

---

**Neuropsychologische Leistungsprofile bei  
Patienten mit Diabetes mellitus  
in Abhängigkeit von ihrer Stoffwechseleinstellung**

---

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie  
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von:

**Thomas Göhringer**

München, 2005

Erstgutachter:	Prof. Dr. J. Zihl
Zweitgutachter:	Prof. Dr. K. Münzel
Tag der mündlichen Prüfung:	18. Juli 2005



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>4</b>
2.1	Physiologische Grundlagen des Diabetes mellitus	4
2.2	Epidemiologische Daten	10
2.3	Definition und Diagnostik des Diabetes mellitus	12
2.4	Klassifikation	13
2.4.1	Typ-1-Diabetes	14
2.4.2	Typ-2-Diabetes	15
2.5	Diabetische Folgeerkrankungen	17
2.6	Therapiestrategien	22
<b>3.</b>	<b>Neuropsychologie bei Diabetes mellitus</b>	<b>26</b>
3.1	Kognition bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes	26
3.2	Kognitive Beeinträchtigungen bei erwachsenen Typ-1 Diabetikern	33
3.3	Neuropsychologie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus	41
3.4	Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus	47
<b>4.</b>	<b>Material und Methodik</b>	<b>49</b>
4.1	Patienten und Kontrollgruppe	49
4.2	Neuropsychologische Testverfahren	55
4.2.1	Allgemeines kognitives Leistungsniveau	55
4.2.2	Aufmerksamkeit / Konzentration	56
4.2.3	Gedächtnis	59
4.2.4	Kognitive Flexibilität	62
4.3	Fragebogen zur Psychopathologie	63
4.4	Untersuchungsablauf	63
<b>5.</b>	<b>Hypothesen</b>	<b>65</b>
5.1	Hypothesen für Typ-1-Diabetes	66
5.2	Hypothesen für Typ-2-Diabetes	68
<b>6.</b>	<b>Darstellung der Ergebnisse</b>	<b>71</b>
6.1	Prüfung der Hypothesen für Typ-1-Diabetes	71
6.2	Prüfung der Hypothesen für Typ-2-Diabetes	81

---

<b>7.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>91</b>
7.1	Diskussion der Ergebnisse für die Patienten mit Typ-1-Diabetes	92
7.2	Diskussion der Ergebnisse für die Patienten mit Typ-2-Diabetes	96
7.3	Diskussion der Methodik	100
7.4	Zusammenfassung	102
<b>8.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>10.</b>	<b>Anhang</b>	<b>126</b>
	Verwendete Abkürzungen	126
	Danksagung	128
	Lebenslauf	129

---

## **1. Einleitung**

Diabetes mellitus – den meisten Menschen als „Zuckerkrankheit“ bekannt – ist der Sammelbegriff für unterschiedliche Stoffwechselstörungen, die mit einer chronischen Überzuckerung (Hyperglykämie) und mit dem Risiko für Schäden und Funktionsstörungen verschiedener Organe, insbesondere der Augen, Nieren, Nerven, des Herzens und der Blutgefäße verbunden sind.

Mittlerweile stellt Diabetes mellitus eines der häufigsten, schwersten und aufgrund der Folgeschäden auch kostenträchtigsten Krankheitsbilder überhaupt dar. Weltweit lässt sich eine Zunahme der Prävalenz beobachten. Im Jahre 2000 gab es global etwa 150 Millionen Menschen, die an Diabetes mellitus erkrankt waren. Bis zum Jahr 2025 wird sich die Zahl voraussichtlich auf 300 Millionen verdoppeln (King, Aubert & Herman, 1998). Allein in Deutschland leben nahezu 6 Millionen Menschen mit Diabetes. Das sind etwa 7% der Gesamtbevölkerung (Rathmann, Haastert, Icks, Lowel, Meisinger, Holle & Giani, 2003). Noch besorgniserregender ist die Zahl der Menschen, die an Vorstadien eines Diabetes leiden, wie z.B. einem „metabolischen Syndrom“ oder einer verminderten Glukosetoleranz („Impaired Glucose Tolerance“). Die Amerikaner haben dafür den Begriff des „Prädiabetes“ wieder eingeführt (The Expert Committee, 2003). Die Häufigkeiten verdoppeln sich nach dem 40. Lebensjahr in jedem Altersjahrzehnt und erreichen zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr eine Prävalenz von über 20% (Hauner, 1998).

Die mit Diabetes assoziierten Folgeerkrankungen wie Gefäßkomplikationen (Mikro- und Makroangiopathien), Nieren- oder Nervenschäden (Nephro- bzw. Neuropathien) tragen erheblich zur Verkürzung der Lebensdauer sowie einer Verminderung der Lebensqualität bei. Im Schnitt verlieren Diabetiker 6 bis 7 Jahre ihrer Lebenserwartung im Vergleich zur gesunden Bevölkerung (Gu, Cowie & Harris, 1998; Janka, Redaelli, Gandjour, Giani, Hauner, Michaelis & Standl, 2000). Obschon die Mortalität an Herz-Kreislauferkrankungen in den letzten Jahren abgenommen hat, stieg sie paradoxerweise bei den Diabetikern stark an; die koronare Herzkrankheit liegt dabei an erster Stelle der Todesursachen (Gu et al., 1998).

Führend bei den diabetischen Folgeerkrankungen sind Gefäßkrankheiten. Die Makroangiopathie (kardiovaskuläre Erkrankungen) ist als Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen zu sehen. Arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße treten bei Diabetikern früher auf und zeigen eine raschere Progredienz. Häufig kommt es in der Folge zu schweren Komplikationen wie einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall. Das Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus einen Herzinfarkt zu erleiden, ist im Schnitt um das vierfache erhöht (Soedamah-Muthu, Chaturvedi, Toeller, Ferriss, Reboldi, Michel, Manes & Fuller, 2004), das Schlaganfallrisiko liegt im Mittel um 2,4mal höher (Mankovsky & Ziegler, 2004), jeweils im Vergleich zu Gesunden.

Es mag nun die Frage aufkommen, was die bisher geschilderten Tatsachen mit Neuropsychologie und demzufolge mit Einbußen der geistigen Leistungsfähigkeit zu tun haben sollen. Es sind nicht nur die möglichen Konsequenzen eines Schlaganfalls, der bei Diabetikern häufiger auftritt, sondern auch die Erkenntnisse aus zahlreichen Untersuchungen, die zeigen, dass Diabetes mellitus durchaus mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen kann (Übersicht in Biessels, 1999). Einfachstes Beispiel aus dem Alltag ist das Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit bei Hunger. Dieser Zustand der akuten Hypoglykämie führt zu einer – zumindest vorübergehenden – Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere der Aufmerksamkeit (Wredling, Levander, Adamson & Lins, 1990).

Bisherige neuropsychologische Studien an Patienten mit Diabetes widerspiegeln zu einem großen Teil die Heterogenität der Erkrankung. Es finden sich keine konsistenten Ergebnisse in Bezug auf untersuchte kognitive Variablen. Dies mag mitunter daran liegen, dass ein großer Teil der untersuchten Patienten eine Vielzahl an diabetesassoziierten Folgeerkrankungen wie Retinopathien oder Neuropathien aufweisen. Deren Qualität und Ausmaß zu objektivieren und so in die Berechnungen einfließen zu lassen gestaltet sich schwierig. Zudem befassten sich viele der Studien mit Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits über 60 Jahre alt waren. Damit ist eine Differenzierung zwischen möglichen diabetesbedingten kognitiven Einbußen und altersbedingten neuropsychologischen Leistungsdefiziten nur schwer möglich.

In dieser Untersuchung soll nun versucht werden, den Einfluss von Diabetes mellitus auf kognitive Variablen differenzierter herauszuarbeiten. Die untersuchten Patienten leiden nicht an diabetesassoziierten Folgeerkrankungen und sind jünger als 60 Jahre. Sie unterscheiden sich lediglich durch die Güte ihrer Stoffwechseleinstellung. Somit wird ein Vergleich der Qualität kognitiver Leistungen in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage möglich und Störfaktoren sind weitestgehend ausgeblendet.

Es soll daher in der vorliegenden Arbeit zunächst ein Überblick über das Krankheitsbild des Diabetes mellitus gegeben werden (Kapitel 2). In der Folge (Kapitel 3) werden bisherige Untersuchungen zur Neuropsychologie bei Diabetes genauer dargelegt. Zudem folgt ein kurzer Exkurs zu möglichen affektiven Begleiterkrankungen wie Depression oder Ängstlichkeit.

In Kapitel 4 werden das verwendete Material und die Methodik ausführlicher dargestellt und in Kapitel 5 folgen die Fragestellungen und Hypothesen. Kapitel 6 widmet sich den Ergebnissen der statistischen Auswertungen. Im folgenden Kapitel 7 werden die Ergebnisse diskutiert und zusammengefasst und in Kapitel 8 wird ein Ausblick gegeben.



## **2. Diabetes mellitus**

Wörtlich übersetzt bedeutet der im Altertum geprägte Begriff „Diabetes mellitus“ nichts anderes als „honigsüßer Durchfluss“. Die Diagnosestellung erfolgte damals noch durch den geschmacklichen Vergleich von Urinproben. Glücklicherweise hat sich die Diagnostik im Laufe der Zeit verändert und man kann heute auf fortschrittlichere Diagnosemethoden und ein wesentlich verbessertes Krankheitsverständnis zurückgreifen.

Bei Diabetes mellitus handelt es sich um ein Stoffwechselsyndrom, das sich in erster Linie durch einen erhöhten Zuckergehalt im Blut und Urin auszeichnet. Dabei ist jedoch nicht nur der Kohlehydratstoffwechsel, sondern auch der Fett- und Eiweißstoffwechsel tiefgreifend gestört. Die Ursache liegt in einer unzureichenden Insulinwirkung an Leber-, Fett- und Muskelzellen. Diese kann entweder durch einen absoluten Insulinmangel (Typ-1 Diabetes) oder eine verminderte Ansprechbarkeit der Gewebe auf Insulin (Typ-2 Diabetes) bedingt sein.

Auf die Klassifikation des Diabetes mellitus wird später in diesem Abschnitt ausführlicher eingegangen. Zunächst aber sollen einige grundlegende physiologische Aspekte und Zusammenhänge erläutert werden. Das folgende Kapitel ist im Wesentlichen eine Zusammenfassung der entsprechenden Inhalte aktueller Lehrbücher der Diabetologie (Berger, 2000; Mehnert, Standl Usadel & Häring, 2003) und der Physiologie (Schmidt & Thews, 1995). Literaturangaben sind an den Stellen eingefügt, die nicht auf die Lehrbücher verweisen.

### **2.1 Physiologische Grundlagen des Diabetes mellitus**

#### **Glukosestoffwechsel**

Glukose (Traubenzucker) ist der biologisch bedeutsamste und in der Natur häufigste Zucker. Aufgrund der hervorragenden Energieeigenschaften spielt Glukose eine zentrale Rolle in der Energieversorgung des menschlichen Organismus.

Zugleich ist sie aber auch Ausgangsstoff für die Speicherung von Energie im Körper, die in Form von Glykogen und Fett erfolgt. Außerdem ist sie bei der Synthese von Proteinen von zentraler Bedeutung.

Speziell die Erythrozyten und das zentrale Nervensystem sind auf eine kontinuierliche Versorgung mit Glukose angewiesen, da sie ihren Energiebedarf nicht wie andere Organe aus dem Abbau von Aminosäuren und Fetten decken können.

Glukose wird zum einen direkt über die Nahrung aufgenommen, zum anderen kann sie im Körper selbst aus Eiweißen und Fetten generiert werden. Der durchschnittliche Glukosebedarf eines gesunden Erwachsenen beträgt 2-4mg/kg/Minute. Je nach Stoffwechselaktivität ist dieser Wert aber erheblichen Schwankungen unterworfen. Außerdem weist das Glukoseangebot in der aufgenommenen Nahrung beträchtliche Unterschiede auf.

Der menschliche Körper verfügt über ein differenziertes hormonelles System, um das schwankende Glukoseangebot an den wechselnden Glukosebedarf anzupassen. Dieses hormonelle Regelwerk stimmt die Glukosespeicherung, die Glukoneogenese aus Aminosäuren und Fetten sowie die Glukoseaufnahme in die Zellen genau aufeinander ab.

In diesem Regelsystem steht das Insulin als wichtigstes blutzuckersenkendes Hormon mehreren blutzuckersteigernden Hormonen wie Glukagon, Somatostatin oder Noradrenalin gegenüber. Durch ein komplexes Regulationssystem wird der Blutzuckerspiegel im Körper auf etwa 80mg/dl ( $\pm 20$ mg/dl) eingestellt.

Normalerweise wird die Glukose im proximalen Tubulus der Niere fast vollständig resorbiert. Wenn die Konzentration im Serum jedoch bestimmte Grenzwerte übersteigt, ist die Rückresorptionskapazität erschöpft und es kommt zum Ausscheiden der Glukose über den Harn. Man spricht in diesem Fall von einer Glukosurie.

### Insulin

Wie bereits erwähnt handelt es sich bei Insulin um ein Hormon, das in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas gebildet wird. Es setzt sich aus ei-

ner A-Kette, die aus 21 Aminosäuren besteht sowie einer B-Kette aus 30 Aminosäuren zusammen. Insulin entsteht aus einem Vorläuferprotein, dem Proinsulin, bei welchem das C-Peptid („connective peptide“) abgespalten wird. Das Insulinmolekül wird dann als Hexamer gespeichert. Die reifen Granula wandern zu der B-Zellmembran, mit der sie dann verschmelzen.

Das menschliche Pankreas sezerniert etwa 40 Einheiten Insulin innerhalb von 24 Stunden. Dies entspricht etwa 20% des in den Langerhans-Zellen gespeicherten Hormons. Der Sekretionsprozess wird durch das mikrotubuläre-mikrofilamentöse System der B-Zelle vermittelt. Der wichtigste physiologische Stimulus für eine Insulinsekretion ist der Anstieg der Glukosekonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit. Sowohl die Biosynthese als auch die Sekretion von Insulin sind abhängig von der Glukosekonzentration im Blut und werden in Abhängigkeit davon auch gesteuert. Die Konzentrationsschwelle für die Biosynthese ist niedriger als diejenige für die Sekretion, was die B-Zelle vor einer völligen Entleerung des gespeicherten Insulins schützt. Die optimale Empfindlichkeit der B-Zelle gegenüber Glukose liegt bei 90mg/dl. Die Insulinsekretion verläuft nach einem Glukosestimulus biphasisch. Ein erster Gipfel tritt nach ungefähr einer Minute auf. Diesem folgt eine längere zweite Phase, die für die gesamte Dauer des Stimulus anhält.

Die Blutzuckerhomöostase wird hauptsächlich durch die exogene Zufuhr von Glukose, die endogene Glukosebilanz, die Insulinkonzentration, kontrainsulinäre Hormone, die Insulinsensitivität der Körperzellen sowie das Ausmaß der insulinunabhängigen Glukoseaufnahme im Zuge der Muskelaktivität beeinflusst. Von all diesen Faktoren ist die Insulinwirkung die zentralste und am raschesten veränderbare Einflussgröße. Eine gestörte Insulinwirkung führt unweigerlich zu einer Entgleisung des Blutzuckerspiegels.

### Wirkung von Insulin

Insulin steigert anabole Stoffwechselforgänge im Körper. Dazu gehören die Synthese von Glykogen, Lipiden und Proteinen. Katabole Stoffwechselforgän-

ge wie die Glykogenolyse, Lipolyse oder Proteolyse werden durch die Wirkung von Insulin gehemmt.

Die Insulinwirkung wird im Wesentlichen von zwei Faktoren beeinflusst: der Insulinkonzentration im Blut und der Ansprechbarkeit der Körperzellen auf Insulin. Da Insulin eine regulative Wirkung auf die Stoffwechsellage im Körper ausübt, erfolgt die Sekretion nahrungsabhängig. Nach erfolgter Nahrungsaufnahme dominieren im Körper anabole und während der Fastenintervalle katabole Stoffwechselfvorgänge. Nach dem Essen steigt die Konzentration des Plasmainsulins an. Der Blutglukosespiegel wird so durch die Aktivierung der Glukogonsynthese, die Hemmung der Glukoneogenese sowie durch die Förderung der Glukoseaufnahme in den peripheren Geweben gesenkt. Außerdem wird die Überführung des aufgenommenen Substrats in die Speicherform gefördert. Damit wird neben der Glykogensynthese auch die Lipogenese angekurbelt. Während der nahrungsfreien Zeit fällt der Insulinspiegel wieder auf etwa ein Zehntel des postprandialen Spitzenwertes ab. Dadurch werden im Körper die Glukoneogenese, die Glykogenolyse und die Lipolyse angeregt. Somit ist eine adäquate Versorgung des Körpers mit endogenen Substraten gewährleistet.

#### Insulinwirkung in der Leber

Die Leber ist eines der wichtigsten glukosespeichernden Organe. Glukose kann frei in die Leberzellen diffundieren und diese bei niedrigem Blutzuckerspiegel wieder verlassen. Die Leberzellen bauen unter dem Einfluss der kohlenhydrat-induzierten Insulinausschüttung Glukose zu Glykogen, der Speicherform, um. In der Folge senkt sich die Glukosekonzentration im Blut. Die wichtigste biochemische Wirkung von Insulin ist die Aktivierung von Glukokinase, welche die Phosphorylierung der in die Leberzellen diffundierten Glukose anregt, die nach diesem Vorgang nicht mehr aus den Leberzellen diffundieren kann. Insulin aktiviert weitere Leberenzyme, die aber in diesem Zusammenhang nicht von näherer Bedeutung sind. Ausserdem wirkt Insulin inhibierend auf diejenigen Enzyme, die Glykogen abbauen. Durch den raschen Glykogenauf- und -abbau werden bis zu 60% der mit der Nahrung aufgenommenen Glukose in der Leber gespeichert (Silbernagl & Despopoulos, 2003).

### Insulinwirkung an Nervenzellen

Auch der Energiebedarf des zentralen Nervensystems wird hauptsächlich durch Glukose abgedeckt. Dieser Prozess ist allerdings nicht von Insulin abhängig. Weder die Membranpermeabilität für Glukose noch intrazelluläre Enzymsysteme werden hier wesentlich durch Insulin stimuliert bzw. aktiviert. Ein Absinken des Blutglukosespiegels unter kritische Werte (50-20mg/dl) führt deshalb zu einem hypoglykämischen Schock, der mit einer Trübung des Bewusstseins oder einem Koma verbunden ist.

### Insulinwirkung auf den Fettstoffwechsel

Die insulinvermittelte Glykogensynthese in der Leber ist nur bis zu einem bestimmten Grad möglich. Die darüber hinaus in die Leber gelangende Glukose wird ebenfalls phosphoryliert und in Leberzellen zwischengelagert. Es erfolgt aber keine Umwandlung in Glykogen, sondern in Fett. Die Fettsäuren gelangen auf dem Blutweg zu Fettzellen, werden dort aufgenommen und gespeichert.

### Insulinwirkung auf den Proteinstoffwechsel

Mit der Nahrung werden Proteine aufgenommen, deren Abbauprodukte Aminosäuren sind. Um diese für eine Protein-Neusynthese dem Körper wieder zugänglich zu machen, bedarf es der Wirkung von Insulin. Insulin ermöglicht den aktiven Transport vieler Aminosäuren in die Körperzellen und erhöht im Zellkern die Transkriptionsrate von DNA, was zu einer vermehrten RNA-Synthese führt und der mittelfristigen Steigerung der Proteinsynthese dient. Insulin hemmt aktiv den Abbau von Proteinen. Ist kein Insulin vorhanden, kann der Körper seine Proteinvorräte nicht erhalten. In diesem Fall werden Aminosäuren entweder direkt zur Energieversorgung herangezogen oder für die Neubildung von Glukose verwendet.

### Insulinsensitivität und –resistenz

Insulin entfaltet seine Wirkung über Rezeptoren an der Zelloberfläche. Die Rezeptorbindung des Insulins führt zur Induktion verschiedener Schlüsselenzyme und in deren Folge zu einem Glukoseeinstrom in die Zelle. Nicht alle Körperzel-

len weisen Insulinrezeptoren auf. Im Gehirn beispielsweise wird die Glukoseaufnahme über einen Carrier vermittelt. Die Insulinwirkung beruht demnach auch auf der Ansprechbarkeit von Insulinrezeptoren an der Zelloberfläche. Gibt es keine oder nur eine verminderte Reaktion auf Insulin, spricht man von einer Insulinresistenz. Bei einer chronischen Hyperglykämie oder einer Hyperinsulinämie reduziert sich als Folge die Ansprechbarkeit des Rezeptors auf Insulin.

### Insulinmangel

Ein Insulinmangel führt zu einer verminderten Aufnahme von Glukose in die Körperzellen und erhöht die Glukoneogenese in der Leber. Dadurch steigt der Blutzuckerspiegel an. Des Weiteren werden in der Leber Triglyzeride zu freien Fettsäuren abgebaut. Aus diesen bildet die Leber Azetessigsäure, die zu  $\beta$ -Hydroxy-Buttersäure und Azeton umgewandelt wird. Durch die saure Wirkung dieser Ketonkörper kann es bei einem schweren Insulinmangel zu einem ketoazidotischen Koma kommen.

### Insulinüberschuss

Bei Vorliegen eines akuten Insulinüberschusses kommt es zu einer Hypoglykämie, die sich vor allem durch eine zentralnervöse Symptomatik mit vegetativen Symptomen und neurologischen Ausfällen auszeichnet. Ein chronischer Insulinüberschuss führt in der Folge zu einer anabolen Stoffwechselwirkung. Eine mögliche genetische Prädisposition kann dabei zur Entstehung einer Arteriosklerose und Hypertonie im Rahmen eines sogenannten metabolischen Syndroms führen.

Auf eine ausführlichere Darstellung physiologischer und biochemischer Inhalte wird verzichtet, da dies den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde. Es sollte ein Überblick der wichtigsten Grundlagen vermittelt werden, um die molekularen Vorgänge dieser komplexen Erkrankung zu verdeutlichen und Zusammenhänge zu erklären.

## 2.2 Epidemiologische Daten

Diabetes mellitus stellt mittlerweile eines der bedeutendsten Krankheitsbilder der inneren Medizin dar. Die Häufigkeit von Diabetes mellitus wird in westlichen Industrieländern auf 6-8% geschätzt, schwankt aber alters- und populationsabhängig. In Deutschland leben derzeit etwa 6 Millionen diagnostizierte Diabetiker, wobei leider von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist (Rathmann, Haastert, Icks, Lowel, Meisinger, Holle & Giani, 2003). An der Gesamtprävalenz des Diabetes macht der Typ-1-Diabetes (primär insulinpflichtig) mit 5-7% nur den geringeren Teil aus. Der Löwenanteil entfällt auf den Typ-2-Diabetes (früher „Altersdiabetes“) und beträgt etwa 90%.

Weltweit ist eine beängstigende Zunahme von derzeit rund 120 Millionen erkrankten Menschen auf geschätzte 220 Millionen im Jahre 2010 zu erwarten. Die Hauptlast wird dabei auf den Entwicklungsländern mit wachsender Industrialisierung liegen (Zimmet, 1999). Diabetes mellitus ist in westlichen Industrieländern die hauptsächliche Erblindungsursache bei Erwachsenen sowie der führende Grund für dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

### Inzidenz / Prävalenz von Typ-1-Diabetes

Die Inzidenzraten (jährliche Neuerkrankungen pro 100'000 Einwohner) von Typ-1-Diabetes sind unterschiedlich und weisen eine regionale Variabilität auf (Finnland >30, Mitteleuropa 12,3, Österreich 7,6 oder China und Japan 0,6). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr. Die genauen Ursachen der regionalen Verschiedenheiten werden genetischen Unterschieden und Umweltfaktoren zugeschrieben, wobei genaue Zusammenhänge nach wie vor nicht bekannt sind (Soltesz, 2003). Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 2000 Personen unter 15 Jahren neu an Typ-1-Diabetes. Die aktuell bei Kindern beobachtete Tendenz zur Gewichtszunahme, die häufig mit einer gestörten Glukosetoleranz einhergeht, dürfte die frühere Manifestation eines Typ-1-Diabetes begünstigen (Sinha, Fisch, Teague, Tamborlane, Banyas, Allen, Savoye, Rieger, Taksali, Barbeta, Sherwin & Caprio, 2002).

### Inzidenz / Prävalenz von Typ-2-Diabetes

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes ist ebenfalls regionalen Schwankungen unterworfen. So geht man von etwa 1% in Japan bis zu 34% bei den Pima-Indianern aus. Die Ursache des Typ-2-Diabetes wird auf einen unterschiedlich polygenen Hintergrund sowie auf Besonderheiten regionaler Ernährungs- und Lebensgewohnheiten zurückgeführt (Zimmet, 1999; Tuomilehto, Lindstrom, Eriksson, Valle, Hamalainen, Ilanne-Parikka, Keinanen-Kiukaanniemi, Laakso, Louheranta, Rastas, Salminen & Uusitupa, 2001). Die jeweilige regionale Prävalenz des Typ-2-Diabetes nimmt mit einem (Über-)angebot an Nahrung zu (Zimmet, 1999). Große Bedeutung bei der Entstehung der Erkrankung haben das aktuelle Körpergewicht, der Body-Mass-Index (BMI,  $\text{kg/m}^2$ ) sowie das Ausmaß abdomineller Fettanlagerungen. Bei einem BMI von  $>35$  steigt das Diabetesrisiko (Typ-2-Diabetes) auf das 60fache an (Colditz, Willett, Stampfer, Manson, Hennekens, Arky & Speizer, 1990). Verantwortlich hierfür ist in erster Linie ein Überangebot an ungesättigten Fettsäuren in der Nahrung sowie zunehmende Bewegungsarmut. Die Insulinempfindlichkeit und die Insulinsekretion werden dadurch verschlechtert (Tuomilehto et al., 2001). Beim Typ-2-Diabetes liegen die Inzidenzzahlen mit etwa 1200 bei den über 60-jährigen im Vergleich wesentlich höher als beim Typ-1-Diabetes.

In Abhängigkeit von der Qualität der Stoffwechselkontrolle beträgt der bei Diabetes mellitus zu erwartende Verlust an Lebensjahren, unabhängig vom Alter des Patienten, bis zu einem Drittel der jeweils noch verfügbaren Jahre. In Zahlen ausgedrückt entspricht dies in Deutschland bei neuentdeckten Diabetikern einem Verlust von etwa 5 Jahren bei Männern und 6 Jahren bei Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung (Waldhäusl & Scherbaum, 2004).

Die Lebenserwartung liegt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und konventioneller Insulintherapie bei 75% derjenigen von Nichtdiabetikern. Dies zeigt sich umso deutlicher, je jünger die Betroffenen bei der Manifestation der Erkrankung waren. Ebenso wirkt sich auch ein Typ-2-Diabetes auf die Lebenserwartung aus. Aufgrund der Polymorbidität bei älteren Menschen ist die Abgrenzung je-



doch schwierig und lässt sich nur schwer in Zahlen fassen (Waldhäusl & Scherbaum, 2004). Eine in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung nimmt die diabetesassoziierte arteriosklerotische Gefäßveränderung mit der begleitenden Hypertonie ein, die unbehandelt die Morbidität und die Mortalität des Diabetikers deutlich erhöhen. Dominiert werden die Todesursachen von kardiovaskulären Erkrankungen (bei Typ-1 etwa 44%, bei Typ-2 etwa 52%), cerebrovaskulären Komplikationen sowie Niereninsuffizienz (Typ-1 etwa 21%, Typ-2- etwa 11%) (Morrish, Wang, Stevens & Fuller, 2001). Die Sterblichkeit aufgrund vaskulärer Erkrankungen wie Koronarer Herzerkrankung (KHK) oder Schlaganfällen ist in der Normalbevölkerung insgesamt gesunken, bei Diabetikern nimmt sie hingegen deutlich zu (McKinlay & Marceau, 2000).

Die jährlichen Kosten für eine adäquate Diabetesbetreuung sind immens und werden im US-Amerikanischen Raum mit 76 Dollar pro Kopf in der Bevölkerung veranschlagt. 58% davon entfallen auf Behandlungskosten, 42% sind krankheitsbedingte Einkommensverluste. Der Aufwand für die Versorgung von diabetischen Folgeerkrankungen wird mit 41% aller diabetesbezogenen Behandlungskosten geschätzt (Caro, Ward und O'Brien, 2002). Auf europäische Verhältnisse übertragen betrüge die jährliche Belastung des Versicherungssystems 37.050.000 Euro pro einer Million Einwohner. Bei einer Diabetesprävalenz von 4% entspräche dies mittleren jährlichen Behandlungskosten von 926 Euro pro Patient. Die tatsächlichen Kosten in Europa wurden aber zuletzt mit 2834 Euro pro Patient angegeben (Jönsson, 2002).

### **2.3 Definition und Diagnostik des Diabetes mellitus**

Wie zu Beginn des Kapitels bereits erwähnt, ist Diabetes mellitus als Sammelbegriff für verschiedene Stoffwechselstörungen zu verstehen, die mit einer chronischen Hyperglykämie und mit dem Risiko für Schäden und Funktionsstörungen verschiedener Organe, insbesondere den Augen, Nerven, Nieren sowie Herz und Blutgefäßen verbunden sind. Die Ursache dafür liegt entweder in

einer gestörten Insulinsekretion oder einer Beeinträchtigung der Insulinwirkung. In besonderen Fällen kann aber auch beides für die Erkrankung verantwortlich sein.

Entsprechend der American Diabetes Association (ADA, 1997) gelten die folgenden Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus: Die Konzentration der Plasmaglukose muss im nicht nüchternen Zustand mehr als 200 mg/dl betragen, unabhängig von der Tageszeit. Es müssen Symptome eines Diabetes mellitus wie Polydipsie, Polyurie oder ein ungeklärter Gewichtsverlust vorliegen. Die Plasmaglukosekonzentration muss nüchtern mehr als 126 mg/dl betragen und 2 Stunden nach dem 75 mg oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mehr als 200 mg/dl.

Unabhängig von Alter und Geschlecht wird die Diagnose eines Diabetes mellitus immer durch die Messung mehrfach erhöhter Blutglukosewerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gestellt.

Mit Hilfe des oralen Glukosetoleranztests lässt sich eine pathologische Glukosetoleranz ermitteln, eine Kategorie eines gestörten Glukosestoffwechsels. Dabei werden 75 mg Glukose oral verabreicht und nach einer bzw. zwei Stunden der Blutzuckerspiegel gemessen. Ausschlaggebend ist der Glukosewert der zweiten Messung (siehe Diagnosekriterien der ADA oben). Bei Menschen mit einer pathologischen Glukosetoleranz liegt das Risiko, einen manifesten Diabetes mellitus zu entwickeln, zwischen drei und acht Prozent.

