) wurden die 3 wichtigen Funktionen des parietalen Cortex im Kontext mit dem Gedächtnis beschrieben:

1. Aufmerksamkeit für intern repräsentierte Gedächtnisinhalte (Cabeza et al., 2008): Patienten mit Läsionen im Bereich des inferioren parietalen Cortex zeigen eine normale Gedächtnisleistung für Items, die erneut präsentiert werden (top down retrieval), haben aber Schwierigkeiten bei der aktiven Erinnerung ohne Präsentation (bottom up retrieval). Es gibt Hinweise dafür, dass der inferiore parietale Cortex (IPC) stärker als der superior parietale Cortex (SPL) beim ‚bottom up retrieval‘ involviert ist (Ciaramelli et al., 2010).
2. Episodischer Ausgabe-Puffer: Diese Funktion repräsentiert die von Baddeley und Kollegen (2000) beschriebene Eigenschaft des ‚episodic buffers‘. Dieser hat die Funktion sensorische oder amnestische Inhalte in einem Code zu repräsentieren, der nicht sprachlich, sondern in einer Art ‚Esperanto‘ für das Gehirn abgespeichert wird (Berryhill et al., 2009). Die gespeicherten Informationen dienen dazu Entscheidungen, insbesondere bei Arbeitsgedächtnisaufgaben treffen zu können (Wagner et al., 2005).
3. Amnestischer Akkumulator: Der PPC scheint zudem eine Art Register für die amnestische Relevanz vorzuhalten. Ab einer bestimmten Schwelle werden Stimuli als ‚alt‘ klassifiziert.

Der parietale Cortex besteht aus verschiedenen Untereinheiten mit spezifischen, Arbeitsgedächtnis-assozierten Funktionen.

Der Lobus parietalis inferior (LPI)

Im Bereich des inferioren parietalen Cortex fanden wir eine beidseits hochsignifikante Mehraktivierungen bei der 2-back-Bedingung im Vergleich zur 1-back-Bedingung. Die Mehraktivierungen in diesen Arealen wurden auch in vorigen fMRT-Studien beschrieben. Die Forschungsgruppe um Braver (1997) fand in einer früheren fMRT-Studie, mit einem N-back-Paradigma eine sehr starke Aktivierung im Bereich des inferior parietalen Cortex auf beiden Seiten. Im Vergleich zu allen anderen Aktivierungen, waren die parietalen Aktivierungen statistisch am stärksten und auch im Hinblick auf ihre Ausbreitung am größten. Neben der besonders starken Aktivierung fanden Braver und Kollegen (1997) aber auch eine Beziehung zwischen dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und der Intensität der Aktivierung. Mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad (load) stieg auch die Aktivierung im parietalen, sowie im präfrontalen Cortex an (Braver et al., 1997, 2001; Emery et al., 2008).

Dieser enge Zusammenhang zwischen Aktivierung und ‚load‘ deutet darauf hin, dass diesen Arealen bei der Bewältigung der Aufgabe eine besondere Bedeutung zufällt.

Die Rolle des Lobus parietalis inferior ist komplex und noch nicht vollständig geklärt. In verschiedenen Studien wird dem LPI eine wichtige Funktion bei der räumlichen und selektiven Aufmerksamkeit, Stimulusauswahl, Navigation und der visuellen Aufmerksamkeit zugeschrieben (Corbetta und Shulman, 2002; Corbetta und Shulman, 2011; Postma et al., 2008; Pisella et al., 2009). Im Zusammenhang mit dem superior parietalen Cortex spielt dieses Areal eine wichtige Rolle bei der Handlungsplanung und Kontrolle (Jax und Coslett, 2009). Weiterhin wird der LPI mit dem Gebrauch von Werkzeug, bei der Reorientierung, exekutiver Funktionen und sogar mit allgemeiner Intelligenz in Verbindung gebracht (Arbib et al., 2009; Corbetta et al., 2008; Niendam et al., 2012; Gläscher et al., 2010).

Patienten, die eine Läsion im Bereich des parietalen Cortex haben, leiden unter einer Störung der Aufmerksamkeit und der räumlichen Orientierung. Beim Balint Syndrom (beidseitige Läsion im Bereich des parietalen Cortex) entwickeln die Patienten eine optische Ataxie, optische Apraxie und eine Störung der visuellen Aufmerksamkeit im Sinne einer Simultanagnosie. Eine Läsion im Bereich des Gyrus angularis im parietalen Cortex kann zum Gerstmann Syndrom mit einer Finger-Agnosie, Dyskalkulie und Dysgraphie führen. Läsionen des parietalen Cortex rechts können zu einem Hemineglect führen (Karnath et al., 2006). Patienten mit parietalen Läsionen und einem Neglect zeigen visuelle oder auditorisch amnestische Defizite, wenn die Stimuli kontralateral zur Seite der Läsion präsentiert werden (Butters et al., 1970; Heilman et al., 1974).

Die beschriebenen Funktionen können zwar bei der Ausführung einer Gedächtnisaufgabe hilfreich sein bzw. sind vereinzelte Gedächtnisfunktionen durch Läsionen in diesem Areal gestört, eine generelle Störung des Gedächtnisses besteht bei parietalen Läsionen allerdings nicht. Andererseits ist der LPI aber bei Arbeitsgedächtnisaufgaben stark aktiviert (Berryhill et al., 2012).

Die in unserer Studie gezeigte Mehraktivierung während der 2-back-Aufgabe stimmt gut mit den in der Literatur beschriebenen Befunden überein. Insbesondere stimmt die genaue Lokalisation unserer Mehraktivierungen (local maximum) im Bereich des Lobus parietalis inferior mit denen aus Vorstudien gut überein (Emery et al., 2008). Die Abweichungen des rechten und linken Punctum maximum des LPI unserer Studie von den Werten von der Forschungsgruppe um Emery (2008) beträgt bei einzelnen MNI-Koordinaten maximal 5 mm.

Der Lobus parietalis superior (LPS)

Der Lobus parietalis superior ist während Arbeitsgedächtnisaufgaben vorwiegend dann involviert, wenn eine Manipulation von Informationen erforderlich wird. Ferner wird dieses Areal bei einem Anstieg der Menge bzw. Komplexität (information load) oder einem Wiederabrufen von Informationen aktiviert. Der Lobus parietalis superior wird insbesondere dann aktiviert, wenn Stimuli räumlich oder in Sequenzen geordnet werden sollen oder mathematische Aufgaben ausgeführt werden müssen (Dehaene et al., 1999, 2004; Marshuetz und Smith, 2006; Wendelken, 2008).

Diese Befunde werden bestätigt von Studien mit Patienten, die von einer Läsion im Bereich des Lobus parietalis superior betroffen sind, sowie durch Studien, die mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation (TMS) durchgeführt wurden (Koenigs et al., 2009; Hamidi et al., 2009). Mit einer Applikation von TMS-Pulsen über dem LPS konnte sogar eine Reduktion der Reaktionszeit bei Arbeitsgedächtnisaufgaben erzielt werden (Hamidi et al., 2008; Yamanaka et al., 2009). Andererseits wurden fMRT-Aktivierungen auch gefunden, wenn die ausgeführte Aufgabe keine Manipulation der Information erforderlich machte (Xu und Chun, 2007).

In unserer Studie fanden wir keine Aktivierung im Bereich des Lobus parietalis superior, was erklärbar ist durch die N-back-Aufgabe, bei der keine aktive Manipulation erforderlich war. Ein weiterer Grund für das Ausbleiben einer Mehraktivierung bei der 2-back-Aufgabe im Vergleich zur 1-back-Aufgabe, könnte auch ein eher geringerer Anstieg des kognitiven ‚loads‘ darstellen, der das Niveau der statistischen Signifikanz nicht erreichte. Vielfach wird die N-back-Aufgabe zusätzlich mit einer 3-back-Aufgabe angereichert, was wir vermieden haben, um die Probanden zum einen nicht zu überfordern, aber auch um die kognitive Leistungsgrenze nicht zu überschreiten. Ziel der Studie war es nicht die Leistungsgrenzen zu evaluieren, sondern die Wirkung des Insulins auf spezifische Arbeitsgedächtnisareale zu untersuchen. Die ausbleibende Aktivierung des LPS ist aus unserer Sicht auch plausibel, weil wir zwei sehr ähnliche Bedingungen unterschiedlichen Schweregrades verglichen haben. Die Anforderungen bei der schwierigeren 2-back-Bedingung erfordern nur in geringem Umfang eine Zunahme bei der Manipulation, Wiederabruf von Information oder den oben genannten Aufgaben des LPS.

Der Precuneus

Aktivierungen während Arbeitsgedächtnisaufgaben wurden im Bereich des Precuneus vorwiegend bei erfolgreichem Wiedererkennen von Items gefunden. Der Precuneus wurde auch als ‚*The Mind’s eye*‘ bezeichnet (Fletcher et al., 1995). Einige Studien fanden zudem einen engen Zusammenhang zwischen der Aktivierung im Precuneus und dem Wiedererkennen älterer, bereits bekannter Stimuli. Habib und Lepage (1999) zeigten in einer Metaanalyse, dass der Precuneus (gemeinsam mit lateralen Anteilen des PPC) stärker beim Wiedererkennen älterer Items aktiviert wird, als beim Wiedererkennen neuer Items. Die Aktivierungen waren stärker bei korrekt wiedererkannten Ziel-Items, als bei korrekt wiedererkannten Nicht-Ziel-Items. Dieses Areal scheint also nicht nur Informationen aufzunehmen, sondern ist relevant bei der Verarbeitung bzw. dem Abgleich von früheren und neuen Informationen.

In unserer Studie präsentierten wir während der beiden Bedingungen (1-back und 2-back) immer dieselbe Anzahl und Art der Items (Buchstaben). Auch die Zeiten der Präsentation der Objekte blieben bei beiden Bedingungen identisch. Die Erklärung für die Mehraktivierung im Bereich des Precuneus während der 2-back-Aufgabe scheint daher am ehesten erklärbar durch den Umstand, dass die Probanden sich jeweils drei Buchstaben merken mussten, den dritten Buchstaben mit dem ersten der memorisierten Buchstaben verglichen haben, und somit eine höhere Anforderung an den Precuneus in Bezug auf das Wiedererkennen gestellt wurde.