## **2.4 Klassifikation**

Die aktuell gebräuchliche Diabetes-Klassifikation beruht auf den 1997 revidierten Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (1997). Diese wurde von der WHO (Alberti & Zimmet, 1998) und der Deutschen Diabetesgesellschaft bestätigt (Kerner, Fuchs und Redaelli, 2001). Die früher gebräuchlichen Bezeichnungen „insulinabhängiger“ Diabetes („insulin-dependent diabetes mellitus“, IDDM) und „nichtinsulinabhängiger“ Diabetes („non insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) werden nicht mehr

verwendet. Stattdessen unterscheidet man heute vier Typen diabetischer Erkrankungen: der Typ-1-Diabetes, der Typ-2-Diabetes, weitere spezifische Diabetestypen, zu denen genetische Defekte, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien und Infektionen gehören, sowie der Gestationsdiabetes. Das klinische Bild der jeweiligen Diabetestypen ist verschieden. Für die vorliegende Untersuchung sind nur der Diabetes vom Typ-1 und Typ-2 von Bedeutung.

### **2.4.1 Typ-1-Diabetes**

Der Typ-1-Diabetes mellitus resultiert aus der progredienten Zerstörung von  $\beta$ -Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln. Mit absinkender B-Zell-Masse sinkt die endogene Insulinsekretion bis zu dem Punkt ab, an dem die verfügbare Insulinmenge nicht mehr ausreicht, um den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Aufgrund des absoluten Insulinmangels sind die Patienten auf die Zufuhr von exogenem Insulin angewiesen. Vor allem bei Jugendlichen erfolgt die Zerstörung der B-Zellen sehr rasch (Kellerer & Häring, 1999). Bei etwa 30% der jugendlichen Diabetiker schliesst sich an die Manifestationsphase eine Phase der Zellerholung an, man spricht dann von der Remissionsphase. Sie ist darauf zurückzuführen, dass die Insulinausschüttung bei chronisch hohen Blutzuckerspiegeln gehemmt ist. Durch die therapiebedingte Normalisierung der Blutzuckerwerte steigt die Insulinsekretion der noch intakten B-Zellen deshalb an. Der Erkrankungsgipfel liegt etwa zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr, aber auch im höheren Alter kann ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus auftreten. Etwa 85 bis 90% der Patienten stammen aus Familien, in denen bislang kein Diabetes vorlag (Barnett, Eff, Leslie & Pyke, 1981).

Charakteristisch für einen Typ-1-Diabetes sind Störungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel. Diese führen zu typischen metabolischen Veränderungen. Von Seiten des Kohlenhydratstoffwechsels besteht vor allem eine Hyperglykämie. Die dadurch bedingte Glukosurie führt zu Elektrolytstörungen. Klinisch äußert sich dies in den Leitsymptomen Polyurie und Polydipsie. Häufig treten Visusstörungen und Muskelkrämpfe auf. Im Fettstoffwechsel kommt es

durch den Insulinmangel zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut, zu Dyslipidämie und sekundär zu einer Überproduktion von Ketonkörpern, die zu einer Ketoazidose führen kann. Die Störungen des Proteinstoffwechsels führen zu einer gesteigerten Proteolyse und damit zu einer katabolen Stoffwechselsituation. Diese äußert sich in Muskelschwäche, Leistungsabfall, Abgeschlagenheit und einer Infektanfälligkeit. Die chronische Hyperglykämie hat eine vielfältig schädigende Wirkung auf die Körperzellen und ist für die Folgeerscheinungen des Diabetes verantwortlich. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Glukotoxizität.

Eine Sonderform des Typ-1-Diabetes stellt der latent insulinpflichtige Diabetes mit Manifestation im Erwachsenenalter dar („Late-onset Autoimmune Diabetes of the Adult“, LADA). Dieser ist durch den Nachweis von diabetesspezifischen Autoantikörpern, den Beginn im Erwachsenenalter, einen Insulinmangel sowie die anfänglich noch fehlende Insulinabhängigkeit gekennzeichnet (Seissler, de Nonnaville und Morgenthaler, 1998).

Die Ätiologie der Erkrankung ist nach wie vor nicht geklärt. Die wahrscheinlichste Annahme ist, dass es sich um eine Immunerkrankung mit genetischem Hintergrund handelt. Das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Geschwistern mit Eltern, die an einem Typ-1-Diabetes leiden, liegt bei 30-50%. Da die Konkordanz hier nicht vollständig ist, muss von genetischen und exogenen Entstehungsfaktoren ausgegangen werden (Scherbaum & Kolb, 2004).

### **2.4.2 Typ-2-Diabetes**

Dieser Diabetestyp umfasst den früher als NIDDM (non insulin dependent diabetes mellitus) bezeichneten Diabetes mellitus. Davon betroffen sind etwa 90% aller Diabetiker. Da die Patienten in aller Regel genug Insulin produzieren werden sie auch als „nicht-insulinabhängig“ bezeichnet. Das soll aber nicht heißen, dass sie nicht bisweilen Insulin zur Verbesserung ihrer Stoffwechsellage benö-

tigen. Bei einigen Patienten kann es im Verlauf zu einem absoluten Insulinmangel kommen (Badenhoop & Usadel, 2003).

Es ist bisher nicht gelungen, den primären pathogenetischen Faktor des Typ-2-Diabetes zu definieren. Allen Typ-2-Diabetikern ist eine Insulinresistenz der Fett-, Muskel- und Leberzellen gemeinsam. Es ist bis heute umstritten, ob diese Resistenz genetisch bedingt ist oder lediglich ein Begleit- oder Folgephänomen der beteiligten Realisationsfaktoren darstellt. Bei Typ-2-Diabetikern finden sich fast regelhaft zwei psychobiologische Faktoren, welche die Pathogenese der Erkrankung entscheidend beeinflussen: Überernährung (Adipositas) und Bewegungsmangel. Die Adipositas führt zur Steigerung der Insulinsekretion mit nachfolgender Verminderung der peripheren Insulinrezeptoren (Insulinresistenz). Etwa 90% der Patienten mit Typ-2-Diabetes sind adipös (Hauner, 2001). Durch die Bewegungsarmut kommt es zum Abfall der insulin-unabhängigen Glukoseaufnahme in die Muskelzelle und damit ebenfalls zu einer Hyperinsulinämie mit nachfolgender Insulinresistenz. Diese wiederum führt zu zwei weiteren pathogenetischen Mechanismen: Die mangelnde Glukoseaufnahme in die Muskelzelle und die gesteigerte Glukoneogenese in der Leber bewirken eine weitere Blutzuckererhöhung, die selbst durch eine gesteigerte Sekretion von Insulin nicht kompensiert werden kann. Die Insulinresistenz führt aufgrund des relativen intrazellulären Glukosemangels zu metabolischen Entgleisungen, man spricht dann von einem „metabolischen Syndrom“ mit arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder Hyperurikämie (Kellerer, Henninge & Häring, 2001)

Die Insulinresistenz mit dadurch sekundär erhöhten Insulinspiegeln steht zwar im Vordergrund des pathogenetischen Geschehens, dennoch kommt es schon früh zu einer inadäquaten Insulinsekretion des Pankreas, wobei primär die erste rasche Phase der Sekretion vermindert ist. Dies führt zu einer verzögerten Insulinsekretionsantwort auf einen Glukosereiz und somit zu einer postprandialen Hyperglykämie. Die Gesamtsekretion an Insulin hingegen ist erst in einem späten Stadium erniedrigt. Wodurch das Pankreas schlussendlich seine Fähigkeit zur adäquaten Insulinsekretion verliert, ist nicht geklärt.

Die klinische Manifestation der Erkrankung erfolgt in der Regel nicht vor dem 30. Lebensjahr. Eine sprunghafte Zunahme der Inzidenz wird um das 50. Le-

bensjahr beobachtet, wobei mit steigendem Lebensalter noch eine weitere Progression zu verzeichnen ist. Selten kann ein Typ-2-Diabetes bereits im Kindes- oder Jugendalter beginnen. Die Bezeichnung „Altersdiabetes“ oder „Alterszucker“ ist demzufolge zu vermeiden.

Ein Typ-2-Diabetes entwickelt sich vorwiegend symptomlos. Die Diagnosestellung wird dadurch oft erheblich verzögert und die Entwicklung von Folgeerkrankungen begünstigt. Wenn Krankheitssymptome fassbar sind, handelt es sich meist um die klassischen Folgen der Hyperglykämie wie Polyurie, vermehrter Durst, Muskelschwäche oder Neigung zu Infektionen. Subjektive Symptome werden fälschlicherweise oft als altersbedingt abgetan.

Auch beim Typ-2-Diabetes spielt die Glukotoxizität eine wesentliche gewebschädigende Rolle. Hierbei ist wie beim Typ-1-Diabetes vor allem das mikroskopische Gefäßsystem betroffen.

## **2.5 Diabetische Folgeerkrankungen**

Die mit einem Diabetes mellitus assoziierten Folge- oder „Sekundärerkrankungen“ sind für etwa 80% aller Diabetiker von entscheidender Bedeutung, nicht nur, was den Krankheitsverlauf betrifft. Gerade bei Typ-2-Diabetes sind sie oftmals die ersten Krankheitszeichen, da sie vor der eigentlichen Manifestation des Diabetes auftreten.

Die Spätschäden manifestieren sich in unterschiedlichen Organen. Von klinischer Bedeutung sind sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern auftretende Komplikationen an Gefäßen, Nerven, Augen Nieren und Herz.

Die wesentliche Ursache für mikrovaskuläre und eine Mitursache für makrovaskuläre Gefäßschäden bei Diabetes mellitus ist die chronische Hyperglykämie. Die wichtigsten Formen sollen im Folgenden genauer erläutert werden.

## Angiopathien

Unter dem Begriff der Angiopathien werden unterschiedliche Arten von Gefäßkrankheiten zusammengefasst. Diese sind in erster Linie für die hohe Morbidität und Mortalität von Diabetikern verantwortlich. Sie sind mit über 75% die häufigste Todesursache für zuckerkrankte Patienten. Die klinische Ausprägung und die Schwere der Gefäßveränderungen sind abhängig von deren Lokalisation (Retina, Niere, Koronararterien, Zerebralgefässe, periphere Gefässe) und dem Ausmass der beteiligten Gefässareale. Es hat sich als zweckmässig erwiesen, die bei Diabetikern auftretenden Gefässerkrankungen in Mikroangiopathien und Makroangiopathien zu unterteilen. Im klinischen Bild bestehen jedoch Wechselbeziehungen. Bei Mikroangiopathien stehen spezifische Veränderungen an Arteriolen, Kapillaren und Venolen im Vordergrund. Die Makroangiopathie wird durch nichtspezifische, atherosklerotische Gefässkomplikationen bestimmt. Bei der Mikroangiopathie spielen die Erkrankungsdauer und die Güte der Stoffwechseleinstellung die wichtigste pathogenetische Rolle.

## Makroangiopathien

Die atherosklerotischen Gefäßveränderungen treten bei Diabetikern in einem früheren Alter auf als bei Nichtdiabetikern. Sie zeigen eine rasche Progredienz (bei allen Diabetes-Typen) und führen so zu schweren und fatalen Komplikationen, zu denen der Myokardinfarkt, der Schlaganfall und die ischämische Fußgangrän gehören (Mogensen & Standl, 1989). Unter den unterschiedlichen klinischen Manifestationen der Makroangiopathie bei Diabetikern kommt der koronaren Herzkrankheit nach Häufigkeit und vitaler Bedrohung die größte Bedeutung zu. Sie liegt in nahezu allen Studien an erster Stelle der Todesursachen (Panzram, 1987; Gu et al., 1998). Diabetiker weisen hinsichtlich der koronaren Herzkrankheit in allen Aspekten eine ungünstigere Prognose auf. Die Überlebensrate nach einem Myokardinfarkt ist bei Diabetikern deutlich reduziert (Sprafka, Burke, Folsom, McGovern & Hahn, 1991; Barth, Löwel, Lewis, Classen, Herman, Quietzsch, Greiser, Keil, Heinemann, Voigt, Brasche & Bothig, 1996).

Das klinische Bild der Makroangiopathie der Extremitäten beim Diabetiker ist durch eine wesentlich höhere Inzidenz an ischämischen Fußläsionen (Gangrän) und den bevorzugten Befall der peripheren Gefäßabschnitte gekennzeichnet. Die erhöhte Atherogenese tritt bei allen Diabetesformen auf (Walters, Gatling, Mullee & Hill, 1992), ist aber quantitativ ein Hauptproblem bei Typ-2-Diabetikern. Die Makroangiopathie ist deshalb in erster Linie für das Auftreten von ischämischen Fußläsionen und die dadurch oftmals erforderlichen Fußamputationen verantwortlich (Selby & Zhang, 1995; Palumbo & Melton, 1995).

Nicht zuletzt findet sich bei Diabetikern auch eine größere Häufigkeit an zerebrovaskulären Erkrankungen. Die Angiopathie der zerebralen Gefäße manifestiert sich am häufigsten bei älteren Diabetikern und spielt dann im Vergleich zu den anderen vaskulären Erkrankungen eine wichtige Rolle (Krolewski et al., 1984). Leider sind aber Apoplexien und Karotisstenosen auch bei jüngeren Diabetes-Patienten keine Seltenheit, zumal der atherosklerotische Prozess generalisiert abläuft und keine Gefäßprovinz ausspart (Standl & Stiegler, 1993). Unabhängig von anderen Risikofaktoren haben Diabetiker ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (Burchfield, Curb, Rodriguez, Abbott, Chiu & Yano, 1994; Mankovsky & Ziegler, 2004). An den Folgen einer zerebrovaskulären Insuffizienz sterben 3mal so viele Diabetiker wie Nicht-Diabetiker (Manson, Colditz, Stampfer, Willett, Krolewski, Rosner, Arky, Speizer & Hennekens, 1991). Wenn nicht bereits mit einem kompletten apoplektischen Insult, so fallen Diabetes-Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung oft durch transitorische ischämische Attacken (TIA) auf, die bei Diabetikern etwa 3mal häufiger auftreten. Ein Drittel dieser Patienten erleidet innerhalb von 5 Jahren einen vollständigen Schlaganfall. Die Mehrzahl der TIA hat eine kardiologische Ursache, dennoch muss eine extrakranielle Hirnarterienstenose (Karotisstenose) ausgeschlossen werden. Ähnlich der arteriellen Verschlusskrankheit der Extremitäten weisen Karotisstenosen auf eine generalisierte Makroangiopathie hin (Stiegler, Forssman, Standl, Maschler & Baumann, 1988).



### Mikroangiopathien

Mit dem Begriff der „diabetischen Mikroangiopathie“ wird im klinischen Bereich das weitestgehend diabetesspezifische renal-retinale Syndrom bezeichnet (Mogensen, 1989). Die diabetische Mikroangiopathie ist aber ein generalisierter Prozeß, der nahezu kein Kapillargebiet auslässt. An den Folgen gemessen dominieren Veränderungen der Kapillargebiete am Augenhintergrund (Retinopathien) und in den Nierenglomeruli (Nephropathien) (Biesenbach, Janko & Zazkronik, 1994; Trautner, Plum, Icks, Berger & Haastert, 1997). Mikroangiopathische Veränderungen kommen grundsätzlich bei allen Diabetes Typen vor. Die jeweilige Ausprägung und die klinische Relevanz sind unterschiedlich. Etwa 10% aller Diabetiker sterben aufgrund einer terminalen Niereninsuffizienz (Bojestig, Honquist, Hermannson, Karlberg & Ludvigsson, 1994; Ritz & Orth, 1999; Schwenger, Müssig & Hergesell, 2001).

Die diabetische Retinopathie ist eine kapilläre Mikroangiopathie, die mit Gefäßverschlüssen, Mikroinfarkten, Exsudaten, Ödemen oder Neovaskularisationen der Netzhaut einhergeht. Sie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes mellitus und mit etwa 15% eine der häufigsten Ursachen für nichtkongenitale Erblindung (Klein & Moss, 1992). Nach 20jähriger Diabetesdauer leiden 80-95% aller Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und 60-80% aller Patienten mit Typ-2-Diabetes an zuckerbedingten Schädigungen der Netzhaut (Klein, Klein & Moss, 1989). Die diabetische Retinopathie ist ein Frühindikator für eine generalisierte Gefäßschädigung (Hammes, 2001).

Bei allen Diabetikern findet sich initial ein Stadium der renalen Überfunktion und Hypertrophie. Etwa 30 bis 40% der Diabetiker entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf eine Nephropathie (Ritz & Orth, 1999). Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Hinweise, dass zusätzlich zu der metabolischen und hämodynamischen Situation auch eine genetische Prädisposition für die Entstehung der Nephropathie bedeutsam ist (Earle, Walker, Hill & Viberti, 1992). Die diabetische Nephropathie ist ein progredientes Syndrom, das durch Bluthochdruck, Proteinurie und eine fortschreitende Niereninsuffizienz gekennzeichnet ist (Ritz & Orth, 1999). Das renale Risiko ist bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern gleich hoch. Die renalen Komplikationen des Dia-

betes umfassen drei Hauptkomponenten: interkapilläre Glomerulosklerose, Arteriolosklerose und Pyelonephritis. Die Glomerulosklerose scheint spezifisch diabetischer Natur zu sein. Ähnlich wie bei Mikroaneurismen der Retina führen Einlagerungen von Glykoproteinen und Sacchariden sukzessive zur nodulären Hyalinisierung der Glomeruli. Dazu gesellen sich Arteriolosklerose und Pyelonephritis (Entzündung des Niereninterstitiums und des Nierenbeckenkelchsystems). Etwa 50% aller Patienten einer Nierenersatztherapie in Deutschland haben einen Diabetes mellitus (Schwenger et al., 2001).

### Diabetische Neuropathien

Von einer diabetesbedingten Nervenschädigung geht man aus, wenn Beschwerden und/oder objektive Krankheitszeichen einer Dysfunktion peripherer Nerven vorliegen, andere Ursachen ausgeschlossen sind und nur noch der Diabetes mellitus dafür in Frage kommt (Boulton, 1998; Dyck, Davies, Wilson, Service, Melton & O'Brien, 1999). Die Prävalenz einer diabetischen Neuropathie liegt bei 25-30% (Shaw & Zimmet, 1999). Bereits bei Kindern und Jugendlichen sind Funktionseinschränkungen apparativ nachweisbar. Es bestehen enge Zusammenhänge mit der Hyperglykämie, der Diabetesdauer, der arteriellen Hypertonie sowie mikroangiopathischen Störungen.

Bei Diabetikern werden verschiedene Arten von Neuropathien abgegrenzt. Die häufigste Form ist die sensible symmetrische distale Neuropathie. Ihr Beginn ist schleichend und sie verläuft chronisch progredient. Aufgrund der erhöhten Vulnerabilität längerer Axone sind häufiger die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten betroffen. Es zeigen sich klinisch abgeschwächte oder gar fehlende Muskeleigenreflexe, Atrophien der kleinen Muskelgruppen, Ataxie mit Gang- und Standunsicherheit sowie Sensibilitätsstörungen und herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeit. Als zweithäufigste Form findet sich die autonome Neuropathie, die sich durch unterschiedlichste Funktionsstörungen manifestiert. Große Bedeutung nimmt die kardiovaskuläre autonome Neuropathie ein. Die Prävalenz liegt hier bei 25% für Typ-1-Diabetes und bei ca. 35% für Typ-2-Diabetes. Innerhalb von 5 Jahren sterben etwa ein Drittel der Diabetiker mit einer kardio-

vaskulären autonomen Neuropathie. Weitere Störungen im Rahmen einer autonomen Neuropathie können im Gastrointestinaltrakt auftreten (Gastroparese, diabetische Diarrhoe). Des Weiteren ist Diabetes mellitus die häufigste Ursache für eine erektile Dysfunktion. Diese findet sich fast bei jedem zweiten Mann mit Diabetes im Alter von über 60 Jahren (Stief & Ziegler, 2003). Fokale und multifokale Neuropathien mit asymmetrischen Ausfällen einzelner oder mehrerer Hirnnerven (kraniale Neuropathie) sind relativ selten.

## **2.6 Therapiestrategien**

Es wird der Vollständigkeit halber kurz auf die therapeutischen Strategien bei Diabetes mellitus eingegangen. Diese haben aber für die vorliegende Arbeit nur eine untergeordnete Bedeutung.

### Therapie bei Typ-1-Diabetes

Bei einem gesicherten Typ-1-Diabetes werden die Patienten generell mit Insulin therapiert. Versuche, eine Insulintherapie durch orale Antidiabetika hinauszuzögern sind kontraindiziert. Die konventionelle Insulintherapie mit zweimaliger Applikation eines Kombinationsinsulins (20-50% Normalinsulin und 80-50% Langzeitinsulin) wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Bei dieser Therapie wird keine Insulindosisanpassung durch den Patienten vorgenommen. Eine gute Stoffwechseleinstellung ist damit nur schwer zu erreichen. Die heutige „Standardtherapie“ für Patienten mit Typ-1-Diabetes ist die intensivierete Insulintherapie. Das Ziel ist, eine nahezu normnahe Stoffwechseleinstellung zu erreichen (Hirsch, Farkas-Hirsch & Skyler, 1990). Der Patient muss eine auf die intensivierete Insulintherapie abgestimmte Schulung durchlaufen und die Glukose-selbstkontrolle sowie die Insulinapplikation zuverlässig beherrschen. Wesentlicher Bestandteil der intensivierten Insulintherapie ist die Blutglukoseselbstkontrolle auf Grundlage derer eine Insulindosisanpassung vorgenommen wird. Die Insulinsubstitution soll weitestgehend an den physiologischen Verhältnissen

ausgerichtet werden. Der basale Insulinbedarf wird meist durch die einmalige Gabe eines lang wirkenden Insulinanalogons substituiert. Die Patienten injizieren zu den Mahlzeiten, anhand des aktuellen Blutzuckers, des Zielblutzuckers und der geplanten Kohlenhydratmenge, eine passende Menge von Normalinsulin oder eines kurz wirksamen Insulinanalogons. Gut geschulte Patienten erreichen mit dieser Therapie nahezu normoglykämische Stoffwechsellustände. Dadurch steigt leider die Gefahr, häufiger Hypoglykämien zu erleiden. Auch hier ist eine intensive Schulung im Sinne eines Hypoglykämie-Wahrnehmungstrainings unbedingt nötig.

### Therapie bei Typ-2-Diabetes

Die Diagnose eines Typ-2-Diabetes erfolgt leider oft mit großer zeitlicher Verzögerung, da sich die Erkrankung überwiegend symptomarm bis symptomlos entwickelt. Leider wird dadurch die Entstehung von Folgeerkrankungen deutlich begünstigt.

Das Therapieziel muss, nach der sicheren Diagnosestellung, für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Als Minimalziel der Therapie gilt die Prophylaxe eines diabetischen Komas und die Verhinderung diabetischer Fußkomplikationen. In Abwägung der therapiebedingten Risiken sollte auch bei jedem Patienten die Behebung diabetesbedingter Symptome und der Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit angestrebt werden. Als Maximalziel gilt die Verhinderung bzw. Aufschiebung von Folgeerkrankungen. Dieser Punkt ist nicht bei allen Typ-2-Diabetikern realisierbar.

Eine Ernährungsumstellung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion sowie Steigerung der körperlichen Aktivität ist Grundlage jeder Therapie. Als Maximalziel ist hier eine Senkung des Körpergewichts unter einen BMI von 25 anzustreben.

Wenn die Möglichkeiten einer Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion sowie vermehrter körperlicher Aktivität nicht ausreichen und das Therapieziel nicht erreicht wurde, ist eine medikamentöse Therapie unumgänglich. In der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPD-Studie) von 1998 zeigte sich, dass sich keines der eingesetzten Pharmaka gegenüber den anderen als gene-

rell überlegen erwies (Bretzel, Voigt & Schatz, 1998). Verglichen wurden Gruppen mit einer „konventionellen“ Therapie (Diät als alleinige Maßnahme), mit einer „intensiven“ Therapie (entweder Sulfonylharnstoffe oder Insulin) und mit Metformin. Es wird somit deutlich, dass das Behandlungsspektrum bei Typ-2-Diabetikern breiter gefasst ist und mehr Spielraum offen lässt, als bei Typ-1-Diabetikern.

### Hypoglykämie

Hypoglykämien können bei allen Diabetespatienten, die mit Insulin behandelt werden, vorkommen. Sie sind aber in erster Linie ein Problem in der Behandlung des Typ-1-Diabetes. Patienten mit intensivierter Insulintherapie haben ein dreimal höheres Hypoglykämie-Risiko als solche mit konventioneller Insulintherapie. Rezidivierende Hypoglykämien stellen also ein ernsthaftes Problem beim Versuch einer nahezu normoglykämischen Stoffwechseleinstellung dar.

Hypoglykämie-Symptome, wie Schwitzen, Tremor, Hunger und Ängstlichkeit treten bei Plasmaglukosekonzentrationen unter etwa 60mg/dl auf. Neuroglykopenische Symptome wie Verwirrung, Sprach- und Sehstörungen, Paresen oder Koordinationsstörungen finden sich in der Regel erst bei Plasmaglukosekonzentrationen unter 50-55mg/dl. Fallen die Werte unter 45-50mg/dl treten schwere neurologische Symptome wie Lethargie oder Aggression auf, unter 30mg/dl kommt es zu Krampfanfällen oder Koma.

### Stoffwechselkontrolle

Aufgrund der Tatsache, dass durch eine nahezu normoglykämie Stoffwechsellage sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes die Entwicklung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen erheblich reduziert werden kann, hat die intensivierte Insulintherapie mit mehreren Insulininjektionen pro Tag und einer wesentlich strafferen Blutzuckereinstellung deutlich zugenommen. Dies bedingt eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sowie die regelmäßige Überprüfung der längerfristigen Blutzuckereinstellung.

Die Blutglukose-Selbstmessung erfolgt in der Regel mit Hilfe eines elektrochemischen Blutzuckermessgeräts. Die Vorteile liegen auf der Hand: Es werden nur geringe Blutmengen benötigt und die Messung erfolgt sehr schnell. Der Einsatz dieser Geräte setzt aber eine intensive Schulung voraus. Im Rahmen von Schulungswochen an Diabeteszentren und Schwerpunktpraxen wird der Umgang mit diesen Geräten vermittelt. Wichtig in diesem Zusammenhang erscheint auch das Führen eines Tagebuchs, in dem die erhobenen Blutzuckerwerte sowie die verabreichten Insulindosen dokumentiert werden.

Einer der wichtigsten Werte zur Verlaufskontrolle und Einschätzung der Stoffwechsellage ist das HbA<sub>1c</sub>, d.h. die Bestimmung der glykierten Hämoglobine. Die Bindung von Glukose an Hämoglobin ist irreversibel und somit lediglich durch die erythrozytäre Lebensdauer von etwa 120 Tagen begrenzt. Das HbA<sub>1c</sub> ermöglicht somit die Abschätzung der mittleren Blutglukosekonzentration der letzten 2-3 Monate. Beim Gesunden liegt der HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 4-6%. Therapieziel bei Patienten mit Diabetes mellitus sind HbA<sub>1c</sub>-Werte von < 7,5%. Bei darüber liegenden Werten spricht man von einer schlechten Stoffwechsellage. Zahlreiche große klinische Studien konnten zeigen, dass eine strikte, am HbA<sub>1c</sub>-Wert orientierte Stoffwechselkontrolle die Entwicklung der Gefäßschäden verlangsamt (DCCT Research Group 1994). Das Ausmaß der Hyperglykämie stellt ein Risikomarker für die Spätschäden dar. Zudem könnte der chronisch hohe Blutzuckerspiegel Ursache für die Entwicklung der Spätschäden sein.

### **3. Neuropsychologie bei Diabetes mellitus**

Es mag einem im ersten Moment nicht klar sein, was eine internistische Erkrankung mit Neuropsychologie zu tun haben soll. Bei genauerer Betrachtung des Krankheitsbildes erscheint die Frage nach möglichen kognitiven Beeinträchtigungen aber durchaus berechtigt. Führt man sich die im Kapitel zum Diabetes aufgezeigten Folgeerkrankungen vor Auge, ist es durchaus vorstellbar, dass eine Mikroangiopathie oder eine Neuropathie nicht nur die Extremitäten betreffen können, sondern vielleicht auch das Gehirn in Mitleidenschaft ziehen.

Das folgende Kapitel dient dazu, eine Zusammenfassung bisheriger Untersuchungen zu neuropsychologischen Fragestellungen bei Diabetes mellitus und die daraus resultierenden Ergebnisse zu geben.

Für den Verlauf und die Vollständigkeit der Arbeit, und um mögliche pathogenetische Mechanismen besser verstehen zu können ist es wichtig, quasi chronologisch vorzugehen und mit Untersuchungen zur Neuropsychologie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes zu beginnen. Im weiteren Verlauf wird ausführlicher auf das Erwachsenenalter eingegangen, wo kognitive Aspekte sowohl bei Typ-1 als auch bei Typ-2 Diabetes genauer erläutert werden.

#### **3.1 Kognition bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes**

Im folgenden Abschnitt sollen Zusammenhänge zwischen einem altersmäßig frühen Beginn des Diabetes mellitus mit krankheitsbedingten Hypoglykämien und möglichen kognitiven Beeinträchtigungen aufgezeigt werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr an Diabetes erkranken, scheint ein deutlich erhöhtes Risiko vorzuliegen, als Folge der Erkrankung leichte kognitive Defizite zu entwickeln.

Ack, Miller und Weil (1961) führten eine der ersten Untersuchungen durch, die diesem Phänomen nachgehen sollte. Sie erhoben an 38 Kindern mit Diabetes mellitus im Alter von 3 bis 18 Jahren ein kognitives Leistungsprofil mit Hilfe des

Stanford-Binet Intelligenztests (Terman & Merrill, 1960). Als Kontrollpersonen dienten die Geschwister der Patienten, die mit demselben Verfahren untersucht wurden. Dabei zeigte sich, dass diejenigen Kinder, die vor ihrem fünften Lebensjahr einen Diabetes mellitus entwickelten, signifikant niedrigere IQ-Werte aufwiesen als ihre gesunden Geschwister und diejenigen Kinder, die erst nach ihrem fünften Lebensjahr erkrankten. Die Autoren diskutierten zwei mögliche Ursachen für dieses Phänomen. Einerseits könnte das sich noch in der Entwicklung befindende Gehirn durch krankheitsbedingt auftretende Hypoglykämien oder Ketoazidosen in Mitleidenschaft gezogen werden, was in der Folge zu einer unter dem Erwartungswert liegenden kognitiven Leistung führen kann. Andererseits ziehen Ack und Mitarbeiter in Betracht, dass durch die emotionale Belastung im Umgang mit einer chronischen Erkrankung der normale psychologische Reifungsprozess gestört werden könnte und dadurch die Leistungen des Kindes bei den durchgeführten Intelligenztests beeinträchtigt seien. Auch weitere Forschungsergebnisse aus dieser frühen Zeit konnten einen negativen Effekt auf globale Intelligenz bei frühem Krankheitsbeginn nachweisen (Hiltmann & Lucking, 1966). Die Autoren interpretierten das Auftreten der kognitiven Beeinträchtigungen aber als Folge organischer Defizite.