Mit anderen Worten war der sog. ‚retrieval success effect‘ stärker bei der 2-back-Bedingung im Vergleich zur 1-back-Bedingung (Konishi et al., 2000; Wagner et al., 2005).

Der präfrontale Cortex, der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) und der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC)

Der präfrontale Cortex wurde bei einer Vielzahl von Studien zum Arbeitsgedächtnis mit funktioneller Bildgebung aktiviert (D’Esposito et al., 1998; Owen et al., 1997; 2000). Die ersten Befunde, die die Bedeutung des präfrontalen Cortex belegten, kommen von Tierversuchen mit Primaten (Jacobsen, 1938). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Tiere bei Läsionen im Bereich des präfrontalen Cortex räumliche Arbeitsgedächtnisaufgaben nicht korrekt durchführen konnten. Später konnte die Forschungsgruppe um Goldman-Rakic (1995) anhand von Einzelzellableitungen zeigen, dass der DLPFC bei der Speicherung von Informationen eine wichtige Rolle spielt.

Während der Ausführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben können zwei verschiedene Areale des präfrontalen Cortex unterschieden werden: der dorsolaterale (DLPFC) und der ventrolaterale präfrontale (VLPFC). Der VLPFC scheint primär bei der reinen Informationsspeicherung und der DLPFC stärker bei der Verarbeitung des abgespeicherten Materials involviert zu sein (Owen et al., 1997). Meist soll bei den räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben die rechte und bei den sprachlichen Aufgaben die linke Hemisphäre aktiviert sein. In unserer Studie fanden wir eine rechtsseitige Aktivierung des DLPFC, obwohl es sich bei unserer Aufgabe um Buchstaben, also um sprachliches Material handelte. Dies scheint zunächst im Widerspruch zur Literatur zu stehen, allerdings ist es denkbar, dass im Verlauf der Messung die dargestellten Buchstaben weniger als sprachliches Material, sondern eher als Symbole verarbeitet werden (Owen et al., 2005). Dies wird auch durch Ergebnisse verschiedener Studien von Forschungsgruppen um Braver (1997) und Emery (2008) belegt, die ebenfalls rechtsseitige Aktivierungen des DLPFC mit einem sehr ähnlichen Paradigma zeigten. 2001 publizierten Braver und Kollegen eine Studie, bei der rechtsseitige DLPFC-Aktivierungen während der Präsentation ganzer Wörter gefunden wurden.

Mehraktivierung eines spezifischen Arbeitsgedächtnis-assozierten Areals: Der temporoparietale Cortex links (Haupteffekt ‚insulin‘)

Bei der Applikation von Humaninsulin Actrapid während der Ausführung der N-Back-Aufgabe kommt es zu einer vermehrten Aktivierung des temporoparietalen Cortex links (Haupteffekt ‚insulin‘).

Die Aktivierung befindet sich im ventralen Bereich des inferior parietalen Cortex und reicht bis zum superior temporalen Cortex und wird auch als temporoparietale Grenzzone bezeichnet (temporoparietal junction) (Cabeza et al., 2008). Dieses Areal verfügt über intensive funktionelle Verbindungen zum Hippokampus (Vincent et al., 2006). Läsionen im Bereich des ventralen parietalen Cortex führten bei Patienten zu Störungen des autobiographischen (episodischen) Gedächtnisses (Berryhill et al., 2007).

Patienten mit Läsionen in diesem Areal hatten Schwierigkeiten autobiographische Ereignisse mit dem angemessenen Detailreichtum wiederzugeben. Da bei dieser Testung keine Enkodierung von Informationen erforderlich war, kann man davon ausgehen, dass dieses Areal insbesondere beim Abruf von Gedächtnisinformationen involviert ist (Cabeza et al., 2008).

In einer Studie mit Patienten mit Läsionen in derselben Region, bei der Informationen verknüpft und später wieder abgerufen werden mussten, konnten die Patienten sich zwar relativ gut erinnern, hatten aber Schwierigkeiten den Bezug zur Erinnerung herzustellen. Eine Patientin äußerte, dass sie sich zwar erinnere, aber nicht benennen könne, woher die erinnerte Information stamme, und dieser Erinnerung nicht ‚traue‘. Andererseits konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass die Patienten mit Läsionen in diesem Areal normale Leistungen beim Abruf von zuvor enkodierten Informationen zeigten. Auch war in einigen Studien das sog. ‚source- memory‘ ungestört, d.h., dass die Quelle der Information erinnerlich war (Simons et al., 2008).

In Studien mit ereigniskorrelierter funktioneller Bildgebung konnte gezeigt werden, dass der laterale parietale Cortex beim ‚retrieval success‘, also beim Erfolg des Wiedererkennens, aktiviert wird, was auch mit Befunden aus ERP-Studien (event related potentials) übereinstimmt (Buckner et al., 1998; Konishi et al., 2000; Rugg et al., 2002). Insbesondere der linke laterale parietale Cortex, der Teile des temporoparietalen Cortex einschließt, ist hierbei involviert, was auch mit unseren Befunden übereinstimmt. Der laterale posteriore Cortex wird zudem bei alten Informationen stärker als bei neuen Informationen, unabhängig von Erfolg oder Misserfolg, der jeweiligen Aufgabe aktiviert (Wheeler und Buckner, 2003; Kahn et al., 2004). Zusammenfassend scheint der parietale Cortex eher eine Funktion als ‚source-memory‘ zu haben, was bedeutet, dass eher die Information des ‚Wo, Wann und Wie‘ und weniger die Information des ‚Was‘ gespeichert wird (Dobbins et al., 2003; Cabeza et al., 2008).

In unserer Studie hatten wir uns für ein relativ einfaches Paradigma (1- und 2-back) entschieden und die Menge der Erfolge beim Wiedererkennen war entsprechend hoch. Die Aktivierungen scheinen somit am ehesten den ‚retrieval success‘ zu repräsentieren. Unwahrscheinlicher ist es hingegen, dass die Aktivierung durch neue Items hervorgerufen wird, weil alle Items bereits vor dem Beginn jeder Messung zum Training gezeigt wurden, und somit für die Patienten nicht neu gewesen sind.

Insulin-Effekt auf die Aktivierungen

Insulin gelangt nach intravenöser Applikation über einen rezeptorvermittelten, sättigbaren Transport ins Gehirn (Baura et al., 1993). Im Gehirn bindet es an die entsprechenden Insulinrezeptoren. Die höchste Rezeptordichte findet sich in den Strukturen des Limbischen Systems, aber auch im Hypothalamus, Bulbus olfaktorius, Hippokampus, die wiederum Bestandteile des medialen Temporallappens (MTL) sind (Unger et al., 1991; Lannert et al., 1998). Insulin entfaltet dabei auf verschiedene Weise seine neurotrophen und neurokognitiven Effekte, beispielsweise führt Insulin rezeptorvermittelt zu einer Erhöhung der cholinergen Aktivität (Craft, 1996; Reger et al., 2006).

Auf molekularer Ebene stimuliert Insulin die adrenerge Aktivität und führt somit zum Anstieg des Phosphoinositolumsatzes, z. B. im Hippokampus (Figlewicz und Szot, 1991), es hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin am synaptischen Spalt von neuronalen Zellen der Ratte (Figlewicz et al., 1996) und nimmt Einfluss auf den Katecholaminsatz am Hypothalamus (Peinado und Myers, 1987). Insulin hat somit eine sehr umfassende Wirkung auf das ZNS.

Die neuronale Mehraktivität, gemessen als elektrisches Potential (local field potentials, LFP) führt zu einer relativen Steigerung der lokalen Durchblutung und repräsentiert den sogenannten BOLD-Effekt (Logothetis et al., 2001). Die neuronale Aktivität führt zu einer lokalen Zunahme des Energieumsatzes (Sokoloff et al., 1989) und zu einer lokal stärkeren Zunahme der Konzentration bestimmter Neurotransmitter (Shulman and Rothman, 1998; Magistretti et al., 1999; Rothman et al., 1999). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass der Glukoseumsatz durch eine lokal erhöhte neuronale Aktivität gesteigert ist (Pellerin und Magistretti, 1994; Takahashi et al., 1995). Durch die i.v. Gabe von Insulin kommt es zu einer Steigerung der Insulinkonzentration im Liquorraum (Wallum et al., 1987; Schwartz et al., 1990, Watson et al., 2003) und folglich zu einer Bindung des Insulins an die Insulinrezeptoren. Durch die relative Sättigung der Insulinrezeptoren scheint es in der Folge durch die neuronale Aktivität im temporoparietalen Cortex zu einer stärkeren Durchblutung als in nicht Arbeitsgedächtnis-assoziierten Arealen zu kommen. Wir gehen davon aus, dass die Steigerung der Durchblutung durch das Insulin sekundär über eine Steigerung des lokalen Glukoseumsatzes getriggert wird, da in vorangegangenen Studien bereits gezeigt werden konnte, dass sowohl die Gabe von Insulin, als auch von Glucose zur Erhöhung der zentralnervösen Insulinspiegel führen. Diese gehen wiederum mit einer erhöhten cholinergen Aktivität einher und nehmen somit Einfluss auf neuronales Gewebe (Craft, 1996; Reger et al., 2006). Neben Insulin und Glucose spielt auch das IGF-System (Insulin-like-growth-factor) im Rahmen der Modulation des zerebralen Blutflusses und der Energiebereitstellung eine wichtige Rolle (Wozniak et al., 2006). D.h. eine Steigerung der cerebralen Durchblutung ist ein Zusammenspiel aus der Freisetzung verschiedener Hormone und Mediatoren. Unsere Befunde, die wir mit Hilfe bildgebender Verfahren ermittelt haben, geben uns allerdings keine Hinweise darauf, welche Faktoren auf molekularer Ebene ausschlaggebend sind. Um die Prozesse der Insulinwirkung auf das neuronale Gewebe besser verstehen zu können, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Keine Leistungssteigerung durch Insulin im Vergleich zu vorigen Studien

Es existiert eine Vielzahl von Studien, die zeigt, dass die Gabe von Insulin, sowohl bei gesunden Menschen, als auch bei Patienten, die bereits kognitive Defizite aufweisen, mit einer Verbesserung des deklarativen Gedächtnisses einhergeht (Benedict et al., 2004, 2007; Kern et al., 2006; Reger et al., 2006). Insulin scheint allerdings erst in höheren Konzentrationen Einfluss auf das Gedächtnis zu haben (Kern et al., 2001). In unserer Studie könnte die applizierte Konzentration des Insulins unzureichend für eine Leistungssteigerung sein.

Dies könnte eine mögliche Begründung dafür sein, dass es in unserer Studie unter der Applikation von Humaninsulin Actrapid zwar zu einer Steigerung der Aktivierung im Bereich des temporoparietalen Cortex gekommen ist, jedoch eine Leistungssteigerung in Bezug auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Qualität nicht messbar war. Ein weiterer Grund für die ausgebliebene Leistungssteigerung scheint allerdings auch der mäßige Schwierigkeitsgrad (lediglich 1- und 2-back und Verzicht auf die 3-back-Aufgabe) und die hohe nachgewiesene kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten zu sein. Ziel der Studie war es nicht, wie in vorigen Arbeiten, eine Leistungssteigerung kognitiv beeinträchtigter Patienten zu erzielen, sondern mögliche Unterschiede bei der kognitiven Verarbeitung unbeeinträchtigter Diabetespatienten zu untersuchen. Hierbei war es wichtig die Leistungsgrenzen nicht zu überschreiten, sondern Patienten mit einem gewissen Risikoprofil hinsichtlich kognitiver Verschlechterung vor dem Eintritt einer Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeit zu untersuchen.

Im Rahmen zahlreicher Versuchsreihen konnte gezeigt werden, dass systemisch verabreichtes Insulin neben der peripheren Wirkung auch auf zentraler Ebene über die entsprechenden cerebralen Insulinrezeptoren wirksam werden kann (Baskin et al., 1994; Wickelgren et al., 1998). Dabei stellt die Blut-Hirn-Schranke eine Barriere für den Transport von Insulin zwischen Blutkreislauf und Liquor dar und beschränkt diesen. Die Blut-Hirn-Schranke wird durch einen rezeptorvermittelten Transportmechanismus überwunden. Ab einer bestimmten Menge trifft der Transportmechanismus auf eine Sättigungsgrenze (Schwartz et al., 1991; Baura et al., 1993). Dabei spielt die Lipophilie des Insulins eine bedeutende Rolle (Woods et al., 2003). Darüber hinaus kann Insulin aber auch passiv über Diffusion im Bereich der zirkumventrikulären Organe ins Gehirn aufgenommen werden (van Houten et al., 1983). Nach intravenöser Gabe wird der Wirkungseintritt sowohl durch die Blut-Hirn-Schranke, als auch durch die Blut-Liquor-Schranke verzögert (Schwartz et al., 1991; Banks et al., 1997). Die Halbwertszeit von im Blut zirkulierendem Insulin beträgt wenige Minuten, so dass sich die durch Insulin hervorgerufenen Effekte durch eine schnelle Reaktionskinetik auszeichnen (Sherwin et al., 1974). Durch die kontinuierliche intravenöse Gabe von Insulin wurde gewährleistet, dass auch intracranial kontinuierlich eine hohe Insulinkonzentration vorhanden war (Wallum et al., 1987; Schwartz et al., 1990). Schwankungen der intracerebralen Insulinkonzentration in unserer Studie können somit weitgehend ausgeschlossen werden. Die eher geringe Aktivitätssteigerung durch die Gabe von Humaninsulin Actrapid in unserer Studien könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Insulintransport gesättigt war und die Wirkung auf die kognitive Kapazität bzw. zusätzliche Mehraktivität dadurch begrenzt war.

Die stärkere Aktivierung unter Gabe von Insulin könnte auch ein Hinweis auf eine kompensatorische Mehraktivierung darstellen (Mattey et al., 2006). Die Forschungsgruppe um Bokde (2010) konnte in einer Studie zeigen, dass Patienten mit der Diagnose eines leichten kognitiven Defizits im Vergleich zu Normalprobanden unter anderem stärkere Aktivierungen im Gyrus temporalis medius im Sinne einer Kompensation zeigten. Dies wurde auch als Ausschöpfung der ‚kognitiven Reserve‘ bezeichnet.

In unserer Studie gelang es den Patienten allerdings nicht durch die Ausschöpfung ihrer kognitiven Reserve bessere kognitive Leistungen zu erbringen. Dies kann dadurch bedingt sein, dass der Schweregrad der Aufgabe so gering war, dass keine wesentliche Leistungssteigerung möglich war, oder dass das ‚Ausschöpfen‘ der kognitiven Reserve nicht ausreichte, um die Leistung zu verbessern. Da wir gezielt eine einfache Aufgabe für die Patienten ausgewählt hatten, gehen wir davon aus, dass die Aufgabe so einfach war, dass keine relevante Leistungssteigerung möglich war. Insulin kann auf unterschiedliche Weise, d.h. intravenös, subcutan oder intranasal appliziert werden. Hierbei haben wir uns in Anlehnung an frühere Studien, die zeigten, dass sich die Liquorinsulinspiegel proportional zur Serumkonzentration von Insulin verhalten, für die intravenöse Applikation entschieden, um einen dauerhaft gleichbleibenden Insulinspiegel während der Ausführung der Aufgabe zu gewährleisten (Wallum et al., 1987; Schwartz et al., 1990).

Problematisch bei der i.v. Gabe von Insulin ist, dass die Patienten durch Applikation des i.v. Zugangs Schmerzen und somit stärkerem psychologischem Stress ausgesetzt sind, so dass veränderte Aktivierungen vorstellbar wären. Bei Schmerzauslösung kommt es zu Aktivierungen, z.B. im Bereich des Thalamus, des primären und sekundär somatosensorischen Cortex, des cingulären und insulären Cortex (Treede et al., 1999; Zimmermann et al., 1999). Unsere Ergebnisse zeigen keine Aktivierungen in den beschriebenen schmerzassoziierten Arealen. Daher gehen wir davon aus, dass der Schmerz bei der Ausführung der Arbeitsgedächtnisaufgabe keine Auswirkungen hatte. Ferner wurde bei beiden Bedingungen (Placebo und Insulin) derselbe Stress ausgelöst, d.h. identisches Procedere außer, dass Insulin oder Placebo appliziert wurde. Da auch die Reihenfolge der Untersuchungen (erste Untersuchung mit Placebo oder Insulin) zufällig gewählt wurde, würde der Faktor Stress, der wahrscheinlich bei der ersten Untersuchung höher wäre, durch die statistische Auswertung rechnerisch keine Rolle spielen. Da unsere Ergebnisse aber deutliche Aktivierungen in spezifischen, dem Arbeitsgedächtnis zugehörigen Arealen zeigten, gehen wir davon aus, dass die Mehraktivierungen durch Insulin hervorgerufen wurden. Keiner der Patienten hatte Angst vor der Untersuchung, einschließlich der Enge im Scanner. Alle teilnehmenden Patienten haben bis zum Abschluss der Untersuchungen teilgenommen und diese nicht abgebrochen. Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass die Untersuchung für die Patienten keine besonders starke Stress-auslösende Situation darstellte.

Ausblick: Insulin als Medikament zu Behandlung oder Prävention kognitiver Störungen

Bislang wird Insulin im Rahmen der Therapie eines Typ 2 Diabetes mellitus nur zur Blutzuckereinstellung eingesetzt. Unter Berücksichtigung der zentralen Wirkungskomponente könnte es für die Therapie von Patienten mit einem Typ 2 Diabetes mellitus immer mehr an Bedeutung gewinnen. Die Erhöhung der zentralnervösen Insulinspiegel geht mit einer erhöhten cholinergen Aktivität einher und kann zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistungen führen (Craft, 1996; Reger et al., 2006).

Insulin steigert die Expression von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren (Skeberdis et al., 2001) und fördert auf diese Weise die synaptische Plastizität, indem es die Aussprossung von Synapsen und somit neuronale Vernetzungsprozesse im ZNS anregt (Dickson, 2003). Außerdem zeigt eine Studie mit Ratten, dass diese unter einem zerebralen Mangel an Insulin, eine Atrophie des Hippokampus entwickeln mit gleichzeitiger Verkürzung der neuronalen Dendriten. Dies führt letzten Endes zu einer hippokampusabhängigen Verschlechterung der Gedächtnisleistung (Magarinos und McEwen, 2000; Gardoni et al., 2002).

Im Rahmen einer fMRT-Studie führte die Gabe von Insulin unter euglykämischen Bedingungen zu einer Aktivitätssteigerung im Bereich des Mediotemporallappens, welcher mit deklarativen Gedächtnisleistungen in Verbindung gebracht wird (Rotte et al., 2005; Benedict et al., 2006). Typ 2 Diabetiker zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (außer in unserer Studie, bei der wir ausschließlich kognitiv unbeeinträchtigte Patienten eingeschlossen haben) neben einer deutlichen Atrophie des Hippokampus, auch klare kognitive Defizite, die mit dem Hippokampus assoziiert sind (Gold et al., 2007). Die bei Typ 2 Diabetikern auftretende Atrophie des Hippokampus und der Amygdala konnte auch bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz nachgewiesen werden, so dass möglicherweise auch Alzheimer Patienten von einer Behandlung mit Insulin profitieren würden (den Heijer et al., 2003). In unserer Studie konnten wir durch die Gabe von Insulin zwar keine Verbesserung der Leistungen erzielen, hingegen weist die stärkere Aktivierung im temporoparietalen Cortex auf eine lokal verbesserte Stoffwechselsituation hin. Eine Empfehlung für oder gegen die Applikation von Insulin zur Verbesserung kognitiver Funktionen bei Typ 2 Diabetikern kann zur Zeit mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht abgeleitet werden. Die Indikation zur Gabe von Insulin sollte gegenwärtig ausschließlich von der Notwendigkeit einer erforderlichen Blutzuckereinstellung abhängig gemacht werden. Bevor eine Empfehlung für den Einsatz von Insulin bei Patienten mit kognitiven Störungen ausgesprochen werden kann, sind weitere Studien erforderlich. Auf die Gefahren, die durch die Anwendung von Insulin bei kognitiv eingeschränkten Patienten auftreten können sei an dieser Stelle hingewiesen.