Die früheren Untersuchungen an diabetischen Kindern konzentrierten sich in erster Linie auf das Messen und den Vergleich von IQ-Werten. Eine neuere Übersicht dazu findet sich bei Ryan (1989). In den letzten Jahren kamen aber neue Erkenntnisse über die Erkrankung sowie differenziertere Möglichkeiten im Bereich der neuropsychologischen Diagnostik hinzu. Dabei zeigte sich, dass die in bisherigen Untersuchungen aufgezeigten kognitiven Defizite bei diabetischen Kindern deutlichen Schwankungen unterworfen sind. Diese scheinen sowohl vom Alter des Kindes zum Zeitpunkt der Untersuchung als auch vom Alter bei der Diagnosestellung des Diabetes abhängig zu sein.

Mittlerweile geht man davon aus, dass am ehesten bei jüngeren Schulkindern im Alter von 6 bis 14 Jahren, die im Verlauf der ersten vier Lebensjahre einen Diabetes mellitus entwickeln, in der Folge kognitive Leistungseinbußen zu beobachten sind. Diese zeigten sich im Vergleich zu nicht betroffenen Geschwistern, gesunden Vergleichspersonen oder Kindern, die erst nach dem vierten Lebensjahr an Diabetes erkrankten. Aber nicht alle kognitiven Funktionsberei-



che scheinen gleichermaßen betroffen zu sein. Rovet, Ehrlich und Hoppe (1987) fanden bei einer Gruppe von 27 diabetischen Kindern mit Krankheitsbeginn vor dem vierten Lebensjahr signifikant schlechtere Leistungen bei Aufgaben zur Visuokonstruktion aus dem WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised) im Vergleich zu Kindern mit späterer Erstmanifestation oder gesunden Geschwisterkindern. Mädchen schienen dabei stärker betroffen zu sein als Jungen. Die Mädchen klagten zusätzlich über mehr Schwierigkeiten in der Schule und bedurften häufiger einer intensiveren pädagogischen Förderung. Die weiteren untersuchten kognitiven Funktionsbereiche der WISC-R zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede.

In der Adoleszenz scheinen sich die Schwierigkeiten offensichtlich auf ein breiteres Feld kognitiver Funktionen auszuwirken. Jungen und Mädchen, die früh an Diabetes erkrankten (4.-6. Lebensjahr), waren bei Tests zu Intelligenz, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis sowie zur Visuokonstruktion gleichermaßen betroffen (Ryan, Vega und Drash, 1985). Aber nicht alle Kinder mit frühem Krankheitsbeginn weisen auch kognitive Beeinträchtigungen auf. Bei etwa einem Viertel der früh betroffenen Jugendlichen mit Erstmanifestation vor dem fünften Lebensjahr waren die Kriterien für klinisch bedeutsame neuropsychologische Funktionseinbussen erfüllt (Prozentrang <16, bzw. T-Werte <40). Im Gegensatz dazu zeigten sich entsprechende kognitive Defizite lediglich bei 6% der Jugendlichen, die nach dem fünften Lebensjahr erkrankten und bei 6% von Kindern aus einer vergleichbaren gesunden Population.

Weitere Untersuchungen, die sich primär den Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen zuwandten, konnten aufzeigen, dass vor dem vierten Lebensjahr erkrankte Kinder nicht nur größere Schwierigkeiten hatten, die Aufmerksamkeit auf relevante Aspekte einer Aufgabe zu fokussieren, sondern auch generell über ineffizientere Enkodierungsstrategien bei der Aufnahme neuer Informationen verfügten (Hagen, Barclay, Anderson, Feeman, Segal, Bacon & Goldstein, 1990). Diese Aufmerksamkeitsdefizite hatten insofern eine Auswirkung auf den schulischen Alltag, als dass Kinder mit frühem Krankheitsbeginn eher eine Klasse wiederholen mussten oder vermehrt Nachhilfeunterricht benötigten (Hagen et al., 1990; Rovet et al., 1987).

In einer neueren Arbeit untersuchten Rovet und Alvarez (1997) Aufmerksamkeitsprozesse an 103 diabetischen Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 18 Jahren. Sie konzentrierten sich a priori auf sechs unterschiedliche Aufmerksamkeitskomponenten: Aufmerksamkeitsfokussierung (1), selektive Aufmerksamkeit (2), geteilte Aufmerksamkeit (3), Daueraufmerksamkeit (4), Interferenzanfälligkeit (5) und Antwortunterdrückung (6). Für die Untersuchung wurden diese sechs Bereiche bestimmten Aufgabenstellungen zugeordnet. Als Gruppe betrachtet zeigten die diabetischen Kinder geringe bis gar keine Aufmerksamkeitsdefizite. Auch im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die Unterteilung der Gruppen in Kinder mit Krankheitsbeginn vor und nach dem sechsten Lebensjahr ergab hingegen signifikant schlechtere Leistungen im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit bei Kindern mit frühem Krankheitsbeginn. Die Kinder mit späterem Krankheitsbeginn unterschieden sich nicht von den gesunden Kontrollpersonen. Bei 33% der früh erkrankten und bei 8% der später betroffenen Kinder zeigten sich im Krankheitsverlauf hypoglykämisch induzierte cerebrale Krampfanfälle. Als Gruppe betrachtet zeigten die Kinder mit Anfallsleiden ebenfalls Defizite der selektiven Aufmerksamkeit. Darüber hinaus waren sie aber auch schlechter bei der Aufmerksamkeitsfokussierung und der Antwortunterdrückung. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei jüngeren Diabetikern mit bekannter Unterzuckerungsproblematik kognitive Einbußen primär spezifische Aufmerksamkeitsleistungen zu betreffen scheinen. In einer Langzeitstudie über sieben Jahre von Rovet und Ehrlich (1999) zeigten die Kinder mit unterzuckerbedingten Krampfanfällen nicht nur verminderte Aufmerksamkeitsleistungen sondern auch deutliche Defizite der visuell-räumlichen Verarbeitung und des Gedächtnisses (verbal und visuell-figural) verglichen mit den Kindern ohne Anfallsproblematik und Gesunden.

Northam, Anderson, Werther, Warne, Adler und Andrewes (1998) konnten nachweisen, dass diabetes-assoziierte kognitive Defizite bei Kindern mit frühem Krankheitsbeginn eine nicht unerhebliche Progredienz aufweisen. Sie untersuchten 123 Kinder mit einem neu entdeckten Typ-1-Diabetes mellitus sowohl kurz nach der Diagnosestellung als auch zwei Jahre später. 129 gesunde Kinder dienten als Kontrollpersonen. Die kognitiven Funktionsbereiche Intelligenz,

Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lernen und Gedächtnis sowie Exekutive Leistungen wurden mittels standardisierter neuropsychologischer Testverfahren erfasst. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, d.h. drei Monate nach der Diagnosestellung, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zwei Jahre später hingegen zeigte sich bei den Kindern, die vor dem fünften Lebensjahr erkrankten, ein statistischer Trend zu schlechteren Leistungen bei Aufgaben zur allgemeinen Intelligenz. Signifikante Gruppenunterschiede ergaben sich in den Subtests "Wortschatz" und "Mosaik-Test" aus dem Wechsler Intelligenztest für Kinder (WISC-R). Die Autoren sahen darin eine Bestätigung der Theorie, dass das sich entwickelnde Gehirn durch einen frühen Krankheitsbeginn einer größeren Vulnerabilität unterworfen ist (Holmes et al., 1985; Ryan et al., 1985; Rovet et al., 1987). In einer neuen Folgeuntersuchung sechs Jahre nach der Diagnosestellung ließen sich diese Ergebnisse bestätigen (Northam, Anderson, Jacobs, Hughes, Warne und Werther, 2001). Auch hier schnitten die Kinder mit Diabetes in den Bereichen globale Intelligenz, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Lernen und Gedächtnis sowie exekutiven Funktionen schlechter ab als eine gesunde Kontrollgruppe. Die Kinder mit Erkrankungsbeginn vor dem 4. Lebensjahr zeigten Einbussen der Aufmerksamkeitsfunktionen, kognitive Verlangsamung sowie Störungen der Exekutivfunktionen verglichen mit der Gruppe mit späterem Krankheitsbeginn und Gesunden.

Als physiologische Ursache für im Krankheitsverlauf auftretende kognitive Defizite werden rezidivierende hypoglykämische Episoden diskutiert. Retrospektive Analysen von Daten aus Krankenakten zeigten, dass sowohl Kinder (Rovet et al., 1987; Rovet & Alvarez, 1997) als auch Jugendliche (Ryan et al., 1985; Hagen et al., 1990) mit frühem Krankheitsbeginn häufiger schweren Hypoglykämien ausgesetzt sind als diejenigen Betroffenen, die nach ihrem fünften Lebensjahr erkrankt sind. Kinder mit wiederholten und schweren Hypoglykämien schnitten bei Aufmerksamkeitstests signifikant schlechter ab (Rovet & Alvarez, 1997) und zeigten psychomotorische Verlangsamungen (Bjørgaas, Gimse, Vik & Sand, 1997) im Vergleich zu Kindern ohne Unterzuckerungsproblematik. Des weiteren erreichten sie niedrigere Werte des Verbal-IQs sowie des gesamten Intelligenzniveaus (Northam et al., 2001) und zeigten signifikant schlechtere

Leistungen bei visuell-räumlichen Langzeitgedächtnisanforderungen im Vergleich zu Gesunden (Golden, Ingersoll, Brack, Russell, Wright, und Huberty, 1989; Hershey, Bhargava, Sadler, White und Craft, 1999; Hershey, Lillie, Sadler und White, 2003).

Physiologische Daten belegen, dass diabetische Kinder in den ersten drei bis fünf Lebensjahren deutlich sensibler auf den blutzuckersenkenden Effekt von Insulin reagieren. Daraus ergibt sich bei der Behandlung mit den indizierten, altersentsprechend normalen Insulindosen, ein deutlich erhöhtes Risiko, häufiger Unterzuckerungen ausgesetzt zu sein (Ternand, Go, Gerich & Haymond, 1982; Jones & Davis, 2003).

Schwere oder langandauernde Hypoglykämien scheinen gerade im Kindesalter die Wahrscheinlichkeit struktureller Veränderungen im Gehirn oder funktioneller Verschiebungen der Neurotransmitteraktivität sowie des Glukosetransports über die Blut-Hirn-Schranke deutlich zu erhöhen (McCall, 1992; Jarjour, Ryan & Becker, 1995; McCall & Figlewicz, 1997; Ryan & Becker, 1999).

Die stichhaltigsten Hinweise auf eine durch Hypoglykämien verursachte Funktionsstörung des Gehirns ergaben sich aus einer Reihe von EEG-Untersuchungen. Dabei konnte wiederholt aufgezeigt werden, dass diabetische Kinder, die eine schwere hypoglykämische Episode hinter sich hatten, vermehrt unspezifische EEG-Veränderungen aufwiesen. Diese waren bei demographisch vergleichbaren Kindern und Personen aus der Normalbevölkerung nicht nachweisbar (Soltécz & Acsádi, 1989; Bjørgaas, Sand & Gimse, 1996; Tupola, Saar & Rajantie, 1998). Des weiteren zeigen Kinder, die früh an Diabetes mellitus erkrankten (vor dem fünften Lebensjahr) eher Auffälligkeiten im EEG als Kinder, bei denen die Krankheit erst später (nach dem 5. oder 6. Lebensjahr) diagnostiziert wurde (Soltécz & Acsádi, 1989).

Obschon wiederholte schwere Unterzuckerungen in jedem Alter zu Schädigungen des Gehirns führen können (Fujioka et al., 1997; Mohseni, 2001; Suh, Aoyama, Chen, Garnier, Matsumori, Gum, Liu & Swanson, 2003; Singh, Jain & Kaur, 2004), scheint das Gehirn bei kleinen Kindern generell eine erhöhte Vulnerabilität für jegliche traumatische oder neurotoxische Einflüsse aufzuweisen (Barkovich, Ali, Rowly & Bass, 1998; Becker & Ryan, 2000; Jones & Davis, 2003).

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, was auf kognitiver Ebene mit denjenigen Kindern geschieht, die erst nach ihrem fünften Lebensjahr an Diabetes mellitus erkranken. Leider finden sich zu diesem Thema nur wenige Untersuchungen. Es wird über eine deutlich geringere Rate an klinisch bedeutsamen kognitiven Einbußen bei dieser Patientengruppe berichtet (Ryan et al., 1985). Die aufgetretenen Defizite entsprachen im Wesentlichen denen, die man auch in einer gleichaltrigen, nicht diabetischen Zufallsstichprobe finden würde. Kinder mit später beginnendem Diabetes mellitus scheinen aber schlechtere Leistungen in Tests zur verbalen Intelligenz aufzuweisen und zeigten generell eine niedrigere Schulbildung als gesunde Kontrollpersonen (Holmes et al., 1992; Rovet & Alvarez, 1997). Der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus bleibt ungeklärt. Als mögliche Hypothese werden psychosoziale Faktoren diskutiert. Vermehrtes krankheitsbedingtes Fernbleiben von der Schule könnte für die Entstehung derartiger Probleme verantwortlich sein. Kovacs, Goldston, Obrosky und Iyengar (1992) erhärteten diese Vermutung. Sie untersuchten neu diagnostizierte Kinder im Alter von 8 bis 13 Jahren prospektiv während fünf Jahren. Im Verlauf zeigte sich eine signifikante Abnahme der verbalen intellektuellen Leistungsfähigkeit (verbaler IQ) (gemessen mit dem WISC-R) und der allgemeinen schulischen Leistungen. Außerdem trat ein geschlechtsspezifischer Effekt auf. Bei Mädchen war ein größeres Absinken des verbalen IQ zu beobachten während bei Jungen eine generelle Abnahme der Schulnoten im Vordergrund stand. Der eindeutigste Prädiktor für schlechtere schulische Leistungen war das Fernbleiben von der Schule. Diabetes, wie andere chronische Erkrankungen auch, scheint sich negativ auf den Erwerb intellektueller Fähigkeiten und den Bildungsprozess auszuwirken. Gerade in der Schule kommt es oft zu krankheitsbedingten Unterbrechungen in Unterrichtsstunden oder sogar gänzlichem Fernbleiben. Eine aktuelle Übersicht zur diskutierten Problematik findet sich bei Desrocher und Rovet (2004).

### 3.2 Kognitive Beeinträchtigungen bei erwachsenen Typ-1 Diabetikern

Schwere Hypoglykämien sind auch bei der Behandlung von Typ-1-Diabetikern häufig auftretende Komplikationen. Diese können mit neurologischen Komplikationen und Folgeerscheinungen einhergehen. Wallis, Donaldson, Scott und Wilson (1985) konnten bei 16 Patienten während einer schweren hypoglykämischen Episode eine rechtsseitig betonte Hemiplegie nachweisen. Die Patienten litten nicht an einer genuinen Erkrankung des Gehirns und die hemiplegische Symptomatik bildete sich nach Behandlung der Unterzuckerung wieder zurück. Auer, Hugh, Cosgrove und Curry (1989) untersuchten drei Diabetiker, die aufgrund einer schweren Unterzuckerung in ein hypoglykämisches Koma fielen und in der Folge daran auch verstarben. Eine postmortale neuropathologische Untersuchung der drei Gehirne zeigte bei allen Patienten diffuse kleine Schädigungen. Diese betrafen keine einheitliche cerebrale Region und waren zu unsystematisch, um eine kausale Beziehung zu berichteten kognitiven Einbußen herstellen zu können. Chalmers Chalmers, Risk, Kean, Grant, Ashworth und Campbell (1991) berichteten über einen Patienten, der im Zustand eines hypoglykämischen Komats aufgefunden wurde und der selbst 48 Stunden nach dem Ereignis und der Beseitigung der Stoffwechsellage noch deutliche Einbußen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses aufwies.

Es stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß wiederholte hypoglykämische Episoden das Auftreten neuropsychologischer Funktionseinbußen begünstigen können. Bereits Marks und Rose (1965) berichteten, dass hippocampale Strukturen, im Speziellen das Cornu ammonis (Ammonshorn), die als gedächtniskritische Areale angesehen werden (Übersicht in Schnider, 1997), durch wiederholte Hypoglykämien partiell zerstört werden können. Bale (1973) konnte nachweisen, dass erwachsene Diabetiker, die an wiederholten schweren Unterzuckerungen litten, bei einem verbalen Lern- und Gedächtnistest (Walton-Black Modified New Word Learning Test) unterdurchschnittliche Resultate erzielten, die sogar mit denen hirnerkrankter Patienten vergleichbar waren. Die Testergebnisse schienen mit der Schwere der zuletzt durchlaufenen hypoglykämischen Episode zusammenzuhängen. Auch eine neuere Studie von Wredling, Levander, Adamson und Lins (1990) an insgesamt 17 Patienten mit lang-

jährigem Typ-1-Diabetes konnte einen Zusammenhang zwischen wiederholten schweren hypoglykämischen Episoden und neuropsychologischen Funktionseinbußen nachweisen. Diese äußerten sich bei den untersuchten Patienten vor allem in einem eingeschränkten Kurzzeitgedächtnis, psychomotorischer Verlangsamung und Schwierigkeiten bei visuell-räumlichen Testaufgaben. Hershey, Craft, Bhargava und White (1997) untersuchten deklaratives Gedächtnis an zwei kleineren Gruppen jüngerer Typ-1 Diabetiker. Die Ergebnisse zeigten ein signifikant schlechteres Abschneiden der Gruppe von Patienten mit regelmäßiger Unterzuckerungsproblematik beim freien Abruf zuvor gelernter verbalen Materials. Keine Unterschiede ergaben sich bei der Wiedergabe von zuvor gelerntem visuell-figuralem Material. In Einklang dazu findet sich eine Untersuchung von Sachon, Grimaldi, Digy, Pillon, Dubois und Thervet (1992). Sie verglichen eine Gruppe gesunder Kontrollpersonen mit Typ-1 Diabetikern, die häufig an schweren hypoglykämischen Episoden litten und solchen, die keine Unterzuckerungen in ihrer Krankheitsgeschichte aufwiesen, dafür aber generell eine schlechte Stoffwechseleinstellung aufwiesen ( $\text{HbA}_{1c} > 7.5\%$ ) und auch bereits an Sekundärerkrankungen litten. Diejenigen Patienten mit häufigen Unterzuckerungen zeigten ein in allen untersuchten kognitiven Funktionsbereichen signifikant schlechteres Ergebnis als diejenigen Patienten ohne Hypoglykämien und gesunden Kontrollpersonen. Davon betroffen waren vor allem verbales Lernen und Gedächtnis.

Die bisher beschriebenen Untersuchungen befassten sich in erster Linie mit Personen, die seit ihrem Kindesalter oder ihrer frühen Jugend an Diabetes erkrankt sind. Dies ist insofern kritisch zu sehen, als dass ein in der Kindheit beginnender Diabetes mellitus per se mit einem erhöhten Risiko an leichten kognitiven Funktionsstörungen einhergehen soll (siehe Kapitel 3.1). Um diesem Einwand entgegenzuwirken wurde in zwei Studien versucht, die Auswirkungen wiederholter Unterzuckerungen bei erwachsenen Typ-1-Diabetikern zu untersuchen, die erst nach dem 19. Lebensjahr erkrankten und deren Diagnosestellung auch länger als fünf Jahre zurücklag (Langan, Deary, Hepburn und Frier, 1991; Deary, Crawford, Hepburn, Langan, Blackmore und Frier, 1993). In der ersten Studie (Langan et al., 1991) wurden die Anzahl und Schwere der Hypoglykämien detailliert (auch über Fremdanamnesen) erhoben. Als schwere

Unterzuckerung galt, wenn der Betroffene seinen Blutzuckerspiegel nicht mehr ohne fremde Hilfe normalisieren konnte. Bei den Patienten mit wiederholten schweren hypoglykämischen Episoden zeigten sich geringe, aber statistisch signifikante Zusammenhänge, zwischen der Häufigkeit schwerer Unterzuckerungen und der Leistung des handlungsbezogenen Intelligenzquotienten im Wechsler-Intelligenztest (WAIS) sowie einer Verlangsamung der Reaktionszeiten bei einer Wahl-Reaktionsaufgabe. Die Gedächtnisleistungen waren insgesamt unauffällig. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse dahingehend, dass wiederholte schwere Unterzuckerungen die Fähigkeit zu situationsangepasstem problemlösendem Denken beeinträchtigen. Auch in der Untersuchung von Deary und Kollegen (1993) fanden sich Einbußen der Werte des Wechsler Intelligenztests (WAIS) bei Typ-1-Diabetikern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Es zeigten sich generelle Unterschiede sowohl im Handlungs- als auch im Verbalteil. Nach einer Korrektur mit dem Faktor Hypoglykämie blieb lediglich der Unterschied im Verbalteil signifikant. Auch hier sehen die Autoren einen Zusammenhang zwischen der Anzahl und dem Schweregrad der Unterzuckerungen und der Testleistung.

Neuroradiologische Studien kamen bisher zu inkonsistenten Ergebnissen. Perros, Deary, Sellar, Best und Frier (1997) untersuchten 22 Patienten mit Hilfe der Kernspintomographie (MRT), um der Frage nachzugehen, ob sich bei Diabetes-Patienten mit (Gruppe B) und ohne (Gruppe A) schwere Unterzuckerungen strukturelle Veränderungen oder sogar Läsionen im Gehirn nachweisen ließen. Mögliche strukturelle Abweichungen könnten so in Bezug zu kognitiven Funktionsstörungen gesetzt werden. Bei neun der untersuchten Patienten ein zeigte sich tatsächlich ein pathologischer MRT-Befund. Vier dieser Patienten wiesen diffuse, annähernd kreisförmige Läsionen (>3mm) auf, die paraventrikulär in der weißen Substanz verteilt waren. Bei fünf der Patienten aus Gruppe B (wiederholte schwere Unterzuckerung) zeigte sich eine generelle kortikale Atrophie. Dieser Befund war bei keinem Patienten aus Gruppe A zu beobachten. Es scheint somit, dass Patienten mit langjährigem Typ-1 Diabetes und häufigen, schweren Hypoglykämien ein erhöhtes Risiko für einen kortikal-atrophischen Prozess aufweisen. Ferguson, Blane, Perros, McCrimmon, Best, Wardlaw,



Deary und Frier (2003) versuchten ebenfalls, mögliche Zusammenhänge zwischen rezidivierenden Hypoglykämien und strukturellen Veränderungen des Gehirns durch Kernspintomographie nachzuweisen. Bei allen 74 Patienten mit Typ-1-Diabetes fanden sich aber keine Auffälligkeiten der Gehirnstrukturen im MRT. Es zeigten sich auch keine Unterschiede zwischen Patienten mit Unterzuckerungsproblematik und solchen ohne Schwierigkeiten. Außerdem ließen sich die Patientengruppen nicht anhand von ebenfalls durchgeführten neuropsychologischen Tests unterscheiden.

In einer Untersuchung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Chabriat, Sachon, Levasseur, Grimaldi, Pappata, Rougemont, Masure, De Rondo und Samson, 1993) fanden sich keine systematischen Zusammenhänge zwischen wiederholten hypoglykämischen Episoden, kognitiven Funktionseinbußen und möglichen ursächlichen Funktions- bzw. Perfusionsstörungen des Gehirns. Die Patientengruppe war mit 15 Typ-1 Diabetikern aber nicht groß und sowohl demographisch als auch von der Krankheitsgeschichte inhomogen. Die Hypothese, dass das Gehirn von Diabetikern nach einer Unterzuckerung einen erhöhten Glukosebedarf aufweist, konnte bis anhin nicht nachgewiesen werden (Boyle, Kempers, O'Connor und Nagy, 1995; Simpson, Appel, Hokari, Oki, Holman, Maher, Koehler-Stec, Vannucci und Smith, 1999). Segel, Fanelli, Dence, Markham, Videen, Paramore, Powers und Cryer (2001) griffen diese Hypothese erneut auf, und führten ein entsprechendes Experiment mit Gesunden durch, bei denen kurz nach einer klinisch induzierten Unterzuckerung ein PET gemacht wurde. Aber auch hier konnten sie keinen veränderten Glukosemetabolismus im Sinne eines post-hypoglykämisch erhöhten Glukosebedarfs im Gehirn bzw. einer erhöhten kortikalen Glukoseaufnahme nachweisen.

Die bisher aufgezeigten neuropsychologischen Daten konnten keine konsistenten Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen wiederholten Unterzuckerungen und der Entwicklung kognitiver Funktionseinbußen bei Patienten mit Diabetes mellitus liefern. Dies mag zu einem gewissen Teil daran liegen, dass die bisher beschriebenen Studien in erster Linie Querschnittuntersuchungen mit größtenteils geringen Fallzahlen und ungenauer, nicht standardisierter Erfassung der Anzahl und Schwere abgelaufener Unterzuckerungen waren. Möglicherweise können Längsschnittuntersuchungen etwas Licht ins Dunkel

bringen. Zwei derartige Arbeiten sind sicher erwähnenswert (DCCT Research Group, 1996; Reichard, Berglund, Britz, Levander & Rosenquist, 1991). Es wurden jeweils kontinuierlich Typ-1-Diabetiker in erster Linie ausführlichst medizinisch untersucht, um die Auswirkungen einer intensivierten Insulintherapie auf das Erkrankungsbild erfassen zu können. Die Patienten wurden zudem an einigen Untersuchungsterminen auch neuropsychologisch getestet.

Als Beispiel wird näher auf die ausführlichere der beiden Studien, das "*Diabetes Control and Complications Trial*" (DCCT Research Group, 1994, 1996) eingegangen. Die Frage dieser großen Untersuchung war, ob eine intensivierte Insulintherapie (mehrmalige Insulininjektionen täglich) im Krankheitsverlauf diabetes-assoziierte Sekundärschädigungen wie z.B. Retinopathien oder Neuropathien reduzieren oder gar vermeiden könne. Da bei dieser Therapie spezifisch kurzwirksames Insulin gespritzt wird, ist sie mit einem deutlich erhöhten Risiko für schwere Unterzuckerungen verbunden. Um den Verlauf auch von kognitiver Seite zu dokumentieren, wurden die Patienten zu Beginn und dann nach zwei, fünf, sieben und neun Jahren neuropsychologisch untersucht. Insgesamt wurden 1441 Patienten mit einem insulinpflichtigem Diabetes mellitus eingeschlossen. Im Mittel waren sie 27 Jahre alt, hatten einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8,8% und wurden insgesamt über sechseinhalb Jahre beobachtet. Trotz einer generell hohen Rate an schweren Unterzuckerungen konnten aber keine signifikanten kognitiven Verschlechterungen oder statistisch signifikante Gruppenunterschiede in Bezug auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, visuelle Wahrnehmung und verbale Fähigkeiten) nachgewiesen werden (Ryan et al., 1991; DCCT Research Group, 1994, 1996).

Deary und Frier (1996) übten hingegen Kritik am Design der DCCT-Studie. Ihrer Ansicht nach waren die Patienten im Verhältnis eher jung (13 bis 39 Jahre alt), die Erkrankungsdauer zu uneinheitlich (zwischen 1 und 15 Jahren) und das intellektuelle Ausgangsniveau insgesamt überdurchschnittlich. Des Weiteren waren die Anzahl und die Schwere der durchlebten Hypoglykämien inkonsistent. Zusammenfassend kamen die Autoren zum Schluss, dass wenn es eine hypoglykämiebezogene kognitive Leistungsabnahme gäbe, diese ein lang andauernder, kumulativer Prozess sein müsse. Es konnte aber aus den bisheri-

gen Daten kein kausaler Zusammenhang zwischen erlebten hypoglykämischen Episoden und kognitiven Beeinträchtigungen hergestellt werden.

1999 führten Austin und Deary eine Re-Analyse der DCCT-Daten in Bezug auf die erhobenen neuropsychologischen Daten durch. Die kognitiven Variablen wurden mit Hilfe einer Faktorenanalyse in vier Hauptkomponenten eingeteilt (visuell-räumliche Verarbeitung, Verarbeitungsgeschwindigkeit, verbale Fähigkeiten sowie Gedächtnisfunktionen). Ein Vergleich der Gruppenergebnisse zeigte keine signifikanten Veränderungen im Verlauf. Die Frage, inwiefern und ob sich schwere Unterzuckerungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken, erscheint somit nach wie vor ungeklärt. Die bisherigen Untersuchungen brachten leider kein einheitliches Ergebnis zu Tage.

Zusammenfassend betrachtet besteht aber nach wie vor Uneinigkeit bezüglich der Ergebnisse. So zeigen Einzelfallberichte, dass bereits einzelne hypoglykämische Episoden ausreichen können, um strukturelle cerebrale Veränderungen und damit verbundene neurologisch-neuropsychologische Beeinträchtigungen hervorzurufen (Holemans, Dupuis, Misson & Vanderijst, 2001; Akyol, Kiylioglu, Bolukbasi, Guney & Yurekli, 2003). Die Pathogenese oder eine mögliche zugrundeliegende Systematik ist aber nach wie vor nicht geklärt und sorgt weiterhin für Diskussionsbedarf.

Eine schlechte Stoffwechseleinstellung ist beim Diabetiker mit einer chronischen Überzuckerung des Körpers (Hyperglykämie) verbunden. Eine Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen wie z.B. einer Retinopathie, Angiopathie oder einer Neuropathie wird dadurch begünstigt. Bereits bestehende Sekundärerkrankungen werden in ihrer Progredienz beschleunigt (Lichtenauer, Seissler und Scherbaum, 2003) (siehe auch Kapitel 2). Das Vorhandensein einer chronischen Hyperglykämie bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus ist aber nicht primär mit der Entstehung neuropsychologischer Funktionseinbußen assoziiert. Dennoch gibt es Hinweise, dass die chronischen hyperglykämischen Zustände beim erwachsenen Diabetiker zu kognitiven Defiziten führen. Ältere Untersuchungen berichteten über Beeinträchtigungen komplexerer Problemlösefähigkeiten bei erwachsenen Patienten mit hohen HbA<sub>1c</sub>-Werten (Rennick, Wilder, Sargant und Ashley, 1968) sowie eingeschränktem Lernen-

und Behaltensleistungen sowohl für verbales als auch für visuelles Material (Franceschi, Cecchetto, Miniucci, Smizine, Baio und Canal, 1984; Holmes, Koepke, Thompson, Gyves und Weydert, 1984; Lichty und Klachko, 1985).

Ryan (1988) und Richardson (1990) übten aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten Kritik an diesen Arbeiten. So seien die Patientengruppen zu klein, zu heterogen und würden in Bezug auf das Alter, die Krankheitsdauer und das Ausmaß an Sekundärerkrankungen eine große Streuung aufweisen. Es gab zudem keine einheitliche Messgröße für die Überprüfung der Stoffwechseleinstellung. Zudem waren viele der verwendeten neuropsychologischen Untersuchungsinstrumente keine standardisierten Testverfahren. Die Aussagekraft der kognitiven Variablen ist demnach unter Vorbehalt zu betrachten.

Ryan, Williams, Finegold und Orchard (1993) versuchten daraufhin, den selbstgeübten Beanstandungen gerecht zu werden. Sie führten eine epidemiologische Untersuchung an 142 erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes durch (mittleres Alter 33,5 Jahre), bei denen sich die Erkrankung vor dem 17. Lebensjahr manifestierte. Alle hatten mit einer schlechten Stoffwechsellage zu kämpfen und wiesen zudem mindestens eine oder mehrere assoziierte Folgeerkrankungen, wie Retinopathie oder Neuropathie, auf. Als Kontrolle dienten 100 demographisch angeglichene gesunde Personen. Die Patientengruppe schnitt in zwei von fünf untersuchten kognitiven Leistungsbereichen signifikant schlechter ab als die Kontrollen. So zeigten sich Defizite der Daueraufmerksamkeit (Vigilanz) und Einschränkungen der visuokonstruktiven Fähigkeiten. Bester medizinischer Prädiktor für eine eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit stellte das Vorliegen einer distal betonten symmetrischen Polyneuropathie (periphere Neuropathie) dar. Andere Sekundärerkrankungen wie Retinopathie oder Nephropathie waren hier nicht prädiktiv für neuropsychologische Auffälligkeiten. Das langjährige Vorhandensein eines hyperglykämischen Zustands kann somit nicht nur die Entstehung einer peripheren Neuropathie fördern, sondern begünstigt scheinbar auch das Fortschreiten einer "zentralen" Neuropathie. Diese äußert sich in erster Linie durch eine kognitive und motorische Verlangsamung, deren klinische Relevanz aber gering ausgeprägt zu sein scheint. Folgen für den Alltag des Betroffenen sind bis anhin nicht ausreichend untersucht. Die Ätiologie einer derartigen zentralen Neuropathie ist nach wie vor ungeklärt.

Bereits 1992 stellten Ryan, Williams, Orchard und Finegold die Hypothese auf, dass Stoffwechselveränderungen, die mit der Entstehung einer peripheren Neuropathie einhergehen, zu entsprechenden abnormen biochemischen Veränderungen führen können. Diese würden den zellulären Transport von Metaboliten und Substraten sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem negativ beeinflussen. Eine schwere periphere Neuropathie könne so einen Marker für eine metabolisch vermittelte „zentrale Neuropathie“ darstellen. Ebenso wie die periphere Neuropathie stellt eine zentrale Neuropathie die Konsequenz langjähriger Hyperglykämie dar.

Ryan, Geckle und Orchard (2003) untersuchten den Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungsveränderungen und dem erstmaligen Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen über sieben Jahre an 103 Typ-1-Diabetikern, die seit ihrer Kindheit erkrankt waren. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigten die Diabetiker eine signifikante Verschlechterung der psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede bei Lern- und Gedächtnisleistungen sowie Problemlösefähigkeiten. Prädiktiv für die Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit war die Entstehung einer diabetischen Retinopathie, die als Frühindikator einer generalisierten Gefäßschädigung (Mikroangiopathie) betrachtet werden kann. Des Weiteren gab es einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsverschlechterung und dem Auftreten einer diabetischen Neuropathie. Auch hier konnte gezeigt werden, dass sich die chronische Hyperglykämie, die schlussendlich für die Entstehung diabetischer Folgeerkrankungen verantwortlich ist, durchaus negativ auf kognitive Funktionen auswirken kann. Therapeutische Interventionen zur Risikoverminderung von Gefäßproblemen erscheinen vor diesem Hintergrund unbedingt notwendig.

Elektrophysiologische und neuroradiologische Untersuchungen unterstützen die Aussage eines Zusammenhangs zwischen andauernder Hyperglykämie und beeinträchtigter kognitiver Leistungsfähigkeit. Erwachsene Diabetiker zeigten signifikant längere Latenzen akustisch evozierter Potentiale im Hirnstammbereich (Khardori, Soler, Good, Devlesc Howard, Broughton & Walbert, 1986; Pozzessere, Rizzo, Valle, Mollica, Meccia, Morano, di Mario, Andreani & Moro-

cutti, 1988). In cerebralen Kernspinaufnahmen (MRT) ließen sich bei diesen Patienten vermehrt strukturelle Auffälligkeiten nachweisen. Dejgaard, Gade, Larsson, Balle, Parving und Parving (1991) untersuchten 20 erwachsene Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus (im Mittel 26 Jahre), die alle an einer peripheren Neuropathie und weiteren Diabetes assoziierten Folgeerkrankungen litten. Bei 69% der Patienten fanden sich im MRT strukturelle Veränderungen (im Mittel fünf Läsionen größer als fünf Millimeter). Betroffen waren in erster Linie der Hirnstamm und subkortikale Bereiche. Zudem fanden sich diffuse abnorme Plaques. Diese sprechen für eine mögliche, krankheitsbedingte Enzephalopathie bei Langzeitdiabetikern mit Sekundärerkrankungen. Weitere MRT-Studien konnten diese Hypothesen bestärken. Sowohl bei jüngeren Patienten (Lunetta, Damanti, Fabbri, Lombardo, Di Mauro & Mughini, 1994) als auch bei älteren Betroffenen (Araki, Nomura, Tanaka, Yamamoto, Yamamoto, Tsukaguchi & Nakamura, 1994) fanden sich vermehrt zerebrale Atrophien, die bei den jeweils zusätzlich mituntersuchten Kontrollpersonen nicht zu finden waren. Die Ursache für diesen Abbauprozess ist nach wie vor unklar. Eine neue Arbeit von Schmidt, Launer, Nilsson, Pajak, Sans, Berger, Breteler, Ridder, Dufouil, Fuhrer & Giampaoli (2004) konnte einen Zusammenhang zwischen Diabetes, kortikaler Atrophie und Bluthochdruck aufzeigen. Von den untersuchten Diabetikern zeigte sich im MRT nur bei denjenigen ein kortikal-atrophischer Prozess, die zusätzlich auch an einem Hypertonus litten. Leider wurden keine neuropsychologischen Parameter erhoben. Auch hier sind die zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen leider noch nicht geklärt und bedürfen weiterer Nachforschungen.

### **3.3 Neuropsychologie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus**

Forschungsarbeiten zur Neuropsychologie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sind nicht so häufig wie Studien zur Kognition bei Typ-1-Diabetes. Sie bauen auch nicht auf den zu Beginn dieses Kapitels aufgezeigten Studien mit Kindern und Jugendlichen Typ-1-Diabetikern auf. Vielmehr gehen sie auf die Tatsache zurück, dass Diabetes mellitus eine Art frühzeitiger Alterung des Kör-

pers darstellt. Diese Hypothese wurde erstmals von Kent (1976) vertreten. Durch die oftmals späte Diagnosestellung ist die Erkrankung schon weit fortgeschritten und betrifft oftmals nahezu alle Körper- bzw. Organsysteme. Viele degenerative Vorgänge, die zum normalen Alterungsprozess dazugehören, sind bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zu einem früheren Zeitpunkt nachweisbar. Da gerade Gedächtnisfunktionen sehr anfällig auf Alterungsprozesse des Gehirns reagieren, wurde die Hypothese aufgestellt, dass ältere Menschen mit einem Typ-2-Diabetes eher unter Gedächtnisproblemen leiden sollten, wenn man sie mit gleichaltrigen gesunden Personen vergleicht.

Die erste große Studie zu Typ-2-Diabetes und Kognition stammt von Perlmutter, Hakami, Hodgson-Harrington, Gingsberg, Katz, Singer und Nathan (1984). Sie untersuchten serielles Lernen bei 140 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Alter zwischen 55 und 74 Jahren. Als Kontrollgruppe dienten 38 gesunde Personen. Die Patientengruppe zeigte beim Behalten einer Wortliste eine verminderte Lernkurve. Pro Lerndurchgang wurden weniger Wörter behalten. Des Weiteren konnten weniger Patienten die Liste vollständig lernen. Die Patientengruppe war in den Variablen Stimmungslage, Bildungsgrad, Intelligenzniveau oder Reaktionszeitparameter den Kontrollpersonen äquivalent. Die Ergebnisse können demnach nicht auf Gruppenunterschiede zurückgeführt werden. Innerhalb der Patientengruppe zeigten die Personen mit unzureichender Stoffwechseleinstellung ( $HbA_{1c} > 9\%$ ) oder einer peripheren Neuropathie eine signifikant schlechtere Lernleistung.

Es gibt mehr als 20 Untersuchungen, die sich konsequent mit kognitiven Einbußen bei älteren Menschen mit Typ-2-Diabetes auseinandergesetzt haben. Nahezu alle berichteten über Lern- und Gedächtnisdefizite bei dieser Patientengruppe. Es scheint sich dabei um die konsistentesten und herausragendsten Befunde zur Neuropsychologie bei Diabetes mellitus zu handeln. Im Einzelfall finden sich aber auch Störungen der exekutiven Funktionen sowie Aufmerksamkeitsdefizite. Eine Übersicht dazu findet sich bei Strachan, Deary, Ewing und Frier (1997).

Elias, Elias, D'Agostino, Cupples, Wilson, Silbershatz und Wolf (1997) versuchten der Frage nachzugehen, ob Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck generelle

Risikofaktoren für spätere kognitive Beeinträchtigungen darstellen und ob eine Interaktion beider Faktoren besteht. Insgesamt wurden 187 Typ-2-Diabetiker aus einer großen Kohorte der „Framingham Study“ (Kannel & McGee, 1979; Kannel, 1985; Wilson, Anderson & Kannel, 1986) neuropsychologisch in den Bereichen Lernen/Gedächtnis, Visuokonstruktion, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, Konzeptbildung und abstraktem Denken untersucht. Die Dauer der Erkrankung ging mit einer schlechteren Leistung bei verbalen Gedächtnisleistungen und Konzeptbildung einher. Typ-2-Diabetiker, die mit Insulin behandelt wurden, zeigten generell schlechtere kognitive Leistungen als diejenigen die orale Antidiabetika oder Diät erhielten. Unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes waren Patienten mit Hypertonus allgemein schlechter. Der Krankheitsverlauf und die Erkrankungsdauer scheinen bei Typ-2-Diabetes mit einem erhöhten Risiko späterer kognitiver Beeinträchtigungen einherzugehen wobei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypertonus bei Gedächtnisaufgaben und der Visuokonstruktion die schlechtesten Leistungen zeigten.

Die chronische Hyperglykämie, gerade beim Typ-2-Diabetes, scheint ein Prädiktor für das Vorliegen kognitiver Defizite zu sein, obwohl kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden darf. Dies wurde auch im Abschnitt zu Typ-1-Diabetes bereits aufgezeigt. Reaven, Thompson, Nahum und Haskins (1989) fanden bei älteren Typ-2-Diabetikern (Altersdurchschnitt 69,8 Jahre) signifikant schlechtere Leistungen bei verbalem Lernen, abstraktem Denken und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Interessant war der Zusammenhang zwischen den kognitiven Ergebnissen und der Güte der Stoffwechseleinstellung. Je höher der HbA<sub>1c</sub>-Wert lag, desto schlechter war auch die Testleistung. Die Korrelation zwischen Neuropsychologie und Blutzuckerspiegel passt zur Beobachtung, dass Hyperglykämie die kognitive Leistungsfähigkeit negativ beeinflussen kann (Rennick et al., 1968; Holmes et al., 1984; Lichty et al., 1985).

Ryan und Geckle (2000) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Auch sie fanden in einer Gruppe von 50 Typ-2-Diabetikern (Altersdurchschnitt 50,8 Jahre) eine signifikant verminderte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, während Lernen, Gedächtnis und Problemlösen unauffällig waren. Es zeigte sich ebenfalls



ein Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>) und dem Grad kognitiver Verlangsamung. Als Ursache sehen die Autoren die Manifestation einer „zentralen Neuropathie“ infolge der chronischen Hyperglykämie. Ein ähnlicher Ansatz wurde bereits im Kapitel 3.2 zu Typ-1-Diabetes diskutiert (Ryan et al., 1992).

Soininen, Puranen, Helkala, Laakso und Riekkinen (1992) führten eine Untersuchung mit Hilfe der Computertomographie an älteren Typ-2-Diabetikern durch, um mögliche strukturelle Veränderungen des Gehirns zu entdecken und einen Zusammenhang zu kognitiven Leistungen herzustellen. Bei den medikamentös behandelten Diabetikern fand sich zwar eine Atrophie rechtstemporaler Strukturen, einen Zusammenhang mit den neuropsychologischen Ergebnissen fand sich aber nicht. Die Autoren schlussfolgern, dass ein medikamentös behandelter Typ-2-Diabetes mit schlechter Stoffwechseleinstellung ein Risiko für eine beschleunigte Atrophierung des Gehirns mit sich trägt.

Der Forschung gelang es bisher nicht, Einigkeit über die Pathogenese kognitiver Einbußen bei Typ-2-Diabetes herzustellen. Dies ist sicher auch auf die große Anzahl möglicher Einflussfaktoren zurückzuführen, die gerade bei älteren, langjährigen Typ-2-Diabetikern auftreten können und die unabhängig von der Grunderkrankung Einfluss auf die Leistung bei neuropsychologischen Testverfahren nehmen können. In keiner Untersuchung wurden bisher mehr als zwei oder drei diabetes-assoziierte Sekundärerkrankungen wie Neuropathien, Retinopathien, Angiopathien, Nephropathien oder Hypertonie in Beziehung zu möglichen kognitiven Einbußen gesetzt (Strachan et al., 1997). Bei Typ-2-Diabetikern kommen wiederholte hypoglykämische Episoden eher selten vor, so dass dieser Untersuchungsansatz hier nicht zu finden ist.

Falls kognitive Einbußen in erster Linie Folge einer schlechten Stoffwechseleinstellung darstellen, müsste eine Verbesserung der Stoffwechsellage auch eine entsprechende Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach sich ziehen. Zwei Arbeiten unterstützen diese Hypothese. Gradman, Laws, Thompson und Reaven (1993) untersuchten kognitive Funktionen bei 30 älteren Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, die vor und nach der Behandlung mit einem oralen

Antidiabetikum neuropsychologisch untersucht wurden. Einerseits optimierte sich die Stoffwechsellage deutlich (signifikante Senkung des HbA<sub>1c</sub>) und andererseits verbesserte sich auch die Leistung bei Aufgaben zum verbalen Lernen und Gedächtnis. Nicht zu beobachten waren diese Erfolge im Bereich der Aufmerksamkeitsfunktionen und bei der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit. Meneilly, Cheung, Tessier, Yakura und Tuokko (1993) fanden durch die signifikante Verbesserung der Stoffwechsellage (Senkung des HbA<sub>1c</sub>) auch signifikant bessere Aufmerksamkeitsleistungen. Zudem zeigten sich auch bessere Resultate bei verbalen Lern- und Gedächtnisaufgaben, die statistisch aber nur einen Trend zur Signifikanz aufwiesen. Dies war unter Umständen auf die kleine Gruppengröße zurückzuführen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes oft beobachteten kognitiven Einbußen im Bereich der Aufmerksamkeit, verbalem Lernen und Gedächtnis durch eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung zumindest ansatzweise reduziert werden können. Derzeit lässt sich aber noch nicht sagen auf was dieses Phänomen zurückgeführt werden kann.

McCall und Figlewicz (1997) sehen mehrere Möglichkeiten, die dafür in Betracht gezogen werden könnten. Die Behandlung mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) führt zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage und somit zu einem gesteigerten Glukosetransport über die Blut-Hirn-Schranke oder die verbesserte Stoffwechsellage führt zu einem generell erhöhten cerebralen Blutfluss. Beides könnte sich positiv auf kognitive Funktionen auswirken. Es fehlt hier aber noch die Evidenz.

Hewer, Mussell, Rist, Kulzer und Bergis (2003) versuchten ebenfalls, die Auswirkungen einer verbesserten Stoffwechseleinstellung auf kognitive Funktionen genauer zu untersuchen. 53 Patienten mit Typ-2-Diabetes (Altersdurchschnitt 58,8 Jahre) wurden vor und nach der Blutzuckeroptimierung neuropsychologisch getestet. Schwerpunkte lagen bei Konzentration, psychomotorischer Verarbeitungsgeschwindigkeit, Wortflüssigkeit sowie verbalem Gedächtnis. Als Kontrolle dienten gesunde Personen. Es zeigte sich nach erfolgter Blutzuckereinstellung auch eine Verbesserung der Testleistungen in den Bereichen Konzentration und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Da bei den Kontrollpersonen dieser Effekt auch nachzuweisen war, interpretierten die Autoren die Ergebnisse

als Folge eines Lerneffektes und nicht als Resultat der Stoffwechseleinstellung. Dafür spricht sicherlich das kurze zeitliche Intervall zwischen den beiden neuropsychologischen Untersuchungen (etwa 2 Wochen). In zukünftigen Studien sollte der Fokus auch vermehrt auf die Art der Medikation (OAD) gerichtet werden, um medikamentöse Einflüsse auf kognitive Leistungen besser differenzieren zu können.

Wie sieht es nun aber bei Typ-2-Diabetikern aus, deren Stoffwechseleinstellung im Krankheitsverlauf keine Schwierigkeiten bereitete. Cosway, Strachan, Dougall, Frier und Deary (2001) untersuchten 38 Typ-2-Diabetiker (Altersdurchschnitt 57,7 Jahre) mit unkompliziertem Krankheitsverlauf und dementsprechenden Blutzuckerwerten (durchschnittlicher HbA<sub>1c</sub>-Wert bei 7,6%). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Patientengruppe und einer gesunden Kontrollgruppe bei den durchgeführten neuropsychologischen Testverfahren zu Gedächtnis, exekutiven Funktionen, allgemeiner kognitiver Leistungsfähigkeit und Informationsverarbeitung. Die Stoffwechsellage korrelierte nicht mit den kognitiven Parametern. Innerhalb der Patientengruppe war die Erkrankungsdauer mit einer schlechteren verbalen Gedächtnisleistung assoziiert.

Vor diesem Hintergrund scheint das Ausmaß der Hyperglykämie (Dauer der Erkrankung und Stoffwechseleinstellung) und in Folge die damit assoziierten Sekundärerkrankungen der beste Prädiktor für kognitive Beeinträchtigungen darzustellen.

Der folgende Abschnitt weicht etwas von den bisherigen ab. Es soll hier noch auf indirekte Zusammenhänge zwischen Diabetes und kognitiven Einbußen eingegangen werden. Dies ergänzt die Vollständigkeit dieser Arbeit auch in Bezug auf neuere Forschungsansätze. Zusätzlich werden weitere mögliche neuropsychologische Aspekte bei Diabetes mellitus beleuchtet.

Patienten mit Typ-2-Diabetes haben generell ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden (Goldstein, Adams, Becker, Furberg, Gorelick, Hadenos, Hill, Howard, Howard, Jacobs, Levine, Mosca, Sacco, Sherman, Wolf & del Zoppo, 2001) oder auch an einer vaskulären Demenz zu erkranken (Hebert,

Lindsay, Verreault, Rockwood, Hill & Dubois, 2000). Die daraus resultierenden kognitiven Beeinträchtigungen entsprechen dem klinischen Bild einer dementiellen Erkrankung.

Es gab in letzter Zeit auch Untersuchungen, die Patienten mit Typ-2-Diabetes ein erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung zuschrieben (Ott, Stolk, van Harskamp, Pols, Hofman & Breteler, 1999; Peila, Rodriguez & Launer, 2002). Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Diabetes und Alzheimer ist aber auch hier noch nicht verstanden. Es stellt sich die Frage, ob Typ-2-Diabetes das Alzheimer-Risiko infolge einer diabetischen Vaskulopathie erhöht, oder ob der Diabetes auf direkterem Weg eine Alzheimer Neuropathologie beeinflusst. Den Heijer, Vermeer, van Dijk, Prins, Koudstaal, Hofman und Breteler (2003) versuchten, das Ausmaß hippocampaler und amygdaler Atrophie bei einer Gruppe von 41 Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Hilfe von Kernspintomographie zu bestimmen. Patienten mit einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung scheinen ein vermindertes Volumen des Hippocampus (Jack, Petersen, Xu, O'Brien, Smith, Ivnik, Boeve, Waring, Tangalos & Kokmen, 1999; Schott, Fox, Frost, Scahill, Janssen, Chan, Jenkins & Rossor, 2003) und der Amygdala (Krasuski, Alexander, Horwitz, Daly, Murphy, Rapoport & Schapiro, 1998; Callen, Black, Gao, Caldwell & Szalai, 2001) aufzuweisen. Auch die Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zeigten in der Untersuchung von den Heijer et al. (2003) vermehrte Atrophie des Hippocampus und der Amygdala im Vergleich zu Personen ohne Diabetes. Dieses Ergebnis könnte dahingehend interpretiert werden, dass Typ-2-Diabetes eine Alzheimer-Neuropathologie direkt zu beeinflussen vermag. Hier scheinen aber weitere Untersuchungen von Nöten zu sein, da die pathogenetischen Mechanismen noch in keiner Weise geklärt sind.

### **3.4 Depressivität und Ängstlichkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Es folgt ein kurzer Exkurs in den Bereich der Psychopathologie, bei dem einige relevante Untersuchungen zur affektiven Symptomatik bei Patienten mit Diabetes mellitus aufgezeigt werden. Wie in der Einleitung erwähnt, geht es in dieser

Untersuchung zwar in erster Linie um kognitive Variablen, dennoch darf eine möglicherweise bestehende affektive Symptomatik nicht übersehen werden. Patienten mit Diabetes mellitus, unabhängig vom Diabetestyp, zeigen generell eine höhere Anfälligkeit für affektive Erkrankungen, speziell Depressionen, als die Allgemeinbevölkerung (Lustman, Griffith, Gavard & Clouse, 1992; Gavard, Lustman & Clouse, 1993). Auch eine neuere Untersuchung von Eiber, Berlin, Grimaldi und Bisserbe (1997) konnte bei Diabetikern eine erhöhte psychiatrische Morbidität im Vergleich zu Gesunden feststellen. Dabei rangierte die Depression an erster Stelle, gefolgt von Ängstlichkeit. Auch Peyrot und Rubin (1997) fanden höhere Risiken für Diabetiker, verglichen mit der gesunden Allgemeinbevölkerung, im Krankheitsverlauf eine Angststörung oder Depression zu entwickeln. Diese affektiven Beeinträchtigungen scheinen auch Einfluss auf die Stoffwechsellage des Diabetikers zu nehmen. Außerdem haben Patienten mit einer schlechten Stoffwechseleinstellung und bereits aufgetretenen Sekundärerkrankungen das höchste Risiko für affektive Begleiterkrankungen (Friedman, Vila, Timsit, Boitard & Mouren-Simeoni, 1998). Eine aktuelle Übersicht zur Thematik findet sich auch bei Dantzer, Swendsen, Maurice-Tison und Salamon (2003). Es fanden sich bisher keine Untersuchungen, die Kognition und affektive Symptomatik zusammen betrachtet haben.

## **4. Material und Methodik**

In diesem Abschnitt soll zunächst das untersuchte Patientenkollektiv sowie die Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer demographischen Daten und der Krankheitsgeschichte ausführlicher vorgestellt werden. Des Weiteren wird das verwendete Untersuchungsprotokoll erläutert. Dabei soll die Durchführung der einzelnen neuropsychologischen Testverfahren, der Fragebogen, das erforderliche Testmaterial sowie der zur Untersuchung benötigte Zeitbedarf verständlich gemacht werden.

### **4.1 Patienten und Kontrollgruppe**

In die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die seit mehr als drei Jahren an einem Diabetes mellitus Typ-1 oder Typ-2 erkrankt sind, in diesem Zusammenhang aber an keinen diabetes-assoziierten Sekundärerkrankungen leiden. Alle untersuchten Patienten wurden im Rahmen einer Diabetes-Schulung („Schulungswoche“) an der 3. Medizinischen Abteilung, Schwerpunkt Diabetologie/Endokrinologie, am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing rekrutiert.

In einer derartigen Schulungswoche werden Diabetes-Patienten intensiv mit der Erkrankung und der daraus resultierenden Individualtherapie vertraut gemacht. Je nach Diabetes-Typ (Typ-1, Typ-2) und Behandlung (insbesondere mit Insulin oder ohne Insulin) erhalten die Patienten einen Stundenplan für die Woche mit festen Unterrichtsterminen. Ein Großteil der Patienten sind „Erstdiagnostizierte“, die in diesem Rahmen möglichst viel über ihre Erkrankung und deren Behandlung lernen sollen. Des Weiteren kommen viele Patienten, die große Probleme mit ihrer Stoffwechseleinstellung haben, dementsprechend oft auch bereits an Sekundärerkrankungen leiden. Die Anzahl der Schulungspatienten pro Woche war deutlich unterschiedlich. Es fanden auch nicht jede Woche alle Schulungen statt. In den allermeisten Fällen wurden die Patienten während der Schulungs-

kurse stationär in der Klinik aufgenommen. Der neuropsychologische Untersuchungstermin für diese Studie wurde immer an den jeweiligen Stundenplan des Patienten angepasst. In der Regel fanden alle Untersuchungen nachmittags zwischen 14.00 Uhr und 17.00 Uhr statt. Angesprochen wurden alle prinzipiell in Frage kommenden Patienten, eine (Vor-)Auswahl erfolgte über die Krankenakte.

Alle in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten nahmen freiwillig und nach ausführlicher mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis an der Untersuchung teil. Das Patientenkollektiv beläuft sich insgesamt auf N=40 Probanden. Für alle Patienten gilt:

Einschlusskriterien:

- Lebensalter 18 bis 60 Jahre
- Länger als drei Jahre an Diabetes mellitus erkrankt

Ausschlusskriterien

- Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen
- Schwere hypoglykämische Episoden in den letzten 6 Monaten
- Neurologische und/oder psychiatrische Erkrankungen
- Alkohol oder Medikamentenabhängigkeit
- HbA<sub>1c</sub>-Wert über 12,5%

Aufgrund der strengen Ein- bzw. Ausschlusskriterien und der „schulungsbedingten“ Patientenverteilung (Erstdiagnosen, Sekundärerkrankungen) konnten während der Rekrutierungsphase vom Mai 2001 bis zum Oktober 2002 lediglich 40 Patienten eingeschlossen werden. Etwa 30 Patienten haben ihre Bereitschaft zur Teilnahme zurückgezogen.

Der Altersdurchschnitt der gesamten Patientengruppe beträgt 40,6 Jahre (Standardabweichung  $\pm 13,4$  Jahre; Min. 18 Jahre, Max. 59 Jahre). Die Erkrankungsdauer beträgt im Mittel 145,8 Monate (Standardabweichung  $\pm 113,4$  Mo-

nate; Min. 38 Monate, Max. 421 Monate). Die durchschnittliche Schulbildung beträgt 10,4 Jahre (Standardabweichung  $\pm 1,7$  Jahre). Die Patientengruppe besteht aus 17 Männern und 23 Frauen. Alle Patienten sind deutscher Muttersprache.

Die Kontrollgruppe setzt sich aus insgesamt 19 Personen zusammen, die entsprechend des Alters- und Bildungsgrades sowie des Geschlechts der Patienten ausgesucht wurden. Auch sie nahmen alle freiwillig und nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung an der Untersuchung teil.

Für alle Kontrollpersonen gilt:

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Alter zwischen 18 und 60 Jahre</li><li>2. Keine chronische somatische Erkrankung</li><li>3. Keine neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen</li><li>4. Keine Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit</li></ol> |
|---|

Der Altersdurchschnitt der gesamten Kontrollgruppe beträgt 36,8 Jahre (Standardabweichung  $\pm 9,23$  Jahre; Min. 22 Jahre, Max. 54 Jahre). Die durchschnittliche Schulbildung beträgt hier 10,9 Jahre (Standardabweichung  $\pm 1,54$  Jahre). Auch die Kontrollpersonen sind alle deutscher Muttersprache. Die gesamte Kontrollgruppe besteht aus 8 Männern und 11 Frauen.

Zur Weiteren, für die Untersuchung ausführlicheren Betrachtung wurde das gesamte Patientenkollektiv entsprechend des vorliegenden Diabetes-Typs (Diabetes mellitus Typ-1 und Diabetes mellitus Typ-2) in zwei Untergruppen eingeteilt (jeweils gut eingestellt und schlecht eingestellt). Diesen Untergruppen wurde zum neutralen Vergleich jeweils eine Kontrollgruppe zugeordnet. Die Einteilung der Patienten in die entsprechenden Gruppen bzw. deren Ein- und Ausschluss erfolgte aufgrund der Falldarstellung in der Krankenakte (Diabetes-Typ) sowie aktueller Laborparameter, in erster Linie des HbA<sub>1c</sub>-Wertes. Da sich die Patienten im Rahmen einer Schulung in der Klinik vorstellten, waren die verfügbaren



HbA<sub>1c</sub>-Werte aktuell. Die Grenze der beiden gut eingestellten Patientengruppen lag bei einem HbA<sub>1c</sub> von 7,5%. Patienten mit höheren Werten kamen in die Gruppe der schlecht eingestellten. Die Obergrenze lag bei einem HbA<sub>1c</sub>-Wert von 12,5%.