V. Zusammenfassung

Viele Studien zeigen, dass Insulin einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben kann. Insulin ist ein Hormon, das sowohl periphere als auch zentrale Wirkungen entfalten kann. Dabei sind Insulinrezeptoren im zentralen Nervensystem weit verbreitet. In dieser Studie wollten wir die Wirkung des Insulins auf spezifische, Arbeitsgedächtnis-assoziierte Areale untersuchen. Als Zielsetzung galt es herauszufinden, ob durch die intravenöse Gabe von Insulin bessere Leistungen oder stärkere neuronale Aktivierungen nachgewiesen werden können.

In unserer Studie wurde bei den Typ 2 Diabetes-Patienten eine hyperinsulinämische Euglykämie durch kontinuierliche i.v. Gabe des Insulins Actrapid und von Glukose herbeigeführt (Clamp-Technik). Während des Clamps wurde mit Hilfe funktioneller Kernspintomographie (fMRT) die neuronale Aktivierung und die Leistung bei der Ausführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (N-back-task) gemessen. In der Vergleichsbedingung wurde denselben Patienten ein Placebo verabreicht. In dieser randomisierten, einfach verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie wurden 16 männliche, neuropsychologisch unauffällige Rechtshänder mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht. Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine 2 x 2 ANOVA (Actrapid, Placebo x 1-back, 2-back).

Die Aktivierungen in den Regionen des Arbeitsgedächtnisses waren bei der 2-back-Aufgabe stärker als bei der 1-back-Aufgabe (Haupteffekt ‚condition‘). Durch die Gabe von Insulin (Actrapid) wurde der temporoparietale Cortex als Bestandteil eines Netzwerkes, welcher dem Arbeitsgedächtnis zugehörig ist, aktiviert (Haupteffekt ‚insulin‘).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass durch die Applikation von Insulin zwar keine Verbesserung der Gedächtnisleistung erzielt werden konnte, sie weisen aber durch neuronale Aktivitätssteigerungen auf eine intensivierete Durchblutung Arbeitsgedächtnis-assoziiierter Areale hin.

Möglicherweise könnte in Zukunft Insulin für die Verbesserung kognitiver Defizite bei Patienten eingesetzt werden. Hierfür sind allerdings noch weitere intensive Studien erforderlich.

VI. Literaturverzeichnis

- Alberti** KG, Zimmet P, Shaw J : Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 23(5):469-80, 2006
- Alzheimer's Association**, Alzheimer's Disease Facts and Figures, Alzheimer's & Dementia, Volume 6, 2010
- Alzheimer's Disease International**, World Alzheimer Report, 2010 : <http://www.alz.co.uk/research/worldreport/>
- American Diabetes Association**, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2006; vol.29 (Suppl)1:4-42, 2006
- American Diabetes Association**, Diabetes Care January 2010; vol.33 (Suppl)1:11-61, 2010
- Ammon** HPT : Wirkungen des Insulins. Molekulare Pathologie des Diabetes mellitus. *Pharmazie in unserer Zeit* 30:21-26, 2001
- Arbib** MA, Bonaiuto JB, Jacobs S, Frey SH : Tool use and the distalization of the end-effector. *Psychol.Res.* 73:441-462, 2009
- Arvanitakis** Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA & Bennett DA : Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 61(5):661-666, 2004
- Axmacher** N & Fell J : Memory Processes in the Medial Temporal Lobe: Beyond Long-Term Memory. *Klin Neurophysiol* 41(2):152-161, 2010
- Baddeley** AD, Hitch GJL : Working memory, in G. A. Bower (Hrsg.), The psychology of learning and motivation: advances in research and theory. *New York: Academic press* 8:47-89, 1974
- Baddeley** AD : Working memory. *Science.* 255:556-559, 1992
- Baddeley** AD, Hitch GJL : The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends Cogn Sci.* 1;4(11):417-423, 2000
- Baddeley** AD : Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience* 4:829-839, 2003
- Banks** WA, Jaspan JB, Huang W, Kastin AJ : Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides* 18(9):1423-1429, 1997
- Barth** S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J : Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 73(10):568-76, 2005
- Barnett** AH, Eff C, Leslie RCG, Pyke DA : Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20: 87-93, 1981
- Baskin** DG, Schwartz MW, Sipols AJ, D'Alessio DA, Goldstein BJ, White MF : Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) expression in rat brain. *Endocrinology* 134:1952-1955, 1994
- Baudena** P, Halgren E, Heit G, Clarke JM : Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94(4):251-64, 1995

Baura GD, Foster DM, Porte D, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, Schwartz MW : Saturable Transport of Insulin from Plasma into the Central Nervous System of Dogs In Vivo A Mechanism for Regulated Insulin Delivery to the Brain. *The Journal of Clinical Investigation* Vol.92:1824-1830, 1993

Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W : Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology* (10):1326-34, 2004

Benedict L, Nelson CA, Schunk E, Sullwold K, Seaquist ER : Effect of insulin on the brain activity obtained during visual and memory tasks in healthy human subjects. *Neuroendocrinology* 83:20-26, 2006

Benedict C, Hallschmid M, Schultes B, Born J, Kern W : Intranasal insulin to improve memory function in humans, *Neuroendocrinology* 86:136-142, 2007

Berryhill ME, Phuong L, Picasso L, Cabeza R, Olson IR : Parietal lobe and episodic memory: bilateral damage causes impaired free recall of autobiographical memory. *J. Neurosci.* 27, 14415-14423, 2007

Betz JL : Fast-acting human insulin analogs: a promising innovation in diabetes care. *Diabetes Educ* 21:195-200, 1995

Biessels GJ; Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispen WH : Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 37:643-650, 1994

Biessels GJ, Koffeman A & Scheltens P : Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J Neurol* 253(4):477-482, 2006

Blakesley VA, Scrimgeour A, Esposito D, leRoith D : Signaling via the insulin-like growth factor-I receptor: does it differ from insulin receptor signaling? *Cytokine Growth Factor Rev.* 7:153-159, 1996

Bliss M : Banting's, Best's, and Collip's accounts of the discovery of insulin. *Bull Hist Med* 56:554-68, 1982

Bokde AL, Karmann M, Born C, Teipel SJ, Omerovic M, Ewers M, Frodl T, Meisenzahl E, Reiser M, Möller HJ, Hampel H : Altered brain activation during a verbal working memory task in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.*21(1):103-18, 2010

Brandt T, Dichgans J, Diener HC : Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Verlag W. & Kohlhammer, Stuttgart, 4. Auflage, 2003

Brant AM, Jess TJ, Milligan G, Brown CM, Gould GW : Immunological analysis of glucose transporters expressed in different regions of the rat brain and central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 192(3):1297-302, 1993

Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC : A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage.* 5(1):49-62, 1997

Braver TS, Barch DM, Kelley WM, Buckner RL, Cohen NJ, Miezin FM, Snyder AZ, Ollinger JM, Akbudak E, Conturo TE, Petersen SE : Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *Neuroimage.* 14:48-59, 2001

- Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A** : Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.* 1280:186-94, 2009
- Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR** : Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 289: 2122-2125, 2000
- Buchsbaum BR, Olsen RK, Koch PF, Kohn P, Kippenhan JS, Berman KF** : Reading, hearing, and the planum temporale. *Neuroimage.* 24(2):444-54, 2005
- Buchsbaum BR & D'Esposito M** : The search for the phonological store: from loop to convolution. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 762-778, 2008
- Buchsbaum BR, Ye D, D'Esposito M** : Recency Effects in the Inferior Parietal Lobe during Verbal Recognition Memory. *Front Hum Neurosci.* 5:59, 2011a
- Buchsbaum BR, Baldo J, Okada K, Berman KF, Dronkers N, D'Esposito M, Hickok G** : Conduction aphasia, sensory-motor integration, and phonological short-term memory - an aggregate analysis of lesion and fMRI data. *Brain Lang* 119(3):119-28 2011b
- Buckner RL, Goodman J, Burock M, Rotte M, Koutstaal W, Schacter D, Rosen B, Dale AM** : Functional-anatomic study of episodic retrieval. II. Selective averaging of event-related fMRI trials to test the retrieval success hypothesis. *Neuroimage* 7:163-175, 1998
- Burge MR, Waters DL, Holcombe JH, Schade DS** : Prolonged efficacy of short acting insulin Lispro in combination with human ultralente in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82:920, 1997
- Butters N, Samuels I, Goodglass H, Brody B** : Short-term visual and auditory memory disorders after parietal and frontal lobe damage. *Cortex* 6:440-459, 1970
- Cabeza R und Nyberg L** : Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J. Cogn. Neurosci.* 12:1-47, 2000
- Campbell RK und Martin TM** : The chronic burden of diabetes. *Am J Manag Care.* 15 (Suppl)9:248-54, 2009
- Centres for Disease Control and Prevention.** U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007
- Chafee MV und Goldman-Rakic PS** : Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J. Neurophysiol.* 79:2919-2940, 1998
- Chevenne D, Trivin F, Porquet D** : Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab.* 25:459-76, 1999
- Chui H** : Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). *Neurol Clin* 25:717-740, 2007
- Ciaramelli E, Grady C, Levine B, Ween, J, Moscovitch M** : Top-down and bottom-up attention to memory are dissociated in posterior parietal cortex: neuroimaging and neuropsychological evidence. *J. Neurosci.* 30:4943-4956, 2010

Clark RE, Broadbent NJ, Squire LR : The hippocampus and spatial memory: Findings with a novel modification of the water maze. *J. Neurosci.* 27:6647-6654, 2007

Cohen JD, Forman SD, Braver TS, Casey BJ, Servan- Schreiber D, Noll DC : Activation of prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI. *Hum.Brain Map.* 1:293-304, 1994

Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE : Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386:604-608, 1997

Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J : Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 38:550-557, 1989

Cole GM, Frautschy SA : The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 42:10-21, 2007

Cole AR, Astell A, Green C and Sutherland C : Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci Biobehav Rev* 31(7):1046-1063, 2007

Corbetta M und Shulman GL : Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat.Rev.Neurosci.* 3:201-215, 2002

Corbetta M, Patel G, Shulman GL : The reorientingsystem of the human brain : from environment to theory of mind. *Neuron* 58:306-324, 2008

Corbetta M und Shulman GL : Spatial neglect and attention networks. *Annu.Rev.Neurosci.* 34:569-599, 2011

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261(5123):921-3, 1993

Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, Luby J, Dagogo-Jack A, Alderson A : Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17:123-130, 1996

Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr : Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 50:164-168, 1998

Craft S, Asthana S, Schellenberg G, Cherrier M, Baker LD, Newcomer J, Plymate S, Latendresse S, Petrova A, Raskind M, Peskind E, Lofgreen C, Grimwood K : Insulin metabolism in Alzheimer's disease differs according to apolipoprotein E genotype and gender. *Neuroendocrinology* 70:146-152, 1999

Craft S, Watson GS : Insulin and neurodegenerative disease : shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3:169-178, 2004

Craft S : Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr. Alzheimer. Res.* 4, 147-152, 2007

Cukierman T, Gerstein HC & Williamson JD : Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48(12): 2460-2469, 2005

Cummings JL : Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 351(1): 56-67, 2004

Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Foley D, Blanchette PL, Harris T, Chen R, White LR : Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 52:971-97, 1999

Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K : Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes *Diabetes Care* 27(10):2363-2368, 2004

Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA : Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:3087-92, 2003

Davila D, Piriz J, Trejo JL, Nunez A, Torres-Aleman I : Insulin and insulin-like growth factor I signalling in neurons. *Front Biosci.* 12:3194-3202, 2007

Davis MH & Johnsrude IS : Hierarchical processing in spoken language comprehension. *J Neurosci* 23:3423-3431, 2003

De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E : Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 15:318-368, 1992

D'Esposito M, Aguirre GK, Zarahn E, Ballard D, Shin RK, Lease J : Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Cogn. Brain Res.*7:1-13, 1998

D'Esposito M : From cognitive to neural models of working memory. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci* 362:761-772, 2007

De Fronzo RA, Tobin JD, and Andres R : Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 237: E214-E223, 1979

Dehaene S, Spelke E, Pinel P, Stanescu R, Tsivkin S : Sources of mathematical thinking : behavioral and brain- imaging evidence. *Science* 284:970-974, 1999

Dehaene S, Molko N, Cohen L, Wilson AJ : Arithmetic and the brain. *Curr.Opin.Neurobiol.* 14: 218-224, 2004

de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR : Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 10:89-109, 2006

de la Monte SM : Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep* 42:475-481, 2009

Del-Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, De Fronzo RA : Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 37:1025-1035, 1994

den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A & Breteler MMB : Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 46(12): 1604-1610, 2003

Desmond DW : Vascular dementia. *Clin Neuroscience Res* 3: 437-448, 2004

Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes, 2010 :
<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2010/>

Deutsche Alzheimer Gesellschaft : Die Epidemiologie der Demenz (Factsheet), 2010 :

<http://www.deutsche-alzheimer.de/index.php?id=37>

D'Ercole AJ, Ye P, Calikoglu AS & Gutierrez-Ospina G : The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. *Mol. Neurobiol.* 13:227-255, 1996

Dickson BJ : Development. Wiring the brain with insulin. *Science* 300:440-441, 2003

Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N : *Harrisons Innere Medizin 2*, Mc Graw-Hill, ABW Wissenschaftsverlag, 2307-2337, 2003

Dilling H, Freyberger HJ : Taschenführer zur Klassifikation psychischer Störungen. Mit Glossar und diagnostischen Kriterien ICD-10: DCR-10. Bern. Verlag Hans Huber, 1999

Diwadkar VA, Carpenter PA, Just MA : Collaborative activity between parietal and dorso-lateral prefrontal cortex in dynamic spatial working memory revealed by fMRI. *Neuroimage.*12(1):85-99, 2000

Dobbins IG, Rice HJ, Wagner AD, Schacter DL : Memory orientation and success: separable neurocognitive components underlying episodic recognition. *Neuropsychologia* 41:318-333, 2003

Doyle P, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B : Fourday hyperinsulinemia in euglycemic conditions alters local cerebral glucose utilization in specific brain nuclei of freely moving rats. *Brain Res* 684:47-55, 1995

Drachman DA : Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 67: 1340-1352, 2006

Duus P, Bähr M, Frotscher M, Küker W : *Duu's Neurologisch- topische Diagnostik*, 8.Auflage, Georg Thieme Verlag, Würzburg, 2003

Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ : Two functional components of the hippocampal memory system. *Behav. Brain Sci.* 17:449-517, 1994

Eichenbaum H : The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behav Brain Res* 103: 123-133, 1999

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

Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C : The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci* 30:123-152, 2007

Eisner F, McGettigan C, Faulkner A, Rosen S, Scott SK : Inferior frontal gyrus activation predicts individual differences in perceptual learning of cochlear-implant simulations. *J Neurosci.* 30(21): 7179-7186, 2010

Ekstrom AD und Bookheimer SY : Spatial and temporal episodic memory retrieval recruit dissociable functional networks in the human brain. *Learn. Mem.* 14:645-654, 2007

El Messari S, Leloup C, Quignon M, Brisorgueil MJ, Penicaud L, Arluison M : Immunocytochemical localization of the insulinresponsive glucose transporter 4 (Glut4) in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 399(4):492-512, 1998

Emery L, Heaven TJ, Paxton JL, Braver TS: Age-related changes in neural activity during performance matched working memory manipulation. *Neuroimage.* 42(4):1577-86, 2008

European Medicine Agency (Science Medicines Health), 2010 : <http://www.ema.europa.eu/>

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 26 Suppl 1:5-20, 2003

Figlewicz DP und **Szot P** : Insulin stimulates membrane phospholipid metabolism by enhancing endogenous alpha 1-adrenergic activity in the rat hippocampus. *Brain Res*. 550:101-107, 1991

Fletcher, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ : The mind's eye–precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage* 2:195-200, 1995

Folstein MF, Folstein SE und **McHugh PR** : Mini-mental state : A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12:189-198, 1975

Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P & Alperovitch A : Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 24: 366-370, 2001

Fritsche A: Leitliniengerechte Therapie mit oralen Antidiabetika einschließlich der Kombination mit Insulin; *Der Diabetologe*. Vol.3, Nr.1:24-30, 2007

Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein H-G, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Turk A, Hoyer S, Zochling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P : Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105:423-438, 1998

Gardoni F, Bellone C, Viviani B, Marinovich M, Meli E, Pellegrini-Giampietro DE, Cattabeni F, Di Luca M : Lack of PSD-95 drives hippocampal neuronal cell death through activation of an alpha CaMKII transduction pathway. *Eur J Neurosci*. 16(5):777-86, 2002

Garg SK, Ellis SL, Ulrich H : Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 6(4):643-51, 2005

Gasparini L, Gouras GK, Wang R, Gross, RS, Beal MF, Greengard P, Xu H : Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci* 21:2561-2570, 2001

Gerich JE : Role of insulin resistance in the pathogenesis of Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Balliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2:307-326, 1988

Geula C, Mesulam MM : Cortical cholinergic fibers in aging and Alzheimer's disease: a morphometric study. *Neuroscience* 33:469-481, 1989

Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, Wolf PA : Protective effects of fruits and vegetables on development of stroke in men, *JAMA* 273:1113-1117, 1995

Gläscher J, Rudrauf D, Colom R, Paul LK, Tranel D, Damasio H, Adolphs R : Distributed neural system for general intelligence revealed by lesion mapping. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 107: 4705-4709, 2010

Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, Tsui W, Richardson S, Javier E, Convit A : Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 50(4):711-9, 2007

- Goldman-Rakic** PS : Cellular basis of working memory. *Neuron* 14: 447-485, 1995
- Goldfine** ID, Youngren JF : Contributions of the American Journal of Physiology to the discovery of insulin. *Am J Physiol* 274:E207-9, 1998
- Graeber** MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K et al. : Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics* 1:73- 80, 1997
- Graeber** MB, Kösel S, Grasbon-Frodl E, Möller HJ, Mehraein P : Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient, Auguste D. *Neurogenetics* 1:223- 228, 1998
- Graeber** MB & Mehraein P : Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur. Arch. Clin. Neurosci.* Vol.249,Nr.9(Suppl)3:10-13, 1999
- Greenwood** C & Winocur G : High fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging* 26 (Suppl)1:42-45, 2005
- Gregg** E, Yaffe K, Cauley J, Rolka D, Blackwell T, Narayan K & Cummings S: Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 160:174-180, 2000
- Grodstein** F, Chen J, Wilson RS, Manson JE & Study NH : Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care* 24(6):1060-1065, 2001
- Groop** LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA : Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 84:205-213, 1989
- Groop** L, Forsblom C, Lehtovirta M : Characterization of the prediabetic state. *Am J Hypertens* 10: 172-180, 1997
- Gustafson** D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I : An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 163:1524-1528, 2003
- Halgren** E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liégeois C, Chauvel P, Musolino A : Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94(3):191-220, 1995a
- Halgren** E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Marinkovic K, Devaux B, Vignal JP, Biraben A : Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94(4): 229-50, 1995b
- Hebb** DO : The Organization of Behaviour . A neuropsychological theory. John Wiley & Sons Inc, New York, 1949
- Habib** R und Lepage M : Novelty assessment in the brain. In Memory, Consciousness, and the Brain (Tulving, E., ed.)*Psychology Press*:265-277, 1999
- Hamidi** M, Ttoni G, Postle B : Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*47:295-302, 2009