Daraus ergeben sich die folgenden Untergruppen:

- „Typ-1-gut“: Patienten mit Typ-1-Diabetes, gut eingestellt
- „Typ-1-schlecht“: Patienten mit Typ-1-Diabetes, schlecht eingestellt
- „Kontrollgruppe1“: Kontrollgruppe zu den Patienten mit Typ-1-Diabetes
  
- „Typ-2-gut“: Patienten mit Typ-2-Diabetes, gut eingestellt
- „Typ-2-schlecht“: Patienten mit Typ-2-Diabetes, schlecht eingestellt
- „Kontrollgruppe2“: Kontrollgruppe zu den Patienten mit Typ-2-Diabetes

Im Folgenden werden die einzelnen Untergruppen deskriptiv dargestellt:

**Tabelle 4.1:** Verteilung von Alter und Schulbildung bei den beiden Patientengruppen Typ-1-gut (n=16) und Typ-1-schlecht (n=12) sowie der Kontrollgruppe1 (n=13)

Gruppen	Alter (Jahre)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-1 gut	34,2	10,3	19	52
Typ-1 schlecht	30,5	12,8	18	52
Kontrollgruppe 1	33,4	8,7	22	54

  

Gruppen	Schulbildung (Jahre)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-1 gut	10,6	1,8	9	13
Typ-1 schlecht	10,9	0,8	9	13
Kontrollgruppe 1	10,9	1,6	9	13

**Tabelle 4.2:** Verteilung von HbA<sub>1c</sub> und Erkrankungsdauer bei den beiden Patientengruppen Typ-1-gut (n=16) und Typ-1-schlecht (n=12) sowie der Kontrollgruppe1 (n=13)

Gruppen	HbA <sub>1c</sub> (%)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-1 gut	6,8	0,5	5,9	7,5
Typ-1 schlecht	9,4	1,9	7,8	12,3

  

Gruppen	Erkrankungsdauer (Monate)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-1 gut	164,2	101,4	51	420
Typ-1 schlecht	197,8	146,8	36	435

Es folgen die Daten für die Patientengruppen mit Typ-2-Diabetes sowie die dazugehörige Kontrollgruppe:

**Tabelle 4.3:** Verteilung von Alter und Schulbildung bei den beiden Patientengruppen Typ-2-gut (n=5) und Typ-2-schlecht (n=7) sowie der Kontrollgruppe2 (n=6)

Gruppe	Alter (Jahre)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-2 gut	34,2	10,3	43	54
Typ-2 schlecht	50,7	12,0	30	60
Kontrollgruppe 2	45,2	5,1	42	54

  

Gruppe	Schulbildung (Jahre)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-2 gut	10,8	2,0	9	13
Typ-2 schlecht	10,2	1,4	8	13
Kontrollgruppe 2	10,6	1,3	9	13

**Tabelle 4.4:** Verteilung von HbA<sub>1c</sub> und Erkrankungsdauer bei den beiden Patientengruppen Typ-2-gut (n=5) und Typ-2-schlecht (n=7) sowie der Kontrollgruppe2 (n=6)

Gruppe	HbA <sub>1c</sub> (%)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-2 gut	7,1	0,6	6,2	7,5
Typ-2 schlecht	9,7	1,2	8,5	12,1

  

Gruppe	Erkrankungsdauer (Monate)			
	Mittelwert	SD	Min.	Max
Typ-2 gut	87,6	65,4	37	189
Typ-2 schlecht	63,3	21,2	36	91

Es ergaben sich jeweils hochsignifikante Unterschiede in Bezug auf den Wert des HbA<sub>1c</sub> zwischen den jeweiligen Untergruppen der Typ-1- und Typ-2-Diabetiker (Typ-1 gut vs. Typ-1 schlecht:  $p < 0.001$ ; Typ-2 gut vs. Typ-2 schlecht:  $p < 0.001$ , jeweils U-Test nach Mann-Whitney).

Demzufolge unterscheiden sich die Patientengruppen hochsignifikant in Bezug auf die Güte ihrer Stoffwechseleinstellung, was eine Grundvoraussetzung für die spätere Dateninterpretation darstellt.

Die zwei Untergruppen des jeweiligen Diabetestyps sowie die Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter (Typ-1-gut vs. Typ-1-schlecht vs. Kontrollgruppe1:  $p = 0.40$ ; Typ-2-gut vs. Typ-2-schlecht vs. Kontrollgruppe2:  $p = 0.68$ ; jeweils H-Test nach Kruskal & Wallis), Bildung (Typ-1-gut vs. Typ-1-schlecht vs. Kontrollgruppe1:  $p = 0.82$ ; Typ-2-gut vs. Typ-2-schlecht vs. Kontrollgruppe2:  $p = 0.56$ ; jeweils H-Test nach Kruskal & Wallis). Die beiden jeweiligen Diabetesgruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf die Dauer der Erkrankung (Typ-1-gut vs. Typ-1-schlecht:  $p = 0.52$ ; Typ-2-gut vs. Typ-2-schlecht:  $p = 0.47$ ; U-Test nach Mann-Whitney).

## **4.2 Neuropsychologische Testverfahren**

Es wurde bei allen 40 Patienten sowie den 19 Kontrollpersonen eine standardisierte neuropsychologische Testuntersuchung durchgeführt. Zudem haben alle Personen einen standardisierten Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Depressivität und Ängstlichkeit (Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version; HADS-D) (Herrmann, Buss & Snaith, 1995) ausgefüllt. Der gesamte Zeitbedarf erstreckte sich auf etwa 75 Minuten.

Zunächst werden die in der Untersuchung verwendeten neuropsychologischen Testverfahren genauer dargestellt. Im Anschluss daran wird ausführlicher auf den eingesetzten Selbstbeurteilungsfragebogen eingegangen.

### **4.2.1 Allgemeines kognitives Leistungsniveau**

#### Standard Progressive Matrices (SPM) nach Raven

Um eine Aussage bezüglich der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit treffen zu können, wurde der Standard Progressive Matrices Test von Raven (1965) durchgeführt. Ursprünglich als nonverbaler Intelligenztest zur Erfassung eines generellen intellektuellen Leistungsniveaus konzipiert, prüft der SPM-Test Aspekte des induktiven Denkens und erfordert bei der Bearbeitung auch ein gewisses Maß an räumlichem Vorstellungsvermögen (Putz-Osterloh, 1981). Der Test setzt sich aus fünf Abschnitten - A bis E - zusammen, die jeweils 12 Aufgaben beinhalten. Die Matrizen („matrices“) stellen abstrakte Muster, Zeichen und Folgen von Zeichen dar, bei denen jeweils ein Teil ausgespart ist. Die Aufgabe besteht darin, den jeweils fehlenden, ausgesparten Teil aus einem Angebot von 6 bis 8 verschiedenen Mustern herauszusuchen. Bei den ersten Items lässt sich die richtige Lösungsalternative hauptsächlich noch nach perceptiven Gesichtspunkten ableiten. In der Folge müssen jedoch zunehmend komplexere Regeln erkannt und umgesetzt werden. Für die Bearbeitung der

Aufgaben gibt es kein Zeitlimit. Pro richtig gelöster Aufgabe gibt es einen Punkt. Es sind somit maximal 60 Punkte zu erreichen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden nicht alle fünf Sets (A bis E) durchgeführt. Es ging lediglich um eine grobe Einschätzung der kognitiven (intellektuellen) Fähigkeiten. Außerdem durfte nicht zuviel Zeit in Anspruch genommen werden. Deshalb erschien es ausreichend, lediglich die ersten drei Sets (A bis C) zu verwenden. Da außerdem eine Kontrollgruppe eingesetzt wurde, ist auch ein Vergleich der erzielten Resultate möglich.

#### **4.2.2 Aufmerksamkeit / Konzentration**

##### Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp, 2002)

Der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2) von Brickenkamp (2002<sup>9</sup>) stellt eine standardisierte Weiterentwicklung der sogenannten Durchstreichtests dar, die erstmals von Burdon (1895) konzipiert und von zahlreichen anderen Autoren aufgegriffen und abgewandelt wurden (Toulouse & Piéron, 1911; Meili, 1956). Der Test d2 misst das Tempo und die Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize. Damit wird die Beurteilung individueller selektiver Aufmerksamkeitsleistungen ermöglicht. Der Test d2 ist einer der am häufigsten eingesetzten, nicht computergestützten Aufmerksamkeits-tests im deutschsprachigen Raum.

Der Proband soll in insgesamt 14 Zeilen mit jeweils 47 ähnlichen Zeichen in einer Reihe (*d* und *p*) jedes *d* durchstreichen, das mit insgesamt zwei Strichen versehen ist. Er soll dabei so schnell, aber auch so genau wie möglich vorgehen. Es stehen für jede Testzeile 20 Sekunden zur Verfügung. Es ergibt sich somit bei 14 Zeilen eine Gesamtbearbeitungszeit von 4 Minuten und 40 Sekunden.

Bei der Auswertung können zahlreiche Kennwerte berechnet werden. Es werden im Folgenden nur die für diese Untersuchung relevanten Messwerte dargestellt.

**GZ:** Dieser Wert gibt die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen an, unabhängig davon, ob es sich um relevante Zeichen (d mit zwei Strichen) oder irrelevante Zeichen handelt, die nicht beachtet werden sollten. Die GZ-Werte messen die Bearbeitungsmenge und sind nach Brickenkamp (2002) ein hoch reliables Kriterium für das Bearbeitungstempo.

**F:** Damit wird die Summe aller Fehler angegeben. Diese setzen sich aus Auslassungsfehlern ( $F_1$ ) und Verwechslungsfehlern ( $F_2$ ) zusammen. Auslassungsfehler entstehen, wenn relevante Zeichen (d mit zwei Strichen) übersehen, und somit nicht durchgestrichen werden. Bei Verwechslungsfehlern werden irrelevante Zeichen durchgestrichen.

**F%:** Der Fehlerprozentwert bezeichnet den relativen Fehleranteil innerhalb des gesamten bearbeiteten Testteils. Es handelt sich dabei um eine qualitative Leistungsvariable. Ein geringer Fehlerprozentwert bezeichnet eine hohe Leistungsgüte, Genauigkeit und Sorgfalt bei der Testbearbeitung.

**KL:** Der Konzentrationsleistungswert (KL) wird aus der Anzahl der richtig durchgestrichenen relevanten Zeichen (d mit zwei Strichen) abzüglich der Verwechslungsfehler ( $F_2$ ) gebildet. Dieser Wert entspricht demnach der Anzahl der richtigen Antworten, von denen die Fehlreaktionen, d.h. die falsch durchgestrichenen Zeichen, abgezogen werden. Damit wird beliebiges Durchstreichen aller Zeichen nicht belohnt. KL ist gegenüber der Gesamtleistung (GZ-F) verfälschungsresistenter, da er durch instruktionswidriges Verhalten nicht erhöht werden kann.

#### Zahlensymboltest (ZST) aus dem Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revidierte Fassung (HAWIE-R, 1991)

Dieser Symbol-Ergänzungstest besteht aus vier Reihen mit insgesamt einhundert kleinen Quadraten, die jeweils mit einer zufällig zugeordneten Zahl von eins bis neun versehen sind. Oberhalb dieser Reihen befindet sich ein Zahlensymbol Schlüssel, bei dem jeder Zahl ein Nonsens-Symbol zugeordnet wird. Die ersten sieben zu bearbeitenden Zeichen dienen als Übungsbeispiel. Die

eigentliche Aufgabe besteht darin, während 90 Sekunden so schnell wie möglich das der jeweiligen Zahl zugehörige Symbol in das untenstehende leere Quadrat zu übertragen. Die Zeichen sollen dabei von links nach rechts und Zeile für Zeile bearbeitet werden. Der totale Punktwert bildet sich aus der Anzahl der innerhalb von 90 Sekunden richtig bearbeiteten Zeichen.

Der Zahlensymboltest dient zur Erfassung der allgemeinen psychomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit. Bereits Wechsler (1939) sah in diesem Verfahren ein gutes Maß für das allgemeine Konzentrationsvermögen. Der Test wird bei Erwachsenen nicht von Faktoren wie intellektuellem Leistungsvermögen, Gedächtnis oder Lernfähigkeit beeinflusst (Murstein & Leipold, 1961; Glosser, Butters & Kaplan, 1977; Erber, Botwinick & Storandt, 1981). Bei der Testdurchführung spielen außerdem die motorische Ausdauer, die Daueraufmerksamkeit sowie die visuo-motorische Koordination eine wichtige Rolle (Schear & Sato, 1989).

#### Computerisierter Aufmerksamkeits-Belastungstest (CAB)

Die CAB (Zihl & Münzel, 2000) ist ein computergestütztes Verfahren eines Aufmerksamkeitstests, der prinzipiell nach dem Durchstreichprinzip (siehe auch Abschnitt „Test d2“ in diesem Kapitel) konzipiert wurde. In dieser Studie wurde eine Variante verwendet, wo dem Probanden visuelle Reize in der Mitte eines Bildschirms präsentiert werden. Diese bestehen aus einem blauen Dreieck, das mit einer variablen Anzahl blauer Striche versehen ist. Es wird zwischen „Zielreizen“ (Targets) und „Ablenkern“ (Non-Targets) unterschieden. Targets sind alle Dreiecke, die auf der Spitze stehen und insgesamt mit zwei Strichen versehen sind. Non-Targets sind alle anderen Anordnungen von Dreiecken mit Strichen. Ziel der Aufgabe ist es, die Targets möglichst schnell zu identifizieren und darauf mit einem Tastendruck auf die linke Maustaste zu reagieren. Bei einem Non-Target soll dementsprechend mit einem Druck auf die rechte Maustaste geantwortet werden. Nach dem Tastendruck erfolgt die Präsentation des nächsten Reizes (Zeitintervall zwischen 150 und 1000 Millisekunden). Reaktionen,

welche die Grenze von 150 Millisekunden unterschreiten, werden nicht registriert. Die gesamte Dauer dieser Aufgabenstellung beträgt analog zum Test-d2 vier Minuten und 40 Sekunden.

Auch hier lassen sich verschiedene Kennwerte berechnen. Der Gesamtleistungswert (GZ-F), errechnet sich aus der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ) abzüglich der gemachten Fehler (F). Der Konzentrationsleistungswert (KL) ergibt sich aus der Gesamtzahl abzüglich der Verwechslungsfehler (Falsch-Positive).

### Search

Beim Search (Zihl, 2000) handelt es sich ebenfalls um ein computergestütztes Verfahren zur Messung visueller Aufmerksamkeitsleistungen. In dieser Untersuchung sollten die Probanden jeweils vier Aufgaben zur parallelen Suche durchführen. In der zufällig verteilten Anordnung von 25, 50, 75 und 100 horizontalen Linien auf einem Bildschirm soll jeweils so schnell wie möglich gesucht werden, ob sich eine vertikale Linie (Target) unter den anderen Linien (Non-Targets) befindet. Ist dies der Fall, soll mit einem Tastendruck auf die linke Maustaste reagiert werden. Wenn sich keine vertikale Linie in der Anordnung befindet, ist dies mit einem Druck auf die rechte Maustaste zu bestätigen. Pro Durchgang gibt es 20 Anordnungen und erfasst werden in jedem Durchgang die Reaktionszeit und die Anzahl der Fehler.

### **4.2.3 Gedächtnis**

#### Zahlennachsprechen vorwärts und visuelle Merkspanne vorwärts aus der WMS-R

Zur klinischen Untersuchung des Kurzzeitgedächtnisses wird üblicherweise die Messung der Gedächtnisspanne herangezogen. Damit wird die Menge der Information erfasst, die eine Person kurzfristig speichern und überblicken kann.



In dieser Untersuchung wurde sowohl das verbale als auch das visuelle Kurzzeitgedächtnis getestet. Dies geschah mit Hilfe der Untertests „Zahlennachsprechen vorwärts“ bzw. „visuelle Merkspanne vorwärts“ aus dem Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung (WMS–R: Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale) (Härting, Markowitsch, Neufeld, Calabrese & Deisinger, 2000).

Die Tests basieren auf dem Prinzip des unmittelbaren seriellen Reproduzierens. Im Fall der verbalen Gedächtnisspanne wird eine Reihe von Zahlen im Sekundentakt vorgesprochen und der Patient soll diese in derselben Reihenfolge reproduzieren. Es wird mit einer dreistelligen Zahlenfolge begonnen. Pro Zahlenlänge gibt es zwei Durchgänge. Nach korrekter Wiedergabe wird die Folge jeweils um ein Item verlängert. Wenn beide Sequenzen einer Länge nacheinander nicht richtig wiederholt werden, wird der Test abgebrochen. Das Maß für die Gedächtnisspanne ergibt sich aus der Länge der korrekt wiedergegebenen längsten Itemfolge.

Die visuell-räumliche Gedächtnisspanne wird mit Hilfe des Blockspannenbretts der WMS-R erfasst, auf welchem sich acht etwa ein Kubikzentimeter große Würfel befinden. Diese werden im Abstand von einer Sekunde in einer festgelegten Reihenfolge berührt. Der Patient/Proband soll daraufhin dieselbe Abfolge wiederholen. Es wird mit einer Dreierfolge begonnen und pro Länge werden zwei Versuche absolviert. Der Abbruch erfolgt bei zwei Fehlversuchen einer Länge. Auch hier ergibt sich das Maß der visuellen Gedächtnisspanne aus der Länge der zuletzt richtig reproduzierten Folge.

#### Zahlennachsprechen rückwärts und visuelle Merkspanne rückwärts aus der WMS-R

Als Verfahren, die Anforderungen an das gleichzeitige Behalten und Verarbeiten von Informationen stellen und somit Leistungen des Arbeitsgedächtnisses untersuchen, wurden die Untertests „Zahlennachsprechen rückwärts“ und „visuelle Merkspanne rückwärts“ aus dem Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung durchgeführt (WMS–R: Deutsche Adaptation der revidierten Fassung

der Wechsler Memory Scale) (Härting et al., 2000). Zur Messung des verbalen Arbeitsgedächtnisses wird – analog zur verbalen Gedächtnisspanne - im Sekundentakt eine Zahlensequenz vorgesprochen, die hier aber in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden soll. Das Maß des verbalen Arbeitsgedächtnisses ergibt sich aus der Länge der zuletzt richtig reproduzierten Zahlenfolge.

Zur Messung des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses wird auf dem Blockspannenbrett eine Sequenz vorgegeben, die rückwärts wiedergegeben werden soll. Hier gilt ebenfalls die Anzahl Würfel der zuletzt korrekt wiedergegebenen Folge als Maß für die Kapazität des non-verbalen Arbeitsgedächtnisses.

#### Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP): Untertest Arbeitsgedächtnis

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP: Zimmermann & Fimm, 1992) bietet eine computergestützte Sammlung von Verfahren, die eine differenzierte Messung von Aufmerksamkeitsleistungen und weiteren damit verbundenen neuropsychologischen Variablen ermöglichen. Insgesamt stehen 12 Untertests zur Verfügung. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Aufgaben „Arbeitsgedächtnis 1“ und „Arbeitsgedächtnis 3“ durchgeführt.

Bei „Arbeitsgedächtnis 1“ handelt es sich um eine so genannte „one-back“ Aufgabe, bei der in serieller Abfolge zweistellige Zahlen auf dem Bildschirm dargestellt werden und der Proband per Tastendruck reagieren soll, wenn zweimal unmittelbar hintereinander dieselbe Zahl erscheint. Insgesamt werden 100 Zahlen präsentiert. Erfasst werden jeweils die Reaktionszeit für jede einzelne Antwort sowie die Anzahl der Fehlreaktionen bzw. Auslassungen. Es handelt sich hierbei nicht um eine reine Arbeitsgedächtnisaufgabe, da ja unmittelbar aufeinander folgende Reize bewertet und beurteilt werden sollen, d.h. die aufgenommene Information muss nicht im Gedächtnis behalten und gleichzeitig weiterverarbeitet werden. Deshalb kann hier eher die Reaktionszeit als ausschlaggebend – im Sinne kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit – verwertet wer-

den. Deshalb wird in der Folge bei den Hypothesen und der Auswertung dieser Untertest bei den Aufmerksamkeitsaufgaben aufgeführt. Des Weiteren bereitet diese Aufgabe auf die zweite, schwierigere Aufgabe („Arbeitsgedächtnis 3“) vor, die vom Ablauf her ähnlich gestaltet ist.

Das „Arbeitsgedächtnis 3“ ist demzufolge eine „two-back“ Aufgabe. Dabei werden einstellige Zahlen in serieller Abfolge präsentiert und der Proband soll auf die Taste drücken, wenn die aktuell dargebotene Zahl gleich der vorletzten Zahl ist. Es müssen demnach immer die beiden letzten Zahlen im Gedächtnis behalten werden. Auch hier werden insgesamt 100 Zahlen dargeboten; erfasst werden ebenfalls die Reaktionszeit und die Anzahl der Fehlreaktionen bzw. Auslassungen. Durch das gleichzeitige Halten und Verarbeiten der dargebotenen Zahlen ist hier von einer eigentlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe zu sprechen. Die Durchführungsdauer beträgt bei beiden Aufgaben jeweils etwa fünf Minuten.

#### **4.2.4 Kognitive Flexibilität**

##### Semantische Wortflüssigkeit

Zur Beurteilung des divergenten Denkens haben sich in der neuropsychologischen Diagnostik Wortflüssigkeitsaufgaben bewährt. Diese scheinen ein sehr sensitives Verfahren darzustellen, um eine möglicherweise vorliegende Hirnschädigung zu beschreiben (Benton, 1968; Newcombe, 1969; Milner, 1982). In der vorliegenden Untersuchung wurde die kategorial-semantische Wortflüssigkeit gemessen. Der Testablauf erfolgte in Anlehnung an den Untertest „Verbale Flüssigkeit“ aus der „CERAD – Neuropsychologische Testbatterie“ (Consortium for the Establishment of a Registry for Alzheimers Disease, Morris et al., 1989) bzw. „Semantische Flüssigkeit“ aus dem „Regensburger Wortflüssigkeits-Test“ (RWT) (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000). Die Probanden wurden dazu aufgefordert, innerhalb einer Minute möglichst viele verschiedene Tiere zu nennen, ohne sich dabei zu wiederholen. Der Punktwert ergibt sich aus der Anzahl der richtig genannten Tiere.

### **4.3 Fragebogen zur Psychopathologie**

#### Hospital Anxiety and Depression Scale, deutsche Version (HADS-D)

Die HADS-D (Herrmann, Buss & Snaith, 1995) erfasst die psychische Beeinträchtigung von Patienten mit primär somatischer Symptomatik. Es handelt sich um ein deskriptives Screening der beiden häufigsten, verbreitetsten und vielfach gemeinsam auftretenden psychischen Beeinträchtigungen Angst und Depressivität. Für beide Subskalen sind je sieben Items enthalten, für deren Beurteilung dem Patienten jeweils vier Antwortalternativen (0-3) zur Verfügung stehen. Die Items sind für die vergangenen sieben Tage zu beurteilen. Es bestehen Cut-Off Werte, die sowohl für Angst als auch für Depressivität Werte bis einschließlich 7 als unauffällig, von 8-10 als Grenzbereich und von 11 und mehr als auffällig definieren. Die HADS-D eignet sich somit gut als orientierendes Screening-Instrument.

### **4.4 Untersuchungsablauf**

Um sicherzugehen, dass sich keiner der Patienten und Probanden während der neuropsychologischen Untersuchung in einer hyper- bzw. hypoglykämischen Episode befand, wurde vor und nach der Testung der aktuelle Blutzuckerwert gemessen (Accu-Check<sup>®</sup> Sensor). Bei allen Patienten/Probanden lagen die gemessenen Blutzuckerwerte während dieser Untersuchung zwischen 70 und 250 mg/dl. Kein Patient erreichte an den beiden Messzeitpunkten (vor und nach neuropsychologischer Untersuchung) kritische Blutzuckerwerte. Zudem wurde vor und nach der Untersuchung der Blutdruck sowie die Pulsfrequenz erfasst (Omron<sup>®</sup> M4-I). Auch hier zeigten sich bei keinem der Patienten/Probanden pathologische Ergebnisse.

Jeder Patient wurde zum vereinbarten Termin abgeholt. Zu Beginn der Untersuchung wurde mit jedem Patienten erst ein ausführliches Gespräch über Sinn

und Zweck der folgenden Untersuchung geführt und es wurde das schriftliche Einverständnis eingeholt. Die neuropsychologische Untersuchung fand immer durch denselben Untersucher, im selben Untersuchungsraum und in derselben Reihenfolge statt, um den Voraussetzungen der allgemeinen Testgütekriterien so gerecht als möglich zu werden. Die Testreihenfolge war wie folgt:

- Test d2
- Zahlensymboltest
- Zahlennachsprechen und visuelle Merkspanne vorwärts und rückwärts
- CAB
- Search
- TAP Arbeitsgedächtnis
- Semantische Wortflüssigkeit
- SPM Set 1 bis 3
- HADS-D

Pausen wurden in der Regel keine benötigt.

## **5. Hypothesen**

Das primäre Ziel dieser Untersuchung besteht darin, die Auswirkungen von Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2 auf kognitive Funktionen, insbesondere Aufmerksamkeitsleistungen, Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie semantischer Wortflüssigkeit bei jüngeren Patienten (nicht älter als 60 Jahre) mit schlechter Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>-Wert > 7,5%) zu untersuchen. Um die eigentliche Wirkung der Erkrankung möglichst gut abbilden zu können, durften die Patienten zudem keine diabetesassoziierten Sekundärerkrankungen (wie in Kapitel 2.5 dargestellt) aufweisen und nicht an wiederholten Hypoglykämien leiden (insbesondere nicht in den letzten 6 Monaten vor der Untersuchung). Um überhaupt von einer Krankheitseinwirkung auf den Organismus ausgehen zu können, musste der Zeitpunkt der Diagnosestellung länger als 3 Jahre zurückliegen. Der Erkrankungsbeginn durfte zudem nicht vor dem fünften Lebensjahr liegen, um die in Kapitel 3.1 dargestellte Problematik zu umgehen. Als Vergleichsgruppen dienen Diabetes-Patienten mit guter Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>-Wert < 7,5%) sowie eine altersentsprechende, gesunde Kontrollgruppe. Dadurch soll der mögliche Einfluss eines Diabetes mellitus auf kognitive Leistungen abgebildet werden. Zusätzlich werden affektive Variablen (Depressivität und Ängstlichkeit) mit berücksichtigt, um deren möglichen Einfluss auf Stoffwechsellage und Kognition darzustellen.

Die Hypothesen beruhen auf den in Kapitel 3.2, 3.3 und 3.4 dargelegten Ergebnissen bisheriger Studien mit dem wesentlichen Unterschied, dass die in dieser Untersuchung dargestellten Patienten keine diabetesassoziierten Sekundärerkrankungen aufweisen, und somit die Schwere der Erkrankung alleine am HbA<sub>1c</sub>-Wert festgemacht werden kann. Generell wird erwartet, dass die Patientengruppen mit der schlechten Stoffwechseleinstellung – unabhängig vom Diabetestyp – aufgrund der chronischen Hyperglykämie global schlechtere kognitive Leistungen erbringen.

## 5.1 Hypothesen für Typ-1-Diabetes

Im Folgenden sind die Hypothesen für Patienten mit Typ-1-Diabetes dargestellt:

Wie im Kapitel 3.2 aufgezeigt, haben Untersuchungen ergeben, dass bei Typ-1-Diabetikern die Problemlösefähigkeit (Rennick et al., 1968; Rovet et al., 1987) sowie handlungsbezogene Intelligenzleistungen (Ryan et al., 1985; Langan et al., 1991) vermindert zu sein scheinen. Dies zeigte sich vor allem bei Patienten mit schlechter Stoffwechseleinstellung. Demzufolge lautet die Hypothese 1:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das allgemeine kognitive Leistungsniveau, gemessen mit den Standard Progressive Matrices (SPM).*

Störungen der Aufmerksamkeitsfunktionen finden sich in vielen Untersuchungen zu Typ-1-Diabetes (Wredling et al., 1990; Langan et al., 1991; Deary et al., 1993, Rovet & Alvarez, 1997; Ryan et al., 2003). Auch diese scheinen von der Schwere der Erkrankung abzuhängen. Die Hypothese 2 lautet demnach:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) schlechtere Leistungen in den Aufmerksamkeitsfunktionen, gemessen mit dem Test d2, der CAB, dem TAP Arbeitsgedächtnis 1, dem Search, und dem Zahlensymboltest.*

Gedächtnisstörungen konnten bei Untersuchungen an Typ-1-Diabetikern häufig festgestellt werden (Franceschi et al., 1984; Holmes et al., 1984; Wredling et al., 1990; Biessels, 1999). Hypothese 3 lautet:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) unterscheiden sich signifikant gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) in den*

*Leistungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, gemessen mit der Zahlen- und der Blockspanne sowie dem TAP-Untertest Arbeitsgedächtnis 3.*

Untersuchungen konnten belegen, dass Diabetes auch mit einer Atrophierung des Gehirns (temporal) einhergehen kann (Soininen et al., 1992) bzw. dass Diabetes ein erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Demenz mit sich bringt (Ott, Stolk, van Harskamp, Pols, Hofman & Breteler, 1999; Peila, Rodriguez & Lauer, 2002). Wortflüssigkeitsaufgaben scheinen besonders sensibel bei der Erkennung früher Stadien einer dementiellen Entwicklung zu sein (Chen, Ratcliff, Belle, Cauley, DeKosky & Ganguli, 2000). Hypothese 4 lautet:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) signifikant schlechtere Leistungen der kognitiven Flexibilität, gemessen mit der semantischen Wortflüssigkeit (semWfl).*

Patienten mit Diabetes mellitus leiden vermehrt an depressiven Störungsbildern oder Angsterkrankungen (Lustman et al., 1992; Peyrot & Rubin, 1997). Demzufolge lautet Hypothese 5:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) höhere Werte bei den Unterskalen Depression (Depr.) und Ängstlichkeit (Angst) der HADS-D*

Affektive Erkrankungen können Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit nehmen und diese negativ beeinflussen. Eine Übersicht findet sich bei Zihl (1996) sowie bei Lautenbacher und Guggel (2004). In Anlehnung daran lautet Hypothese 6:

*Höhere Werte bei den HADS-D Skalen wirken sich bei Typ-1-Diabetikern negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus.*



Studien belegen, dass eine schlechte Stoffwechsellage bei Diabetikern die Entstehung kognitiver Funktionseinbußen begünstigt (Franceschi et al., 1984; Holmes et al., 1984; Ryan et al., 1992). Demnach lautet Hypothese 7:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Typ-1-Diabetikern.*

In der Literatur findet sich ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Stoffwechselbeeinträchtigung und dem Ausmaß affektiver Beeinträchtigung, primär in den Bereichen Angst und Depression (Friedman et al., 1998). Hypothese 8 muss demzufolge lauten:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) und den Werten der HADS-D Skalen.*

## **5.2 Hypothesen für Typ-2-Diabetes**

Analog zu den Hypothesen bei Typ-1-Diabetes werden nun die Hypothesen für die Patienten mit Typ-2-Diabetes dargestellt. Auch hier bezieht sich der Hintergrund auf die Ausführungen in Kapitel 3.3 sowie für die Hypothesen 13 bis 16 auf die bereits bei den Typ-1-Diabetikern angegebenen Literaturstellen bei den Hypothesen 5 bis 8:

Typ-2-Diabetiker zeigten in Untersuchungen Schwierigkeiten beim abstrakten Denken (Reaven et al., 1989) sowie bei der Fähigkeit zur Konzeptbildung (Elias et al., 1997). Hypothese 9 lautet demnach:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das allgemeine kognitive Leistungsniveau, gemessen mit den Standard Progressive Matrices (SPM).*

Untersuchungen mit Typ-2-Diabetikern konnten Verlangsamungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit nachweisen (Reaven et al., 1989; Ryan & Geckle, 2000). Demzufolge lautet Hypothese 10:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) schlechtere Leistungen in den Aufmerksamkeitsfunktionen, gemessen mit dem Test d2, der CAB dem, TAP Arbeitsgedächtnis 1, dem Search, und dem Zahlensymboltest.*

Lern- und Gedächtnisdefizite fanden sich häufig in Studien mit Typ-2-Diabetikern. Dies scheinen relativ konsistente Ergebnisse zu sein (Übersicht in: Strachan et al., 1997). Hypothese 11 lautet:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) unterscheiden sich gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) in den Leistungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, gemessen mit der Zahlennachsprechen und der visuellen Merkspanne (jeweils vorwärts und rückwärts) sowie dem TAP-Untertest Arbeitsgedächtnis 3 (AG3).*

Untersuchungen konnten belegen, dass Diabetes auch mit einer Atrophierung des Gehirns (temporal) einhergehen kann (Soininen et al., 1992) bzw. dass Diabetes ein erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Demenz mit sich bringt (Ott, Stolk, van Harskamp, Pols, Hofman & Breteler, 1999; Peila, Rodriguez & Lauer, 2002). Wortflüssigkeitsaufgaben scheinen besonders sensibel bei der Erkennung früher Stadien einer dementiellen Entwicklung zu sein (Chen, Ratcliff, Belle, Cauley, DeKosky & Ganguli, 2000). Hypothese 12 lautet:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) schlechtere Leistungen der kognitiven Flexibilität, gemessen mit der semantischen Wortflüssigkeit (semWfl).*

Hypothese 13:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) höhere Werte bei den Unterskalen Depression (Depr.) und Ängstlichkeit (Angst) der HADS-D.*

Hypothese 14:

*Höhere Werte bei den HADS-D Skalen wirken sich bei Typ-2-Diabetikern negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus.*

Hypothese 15:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Typ-2-Diabetikern.*

Hypothese 16:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) und den Werten der HADS-D Skalen.*

Zur Überprüfung der dargestellten Hypothesen wurde das Statistik-Programm SPSS für Windows<sup>®</sup>, Version 12.0, verwendet. Es wurden Varianzanalysen sowie Korrelationen berechnet. Bei den Varianzanalysen wurde jeweils ein Post-Hoc-Test nach Duncan durchgeführt, um im Falle eines signifikanten Ergebnisses der Varianzanalyse anzuzeigen, welche der Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden.