- Hansson L** : The Hypertension Optimal Treatment Study and the importance of lowering blood pressure, *J Hypertens* 17(Suppl)1:9-13, 1999
- Hansson L**, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. : Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment HOT randomised trial. HOT Study Group, *Lancet* 351:1755-1762, 1998
- Hassing LB**, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, Johansson B : Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and Ageing* 33:355-361, 2004
- Hassing LB**, Dahl AK, Thorvaldsson V, Berg S, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B : Overweight in midlife and risk of dementia: a 40-year follow-up study. *Int J Obes (Lond)*. 33(8):893-8, 2009
- Hauer H**, Scherbaum WA : Diabetes mellitus type 2. *Dtsch Med Wschr* (1946); 127(19):1003-5, 2002
- Hauer H**, Köster J, Schubert I : Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt* 104:2799-2805, 2007
- Hauer H**, Köster J, von Ferber L : Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 – 2001. Sekundärdatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch Med Wschr*.128: 2632-2637, 2003
- Havrankova J**, Roth J, Brownstein M : Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature* 272:827-829, 1978
- Heilman KM**, Watson RT, Schulman HM : A unilateral memory defect. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 37:790-793, 1974
- Heneka MT**, O'Banion MK : Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology* 184:69-91, 2007
- Hickok G**, Buchsbaum B, Humphries C, Muftuler T : Auditory- motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *J. Cogn. Neurosci.* 15, 673-682, 2003
- Hofman A**, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slioter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE : Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 349(9046):151-154, 1997
- Howey DC**, Bowsher RR, Brunelle RL & Woodworth JR : [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 43:396-402, 1994
- Howey DC**, Bowsher RR, Brunelle RL, Rowe HM, Santa PF, Downing-Shelton J, Woodworth JR : [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: effect of injection time on postprandial glycemia. *Clin Pharmacol Therm* 58:459-69
- Hoyer S** : Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. *Exp. Gerontol.* 35:1363-1372, 2000
- Hoyer S** : Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* 490:115-125, 2004

ICD-10 : Kapitel V (F00-03), 2010 :

<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2010/block-f00-f09.htm>

IDF : "International Diabetes Federation (IDF) Atlas ", 2009 :
<http://www.eatlas.idf.org/Complications>.

IDF : "International Diabetes Federation (IDF) ", Worldwide Definition of the Metabolic syndrome, 2005 : http://www.idf.org/metabolic_syndrome

Ionescu-Tirgoviste C : Insulin, the molecule of the century. *Arch Physiol Biochem* 104:807-13, 1998

Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoun S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I : Tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies, *Biochem Biophys Acta* 1739:198-210, 2005

Jax SA und **Coslett HB** : Disorders of the perceptual-motor system. *Adv.Exp.Med.Biol.* 629:377-391, 2009

Janson J, **Laedtke T**, **Parisi JE**, **O'Brien P**, **Petersen RC**, **Butler PC** : Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 53:474-481, 2004

Jacobsen CF : Studies of cerebral function in primates. *Comp Psychol Monogr.* 13:1-68 1938

Kahn I, **Davachi L**, **Wagner D** : Functionalneuroanatomic correlates of recollection: implications for models of recognition memory. *J. Neurosci.* 24: 4172-4180, 2004

Kalaria R : Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sc* 15:29-34, 2002

Kameyama M, **Fushimi H**, **Udaka F** : Diabetes mellitus and cerebral vascular disease, *Diabet Res Clin Pract* 24:205-208, 1994

Kanaya AM, **Barrett-Connor E**, **Gildengorin G** & **Yaffe K** : Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* 164(12):1327-1333, 2004

Kawachi I, **Colditz GA**, **Stampfer MJ**, **Willet WC**, **Manson JE**, **Rosner B**, **Speizer FE**, **Hennekens CH** : Smoking cessation in relation to total mortality rates among woman. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 119:992-1000, 1993

Kang S, **Creagh FM**, **Peters JR**, **Brange J**, **Volund A**, **Owens DR** : Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (AspB9, GluB27; AspB10; AspB28) on meal-related plasma glucose excursions in type I diabetic subjects. *Diabetes Care* 14: 571-577, 1991

Karnath HO, **Hartje W**, **Ziegler W** : Kognitive Neurologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, 2006

Kaufman AS and **Lichtenberger EO**: Essentials of WAIS-III assessment. New York: Wiley, 1999

Kesaniemi YA, **Riekkinen PJ**, **Laakso M** : Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross-sectional population based study. *BMJ* 315:1045-1049, 1997

Kellerer M, **Häring HU**: Pathogenesis of insulin resistance: Modulation of insulin signal at receptor level. *Diabetes Research and Clinical Practice (Suppl.)*28:173-177, 1995

- Kern W**, Peters A, Fruehwald-Schultes B, Deininger E, Born J, Fehm HL : Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 74:270-280, 2001
- Kern W**, Benedict C, Schultes B, Plohr F, Moser A, Born J, Fehm HL, Hallschmid M : Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia* 49:2790-2792, 2006
- Kerner W**, Brückel J, Böhm BO : Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus - Evidenzbasierte Diabetes Leitlinien. Deutsche Diabetes Gesellschaft, 10/2004
- Kirchner WK** : Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology* 55(4):352-358, 1958
- Kobayashi Y** und Amaral DG : Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 466:48-79, 2003
- Kodl CT** und Seaquist ER : Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus *Endocr. Rev.* 29:494-511, 2008
- Koenigs M**, Barbey AK, Postle BR, Grafman J : Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J. Neurosci* 29:14980-14986, 2009
- Konishi S**, Wheeler ME, Donaldson DI, Buckner RL : Neural correlates of episodic retrieval success. *Neuroimage* 12:276-286, 2000
- Kienlen-Campard P**, Miolet S, Tasiaux B, Octave JN : Intracellular amyloid-beta 1-42, but not extracellular soluble amyloid-beta peptides, induces neuronal apoptosis. *J Biol Chem* 277 (18): 15666-70, 2002
- Korf ESC**, White LR, Scheltens P & Launer LJ : Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* 29(10): 2268-2274, 2006
- Kuerzel GU**, Shukla U, Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Venter C, et al. : Biotransformation of insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 19:34-40, 2003
- Kumar V**, Abbas AK, Fausto N : Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7.Auflage, Elsevier, Pennsylvania, 1189-1205, 2005
- Kuusisto J**, Koivisto K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hänninen T, Pyörälä K, Riekkinen P, Laakso M : Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. *Hypertension* 22:771-779, 1993
- Kuusisto J**, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Kervinen K, Kesaniemi YA, Riekkinen PJ, Laakso M : Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross-sectional population based study. *BMJ* 315:1045-1049, 1997
- Lampert DJ**, Lawton CL, Mansfield MW & Dye L : Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review. *Neurosci Biobehav Rev* 33(3): 394-413, 2009
- Lannert H**, Hoyer S : Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 112:1199-1208, 1998

Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ : Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 21:49-55, 2000

Lavenex P, Suzuki WA, Amaral DG : Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Projections to the neocortex. *J. Comp. Neurol.* 447:394-420, 2002

Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Amorim P, Bonora LI, Lépine JP, Sheehan D, Janavs J, Baker R, Sheehan KH, Knapp E, Sheehan M, Ackenheil M, Stotz G, Dietz-Bauer R, & Vossen A : M.I.N.I. Mini Internationales Neuropsychiatrisches Interview, Deutsche Version 5.0.0, DSM-IV & ICD-10. Hôpital de la Salpêtrière, Paris; University of South Florida, Tampa; Psychiatrische Universitätsklinik, München, 1998

Lehnert H, Klose S, Kerner W : [Short-acting and depot insulin analogs. Advantages and disadvantages in comparison with current insulin types]. *Internist (Berl)* 42 (Suppl)1:29-42, 2001

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

Leickert KH : (Insulin precursors-a historical synopsis. First diabetes treatment trials using pancreas extracts) *Arzneimittelforschung* 25:439-42, 1975

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2008 :
<http://www.dgn.org/inhalte-a-z/530-leitlinien-der-dgn-vaskulaere-demenzen.html>

Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E : Effect of Pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial, *Ann Intern Med* 129:681-689, 1998

Li L, Holscher C : Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev* 56:384-402, 2007

Lipid-Study-Group : Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. The Long- Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, *NEJM* 339:1349-1357, 1998

Loeffler G, Petrides PE, Heinrich PC : Biochemie und Pathobiochemie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 8.Auflage, 2006

Logothetis NK, Guggenberger H, Peled S, Pauls J : Functional imaging of the monkey brain. *Nat Neurosci.* 2(6):555-62, 1999

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A : Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 412(6843):150-7, 2001

Lu FP, Lin KP, Kuo HK : Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 4(1): e4144, 2009

Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R : Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 154:635-641, 2001

- Luchsinger** JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R : Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 63:1187-1192, 2004
- Luchsinger** JA, Reitz C, Honig LS, Tang X, Shea S, Mayeux R : Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease, *Neurology* 65:545-551, 2005
- Luchsinger** JA und Gustafson DG : Adiposity and Alzheimer's Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 12(1): 15-21, 2009
- Madigan** S : The serial position curve in immediate serial recall. *Bulletin of the Psychonomic Society* 15:335-338, 1980
- Maldjian** JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH, An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fmri data sets. *NeuroImage* 19, 1233-1239, 2003
- Magariños** AM, McEwen BS : Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased glucocorticoid reactivity to stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 97(20):11056-61, 2000
- Magistretti** PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG : Energy on demand. *Science*. 283(5401):496-7, 1999
- Mandelkow** EM, Stamer K, Vogel R, Thies E & Mandelkow E : Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiol. Aging* 24, 1079-1085, 2003
- Marshuetz** C und Smith EE : Working memory for order information : multiple cognitive and neural mechanisms. *Neuroscience* 139:195-200, 2006
- Mattay** VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Berman KF, Das S, Meyer-Lindenberg A, Goldberg TE, Callicott JH, Weinberger DR : Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters* 392:32-37, 2006
- Mattson** MP : ways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430:631-639, 2004
- Matthaei** S, Häring HU : Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 3 (Suppl)2:157-161, 2008
- Marfaing** P, Penicaud L, Broer Y, Mraovitch S, Calando Y, Picon L: Effects of hyperinsulinemia on local cerebral insulin binding and glucose utilization in normoglycemic awake rats. *Neurosci Lett*. 115:279-85, 1990
- Martin** BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR : Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 340:925-929, 1992
- McCall** AL : The impact of diabetes on the CNS, *Diabetes* 41:557-570, 1992
- McCarthy** G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG : Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex during a spatial working memory task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8690-8694, 1994
- McKhann** G, Drachman D, Folstein M : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease, *Neurology* 34(7):939-944, 1984

- Mehnert H**, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag, 2003
- Miyake A** und Shah P : Models of Working Memory - Mechanism of Active Maintenance and Executive Control. *New York: Cambridge University Press*, 1999
- Morrish NJ**, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H : Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44 (Suppl)2:14-21, 2001
- Moscovitch M**, Nadel L, Winocur G, Gilboa A und Rosenbaum RS: The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 16:179-190, 2006
- Messier C** : Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging* 26 (Suppl)1:26-30, 2005
- Miles WR** und Root HF : Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med* 30:767-777, 1922
- Monsch A** : CERAD- Plus Auswertungsprogramm (S-Wörter [Henry and Crawford (Validation for ex. Funct.)], CERAD Wortlisten), 2005
- Mooradian AD**, Perryman K, Fitten J, Kavonian GD & Morley JE : Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Behavioral and electrophysiologic studies. *Arch Intern Med* 148(11):2369-2372, 1988
- Mormann F**, Osterhage H, Andrzejak RG, Weber B, Fernández G, Fell J, Elger CE, Lehnertz K : Independent delta/theta rhythms in the human hippocampus and entorhinal cortex. *Front Hum Neurosci* 2:3, 2008
- Munshi ML** Grande, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, Lin S, Milberg W und Weiniger K : "Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults." *Diabetes Care* 29(8):1794-1799, 2006
- National Diabetes Data Group** : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057, 1979
- Neumann KF**, Rojo L, Navarrete LP, Farías G, Reyes P, Maccioni RB : Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications *Curr Alzheimer Res* 5(5):438-47, 2008
- Newman B**, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD : Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins, *Diabetologia* 30:763-768, 1987
- Newman SD**, Just MA, Carpenter PA : The synchronization of the human cortical working memory network. *Neuroimage* 15(4):810-22, 2002
- Nicol DS** und Smith LF : Amino-acid sequence of human insulin. *Nature* 187:483-5, 1960
- Niendam TA**, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS : Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 12:241-268, 2012
- Niwa H**, Koumoto C, Shiga T, Takeuchi J, Mishima S, Segawa T, Atsumi T, Shimizu C, Koike T, Yoshioka N : Clinical analysis of cognitive function in diabetic patients by MMSE and SPECT. *Diabetes Res Clin Pract* 72:142-147, 2006

Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R, U.S. Preventive Services Task Force : Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 148(11):855-68, 2008

Obleser J, Wise RJS, Dresner MA, Scott SK : Functional integration across brain regions improves speech perception under adverse listening conditions. *J Neurosci* 27:2283-2289, 2007

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9868-9872, 1990

Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y : Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama Study *Neurology* 77:1126-1134, 2011

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

Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB : Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study, *Neurology* 53:1937-1942, 1999

Owen AM, Doyen J, Petrides M, Evans AC : Planning and spatial working memory: a positron emissions tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience* 8(2):353-364, 1996a

Owen AM, Evans AC, Petrides M : Evidence for a two- stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emissions tomography study. *Cerebral Cortex* 6(1):31-38, 1996b

Owen AM : The functional organization of working memory processes within the human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur Journal of Neuroscience* 9 (7): 1329-39 1997

Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M : Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(13):7721-6, 1998

Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SP, Carpenter TA, Minhas PS, Turkheimer FE, Williams EJ, Robbins TW, Sahakian BJ, Petrides M, Pickard JD : Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*. 11(2):567-74, 1999

Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E : N-back working memory paradigm : a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* 25:46-59, 2005

Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R : Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 23:813-9, 2000

Park CR, Seeley RJ, Craft S, Woods SC : Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav* 68:509-514, 2000

Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Robin Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD: Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 178:548-556, 2008

Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ : Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51:1256-1262, 2002

Pellerin L und Magistretti PJ : Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91:10625-10629, 1994

Perlmutter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, Ginsberg J, Katz J, Singer DE & Nathan DM : Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 77(6): 1043-1048, 1984

Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM : Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer Disease, a look to the future. *Radiology* 226:315-336, 2003

Petrides ME, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC : Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA* 90:878-882, 1993

Piekema C, Kessels RP, Rijpkema M, Fernández G : The hippocampus supports encoding of between-domain associations within working memory. *Learn Mem.* 20:16(4):231-4. 2009

Plastino M, Fava A, Pirritano D, Cotronei P, Sacco N, Sperli T, Spano A, Gallo D, Mungari P, Consoli D, Bosco D : Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2. *J Neurol Sci.* 288(1-2):112-6, 2010

Pisella L, Sergio L, Blangero A, Torchin H, Vighetto A, Rossetti Y : Optic ataxia and the function of the dorsal stream:contributions to perception and action. *Neuropsychologia* 47:3033-3044, 2009

Postma A, Kessels RP, van Asselen M : How the brain remembers and forgets where things are:the neurocognition of object-location memory. *Neurosci. Biobehav.Rev.* 32:1339-1345, 2008

Ranganath C und Blumenfeld RS : Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn. Sci.* 9:374–380, 2005

Ranganath C, Heller A, Cohen MX, Brozinsky CJ, Rissman J : Functional connectivity with the hippocampus during successful memory formation. *Hippocampus* 15:997-1005, 2005

Raper HS und Smith EC: The direct action of insulin on fat metabolism. *J Physiol.* 60(1-2): 41-9, 1925

Rawley JB und Constantinidis C : Neural correlates of learning and working memory in the primate posterior parietal cortex. *Neurobiol. Learn.Mem.* 91:129-138, 2009

Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E : Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 13:16-21, 1990

Reaven GM : Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol. Rev.*75:473-486, 1995

Reger MA, Watson GS, Frey WH, Baker LD, Cholerton B, Keeling ML, Belongia DA, Fishel MA, Plymate SR, Schellenberg GD, Cherrier MM, Craft S: Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging* 27:451-458, 2006

Renz-Polster H, Krautzig S: Basislehrbuch Innere Medizin, Urban und Fischer, 851-890, 2008

- Repovs G** und **Baddeley A** : The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience* 139:5-21, 2006
- Rivera EJ**, **Goldin A**, **Fulmer N**, **Tavares R**, **Wands JR**, **de la Monte SM** : Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J. Alzheimers. Dis.* 8:247-268, 2005
- Rodriguez G**, **Nobili F**, **Celestino MA**, **Francione S**, **Gulli G**, **Hassan K**, **Marenco S**, **Rosadini G**, **Cordera R** : Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. *Diabetes Care* 16:462-468, 1993
- Roglic G**, **Unwin N**, **Bennett PH**, **Mathers C**, **Tuomilehto J**, **Nag S**, **Connolly V**, **King H** : The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 28: 2130-2135, 2005
- Roman GC**, **Erkinjuntti T**, **Wallin A**, **Pantoni L**, **Chui HC** : Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 17:426-436, 2002
- Rönnemaa E**, **Zethelius B**, **Sundelöf J**, **Sundström J**, **Degerman-Gunnarsson M**, **Berne C**, **Lannfelt L**, **Kilander L** : Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*.71(14):1065-71, 2008
- Rosak C** : Insulin analogs: structure, properties and therapeutic indications. Part 1: rapid-acting insulin analogs. *Internist (Berl)* 42:1523-35, 2001a
- Rosak C** : Insulin analogs: structure, properties and therapeutic indication. Part 2 : Long-acting insulin analogs. *Internist (Berl)* 42:1692-9, 2001b
- Rosenfeld L** : Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem* 48:2270-88, 2002
- Rosenstock J**, **Park G**, **Zimmerman J** : U.S. insulin Glargine (HOE 901) Typ 1 Diabetes Investigator Group: Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 23:1137-42, 2000
- Rosenthal JM**, **Amiel SA**, **Yaguez L**, **Bullmore E**, **Hopkins D**, **Evans M**, **Pernet A**, **Reid H**, **Giampietro V**, **Andrew CM**, **Suckling J**, **Simmons A**, **Williams SC** : The effect of acute hypoglycaemia on brain function and activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes* 50:1618-1626, 2001
- Rothman DL**, **Sibson NR**, **Hyder F**, **Shen J**, **Behar KL**, **Shulman RG** : In vivo nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of the relationship between the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle and functional neuroenergetics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 354(1387):1165-77, 1999
- Rotte M**, **Baerecke C**, **Pottag G**, **Klose S**, **Kanneberg E**, **Heinze HJ**, **Lehnert H** : Insulin affects the neuronal response in the medial temporal lobe in humans. *Neuroendocrinology* 81:49-55, 2005
- Rugg MD** und **Henson RNA** : Episodic memory retrieval: an (event-related) functional neuroimaging perspective. In **A. Parker**, **E. Wilding** and **T. Bussey** (Eds.) *The cognitive neuroscience of memory* (Psychology Press, Hove):3-37, 2002

- Rypma B** und D'Esposito M : The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 25;96(11):6558-63, 1999
- Scarmeas N**, Stern Y : Cognitive reserve and lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol.* 25(5):625-33, 2003
- Schaefer A**, Braver TS, Reynolds JR, Burgess GC, Yarkoni T, Gray JR : Individual Differences in Amygdala Activity Predict Response Speed during Working Memory. *The Journal of neuroscience* 26(40):10120-10128, 2006
- Schafer M** und Erdo SL : Development of glutamate neurotoxicity in cortical cultures: induction of vulnerability by insulin. *Brain Res Dev Brain Res* 62(2): 293-296, 1991
- Schmechel A**, Zentgraf H, Scheuermann S, Fritz G, Pipkorn R, Reed J, Beyreuther K, Bayer TA, Multhaup G: Alzheimer beta-amyloid homodimers facilitate A beta fibrillization and the generation of conformational antibodies. *J Biol Chem* 278:35317-35324, 2003
- Schubert M**, Brazil DP, Burks DJ, Kushner JA, Ye J, Flint CL, Farhang-Fallah J, Dikkes P, Warot XM, Rio C, Corfas G & White MF : Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation. *J. Neurosci.* 23:7084-7092, 2003
- Schwartz MW**, Sipols A, Kahn SE, Lattemann DF, Taborsky GJ Jr, Bergman RN, Woods SC, Porte D Jr : Kinetics and specificity of insulin uptake from plasma into cerebrospinal fluid. *Am. J. Physiol* 259:378-383, 1990
- Schwartz MW**, Bergman RN, Kahn SE, Taborsky GJ Jr, Fisher LD, Sipols AJ, Woods SC, Steil GM, Porte D Jr. : Evidence for entry of plasma insulin into cerebrospinal fluid through an intermediate compartment in dogs. Quantitative aspects and implications for transport. *J Clin Invest* 88:1272-81, 1991
- Schwartz MW**, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D : Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 13:387-413, 1992
- Scott SK**, Blank CC, Rosen S, Wise RJS : Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain* 123:2400-2406, 2000
- Scott SK**, Rosen S, Lang H, Wise RJS : Neural correlates of intelligibility in speech investigated with noise vocoded speech—A positron emission tomography study. *J Acoust Soc Am* 120:1075-1083, 2006
- Scoville WB** und Milner B : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 20:11-21, 1957
- Sheehan DV**, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R & Dunbar G : The mini international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59:22-33, 1998
- Sherwin RS**, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M und Andres R : A Model of the Kinetics of Insulin in Man. *J Clin Invest.* 53(5):1481-1492, 1974