## **6. Darstellung der Ergebnisse**

### **6.1 Prüfung der Hypothesen für Typ-1-Diabetes**

Überprüfung der Hypothese 1:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das allgemeine kognitive Leistungsniveau, gemessen mit den Standard Progressive Matrices (SPM).*

Die Typ-1-Diabetiker mit schlechter Stoffwechseleinstellung (Typ-1-schlecht) unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das allgemeine kognitive Leistungsniveau im Vergleich zur Gruppe mit guter Stoffwechsellage (Typ-1-gut) und der Kontrollgruppe 1 ( $p=0,27$ ; Vgl. Tabelle 6.1). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 6.1:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der gesunden Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) für das erreichte Total im *Standard-Progressive-Matrices Test (SPM)*

	<b>Typ-1-gut</b>		<b>Typ-1-schlecht</b>		<b>Kontrollgruppe1</b>			
SPM	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	F/df	p
Total	32,94	2,86	33,58	1,81	34,28	1,58	F(1,374) = 41	0,27

Überprüfung der Hypothese 2:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) schlechtere Leistungen in den Aufmerksamkeitsfunktionen, gemessen mit dem Test d2, der CAB, dem TAP Arbeitsgedächtnis 1, dem Search, und dem Zahlensymboltest.*

Sowohl die schlechte eingestellten Typ-1-Diabetiker (Typ-1-schlecht) als auch die gut eingestellten (Typ-1-gut) zeigten signifikant schlechtere Leistungen im Vergleich zur Kontrollgruppe1 bei den d2-Kennwerten Gesamtzahl minus Fehler (GZ-F) ( $p=0,034$ ; Vgl. Tabelle 6.2) sowie Fehlerprozent (F%) ( $p=0,021$ ; Vgl. Tabelle 6.2). Die beiden Diabetesgruppen unterschieden sich in keinem der d2-Kennwerte signifikant voneinander.

**Tabelle 6.2:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) für die Kennwerte des *Test d2*: GZ, GZ-F, F%, SB und KL

Test d2	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
GZ	418,7	68,1	420	78,8	471,4	49,2	F(2,929) = 41	0,65
GZ-F	399,1	68,7	406,1	80,0	461,4	51,3	F(3,693) = 41	0,03
F%	4,7	3,1	3,5	2,0	2,2	1,7	F(4,264) = 41	0,02
SB	10,8	3,4	11,9	4,0	11,1	2,9	F(0,406) = 41	0,67
KL	155,8	30,9	164,4	38,7	175,1	17,6	F(1,555) = 41	0,22

Bei den CAB-Kennwerten GZ, GZ-F, F% und KL ließen sich generell keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisen (Vgl. Tabelle 6.3).

**Tabelle 6.3:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) für die Kennwerte der *CAB*: GZ, GZ-F, F% und KL

CAB	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
GZ	259,8	61,8	267	36,2	290	48,5	F(1,376) = 41	0,26
GZ-F	251	58	256,7	35,5	281,9	45	F(1,668) = 41	0,20
F%	3,1	1,8	3,5	2,2	2,7	1,9	F(0,704) = 41	0,50
KL	120	23,4	127,3	13,9	136,7	22,7	F(2,405) = 41	0,10

Die Leistungen im TAP Arbeitsgedächtnis 1 (AG1) zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede. Es konnte lediglich eine Tendenz dahingehend festgestellt werden, dass beide Diabetesgruppen (Typ-1-gut und Typ-1-schlecht) im Vergleich zur Kontrollgruppe1 langsamere Reaktionszeiten (Rkt.Zeit) aufwiesen ( $p=0,055$ ; Vgl. Tabelle 6.4).

**Tabelle 6.4:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) für die Kennwerte des TAP Untertests *Arbeitsgedächtnis 1 (AG1)*: Rkt.Zeit, SB und Fehler

TAP AG1	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Rkt.Zeit	507,1	64,2	435,1	55,2	446,8	116,7	F(3,126) = 41	0,06
SB	113,1	108	77,5	40,7	72,5	21,6	F(1,429) = 41	0,25
Fehler	0,1	0,25	1	2,48	0	0	F(2,274) = 41	0,12

Die Leistungen bei den jeweiligen Variablen des Search (25, 50, 75 und 100) ergab sowohl bei den Reaktionszeiten auf Zielreize (T) und Nicht-Zielreize (NT) sowie der Fehleranzahl (F) keine signifikanten Gruppenunterschiede (Vgl. Tabelle 6.5).

**Tabelle 6.5:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) in Millisekunden für die Kennwerte des Search: 25, 50, 75 und 100 jeweils getrennt nach Zielreizen (T), Nicht-Zielreizen (NT) und Fehler (F)

Search	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
25T	704,7	289,4	695,8	131,0	560,7	150,2	F(2,064) = 41	0,14
25NT	740,0	291,3	725,8	135,3	592,8	121,8	F(2,189) = 41	0,13
25F	0,3	0,6	0,3	0,5	0,2	0,4	F(0,205) = 41	0,82
50T	644,4	229,8	685,0	126,3	548,6	127,4	F(2,167) = 41	0,13
50NT	677,5	252,0	709,2	129,2	575,7	134,9	F(1,861) = 41	0,17
50F	0,3	0,6	0,4	0,9	0,1	0,4	F(0,609) = 41	0,55
75T	621,8	194,6	635,0	132,1	529,3	123,3	F(1,858) = 41	0,17

75NT	630,6	231,5	680,0	116,2	547,1	124,6	F(2,008) = 41	0,15
75F	0,4	0,6	0,3	0,7	0,2	0,4	F(1,041) = 41	0,36
100T	565,6	164,9	629,2	116,9	509,3	105,8	F(2,573) = 41	0,09
100NT	534,3	199,4	645,8	119,2	534,3	111,9	F(1,988) = 41	0,15
100F	0,3	0,6	0,2	0,4	0,1	0,4	F(0,222) = 41	0,80

Die Ergebnisse im Zahlensymboltest (ZST) brachten sowohl für die Gesamtzahl (Anzahl) der bearbeiteten Zeichen als auch für die Anzahl der Fehler keine signifikanten Gruppenunterschiede (Vgl. Tabelle 6.6).

**Tabelle 6.6:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut (n=16), Typ-1-schlecht (n=12) und der Kontrollgruppe1 (n=13) für die Variablen des *Zahlensymboltests* (ZST): Anzahl und Fehler

ZST	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Anzahl	57,4	11,6	64,6	7,4	63,6	9,5	F(2,282) = 41	0,12
Fehler	0	0	0,1	0,3	0,1	0,2	F(0,629) = 41	0,54

Überprüfung der Hypothese 3:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) unterscheiden sich signifikant gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) in den Leistungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, gemessen mit dem Zahlennachsprechen und der visuellen Merkspanne (jeweils vorwärts und rückwärts) sowie dem TAP-Untertest Arbeitsgedächtnis 3 (AG3).*

Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede beim Zahlennachsprechen vorwärts (ZSvor) sowie der visuellen Merkspanne vorwärts (BSvor). Die beiden Diabetesgruppen (Typ-1-gut sowie Typ-1-schlecht) unterschieden sich jedoch signifikant von der Kontrollgruppe1 beim Zahlennachsprechen rückwärts (ZSrück) (p=0,041; Vgl. Tabelle 6.7) sowie der visuellen Merkspanne rückwärts (BSrück)

( $p=0,008$ ; Vgl. Tabelle 6.7). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diabetesgruppen festgestellt werden.

**Tabelle 6.7:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) für die WMS-R Untertests Zahlennachsprechen vorwärts (ZSvor) und rückwärts (ZSrück) sowie die visuelle Merkspanne vorwärts (BSvor) und rückwärts (BSrück)

WMS-R	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
ZSvor	7,6	1,3	8,4	1,5	8,7	1,4	F(2,927) = 41	0,07
ZSrück	7,1	1,7	6,9	1,2	8,3	1,3	F(3,474) = 41	0,04
BSvor	9,0	1,7	8,5	1,3	9,1	1,8	F(0,601) = 41	0,55
BSrück	7,6	1,5	6,9	1,3	8,9	1,6	F(5,460) = 41	0,008

Im TAP-Untertest Arbeitsgedächtnis 3 (AG3) zeigten sich signifikante Unterschiede der Reaktionszeiten (Rkt.Zeit) beider Diabetesgruppen (Typ-1-gut sowie Typ-1-schlecht) im Vergleich zur Kontrollgruppe1 ( $p=0,038$ ; Vgl. Tabelle 6.8). Die schlecht eingestellten (Typ-1-schlecht) unterschieden sich ebenso signifikant von den gut eingestellten (Typ-1-gut) und der Kontrollgruppe1 in Bezug auf die Anzahl der Fehler ( $p=0,013$ ; Vgl. Tabelle 6.8).

**Tabelle 6.8:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut ( $n=16$ ), Typ-1-schlecht ( $n=12$ ) und der Kontrollgruppe1 ( $n=13$ ) für die Variablen des TAP Untertests Arbeitsgedächtnis 3 (AG3): Rkt.Zeit, SB und Fehler

TAP AG3	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Rkt.Zeit	672,1	111,9	646,6	136,1	552,3	134,9	F(3,575) = 41	0,038
SB	208,2	86,4	224,9	103,6	175,4	88,6	F(0,998) = 41	0,38
Fehler	2,0	2,3	4,4	4,9	0,7	1,1	F(4,870) = 41	0,013



Überprüfung der Hypothese 4:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) signifikant schlechtere Leistungen der kognitiven Flexibilität, gemessen mit der semantischen Wortflüssigkeit (semWfl).*

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen im Bereich der semantischen Wortflüssigkeit (Vgl. Tabelle 6.9).

**Tabelle 6.9:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut (n=16), Typ-1-schlecht (n=12) und der Kontrollgruppe1 (n=12) für den RWT-Untertest semantische Wortflüssigkeit (semWfl)

RWT	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
semWfl	26,9	5,5	29,1	4,9	28,1	3,3	F(0,797) = 41	0,46

Überprüfung der Hypothese 5:

*Typ-1-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-1-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-1-Diabetes (Typ-1-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe1) höhere Werte bei den Unterskalen Depression (Depr) und Ängstlichkeit (Angst) der HADS-D*

Die beiden Diabetesgruppen (Typ-1-gut sowie Typ-1-schlecht) unterschieden sich signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe1 in Bezug auf den HADS-D Depressionswert Depr (p=0,005; Vgl. Tabelle 6.10). Es zeigten sich auch signifikant höhere Werte für die Angst bei beiden Diabetesgruppen (Typ-1-gut sowie Typ-1-schlecht) im Vergleich zur Kontrollgruppe1 (p=0,001; Vgl. Tabelle 6.10). Zwischen den beiden Diabetesgruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

**Tabelle 6.10:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-1-gut (n=16), Typ-1-schlecht (n=12) und der Kontrollgruppe1 (n=13) für die *HADS-D* Skalen Depr und Angst

HADS-D	Typ-1-gut		Typ-1-schlecht		Kontrollgruppe1		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Depr	3,8	3,2	2,6	2,1	0,7	1,2	F(8,760) = 41	0,005
Angst	4,9	2,5	4,6	2,4	1,6	1,8	F(6,016) = 41	0,001

Überprüfung der Hypothese 6:

*Höhere Werte bei den HADS-D Skalen wirken sich bei Typ-1-Diabetikern negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus.*

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Korrelation) zwischen den HADS-D Skalen Depression (Depr) und Ängstlichkeit (Angst) mit den untersuchten kognitiven Variablen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (Vgl. Tabelle 6.11).

**Tabelle 6.11:** Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den *HADS-D* Skalen Depr und Angst und den erhobenen neuropsychologischen Kennwerten aus den SPM, Testd2, CAB, AG1, Search, ZST, WMS-R, AG3 und RWT in der Gruppe aller Typ-1-Diabetiker (Typ-1-gut und Typ-1-schlecht) (n<sub>Typ-1</sub>=28)

Testvariablen	Typ-1-Diabetiker (Typ-1-gut, Typ-1-schlecht)			
	HADS-D			
	Depr		Angst	
	Pearson	p	Pearson	p
SPM Total	-0,227	0,25	0,140	0,48
d2 GZ	-0,206	0,29	0,147	0,46
d2 GZ-F	-0,240	0,22	0,110	0,58
d2 F%	0,291	0,13	0,183	0,35
d2 SB	-0,294	0,13	-0,181	0,36
d2 KL	-0,262	0,18	0,062	0,76
CAB GZ	0,089	0,65	0,179	0,36
CAB GZ-F	0,099	0,62	0,215	0,27
CAB F%	0,026	0,89	-0,319	0,10
CAB KL	0,091	0,65	0,302	0,12

AG1 Rkt.Zeit	0,361	0,06	0,029	0,88
AG1 SB	-0,048	0,81	-0,212	0,30
AG1 Fehler	-0,175	0,37	-0,126	0,52
Se25T	0,334	0,08	-0,226	0,25
Se25NT	0,305	0,12	-0,227	0,25
Se25F	-0,126	0,52	-0,244	0,21
Se50T	0,271	0,16	-0,174	0,38
Se50NT	0,330	0,09	-0,181	0,36
Se50F	-0,150	0,45	0,090	0,65
Se75T	0,237	0,22	-0,198	0,31
Se75NT	0,183	0,35	-0,327	0,09
Se75F	0,089	0,65	-0,152	0,44
Se100T	0,123	0,53	-0,124	0,53
Se100NT	0,215	0,27	-0,198	0,32
Se100F	0,013	0,95	0,199	0,31
ZST Anzahl	-0,345	0,07	-0,177	0,37
ZST Fehler	-0,017	0,93	-0,222	0,26
WMS-R ZSvor	-0,181	0,36	0,354	0,07
WMS-R BSvor	-0,058	0,77	0,158	0,42
WMS-R ZSrück	-0,072	0,72	0,145	0,46
WMS-R BSrück	-0,292	0,13	-0,117	0,55
AG3 Rkt.Zeit	0,362	0,06	0,231	0,24
AG3 SB	0,140	0,48	0,137	0,49
AG3 Fehler	-0,102	0,61	-0,233	0,23
RWT semWfl	-0,329	0,09	-0,025	0,90

---

Überprüfung der Hypothese 7:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Typ-1-Diabetikern.*

Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (HbA<sub>1c</sub>-Wert) und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Gruppe der Typ-1-Diabetiker (Vgl. Tabelle 6.12).

**Tabelle 6.12:** Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem *HbA<sub>1c</sub>-Wert* und den erhobenen neuropsychologischen Kennwerten aus den SPM, Testd2, CAB, AG1, Search, ZST, WMS-R, AG3 und RWT in der Gruppe aller Typ-1-Diabetiker (Typ-1-gut und Typ-1-schlecht) ( $n_{\text{Typ-1}}=28$ )

Testvariablen	Typ-1-Diabetiker (Typ-1-gut, Typ-1-schlecht)	
	HbA <sub>1c</sub> -Wert	
	Korrelation nach Pearson	p
SPM	0,090	0,65
d2 GZ	0,037	0,85
d2 GZ-F	0,049	0,80
d2 F%	-0,060	0,76
d2 SB	0,273	0,16
d2 KL	0,103	0,60
CAB GZ	-0,071	0,72
CAB GZ-F	-0,084	0,67
CAB F%	0,106	0,59
CAB KL	0,040	0,84
AG1 Rkt.Zeit	-0,300	0,12
AG1 SB	-0,226	0,25
AG1 Fehler	0,055	0,78
Se25T	-0,054	0,79
Se25NT	-0,049	0,81
Se25F	-0,015	0,93
Se50T	0,053	0,78
Se50NT	0,039	0,84
Se50F	-0,035	0,86
Se75T	-0,016	0,94
Se75NT	0,047	0,81
Se75F	0,023	0,90
Se100T	0,109	0,58
Se100NT	-0,016	0,93
Se100F	-0,172	0,38
ZST Anzahl	0,218	0,26
ZST Fehler	0,185	0,35
WMS-R ZSvor	0,186	0,34
WMS-R BSvor	-0,196	0,32

WMS-R ZSrück	-0,136	0,49
WMS-R BSrück	-0,153	0,44
AG3 Rkt.Zeit	-0,115	0,56
AG3 SB	0,081	0,68
AG3 Fehler	0,125	0,52
RWT semWfl	0,126	0,52

Überprüfung der Hypothese 8:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) und den Werten der HADS-D Skalen.*

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung, gemessen mit dem HbA<sub>1c</sub>-Wert, und den HADS-D Unterskalen Angst und Depr bei der Gruppe der Typ-1-Diabetiker festgestellt werden (Vgl. Tabelle 6.13).

**Tabelle 6.13:** Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und den HADS-D Skalen Depr und Angst in der Gruppe aller Typ-1-Diabetiker (Typ-1-gut und Typ-1-schlecht) (n<sub>Typ-1</sub>=28)

<b>Typ-1-Diabetiker (Typ-1-gut, Typ-1-schlecht)</b>		
HADS-D	HbA <sub>1c</sub>	
	Korrelation nach Pearson	p
Angst	0,065	0,74
Depr	-0,077	0,70

Analog zur Überprüfung der Hypothesen bei Typ-1-Diabetes wird im Folgenden die Überprüfung der Hypothesen für die Patienten mit Typ-2-Diabetes dargestellt:

## 6.2 Prüfung der Hypothesen für Typ-2-Diabetes

Überprüfung der Hypothese 9:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) schlechtere Ergebnisse in Bezug auf das allgemeine kognitive Leistungsniveau, gemessen mit den Standard Progressive Matrices (SPM).*

Die Gruppe der Typ-2-Diabetiker mit schlechter Stoffwechseleinstellung (Typ-2-schlecht) unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das allgemeine kognitive Leistungsniveau im Vergleich zur Gruppe mit guter Stoffwechsellage (Typ-2-gut) und der Kontrollgruppe2 ( $p=0,18$ ; Vgl. Tabelle 6.14). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 6.14:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut ( $n=5$ ), Typ-2-schlecht ( $n=7$ ) und der gesunden Kontrollgruppe2 ( $n=6$ ) für das erreichte Total im *Standard-Progressive-Matrices Test (SPM)*

SPM	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontroll- gruppe2		F/df	p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD		
Total	32,6	2,9	30,6	3,6	34	1,9	F(1,931) = 16	0,18

Überprüfung der Hypothese 10:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) schlechtere Leistungen in den Aufmerksamkeitsfunktionen, gemessen mit dem Test d2, der CAB dem, TAP Arbeitsgedächtnis 1, dem Search, und dem Zahlensymboltest.*

Die Auswertung der einzelnen d2-Meßwerte ergab in keinem Untertest signifikante Ergebnisse (Vgl. Tabelle 6.15).

**Tabelle 6.15:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die Kennwerte des *Test d2*: GZ, GZ-F, F%, SB und KL

Test d2	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
GZ	405,2	62,2	397,0	90,0	458,6	34,0	F(1,236) = 16	0,32
GZ-F	375,2	58,6	371,1	81,7	443,6	35,8	F(2,104) = 16	0,16
F%	7,3	5,0	6,1	3,7	2,0	1,3	F(2,951) = 16	0,09
SB	12,0	2,9	10,7	3,5	9,8	1,9	F(0,690) = 16	0,52
KL	138,2	27,3	134,3	28,4	164,2	20,6	F(2,103) = 16	0,16

Bei den einzelnen Variablen der CAB fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (Vgl. Tabelle 6.16).

**Tabelle 6.16:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die Kennwerte der CAB: GZ, GZ-F, F% und KL

CAB	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
GZ	252,2	34,3	264,4	45,7	305,0	64,1	F(1,674) = 16	0,22
GZ-F	244,0	32,6	250,4	42,2	297,2	58,3	F(2,149) = 16	0,15
F%	2,6	1,1	4,8	3,5	2,6	2,3	F(1,470) = 16	0,26
KL	118,8	19,4	123,6	22,5	143,8	27,6	F(1,668) = 16	0,22

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Variablen des TAP Arbeitsgedächtnisses 1 (AG1) (Vgl. Tabelle 6.17).

**Tabelle 6.17:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-1-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die Kennwerte des TAP Untertests *Arbeitsgedächtnis 1 (AG1)*: Rkt.Zeit, SB und Fehler

TAP AG1	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Rkt.Zeit	495,5	67,2	477,1	94,2	392,2	50,5	F(2,682) = 16	0,10
SB	78,5	23,3	67,0	20,6	65,3	25,3	F(0,518) = 16	0,61
Fehler	0,0	0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	F(0,686) = 16	0,52

Die Leistungen bei den jeweiligen Variablen des Search (25, 50, 75 und 100) ergab sowohl bei den Reaktionszeiten auf Zielreize (T) und Nicht-Zielreize (NT) sowie der Fehleranzahl (F) keine signifikanten Gruppenunterschiede (Vgl. Tabelle 6.18).

**Tabelle 6.18:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) in Millisekunden für die Kennwerte des Search: 25, 50, 75 und 100 jeweils getrennt nach Zielreizen (T), Nicht-Zielreizen (NT) und Fehler (F)

Search	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
25T	792,0	63,8	692,0	112,7	640,0	154,4	F(2,235) = 16	0,14
25NT	884,0	147,2	720,0	137,4	708,0	153,5	F(2,408) = 16	0,13
25F	1,2	2,1	0,6	0,5	0,2	0,5	F(0,843) = 16	0,45
50T	690,0	28,2	711,4	106,2	642,0	164,8	F(0,556) = 16	0,59
50NT	816,0	160,6	722,9	114,7	688,0	154,7	F(1,119) = 16	0,35
50F	0,8	0,4	0,3	0,5	0,6	0,9	F(1,040) = 16	0,38
75T	478,0	38,3	602,9	147,1	634,0	144,2	F(2,236) = 16	0,14
75NT	660,0	205,8	675,7	129,5	676,0	123,0	F(0,019) = 16	0,98
75F	0,2	0,4	0,3	0,5	0,6	0,9	F(0,585) = 16	0,57
100T	470,0	34,6	611,4	135,8	612,0	153,9	F(2,359) = 16	0,13
100NT	626,0	272,3	668,0	140,1	668,0	161,6	F(0,062) = 16	0,94
100F	0,4	0,9	0,4	0,5	0,2	0,6	F(0,206) = 16	0,81



Die Ergebnisse im Zahlensymboltest brachten sowohl für die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen als auch für die Anzahl der Fehler keine signifikanten Gruppenunterschiede (Vgl. Tabelle 6.19).

**Tabelle 6.19:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die Variablen des *Zahlensymboltests* (ZST): Anzahl und Fehler

ZST	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Anzahl	49,4	11,4	52,0	13,3	64,6	7,6	F(2,634) = 16	0,11
Fehler	0,0	0,0	0,1	0,4	0,0	0,0	F(0,686) = 16	0,52

Überprüfung der Hypothese 11:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) unterscheiden sich gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) in den Leistungen des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, gemessen mit der Zahlennachsprechen und der visuellen Merkspanne (jeweils vorwärts und rückwärts) sowie dem TAP-Untertest Arbeitsgedächtnis 3 (AG3).*

Im Bereich der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistungen (WMS-R) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe2 und beiden Diabetesgruppen (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht) beim Zahlennachsprechen rückwärts (ZSrück) ( $p=0,002$ ; Vgl. Tabelle 6.20). Die visuelle Merkspanne rückwärts (BSrück) sowie das Zahlennachsprechen und die visuellen Merkspanne vorwärts (ZSvor, BSvor) zeigten keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 6.20:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die WMS-R Untertests Zahlennachsprechen vorwärts (ZSvor) und rückwärts (ZSrück) sowie die visuelle Merkspanne vorwärts (BSvor) und rückwärts (BSrück)

WMS-R	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
ZSvor	6,6	1,8	7,3	1,4	8,0	0,6	F(2,927) = 16	0,09
ZSrück	5,6	0,5	6,5	1,2	8,3	0,8	F(3,474) = 16	0,002
BSvor	9,0	1,4	7,0	1,4	8,4	1,8	F(0,601) = 16	0,10
BSrück	7,0	2,0	6,6	1,8	8,0	1,1	F(5,460) = 41	0,11

Die beiden Diabetesgruppen (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht) zeigten signifikant langsamere Reaktionszeiten im TAP Untertest Arbeitsgedächtnis 3 (AG3) im Vergleich zur Kontrollgruppe2 (p=0,05; Vgl. Tabelle 6.21). Bei der Schwankungsbreite und der Fehleranzahl ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

**Tabelle 6.21:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die Variablen des TAP Untertests *Arbeitsgedächtnis 3 (AG3)*: Rkt.Zeit, SB und Fehler

TAP AG3	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Rkt.Zeit	758,9	169,8	817,7	269,2	498,6	139,0	F(3,530) = 16	0,05
SB	348,3	195,1	284,5	72,3	214,2	141,8	F(1,194) = 16	0,33
Fehler	3,8	4,7	2,6	1,5	1,4	1,5	F(4,870) = 16	0,43

Überprüfung der Hypothese 12:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) schlechtere Leistungen der*

*kognitiven Flexibilität, gemessen mit der semantischen Wortflüssigkeit (semWfl).*

Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede bei der semantischen Wortflüssigkeit (Vgl. Tabelle 6.22).

**Tabelle 6.22:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für den RWT-Untertest semantische Wortflüssigkeit (semWfl)

RWT	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
semWfl	29,4	5,5	29,1	9,5	27,4	3,5	F(0,121) = 16	0,89

Überprüfung der Hypothese 13:

*Typ-2-Diabetiker mit unzureichender Stoffwechselkontrolle (Typ-2-schlecht) zeigen gegenüber gut eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes (Typ-2-gut) und gesunden Kontrollpersonen (Kontrollgruppe2) höhere Werte bei den Unterskalen Depression (Depr) und Ängstlichkeit (Angst) der HADS-D.*

Sowohl die schlecht eingestellten (Typ-2-schlecht) als auch die gut eingestellten (Typ-2-gut) Patienten zeigten signifikant höhere Ängstlichkeitswerte als die Kontrollgruppe2 (p=0,008; Vgl. Tabelle 6.23). Bei der Depressivitätsskala ergaben sich keine Gruppenunterschiede.

**Tabelle 6.23:** Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Patientengruppen Typ-2-gut (n=5), Typ-2-schlecht (n=7) und der Kontrollgruppe2 (n=6) für die HADS-D Skalen Depr und Angst

HADS-D	Typ-2-gut		Typ-2-schlecht		Kontrollgruppe2		F/df	p
	MW	SD	MW	SD	MW	SD		
Depr.	4,4	3,1	2,7	2,1	1,0	0,7	F(2,948) = 16	0,09
Angst	5,8	1,6	3,6	2,7	0,8	1,3	F(6,944) = 16	0,008

Überprüfung der Hypothese 14:

*Höhere Werte bei den HADS-D Skalen (Depr, Angst) wirken sich bei Typ-2-Diabetikern negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus.*

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Korrelation) zwischen den HADS-D Skalen „Ängstlichkeit“ und „Depressivität“ mit den untersuchten kognitiven Variablen bei der Patientengruppe mit Typ-2-Diabetes (Vgl. Tabelle 6.24).

**Tabelle 6.24:** Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den *HADS-D* Skalen Depr und Angst und den erhobenen neuropsychologischen Kennwerten aus den SPM, Testd2, CAB, AG1, Search, ZST, WMS-R, AG3 und RWT in der Gruppe aller Typ-2-Diabetiker (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht) ( $n_{\text{Typ-2}}=12$ )

Kennwerte	Typ-2-Diabetiker (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht)			
	HADS-D			
	Depr		Angst	
	Pearson	p	Pearson	p
SPM	-0,185	0,56	0,290	0,36
d2 GZ	-0,206	0,29	0,147	0,46
d2 GZ-F	-0,240	0,22	0,110	0,58
d2 F%	0,291	0,13	0,183	0,35
d2 SB	-0,294	0,13	-0,181	0,36
d2 KL	-0,262	0,18	0,062	0,76
CAB GZ	0,089	0,65	0,179	0,36
CAB GZ-F	0,099	0,62	0,215	0,27
CAB F%	0,026	0,89	-0,319	0,10
CAB KL	0,091	0,65	0,302	0,12
AG1 Rkt. Zeit	0,229	0,47	0,015	0,96
AG1 SB	0,570	0,06	0,169	0,60
AG1 Fehler	-0,292	0,36	-0,310	0,33
Se25T	0,382	0,22	0,527	0,08
Se25NT	0,376	0,23	0,442	0,15
Se25F	-0,277	0,38	0,431	0,16
Se50T	0,158	0,62	0,529	0,42
Se50NT	0,033	0,92	0,178	0,58
Se50F	0,300	0,34	0,200	0,53
Se75T	-0,089	0,78	0,176	0,58

Se75NT	-0,125	0,70	-0,103	0,75
Se75F	-0,173	0,59	-0,530	0,08
Se100T	-0,027	0,93	-0,003	0,99
Se100NT	-0,208	0,52	-0,164	0,61
Se100F	-0,109	0,74	0,421	0,17
ZST Anzahl	-0,345	0,07	-0,177	0,37
ZST Fehler	-0,017	0,93	-0,222	0,26
WMS-R ZSvor	0,068	0,83	-0,093	0,77
WMS-R BSvor	-0,127	0,70	-0,253	0,43
WMS-R ZSRück	-0,130	0,69	0,000	1,00
WMS-R BSRück	-0,072	0,82	0,187	0,56
AG3 Rkt.Zeit	-0,044	0,89	-0,438	0,16
AG3 SB	0,045	0,89	0,059	0,86
AG3 Fehler	0,029	0,92	-0,201	0,53
RWT semWfl	-0,015	0,96	0,210	0,51

Überprüfung der Hypothese 15:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Typ-2-Diabetikern.*

Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen der Güte der Stoffwechselein-  
stellung (HbA<sub>1c</sub>-Wert) und der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Gruppe der  
Typ-2-Diabetiker (Vgl. Tabelle 6.25).