Skeberdis VA, Lan J, Zheng X, Zukin RS, Bennett MV : Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D- aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 98:3561-3566, 2001

Shulman RG und Rothman DL : Interpreting functional imaging studies in terms of neurotransmitter cycling. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:11993-11998, 1998

Simons JS, Peers PV, Hwang DY, Ally BA, Fletcher PC, Budson AE : Is the parietal lobe necessary for recollection in humans? *Neuropsychologia* 46:1185-1191, 2008

Smith EE und Jonides J : Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-1661, 1999

Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery BA : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 277:813-817, 1997

Sokoloff L : Circulation and energy metabolism of the brain. In : Siegel G, Agranoff B, Albers RW und Molinoff P (eds). *Basic neurochemistr* : molecular, cellular and medical aspects, 4th edn Raven New York:565-590, 1989

Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM : Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2335-2340, 2004

Squire LR, Zola SM, Cave CB, Haist F, Musen G, Suzuki WA : Memory: organization of brain systems and cognition. *Cold Spring Harbor Symposia of Quantitative Biology* 55:1007-1023, 1990

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

Squire LR, Zola SM : Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13515-22, 1996

Squire LR, Wixted JT, Clark RE : Recognition memory and the medial temporal lobe: A new perspective. *Nat. Rev. Neurosci.* 8:872-883, 2007

Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM : Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7: 63-80, 2005

Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh R : An english translation of alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clinical Anatomy*, Vol.8, Nr.6:429-431, 1995

Stolk RP, Breteler MMB, Ott A, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE, Hofman A : Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam study. *Diabetes Care* 20:792-795, 1997

Strachan MWJ : Insulin and cognitive function. *Lancet* 362:1253, 2003

Stranahan AM, Arumugam TV, Cutler RG, Lee K, Egan JM und Mattson MP : Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci* 11(3):309-317, 2008

Sullivan MG : Glycemic control shown to prevent dementia. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 2006

Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JF : The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med Bull.* 88(1):131-46, 2008

Takahashi S, Driscoll BF, Law MJ, Sokoloff L : Role of sodium and potassium ions in regulation of glucose metabolism in cultured astroglia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 92:4616-4620, 1995

Tewes U: HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber, 1994

The Scandinavian Simvastatin Study (4S) : Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: *Lancet* 344:1383-1389, 1994

Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP : The cortical representation of pain. *Pain* 79: 105-111, 1999

Trembath D, Ervin JF, Broom L, Szymanski M, Welsh-Bohmer K, Pieper C, Hulette CM : The distribution of cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease varies with ApoE genotype. *Acta Neuropathol.* 113:23-31, 2007

Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E : Diabetes mellitus as a Risk Factor for Death from Stroke: Prospective Study of the Middle-aged Finnish Population. *Stroke* 27:210-215, 1996

Unger JW, Livingston JN, Moss AM : Insulin receptors in the central nervous system: localisation, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 36:343-362, 1991

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998

van Houten HM, Nance DM, Gauthier S, Posner BI : Origin of insulin-receptive nerve terminals in rat median eminence. *Endocrinology* 113:1393-1399, 1983

Veltman DJ, Rombouts SA, Dolan RJ : Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage.* 18(2):247-56, 2003

Vincent JL Snyder AZ, Fox MD, Shannon BJ, Andrews JR, Raichle ME, Buckner RL : Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *J. Neurophysiol.* 96:3517-3531, 2006

Wallace WC, Akar CA., Lyons WE, Kole HK, Egan JM, Wolozin B : Amyloid precursor protein requires the insulin signaling pathway for neurotrophic activity. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 52: 213-227, 1997

Wallesch CW, Förstl H : Demenzen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005

Wallum BJ, Taborsky GJ Jr, Porte D Jr, Figlewicz DP, Jacobson L, Beard JC, Ward WK, Dorsa D: Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 64:190-194, 1987

Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR : Slow removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113:909-915, 1990

- Waring** SC, Rosenberg RN : Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 65:329-334, 2008
- Watson** GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, Schwartz MW, Plymate S, Craft S : Insulin increases CSF A β 42 levels in normal older adults. *Neurology* 60: 1899-1903, 2003
- Weinstock** RS : Treating Type 2 Diabetes Mellitus: A Growing Epidemic. *MayoClinProc*. Vol.78, 411-413, 2003
- Wendelken** C : Maintaining structured information: an investigation into functions of parietal and lateral prefrontal cortices. *Neuropsychologia* 46:665-678, 2008
- Weishaupt** D, Köchli V, Marincek B, Prueßmann KP, Fröhlich JM, Nanz D : „Wie funktioniert MRI?“, 5.Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006
- Wild** S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H : Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047–1053, 2004
- Wiles** PG, Guy R, Watkins SM, Reeves WG : Allergy to purified bovine, porcine, and human insulins. *British Medical Journal* 287(6391):531, 1983
- Wishart** HA, Saykin AJ, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, Guerin SJ, Mamourian AC, Belloni DR, Rhodes CH, McAllister TW : Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *Am J Psychiatry*. 163(9):1603-10, 2006
- Wheeler** MA und Buckner RL : Functional dissociation among components of remembering: control, perceived oldness, and content. *J. Neurosci*. 23:3869-3880, 2003
- Whitmer** RA : Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 7(5):373-380, 2007
- Whitmer** RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K : Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 71:1057-1064, 2008
- WHO**: Diabetes Mellitus Fact sheet no. 138 [online], 2001: <http://www.who.int/inf>
- Wickelgren** I : Tracking insulin to the mind. *Science* 280:517-519, 1998
- Wolf** PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ : Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study, *JAMA* 259:1025-1029, 1988
- Woods** SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW : Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm* 9(10):795-800, 2003
- Wozniak** M, Rydzewski B, Baker SP, Raizada MK : The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochem. Int*. 22:1-10, 1993
- Xu** WL, Qiu CX, Wahlin A, Winblad B, Fratiglioni L : Diabetes mellitus and the risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year-follow-up-study, *Neurology* 63:1181-1186, 2004
- Xu** Y, Shen J, Luo X, Zhu W, Chen K, Ma J & Jiang H : Conformational transition of amyloid beta-peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:5403-5407, 2005
- Xu** Y und Chun MM : Visual grouping in human parietal cortex. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 104:18766-18771, 2007

- Yaffe K**, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E : Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 10:293-295, 2006
- Yamanaka K**, Yamagata B, Tomioka H, Kawasaki S, Mimura M : Transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex facilitates spatial working memory: near-infrared spectroscopy study. *Cereb.Cortex* 20:1037-1045, 2009
- Yoshitake T**, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K, Sueshi K, Tsuneyoshi M, Fujishima M : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 45:1161-1168, 1995
- Yusuf S**, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais E : Effects of angiotensin-converting-enzyme-inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, *NEJM* 342:145-153, 2000
- Zhao WQ**, Alkon DL : Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol.Cell Endocrinol.* 177(1-2):125-34, 2001
- Zhou H**, Lu WJ, Zhang ZJ, Bai F, Chang JH, Teng GJ : Study of cognitive function and brain volume in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 90(5):327-31, 2010
- Zimmermann M** : Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In Basler HD (Hrsg), Franz C, Köner-Herwig B, Rehfisch HP, H. Seemann H : Psychologische Schmerztherapie, S. 59-104. Springer Verlag, Berlin, 1999
- Zimmet P**, Alberti KG, Shaw J : Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414:782-787, 2001

VII. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Kerstin M. Oltmanns für die Vergabe des Dissertationsthemas, sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert und Herrn Prof. Dr. med. Fritz Hohagen für die Bereitstellung der zur Durchführung der Studie erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Bastian Willenborg für die hervorragende Betreuung dieser Studie, sowie Herrn Dipl.-Ing. Christian Erdmann für die sehr gute wissenschaftliche Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Matthias Nagel für die guten Ratschläge und die Unterstützung beim Anfertigen der Arbeit.

Ein weiterer Dank gebührt an dieser Stelle meinem Freund Henning Folkerts und meinen Eltern, die mir die notwendige Unterstützung gaben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich ganz herzlich bei allen Probanden, die durch ihre bereitwillige Teilnahme an den Versuchen die Durchführung dieser Studie überhaupt erst ermöglicht haben.

VIII. Lebenslauf



Name: Hoffmann

Vorname: Isabell

Geburtsdatum, -ort: 02.02.1987 in Zittau

Anschrift: Percevalstr. 31, 23564 Lübeck

Schulausbildung:

1993 – 1997	Grundschule, Rochlitz
1997 – 2005	Gymnasium, Rochlitz
2005	Allgemeine Hochschulreife, Note 1,6

Universitäre Ausbildung:

2005 – 2012	Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
2008 – 2010	Famulaturen in verschiedenen chirurgischen Fachgebieten, Innere Medizin und Pädiatrie
2011 – 2012	Praktisches Jahr, Wahlfach Gynäkologie, 8-wöchiger Abschnitt des chirurgischen Tertials am Groote Schuur Hospital in Kapstadt

Beruflicher Werdegang: seit Oktober 2012 Assistenzärztin für Herz- und Gefäßchirurgie (Segeberger Kliniken GmbH)

Examina:

2008	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2012	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Doktorarbeit: Beginn der Experimente: Herbst 2008 – Frühjahr 2010