**Tabelle 6.25:** Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und den erhobenen neuropsychologischen Kennwerten aus den SPM, Testd2, CAB, AG1, Search, ZST, WMS-R, AG3 und RWT in der Gruppe aller Typ-2-Diabetiker (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht) (n<sub>Typ-2</sub>=12)

Typ-2-Diabetiker (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht)		
	HbA <sub>1c</sub>	
	Korrelation nach Pearson	p
SPM	-0.339	0,25
d2 GZ	-0,027	0,93
d2 GZ-F	-0,066	0,84

d2 F%	0,134	0,68
d2 SB	-0,063	0,85
d2 KL	-0,111	0,73
CAB GZ	0,105	0,75
CAB GZ-F	0,056	0,86
CAB F%	0,312	0,32
CAB KL	-0,080	0,80
AG1 Rkt. Zeit	-0,141	0,66
AG1 SB	-0,168	0,60
AG1 Fehler	-0,018	0,95
Se25T	-0,191	0,55
Se25NT	-0,169	0,59
Se25F	-0,343	0,28
Se50T	0,336	0,29
Se50NT	-0,058	0,86
Se50F	-0,518	0,07
Se75T	0,495	0,10
Se75NT	0,276	0,36
Se75F	0,103	0,75
Se100T	0,493	0,11
Se100NT	0,189	0,56
Se100F	-0,166	0,61
ZST Anzahl	-0,152	0,63
ZST Fehler	0,256	0,42
WMS-R ZSvor	0,390	0,21
WMS-R BSvor	-0,434	0,16
WMS-R ZSrück	0,378	0,23
WMS-R BSrück	-0,309	0,32
AG3 Rkt.Zeit	0,003	0,99
AG3 SB	-0,058	0,86
AG3 Fehler	-0,165	0,61
RWT semWfl	-0,103	0,75

---

Überprüfung der Hypothese 16:

*Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung (Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes) und den Werten der HADS-D Skalen.*

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Güte der Stoffwechseleinstellung und den Werten der HADS-D Unterskalen bei den Typ-2-Diabetikern festgestellt werden (Vgl. Tabelle 6.26).

**Tabelle 6.26:** Dargestellt sind die Korrelationen zwischen dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und den *HADS-D* Skalen Angst und Depr in der Gruppe aller Typ-2-Diabetiker (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht) ( $n_{\text{Typ-2}}=12$ )

<b>Typ-2-Diabetiker (Typ-2-gut und Typ-2-schlecht)</b>		
HADS-D	HbA <sub>1c</sub>	
	Korrelation nach Pearson	p
Angst	-0,350	0,26
Depr	-0,168	0,60

## **7. Diskussion**

Wie die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, geht die Diagnose eines Diabetes mellitus nicht automatisch auch mit kognitiven Einbußen einher. Dennoch scheint es gewisse Risikofaktoren zu geben, welche die Entstehung neuropsychologischer Beeinträchtigungen begünstigen. So wird ein Krankheitsbeginn bei Typ-1-Diabetes vor dem fünften Lebensjahr als kritisch für eine spätere Entwicklung kognitiver Leistungseinschränkungen gesehen (Rovet et al., 1987; Northam et al., 2001) und auch wiederholte Hypoglykämien wirken sich negativ auf die Kognition aus (Wallis et al., 1985; Wredling et al., 1990; Hershey et al., 1997).

Insbesondere bei Typ-2-Diabetes korrelieren Ausmaß und Schwere der kognitiven Einbußen mit der Güte der Stoffwechseleinstellung (Reaven et al., 1989), sowie den bereits manifesten Folgeerkrankungen (Strachan et al., 1997). Obwohl die Untersuchungen nicht zu einheitlichen Ergebnissen kommen, herrscht doch gewisse Einigkeit darüber, dass ein Diabetes mellitus auch eine latente Gefahr für die Entwicklung neuropsychologischer Funktionseinbußen darstellt.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurde in der vorliegenden Untersuchung versucht, möglichst viele Faktoren auszuschalten, die sich in der bisherigen Literatur als kritische Einflussgrößen in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit abgezeichnet haben (siehe Kapitel 3), um den Einfluss der chronischen Hyperglykämie auf kognitive Prozesse möglichst genau abbilden zu können. Die hier untersuchten Patienten waren alle jünger als 60 Jahre, hatten keine diagnostizierten diabetesassoziierten Folgeerkrankungen, keine schweren Hypoglykämien im letzten halben Jahr und die Diagnose wurde nicht vor dem fünften Lebensjahr gestellt. Zudem wurden auch affektive Komponenten mit berücksichtigt.



Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchung nach Diabetestyp getrennt betrachtet.

### **7.1 Diskussion der Ergebnisse für die Patienten mit Typ-1-Diabetes**

Es wurde untersucht, ob sich Patienten mit Typ-1-Diabetes und schlechter Stoffwechseleinstellung in Bezug auf kognitive und affektive Variablen von Typ-1-Diabetikern mit guter Stoffwechsellaage und gesunden Kontrollpersonen unterscheiden und ob es Zusammenhänge zwischen der Kognition, der Stoffwechsellaage und dem Affekt gibt.

Die postulierten Hypothesen in Bezug auf Unterschiede im Bereich der Kognition bei Typ-1-Diabetes in Abhängigkeit von der Stoffwechsellaage konnten nur eingeschränkt bestätigt werden.

Beim allgemeinen kognitiven Leistungsniveau konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In der Literatur wird über schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Bereich handlungsbezogener Intelligenz bzw. der Fähigkeit zur Problemlösung und des abstrakten Denkens berichtet. Eine Übersicht hierzu findet sich bei Ryan (1988). Diese Einbußen konnten in der vorliegenden Studie nicht objektiviert werden. Aufgrund dessen ist aber für die weitere Datenauswertung der aktuellen Untersuchung eine bessere Vergleichbarkeit der erhobenen neuropsychologischen Daten gewährleistet, da nicht nur von einem äquivalenten Bildungsniveau der Untergruppen ausgegangen werden konnte (siehe Kapitel 5) sondern die Gruppen sich auch in Bezug auf ein allgemeines kognitives Leistungsniveau nicht unterschieden. Im Falle unterschiedlicher Ergebnisse hätte man die Resultate dieses Tests als Kovariate in die Varianzanalyse mit einbeziehen müssen.

Im Bereich der selektiven Aufmerksamkeitsleistungen konnten zwar signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden, jedoch nicht wie erwartet zwischen den beiden Diabetesgruppen. Es unterschieden sich jeweils die Patientengruppen im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit beim Test d2 von der Kontrollgruppe. Die Patientengruppen waren insgesamt fehleranfälliger, was sich in einer verminderten fehlerkorrigierten Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ-F) sowie in einem erhöhten prozentualen Fehleranteil (F%) bezogen auf die gesamte Testleistung zeigte (siehe Tabelle 6.2). Bei den weiteren durchgeführten Aufmerksamkeitsstests ergaben sich keine Signifikanzen mehr zwischen den Gruppen. Insbesondere konnte keine Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Es ist hier anzumerken, dass es sich bei den berichteten Auffälligkeiten um subklinische Auffälligkeiten handelt, die nur im Vergleich mit der Kontrollgruppe sichtbar wurden. Es zeigte sich lediglich bei einer Patientin aus der gut eingestellten Gruppe (Typ-1-gut) ein leicht unterdurchschnittliches Ergebnis (PR=12) im Bereich der Fehleranfälligkeit (F%). Ansonsten zeigte keiner der untersuchten Patienten für sich betrachtet pathologische Ergebnisse in diesem Test.

Dieses Ergebnis steht insofern in Einklang mit der Literatur, als dass häufig über Aufmerksamkeitsstörungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes berichtet wurde (z.B. Rovet & Alvarez, 1997). Diese waren aber in der Regel bei Patienten mit schlechter Stoffwechsellage deutlicher ausgeprägt (z.B. Ryan et al., 1992, Ryan et al., 1993). Insbesondere scheint dies für hypoglykämie Stoffwechselzustände zu gelten (Hoffman, Speelman, Hinnen, Conley, Guthrie & Knapp, 1989; Widom & Simonson, 1990; Draelos, Jacobson, Weinger, Widom, Ryan, Finkelstein & Simonson, 1995). Hier zeigten sich in erster Linie Verlangsamungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, Schwierigkeiten bei der selektiven Aufmerksamkeitszuwendung sowie der Daueraufmerksamkeit (Vigilanz). Über eine höhere Fehleranfälligkeit im Rahmen von Aufmerksamkeitsleistungen wird nicht berichtet.

Bei den Gedächtnisleistungen unterschieden sich jeweils die beiden Diabetesgruppen signifikant von der Kontrollgruppe bei den Untertests Zahlen- und Blockspanne rückwärts (siehe Tabelle 6.7) sowie bei der Reaktionszeit und der Fehleranzahl beim „Arbeitsgedächtnis 3“ (siehe Tabelle 6.8). Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Somit kann hier von einer generellen Beeinträchtigung der Arbeitsgedächtnisleistungen bei Typ-1-Diabetikern im Vergleich zu Gesunden ausgegangen werden. Diese trat sowohl unter zeitkritischen Bedingungen („Arbeitsgedächtnis 3“) als auch bei Aufgaben ohne Zeitbegrenzung (Zahlenspanne/Blockspanne rückwärts) auf. Der Faktor Zeit, im Sinne der Vorgabe eines Reaktionsintervalls, scheint somit nicht die entscheidende Größe zu sein. Auch die hier berichteten Auffälligkeiten liegen im subklinischen Bereich und sind bei der Einzelanalyse innerhalb der Normalverteilung im durchschnittlichen Bereich gelegen (Prozentränge nicht unter 16, bzw. T-Werte nicht unter 40).

Die Auswirkungen von Typ-1-Diabetes auf Gedächtnisleistungen werden kontrovers diskutiert (Siehe Kapitel 3.2). So sind Gedächtnisschwierigkeiten bei Typ-1-Diabetikern ohne Unterzuckerproblematik eher selten zu finden (Ryan et al., 2003). Anders sieht es bei rezidivierenden Hypoglykämien aus. Sommerfield, Deary, McAulay & Frier (2003a) konnten in experimentell induzierten Hypoglykämien bei Gesunden Erwachsenen Einschränkungen der verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen nachweisen. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Patientenstudie derselben Autoren (Sommerfield, Deary, McAulay & Frier, 2003b), bei der deutliche Beeinträchtigungen der Arbeitsgedächtnisleistungen bei Typ-1-Diabetikern im Rahmen einer Hypoglykämie objektiviert werden konnten.

Bei der semantischen Wortflüssigkeit fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Wortflüssigkeitsleistungen wurden in bisherigen Untersuchungen bei Diabetes mellitus eher selten betrachtet. Sachon und Mitarbeiter (1992) konnten keine

Schwierigkeiten der Wortflüssigkeit bei Typ-1-Diabetikern objektivieren, in der Studie von Draelos und Kollegen (1995) hingegen fand sich eine Reduktion der Wortflüssigkeit mit zunehmender Hypoglykämie.

Quintessenz: Bei den Typ-1-Diabetikern zeigten sich reduzierte selektive Aufmerksamkeitsleistungen im Sinne einer erhöhten Fehlerrate sowie Schwierigkeiten bei Arbeitsgedächtnisleistungen, sowohl unter zeitkritischen Bedingungen als auch ohne Zeitbegrenzung jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Da es sich um subklinische Ergebnisse handelt, die für sich alleine betrachtet keine Auffälligkeiten zeigen, ist davon auszugehen, dass ein Typ-1-Diabetes alleine, ohne Sekundärerkrankungen und wiederholte Hypoglykämien, nicht zu alltagsrelevanten kognitiven Beeinträchtigungen führt. Auf dieser Grundlage wäre ab dem Auftreten diabetesassoziierter Komplikationen und Folgeerkrankungen auch eine schnellere Progredienz neuropsychologischer Probleme zu erwarten. Typ-1-Diabetiker scheinen somit, unabhängig von ihrer Stoffwechsellage (HbA<sub>1c</sub>-Wert), generell eine höhere Vulnerabilität für kognitive Beeinträchtigungen aufzuweisen.

Bei den affektiven Variablen Ängstlichkeit und Depressivität fanden sich signifikant höhere Werte bei den beiden Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 6.10). Die Werte lagen aber bei den Patienten allesamt nicht im pathologischen Bereich des Testverfahrens (Skalenwerte unter 11), so dass bei Keinem von einer manifesten Depression oder Angststörung gesprochen werden kann.

Dieses Ergebnis deckt sich mit Angaben in der Literatur, nach denen Patienten mit Typ-1-Diabetes, unabhängig von der Stoffwechseleinstellung, ein erhöhtes Risiko für eine Depression oder Angsterkrankung aufweisen, wobei die hier untersuchte Patientengruppe, aufgrund fehlender Komplikationen bzw. Sekundärerkrankungen das geringste Risiko aufzuweisen scheint (Peyrot & Rubin, 1997). Erklärt werden diese Befunde vor den Hintergrund der hohen psychischen Be-

lastung durch die Erkrankung, die den Alltag und das weitere Leben wesentlich mit beeinflusst.

Es gab in der vorliegenden Untersuchung keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung und den kognitiven Variablen, zwischen der Stoffwechseleinstellung und Ängstlichkeit/Depressivität sowie zwischen den kognitiven und den affektiven Variablen bei Typ-1-Diabetikern.

In der Literatur sind Zusammenhänge zwischen der Stoffwechsellage und dem Ausmaß an kognitiver Beeinträchtigung beschrieben, die sich aber bei Typ-1-Diabetes meistens auf hypoglykämische Zustände (siehe Kapitel 3.2) oder das Ausmaß und die Schwere an diabetischen Folgeerkrankungen beziehen (Ryan et al., 1992; Ryan et al., 2003).

Peyrot und Rubin (1997) beschreiben ein generell erhöhtes Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus eine Angstsymptomatik oder Depression zu entwickeln. Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf zeigen dabei das geringste Risiko. Steigen die krankheitsbedingten Komplikationen an, nimmt auch das Risiko einer affektiven Störung (Ängstlichkeit/Depression) deutlich zu.

Da sich kein Zusammenhang zwischen kognitiven und affektiven Variablen objektivieren ließ, kann davon ausgegangen werden, dass die oben beschriebene kognitive Problematik nicht durch eine psychopathologische Symptomatik mit beeinflusst wurden und somit als Folge der Stoffwechselstörung interpretiert werden können.

## **7.2 Diskussion der Ergebnisse für die Patienten mit Typ-2-Diabetes**

Analog zu den Typ-1-Diabetikern wurde untersucht, ob sich Patienten mit Typ-2-Diabetes und schlechter Stoffwechseleinstellung in Bezug auf kognitive und affektive Variablen von Typ-2-Diabetikern mit guter Stoffwechsellage und ge-

sunden Kontrollpersonen unterscheiden und ob es Zusammenhänge zwischen der Kognition, der Stoffwechsellage und dem Affekt gibt.

Auch hier konnten die in Kapitel 5 postulierten Hypothesen in Bezug auf Unterschiede im Bereich der Kognition bei Typ-2-Diabetes nur eingeschränkt bestätigt werden.

Beim allgemeinen kognitiven Leistungsniveau konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

In der Literatur finden sich inkonsistente Ergebnisse bezüglich allgemeiner kognitiver Leistungsfähigkeit. Bei älteren Typ-2-Diabetikern (>60 Jahre) scheinen eher Einbußen vorhanden zu sein (Reaven et al., 1990) während bei Jüngeren diesbezüglich keine Auffälligkeiten berichtet werden (Dey et al., 1996; Ryan & Geckle, 2000). Cosway und Kollegen (2001) fanden ebenso keine Unterschiede bei den „Standard Progressive Matrices“ nach Raven zwischen einer Gruppe jüngerer Typ-2-Diabetiker und einer gesunden Kontrollgruppe. Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen Ergebnisse stehen somit in Einklang mit der Literatur und auch hier kann den erhobenen Daten, analog zu den Typ-1-Diabetikern, nicht nur ein vergleichbarer Bildungsgrad der untersuchten Personen, sondern auch ein entsprechendes kognitives Ausgangsniveau zugrunde gelegt werden.

Im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede

Dieses Ergebnis steht im Einklang zu Berichten in der Literatur. Cosway und Kollegen (2001) fanden bei einer mit dieser Studie vergleichbaren Patientengruppe ebenfalls keine Unterschiede der Aufmerksamkeitsleistungen. Ähnlich wie bereits bei den Typ-1-Diabetikern finden sich auch bei Typ-2-Diabetes Aufmerksamkeitsprobleme im Sinne einer Verlangsamung vermehrt bei Patienten, die bereits manifeste diabetesassoziierte Sekundärerkrankungen (distale periphere Neuropathie oder Retinopathie) zu beklagen hatten. (Dey et al., 1996;

Ryan & Geckle, 2000). Die Stoffwechsellage alleine scheint hierbei somit nur eine sekundäre Rolle zu spielen.

Die beiden Diabetesgruppen unterschieden sich jeweils signifikant von der Kontrollgruppe bei Gedächtnisleistungen im Untertest Zahlenspanne rückwärts (siehe Tabelle 6.20) sowie bei der Reaktionszeit des „Arbeitsgedächtnis 3“ (siehe Tabelle 6.21). Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Die Ergebnisse zeigen eine Arbeitsgedächtnisproblematik, die unter zeitlicher Begrenzung zu einer Verlangsamung, nicht aber zu einer qualitativen Verschlechterung führt. Bei nicht zeitkritischen Anforderungen war lediglich eine Verminderung der verbalen Arbeitsgedächtnisleistungen bei den Typ-2-Diabetikern nachzuweisen. Es scheint hier keine globale Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses vorzuliegen. Die Tendenz ist aber durchaus vorhanden und ähnelt in der Struktur bei den Befunden der Typ-1-Diabetiker in dieser Untersuchung.

In der Literatur finden sich bei jüngeren Typ-2-Diabetikern wenige Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistungen (Dey et al., 1996; Ryan & Geckle, 2000; Cosway et al., 2001). Auch hier scheint die Problematik mit der Schwere der Erkrankung zuzunehmen (Elias et al., 1997). Studien mit spezifischen Tests zu Arbeitsgedächtnisleistungen bei Typ-2-Diabetikern konnten nicht gefunden werden.

Bei der semantischen Wortflüssigkeit fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Es finden sich in der Literatur lediglich in einer Studie reduzierte Wortflüssigkeitsleistungen bei jüngeren Typ-2-Diabetikern (Lowe, Tranel, Wallace & Welty, 1994). Neuere Untersuchungen konnten sowohl bei jüngeren Typ-2-Diabetikern (Elias, et al., 1996; Cosway et al., 2001) als auch bei älteren Betroffenen (Vanhanen, Kuusisto, Koivisto, Mykkanen, Helkala, Hanninen, Riekkinen, Soininen

& Laakso, 1999) keine diesbezüglichen Auffälligkeiten feststellen. Somit zeigen sich die hier erhobenen Ergebnisse in Einklang mit der Literatur.

Quintessenz: Auch bei den Typ-2-Diabetikern zeigten sich Schwierigkeiten bei Arbeitsgedächtnisleistungen. Der Faktor Zeit schien hier eine nicht so große Rolle zu spielen, da im Rahmen des vorgegebenen Reaktionszeitfensters keine Fehlerzunahmen zu verzeichnen waren. Bei den Aufmerksamkeitsleistungen sowie der Wortflüssigkeit zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auch hier handelt es sich um subklinische Ergebnisse, die im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auftraten. Ebenso ist hier davon auszugehen, dass ein Typ-2-Diabetes alleine, ohne manifeste Sekundärerkrankungen, nicht zu alltagsrelevanten kognitiven Beeinträchtigungen führt. Mit der Manifestation und Zunahme diabetesassoziierter Komplikationen und Folgeerkrankungen ist auch hier von einer schnelleren Progredienz neuropsychologischer Beeinträchtigungen auszugehen. Typ-2-Diabetiker scheinen somit, unabhängig von ihrer Stoffwechsellage (HbA<sub>1c</sub>-Wert), generell eine höhere Vulnerabilität für kognitive Beeinträchtigungen aufzuweisen.

Bei den affektiven Variablen konnte lediglich bei der Ängstlichkeit ein signifikanter Unterschied beider Patientengruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden (siehe Tabelle 6.23). Die Werte lagen bei den Patienten allesamt nicht im als pathologisch anzusehenden Bereich des Testverfahrens (alle Skalenwerte unter 11), so dass bei Keinem von einer manifesten Angststörung gesprochen werden kann.

Dieses Ergebnis deckt sich nicht ganz mit den Angaben in der Literatur, nach denen Patienten mit Diabetes mellitus, unabhängig von der Stoffwechseleinstellung, ein erhöhtes Risiko für eine Depression (Lustman et al., 1992) oder eine Angsterkrankung zeigen (Peyrot & Ryan, 1997). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die hier untersuchte Patientengruppe, aufgrund fehlender Komplikationen bzw. Sekundärerkrankungen, das geringste Risiko für eine affektive Störung aufzuweisen scheint (Peyrot & Rubin, 1997).



Es gab in der vorliegenden Untersuchung keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung und den kognitiven Variablen, zwischen der Stoffwechseleinstellung und Ängstlichkeit/Depressivität sowie zwischen den kognitiven und den affektiven Variablen bei Typ-2-Diabetikern.

In der Literatur finden sich Zusammenhänge zwischen der Stoffwechsellage und dem Ausmaß an kognitiver Beeinträchtigung bei Typ-2-Diabetes unter Berücksichtigung bereits manifester Sekundärerkrankungen. Ausmaß und die Schwere diabetischer Folgeerkrankungen scheinen sich negativ auf kognitive Funktionen auszuwirken (Elias et al., 1997; Ryan & Geckle, 2000).

Peyrot und Rubin (1997) beschreiben ein generell erhöhtes Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus eine Angstsymptomatik oder Depression zu entwickeln. Patienten mit unkompliziertem Krankheitsverlauf zeigen dabei das geringste Risiko. Steigen die krankheitsbedingten Komplikationen an, nimmt auch das Risiko einer affektiven Störung (Ängstlichkeit/Depression) deutlich zu. Da hier Patienten ohne diabetesassoziierte Spätschäden untersucht wurden und die Güte der Stoffwechseleinstellung nur am HbA<sub>1c</sub>-Wert festgemacht wurde, ist bei dieser Patientengruppe vom geringsten der beschriebenen Risiken auszugehen.

Da sich kein Zusammenhang zwischen kognitiven und affektiven Variablen objektivieren ließ, kann davon ausgegangen werden, dass die oben beschriebenen kognitiven Schwierigkeiten nicht durch eine psychopathologische Symptomatik mit beeinflusst wurden und somit als Folge der Stoffwechselstörung interpretiert werden können.

### **7.3 Diskussion der Methodik**

In der vorliegenden Untersuchung konnten trotz der Heterogenität der Erkrankung und der strengen Ausschlusskriterien aufgrund des HbA<sub>1c</sub>-Wertes und

des Diabetestyps insgesamt vier Patientengruppen gebildet werden, die sich jeweils nicht in Bezug auf Alter, Bildung und Krankheitsdauer unterschieden.

Die Gruppen der Typ-1-Diabetiker waren mit 16 bzw. 12 Patienten und einer Kontrollgruppe von 13 Personen nicht groß, für die hier angewandte Statistik aber sicher ausreichend. Bei den Typ-2-Diabetikern waren die Gruppen mit 5 bzw. 7 Patienten eher klein und statistisch weniger aussagekräftig.

Aufgrund der in der Einleitung dargestellten epidemiologischen Daten zu Diabetes mellitus wären sicher größere Gruppen zu erwarten gewesen. Aufgrund der formulierten Ausschlusskriterien wurde die Population der in Frage kommenden Patienten deutlich verringert. Viele der potentiellen Typ-1-Diabetiker litten an einer Unterzuckerungsproblematik mit rezidivierenden Hypoglykämien oder hatten bereits, wie ein Großteil der in Frage kommenden Typ-2-Diabetiker, manifeste Sekundärerkrankungen. Die bei dieser Untersuchung gesammelte Erfahrung hat auch gezeigt, dass viele der Typ-2-Diabetiker, die länger als drei Jahre an ihrer Erkrankung leiden auch älter als 60 Jahre sind.

Ein weiteres großes Problem stellte die Motivationslage der überhaupt in Frage kommenden Patienten dar. So wollten sich viele der im Rahmen der Schulungswochen anwesenden Patienten nach Unterrichtende nicht zusätzlich mit ihrer Erkrankung auseinandersetzen und eine neuropsychologische Untersuchung über sich ergehen lassen.

Das mögliche Vorliegen einer diabetesassoziierten Sekundärerkrankung konnte nur aufgrund der Angaben in der Krankenakte sowie der Befragung des Patienten ausgeschlossen werden. Beginnende Folgeerkrankungen konnten somit nicht mit letzter Sicherheit erfasst werden.

## 7.4 Zusammenfassung

Diese Untersuchung ging der Frage nach, ob sich schlecht eingestellte jüngere Typ-1- und Typ-2-Diabetiker ( $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $>7,5\%$ ), die aber nicht an diabetes-assoziierten Sekundärerkrankungen litten und auch keine schweren Krankheitskomplikationen aufwiesen, von Patienten mit guter Stoffwechsellage ( $\text{HbA}_{1c}$ -Wert  $<7,5\%$ ) und einer gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf ihr neuropsychologisches Leistungsprofil sowie Ängstlichkeit und Depressivität unterscheiden. Es sollte somit eine mögliche pathogenetische Wirkung eines Diabetes mellitus auf kognitive Funktionen und Affekt untersucht werden.

Generell konnten keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen bei beiden Diabetestypen festgestellt werden. Die Signifikanzen zeigten sich jeweils zwischen den Patienten und der jeweiligen Kontrollgruppe.

Es fanden sich bei beiden Patientengruppen (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisleistungen, bei den Typ-1-Diabetikern etwas deutlicher ausgeprägt. Zudem zeigte die Gruppe der Typ-1-Diabetiker Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeitsfunktionen im Sinne einer erhöhten Fehleranfälligkeit. Dieser Effekt konnte bei den Typ-2-Diabetikern nicht nachgewiesen werden.

Alle Patienten hatten im Vergleich zu Gesunden signifikant höhere Ängstlichkeitswerte, bei den Typ-1-Diabetikern fanden sich auch höhere Depressionswerte. Keiner der Patienten erreichte aber individuell betrachtet als pathologisch geltende HADS-D-Werte.

Da sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen zeigten, und aufgrund der ähnlichen neuropsychologischen Befundmuster zwischen den Typ-1- und Typ-2-Diabetikern kann prinzipiell von einer „zentralen“ Wirkung des Diabetes mellitus ausgegangen werden.

Die gefundenen Beeinträchtigungen lagen alle im subklinischen Bereich. Diabetes mellitus scheint somit eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung neuropsychologischer Funktionseinbußen sowie affektiver Störungen mit sich zu bringen, die sich aber so im Alltag nicht, oder höchstens unter hohen kognitiven Anforderungen bemerkbar machen. Über eine mögliche Pathogenese kann aufgrund der hier vorliegenden Daten keine Aussage gemacht werden. Die Annahme einer „zentralen Neuropathie“ (Ryan & Geckle, 2000) aufgrund der chronischen Hyperglykämie erscheint durchaus sinnvoll. Bei einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik wäre somit auch eine Progredienz neuropsychologischer Einbußen sowie eine Zunahme der psychopathologischen Symptomatik zu erwarten.

## **8. Ausblick**

Diese Untersuchung wurde im Rahmen einer Dissertation durchgeführt und war deshalb in ihrem Umfang und ihrem Ausmaß durchaus begrenzt.

Für weitere Studien zu diesem Thema müssten größere Patientengruppen eingeschlossen werden, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und möglicherweise faktorenanalytisch weitere Untergruppen bilden zu können. Die Untersuchung auf mögliche, bereits im Anfangsstadium befindliche diabetesassoziierten Folgeerkrankungen sollte bei jedem in die Untersuchung aufgenommenen Patienten standardisiert durchgeführt werden, um die Risikofaktoren kognitiver Beeinträchtigung genau zu dokumentieren. Sinnvoll wäre sicher auch, ein vom Patienten geführtes Diabetestagbuch mit einzubeziehen, um den Krankheitsverlauf besser überblicken zu können; zudem sollte die individuelle Medikation bzw. Therapie bei der Auswertung größerer Gruppen mit berücksichtigt werden.

Als weitere Vergleichsgruppe sollten durchaus Patienten mit schwierigem, komplikationsreichem Krankheitsverlauf sowie assoziierten Folgeerkrankungen mit einbezogen werden. Im direkten Vergleich könnten auftretende kognitive Einbußen auch mit den Sekundärerkrankungen korreliert werden.

Um die kognitiven Beeinträchtigungen differenzierter abbilden zu können, wären neuropsychologische Verlaufsuntersuchungen sicher unabdingbar. Nur so könnten die kognitiven Variablen in den direkten Zusammenhang mit der Stoffwechseleinstellung gebracht werden, da Schwankungen besser berücksichtigt werden können.

Trotzdem wurde in dieser Untersuchung wichtige Vorarbeit für weitere Studien dieser Art geleistet. Diabetes mellitus scheint leider auch bei guter Stoffwechsellage bzw. ohne Sekundärerkrankungen ein Risiko für die Entwicklung kognitiver Funktionseinbußen darzustellen. Wichtig für die tägliche Arbeit mit Diabetespatienten erscheint die Rücksichtnahme gerade bei Schulungen, wo vielleicht etwas langsamer und nicht zu komplex vorgegangen werden sollte, um optimale Verständlichkeit zu gewährleisten.

## **9. Literaturverzeichnis**

- Ack, M., Miller, I. & Weil, W.B., Jr. (1961). Intelligence of children with diabetes mellitus. *Pediatrics*, 28, 764-770.
- Akyol, A., Kiylioglu, N., Bolukbasi, O., Guney, E. & Yurekli, Y. (2003). Repeated hypoglycemia and cognitive decline. A case report. *Neuro Endocrinology Letters*, 24, 54-56.
- Alberti, K.G. & Zimmet, P.Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 15, 539-553.
- American Diabetes Association (1997). New ADA guidelines aim for earlier diagnosis; promise major cut in complications. *Healthcare demand & disease management*, 3, 119-122.
- Araki, Y., Nomura, M., Tanaka, H., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Tsukaguchi, I. & Nakamura, H. (1994). MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology*, 36, 101-103.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K.W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Auer, R.N., Hugh, J., Cosgrove, E. & Curry, B. (1989). Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clinical Neuropathology*, 8, 63-68.
- Austin, E.J. & Deary, I.J. (1999). Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care*, 22, 1273-1277.
- Badenhoop, K. & Usadel, K.H. (2003). Klassifikation und Genetik. In: H. Mehner, E. Standl, K.H. Usadel & H.U. Häring (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5. Aufl. S. 43-52). Stuttgart: Thieme Verlag.

- Bale, R.N. (1973). Brain damage in diabetes mellitus. *British Journal of Psychiatry*, 122, 337-341.
- Barkovich, A.J., Ali, F.A., Rowley, H.A. & Bass, N. (1998). Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *American Journal of Neuroradiology*, 19, 523-528.
- Barnett, A.H., Eff, C., Leslie, R.D. & Pyke, D.A. (1981). Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 20, 87-93.
- Barth, W., Lowel, H., Lewis, M., Classen, E., Herman, B., Quietzsich, D., Greiser, E., Keil, U., Heinemann, L., Voigt, G., Brasche, S. & Bothig, S. (1996). Coronary heart disease mortality, morbidity, and case fatality in five east and west German cities 1985-1989. Acute Myocardial Infarction Register Teams of Augsburg, Bremen, Chemnitz, Erfurt, and Zwickau. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49, 1277-1284.
- Becker, D.J. & Ryan, C.M. (2000). Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 11, 198-202.
- Berger, M. (Hrsg.). (2000). *Diabetes mellitus*. (2. Aufl.). München: Urban Fischer.
- Biesenbach, G., Janko, O. & Zazkronik, J. (1994). Similar rate of progression in the predialysis phase in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology, Dialysis and Transplantation*, 9, 1097-1102.
- Biessels, G.J. (1999). Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. *The Netherlands Journal of Medicine*, 54, 35-45.
- Bjorgaas, M., Gimse, R., Vik, T. & Sand, T. (1997). Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatrica*, 86, 148-153.
- Bjorgaas, M., Sand, T. & Gimse, R. (1996). Quantitative EEG in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia: a controlled, blind study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93, 398-402.

- Bojestig, M., Honquist, H.J., Hermansson, G., Karlberg, B.E. & Ludvigsson, J. (1994). Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 330, 15-18.
- Boulton, A.J. (1998). Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. *Diabetes and Metabolism*, 24 (Suppl. 3), 55-65.
- Bourdon, B. (1895). *Bourdon-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Boyle, P.J., Kempers, S.F., O'Connor, A.M. & Nagy, R.J. (1995). Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 333, 1726-1731.
- Bretzel, R.G., Voigt, K. & Schatz, H. (1998). The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes*, 106, 369-372.
- Brickenkamp, R. (2002). *Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)*. Göttingen: Hogrefe.
- Burchfield, C.M., Curb, J.D., Rodriguez, B.L., Abbott, R.D., Chiu, D. & Yano, K. (1994). Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*, 25, 951-957.
- Callen, D.J., Black, S.E., Gao, F., Caldwell, C.B. & Szalai, J.P. (2001). Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD. *Neurology*, 57, 1669-1674.
- Caro, J.J., Ward, A.J. & O'Brien, J.A. (2002). Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*, 25, 476-481.
- Chabriat, H., Sachon, C., Levasseur, M., Grimaldi, A., Pappata, S., Rougemont, D., Masure, M. C., De Recondo, A. & Samson, Y. (1994). Brain metabolism



after recurrent insulin induced hypoglycaemic episodes: a PET study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 1360-1365.

Chalmers, J., Risk, M.T., Kean, D.M., Grant, R., Ashworth, B. & Campbell, I.W. (1991). Severe amnesia after hypoglycemia. Clinical, psychometric, and magnetic resonance imaging correlations. *Diabetes Care*, 14, 922-925.

Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T. & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847-1853.

Colditz, G.A., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Arky, R.A. & Speizer, F.E. (1990). Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *American Journal of Epidemiology*, 132, 501-513.

Cosway, R., Strachan, M.W., Dougall, A., Frier, B.M. & Deary, I.J. (2001). Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 18, 803-810.

Dantzer, C., Swendsen, J., Maurice-Tison, S. & Salamon, R. (2003). Anxiety and depression in juvenile diabetes: a critical review. *Clinical Psychology Review*, 23, 787-800.

DCCT Research Group (1994). A screening algorithm to identify clinically significant changes in neuropsychological functions in the Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 303-316.

DCCT Research Group (1996). The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 45, 1289-1298.

Deary, I.J. & Frier, B.M. (1996). Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in diabetes. *British Medical Journal*, 313, 767-768.

- Deary, I.J., Crawford, J.R., Hepburn, D.A., Langan, S.J., Blackmore, L.M. & Frier, B.M. (1993). Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes*, 42, 341-344.
- Dejgaard, A., Gade, A., Larsson, H., Balle, V., Parving, A. & Parving, H.H. (1991). Evidence for diabetic encephalopathy. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 8, 162-167.
- den Heijer, T., Vermeer, S.E., van Dijk, E.J., Prins, N.D., Koudstaal, P.J., Hofman, A. & Breteler, M.M. (2003). Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*, 46, 1604-1610.
- Desrocher, M. & Rovet, J. (2004). Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Neuropsychology, development, and cognition. Section C, Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10, 36-52.
- Dey, J., Misra, A., Desai, N.G., Mahapatra, A.K. & Padma, M.V. (1997). Cognitive function in younger type II diabetes. *Diabetes Care*, 20, 32-35.
- Draelos, M.T., Jacobson, A.M., Weinger, K., Widom, B., Ryan, C.M., Finkelstein, D.M. & Simonson, D.C. (1995). Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *American Journal of Medicine*, 98, 135-144.
- Dyck, P.J., Davies, J.L., Wilson, D.M., Service, F.J., Melton, L.J. & O'Brien, P.C. (1999). Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*, 22, 1479-1486.
- Earle, K., Walker, J., Hill, C., & Viberti, G. (1992). Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 326, 673-677.

- Eiber, R., Berlin, I., Grimaldi, A. & Bisserbe, J.C. (1997). Insulin-dependent diabetes and psychiatric pathology: general clinical and epidemiologic review. *Encephale*, 23, 351-357.
- Elias, P.K., Elias, M.F., D'Agostino, R.B., Cupples, L.A., Wilson, P.W., Silbershatz, H. & Wolf, P.A. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*, 20, 1388-1395.
- Erber, J.T., Botwinick, J. & Storandt, M. (1981). The impact of memory on age differences in digit symbol performance. *Journal of Gerontology*, 36, 586-590.
- Ferguson, S.C., Blane, A., Perros, P., McCrimmon, R.J., Best, J.J., Wardlaw, J., Deary, I.J. & Frier, B.M. (2003). Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes*, 52, 149-156.
- Franceschi, M., Cecchetto, R., Minicucci, F., Smizne, S., Baio, G. & Canal, N. (1984). Cognitive processes in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care*, 7, 228-231.
- Friedman, S., Vila, G., Timsit, J., Boitard, C. & Mouren-Simeoni, M.C. (1998). Anxiety and depressive disorders in an adult insulin-dependent diabetic mellitus (IDDM) population: relationships with glycaemic control and somatic complications. *European Psychiatry*, 13, 295-302.
- Gavard, J.A., Lustman, P.J. & Clouse, R.E. (1993). Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care*, 16, 1167-1178.
- Glosser, G., Butters, N. & Kaplan, E. (1977). Visuo-perceptual processes in brain damaged patients on the digit symbol substitution test. *International Journal of Neuroscience*, 7, 59-66.

- Golden, M.P., Ingersoll, G.M., Brack, C.J., Russell, B.A., Wright, J.C. & Huberty, T.J. (1989). Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care*, 12, 89-93.
- Goldstein, L.B., Adams, R., Becker, K., Furberg, C.D., Gorelick, P.B., Hadenmenos, G., Hill, M., Howard, G., Howard, V.J., Jacobs, B., Levine, S.R., Mosca, L., Sacco, R.L., Sherman, D.G., Wolf, P.A. & del Zoppo, G.J. (2001). Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 103, 163-182.
- Gradman, T.J., Laws, A., Thompson, L.W. & Reaven, G.M. (1993). Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41, 1305-1312.
- Gu, K., Cowie, C.C. & Harris, M.I. (1998). Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*, 21, 1138-1145.
- Hagen, J.W., Barclay, C.R., Anderson, B.J., Feeman, D.J., Segal, S.S., Bacon, G. & Goldstein, G.W. (1990). Intellectual functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Child development*, 61, 1714-1727.
- Hamburg-Wechsler Intelligenztest 1 für Erwachsene – Revision, HAWIE-R, (1991). Göttingen: Hogrefe.
- Härting, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, H., Calabrese, P. & Deisinger, K. (2000). *Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung* (WMS–R: Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale). Göttingen: Hogrefe
- Hauner, H. (1998). Occurrence of diabetes mellitus in Germany. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 123, 777-782.

- Hauner, H. (2001). Current pharmacological approaches to the treatment of obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25 (Suppl. 1), 102-106.
- Hebert, R., Lindsay, J., Verreault, R., Rockwood, K., Hill, G. & Dubois, M.F. (2000). Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*, 31, 1487-1493.
- Herrmann, C., Buss, U. & Snaith, R.P. (1995). *Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hershey, T., Bhargava, N., Sadler, M., White, N.H. & Craft, S. (1999). Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care*, 22, 1318-1324.
- Hershey, T., Craft, S., Bhargava, N. & White, N.H. (1997). Memory and insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): effects of childhood onset and severe hypoglycemia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 509-520.
- Hershey, T., Lillie, R., Sadler, M. & White, N.H. (2003). Severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 740-750.
- Hewer, W., Mussell, M., Rist, F., Kulzer, B. & Bergis, K. (2003). Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Gerontology*, 49, 86-92.
- Hiltmann, H. & Luking, J. (1966). The intelligence of diabetic children of school age. *Acta Paedopsychiatrica*, 33, 11-24.
- Hirsch, I.B., Farkas-Hirsch, R. & Skyler, J.S. (1990). Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care*, 13, 1265-1283.

- Hoffman, R.G., Speelman, D.J., Hinnen, D.A., Conley, K.L., Guthrie, R.A. & Knapp, R.K. (1989). Changes in cortical functioning with acute hypoglycemia and hyperglycemia in type I diabetes. *Diabetes Care*, 12, 193-197.
- Holemans, X., Dupuis, M., Misson, N. & Vanderijst, J.F. (2001). Reversible amnesia in a Type 1 diabetic patient and bilateral hippocampal lesions on magnetic resonance imaging (MRI). *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 18, 761-763.
- Holmes, C.S., Koepke, K.M., Thompson, R.G., Gyves, P.W. & Weydert, J.A. (1984). Verbal fluency and naming performance in type I diabetes at different blood glucose concentrations. *Diabetes Care*, 7, 454-459.
- Jack, C.R., Jr., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Waring, S.C., Tangalos, E.G. & Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52, 1397-1403.
- Jarjour, I.T., Ryan, C.M. & Becker, D.J. (1995). Regional cerebral blood flow during hypoglycaemia in children with IDDM. *Diabetologia*, 38, 1090-1095.
- Jones, T.W. & Davis, E. A. (2003). Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies. *Pediatric Diabetes*, 4, 143-150.
- Jönsson, B. (2002). Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 45, 5-12.
- Kannel, W.B. & McGee, D.L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *The journal of the American Medical Association*, 241, 2035-2038.
- Kannel, W.B. (1985). Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *American Heart Journal*, 110, 1100-1107.

- Kellerer, M. & Häring, H.U. (2001). Insulin analogues: Impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes*, 109, 63-64.
- Kent, S. (1976). Is diabetes a form of accelerated aging? *Geriatrics*, 31, 149-151.
- Kerner, W., Fuchs, C. & Readelli, M. (2001). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: W.A. Scherbaum, K.W. Lauterbach & H.G. Joost (Hrsg.). *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG (1. Aufl.)*, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.
- Khardori, R., Soler, N.G., Good, D.C., DevleschHoward, A.B., Broughton, D. & Walbert, J. (1986). Brainstem auditory and visual evoked potentials in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 29, 362-365.
- King, H., Aubert, R.E. & Herman, W.H. (1998). Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 21, 1414-1431.
- Klein, R. & Moss, S.E. (1992). Visual impairment and diabetes. In: K.G.M.M. Alberti, R.A. DeFronzo, H. Keen & P. Zimmet, *International Textbook of diabetes mellitus (S. 1415-1431)*. Chichester: Wiley.
- Klein, R., Klein, B.E. & Moss, S.E. (1989). The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 5, 559-570.
- Kovacs, M., Goldston, D., Obrosky, D. S. & Iyengar, S. (1992). Prevalence and predictors of pervasive noncompliance with medical treatment among youths with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31, 1112-1119.
- Krasuski, J.S., Alexander, G.E., Horwitz, B., Daly, E.M., Murphy, D.G., Rapoport, S.I. & Shapiro, M.B. (1998). Volumes of medial temporal lobe

structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biological Psychiatry*, 43, 60-68.

Langan, S.J., Deary, I.J., Hepburn, D.A. & Frier, B.M. (1991). Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia*, 34, 337-344.

Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Hrsg.). (2004). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Heidelberg: Springer.

Lichtenauer, U.D., Seissler, J. & Scherbaum, W.A. (2003). Diabetic complications. Micro and macroangiopathic end-organ damage. *Internist*, 44, 840-852.

Lichty, W. & Klachko, D. (1985). Memory in type 1 diabetics (Abstract). *Diabetes*, 35 (Suppl. 1), 19A.

Lowe, L.P., Tranel, D., Wallace, R.B. & Welty, T.K. (1994). Type II diabetes and cognitive function. A population-based study of Native Americans. *Diabetes Care*, 17, 891-896.

Lunetta, M., Damanti, A.R., Fabbri, G., Lombardo, M., Di Mauro, M. & Mughini, L. (1994). Evidence by magnetic resonance imaging of cerebral alterations of atrophy type in young insulin-dependent diabetic patients. *Journal of endocrinological investigation*, 17, 241-245.

Lustman, P. J., Griffith, L. S., Gavard, J. A. & Clouse, R. E. (1992). Depression in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 15, 1631-1639.

Mankovsky, B.N. & Ziegler, D. (2004). Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 20, 268-287.

Manson, J.E., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Krolewski, A.S., Rosner, B., Arky, R.A., Speizer, F.E. & Hennekens, C.H. (1991). A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Archives of Internal Medicine*, 151, 1141-1147.



- Marks, V. & Rose, C. (1965). Morbid anatomy of the brain in hypoglycemia. In: *Hypoglycemia*. Blackwell.
- McKinlay, J. & Marceau, L. (2000). US public health and the 21st century: diabetes mellitus. *Lancet*, 356, 757-761.
- Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.H. & Häring, H.U. (Hrsg.). (2003). *Diabetologie in Klinik und Praxis* (5. Aufl.). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Meili, R. (1955). *Durchstreichtest „ohne Modell“*. Bern: Huber.
- Meneilly, G.S., Cheung, E., Tessier, D., Yakura, C. & Tuokko, H. (1993). The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *Journal of Gerontology*, 48, 117-121.
- Mogensen, C.E. & Standl, E. (1989). *Prevention and Treatment of Diabetic Late Complications*. Berlin: De Gruyter.
- Mohseni, S. (2001). Hypoglycemic neuropathy. *Acta Neuropathologica*, 102, 413-421.
- Morris, J.C., Mohs, R.C., Rogers, H., Fillenbaum, G. & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol. Bull*, 24, 641-652.
- Morrish, N.J., Wang, S.L., Stevens, L.K., Fuller, J.H. & Keen, H. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44 (Suppl. 2), S14-S21.
- Murstein, B.I. & Leipold, W.V. (1961). The role of learning and motor ability in the Digit Symbol Subtest. *Educational Psychology Measurement*, 25, 102-112.

- Northam, E.A., Anderson, P.J., Jacobs, R., Hughes, M., Warne, G.L. & Werther, G. A. (2001). Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care*, *24*, 1541-1546.
- Northam, E.A., Anderson, P.J., Werther, G.A., Warne, G.L., Adler, R.G. & Andrewes, D. (1998). Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care*, *21*, 379-384.
- Ott, A., Stolk, R.P., van Harskamp, F., Pols, H.A., Hofman, A. & Breteler, M.M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, *53*, 1937-1942.
- Palumbo, P.J. & Melton, L.J. (1995). Peripheral vascular disease and diabetes. In: *Diabetes in America* (S. 401-408). Bethesda: NIH Publication.
- Panzram, G. (1987). Mortality and survival in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, *30*, 123-131.
- Peila, R., Rodriguez, B. L. & Launer, L. J. (2002). Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, *51*, 1256-1262.
- Perlmutter, L.C., Hakami, M.K., Hodgson-Harrington, C., Ginsberg, J., Katz, J., Singer, D.E. & Nathan, D.M. (1984). Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *American Journal of Medicine*, *77*, 1043-1048.
- Perros, P., Deary, I.J., Sellar, R.J., Best, J.J. & Frier, B.M. (1997). Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, *20*, 1013-1018.
- Peyrot, M. & Rubin, R.R. (1997). Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*, *20*, 585-590.

- Pozzessere, G., Rizzo, P.A., Valle, E., Mollica, M.A., Meccia, A., Morano, S., di Mario, U., Andreani, D. & Morocutti, C. (1988). Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM. Multimodal evoked potentials versus metabolic control. *Diabetes Care*, 11, 473-480.
- Pozzessere, G., Valle, E., de Crignis, S., Cordischi, V.M., Fattapposta, F., Rizzo, P.A., Pietravalle, P., Cristina, G., Morano, S. & di Mario, U. (1991). Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. Comparison with short-latency evoked potentials and psychometric tests. *Diabetes*, 40, 952-958.
- Rathmann, W., Haastert, B., Icks, A., Lowel, H., Meisinger, C., Holle, R. & Gianni, G. (2003). High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, 46, 182-189.
- Raven, J.C. (1956). *Standard Progressive Matrices (SPM)*. Göttingen: Beltz-Test.
- Reaven, G.M., Thompson, L.W., Nahum, D. & Haskins, E. (1990). Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care*, 13, 16-21.
- Reichard, P., Berglund, A., Britz, A., Levander, S. & Rosenqvist, U. (1991). Hypoglycaemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *Journal of Internal Medicine*, 229, 9-16.
- Reichard, P., Britz, A. & Rosenqvist, U. (1991). Intensified conventional insulin treatment and neuropsychological impairment. *British Medical Journal*, 303, 1439-1442.
- Richardson, J.T. (1990). Cognitive function in diabetes mellitus. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 14, 385-388.

- Ritz, E. & Orth, S.R. (1999). Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 341, 1127-1133.
- Rovet, J.F. & Alvarez, M. (1997). Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 20, 803-810.
- Rovet, J.F. & Ehrlich, R.M. (1999). The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *The Journal of pediatrics*, 134, 503-506.
- Rovet, J.F., Ehrlich, R.M. & Hoppe, M. (1987). Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Diabetes Care*, 10, 510-515.
- Ryan, C. M. (1988). Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors. *Diabetes Care*, 11, 86-93.
- Ryan, C.M. (1989). Neuropsychological consequences and correlates of diabetes in childhood. In C. S. Holmes (Hrsg.), *Neuropsychological and behavioral aspects of diabetes* (S. 58-84). New-York: Springer-Verlag.
- Ryan, C. M. & Becker, D.J. (1999). Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function, and management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 28, 883-900.
- Ryan, C.M. & Geckle, M.O. (2000). Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 1486-1493.
- Ryan, C.M., Geckle, M.O. & Orchard, T.J. (2003). Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*, 46, 940-948.
- Ryan, C.M., Williams, T.M., Finegold, D.N. & Orchard, T.J. (1993). Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia*, 36, 329-334.

- Ryan, C.M., Williams, T.M., Orchard, T.J. & Finegold, D.N. (1992). Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus. *Diabetes*, 41, 107-113.
- Ryan, C., Vega, A. & Drash, A. (1985). Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics*, 75, 921-927.
- Sachon, C., Grimaldi, A., Digy, J.P., Pillon, B., Dubois, B. & Thervet, F. (1992). Cognitive function, insulin-dependent diabetes and hypoglycaemia. *Journal of Internal Medicine*, 231, 471-475.
- Schear, J.M. & Sato, S.D. (1989). Effects of visual acuity and visual motor speed and dexterity on cognitive test performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 4, 25-32.
- Scherbaum, W.A. & Kolb, H. (2004). Diabetes mellitus Typ-1: Ätiologie und Pathogenese. In: W. Waldhäusl, F.A. Gries & W. Scherbaum (Hrsg.). *Diabetes in der Praxis* (S. 25-34). Berlin: Springer.
- Schmidt, R., Launer, L.J., Nilsson, L.G., Pajak, A., Sans, S., Berger, K., Breteler, M.M., de Ridder, M., Dufouil, C., Fuhrer, R., Giampaoli, S. & Hofman, A. (2004). Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes*, 53, 687-692.
- Schmidt, R.F. & Thews, G. (Hrsg.). (1995). *Physiologie des Menschen* (26. Aufl.). Berlin: Springer Verlag.
- Schnider, A. (1997). *Verhaltensneurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Schott, J.M., Fox, N.C., Frost, C., Scahill, R.I., Janssen, J.C., Chan, D., Jenkins, R. & Rossor, M.N. (2003). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 53, 181-188.
- Schwenger, V., Müssig, C. & Hergesell, O. (2001). Incidence and clinical characteristics of renal insufficiency in diabetic patients. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 126, 1322-1326.

- Segel, S.A., Fanelli, C.G., Dence, C.S., Markham, J., Videen, T.O., Paramore, D.S., Powers, W.J. & Cryer, P.E. (2001). Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia. *Diabetes*, *50*, 1911-1917.
- Seissler, J., de Sonnaville, J.J., Morgenthaler, N.G., Steinbrenner, H., Glawe, D., Khoo-Morgenthaler, U.Y., Lan, M.S., Notkins, A.L., Heine, R.J. & Scherbaum, W.A. (1998). Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia*, *41*, 891-897.
- Selby, J.V. & Zhang, D. (1995). Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. *Diabetes Care*, *18*, 509-516.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A. (2003). *Taschenatlas der Physiologie* (6. Aufl.). Stuttgart: Thieme Verlag.
- Simpson, I.A., Appel, N.M., Hokari, M., Oki, J., Holman, G.D., Maher, F., Koehler-Stec, E.M., Vannucci, S.J. & Smith, Q.R. (1999). Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *Journal of Neurochemistry*, *72*, 238-247.
- Singh, P., Jain, A. & Kaur, G. (2004). Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage. *Molecular and cellular biochemistry*, *260*, 153-159.
- Sinha, R., Fisch, G., Teague, B., Tamborlane, W.V., Banyas, B., Allen, K., Savoye, M., Rieger, V., Taksali, S., Barbetta, G., Sherwin, R.S. & Caprio, S. (2002). Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England Journal of Medicine*, *346*, 802-810.
- Soedamah-Muthu, S.S., Chaturvedi, N., Toeller, M., Ferriss, B., Reboldi, P., Michel, G., Manes, C. & Fuller, J.H. (2004). Risk factors for coronary heart

disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*, 27, 530-537.

Soininen, H., Puranen, M., Helkala, E.L., Laakso, M. & Riekkinen, P.J. (1992). Diabetes mellitus and brain atrophy: a computed tomography study in an elderly population. *Neurobiology of Aging*, 13, 717-721.

Soltesz, G. & Acsadi, G. (1989). Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Archives of disease in childhood*, 64, 992-996.

Soltesz, G. (2003). Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia*, 46, 447-454.

Sommerfield, A.J., Deary, I.J., McAulay, V. & Frier, B.M. (2003a). Moderate hypoglycemia impairs multiple memory functions in healthy adults. *Neuropsychology*, 17, 125-132.

Sommerfield, A.J., Deary, I.J., McAulay, V. & Frier, B.M. (2003b). Short-term, delayed, and working memory are impaired during hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 390-396.

Sprafka, J.M., Burke, G.L., Folsom, A.R., McGovern, P.G. & Hahn, L.P. (1991). Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care*, 14, 537-543.

Standl, E. & Stiegler, H. (1993). Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the greater Munich area. *Diabetologia*, 36, 1017-1020.

Stief, C.G. & Ziegler, D. (2003). Urogenital System. In: F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low & D. Ziegler (Hrsg.), *Textbook of diabetic neuropathy* (S. 262-274), Stuttgart: Thieme Verlag.

- Stiegler, H., Forssman, T., Standl, E., Maschler, C. & Baumann, G. (1988). 5-year follow-up after endarterectomy of carotid artery thrombosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 113, 1987-1993.
- Strachan, M.W., Deary, I.J., Ewing, F.M. & Frier, B.M. (1997). Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, 20, 438-445.
- Suh, S.W., Aoyama, K., Chen, Y., Garnier, P., Matsumori, Y., Gum, E., Liu, J. & Swanson, R.A. (2003). Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia. *The Journal of Neuroscience*, 23, 10681-10690.
- Terman, L.M. & Merrill, M.A. (1960). *Stanford-Binet Intelligence Test (SIT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Ternand, C., Go, V. L., Gerich, J. E. & Haymond, M. W. (1982). Endocrine pancreatic response of children with onset of insulin-requiring diabetes before age 3 and after age 5. *The Journal of pediatrics*, 101, 36-39.
- Toulouse, D. & Piéron, H. (1911). Techniques de Psychologie expérimentale. In: Toulouse, D. (Hrsg.), *Encyclopédie Scientifique* (S. 202-206). Paris : O&G Doin.
- Trautner, C., Plum, F., Icks, A., Berger, M. & Haastert, B. (1997). Incidence of blindness in relation to diabetes. *Diabetes Care*, 20, 1147-1151.
- Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V. & Uusitupa, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, 344, 1343-1350.
- Tupola, S., Saar, P. & Rajantie, J. (1998). Abnormal electroencephalogram at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus may predict severe symptoms of hypoglycemia in children. *The Journal of pediatrics*, 133, 792-794.



- Vanhanen, M., Kuusisto, J., Koivisto, K., Mykkanen, L., Helkala, E.L., Hanninen, T., Riekkinen, P., Sr., Soininen, H. & Laakso, M. (1999). Type-2 diabetes and cognitive function in a non-demented population. *Acta Neurologica Scandinavica*, 100, 97-101.
- Waldhäusl, W. & Scherbaum, W.A. (2004). Epidemiologie des Diabetes mellitus und Stand der Diabetesbetreuung. In: W. Waldhäusl, F.A. Gries & W. Scherbaum (Hrsg.). *Diabetes in der Praxis* (S. 3-14). Berlin: Springer.
- Wallis, W.E., Donaldson, I., Scott, R.S. & Wilson, J. (1985). Hypoglycemia masquerading as cerebrovascular disease (hypoglycemic hemiplegia). *Annals of Neurology*, 18, 510-512.
- Walters, D.P., Gatling, W., Mullee, M.A. & Hill, R.D. (1992). The prevalence, detection, and epidemiological correlates of peripheral vascular disease: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects in an English community. *Diabetic Medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 9, 710-715.
- Warram, J.H., Krolewski, A.S., Gottlieb, M.S. & Kahn, C.R. (1984). Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *New England Journal of Medicine*, 311, 149-152.
- Widom, B. & Simonson, D. C. (1990). Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 112, 904-912.
- Wilson, P.W., Anderson, K.M. & Kannel, W.B. (1986). Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham Study. *American Journal of Medicine*, 80, 3-9.
- Wredling, R., Levander, S., Adamson, U. & Lins, P.E. (1990). Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in man. *Diabetologia*, 33, 152-157.
- Zihl, J. (1996). The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 64, 403-417.

Zihl, J. (2000). Search (preliminary version) [in German]. München

Zihl, J. & Münzel, K. (2000). Computerisierter Aufmerksamkeits-Belastungstest CAB (preliminary version) [in German]. München.

Zimmermann, P. & Fimm, B. (1992). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*. Herzogenrath: Psytest.

Zimmet, P.Z. (1999). Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia*, 42, 499-518.

## **10. Anhang**

### **Verwendete Abkürzungen**

ADA	American Diabetes Association
AG1	Arbeitsgedächtnis 1 (TAP)
AG3	Arbeitsgedächtnis 3 (TAP)
BMI	Body-Mass-Index
BS	Blockspanne
CAB	Computerisierter-Aufmerksamkeits-Belastungstest
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease
d2	Test-d2
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
Depr	Depressivität
EEG	Elektroenzephalogramm
F%	Fehlerprozent
GZ	Gesamtzahl
GZ-F	Gesamtzahl minus Fehler
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus
KHK	Koronare Herzkrankheit
KL	Konzentrationsleistungswert
MRT	Magnetresonanztomographie
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus
NT	Non-Target (kein Zielreiz)
oGGT	oraler Glucosetoleranztest
PET	Positronenemissionstomographie
Rkt.Zeit	Reaktionszeit
rück	rückwärts
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest

SB	Schwankungsbreite
SD	Standardabweichung
Se	Search
semWfl	semantische Wortflüssigkeit
SPM	Standard Progressive Matrices
T	Target (Zielreiz)
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TIA	transitorische ischämische Attacke
UKPD	United Kingdom Prospective Diabetes Study
vor	vorwärts
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised
WMS-R	Wechsler Memory Scale – Deutsche Version
ZS	Zahlenspanne
ZST	Zahlensymboltest

## **Danksagung**

Ich möchte mich an dieser Stelle als erstes bei meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Josef Zihl, bedanken. Er hat sich immer die nötige Zeit genommen, mich bei dieser Arbeit zu unterstützen und mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Insbesondere möchte ich ihm für seine Geduld danken. Ganz herzlichen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Ludwig Schaaf, durch den ich viel über das Krankheitsbild des Diabetes mellitus gelernt habe und der mir den Kontakt ins „Schwabinger Krankenhaus“ ermöglicht hat. Auch er hat sich sehr für mich eingesetzt und war immer offen für Fragen und Diskussionen. An das Diabetesteam der 3. Medizinischen Abteilung im Krankenhaus München-Schwabing, insbesondere Frau Hedwig Rauch, geht ein großes Lob für die unkomplizierte Unterstützung. Weiterer Dank geht selbstverständlich an alle Patienten und Kontrollpersonen, die an dieser Untersuchung mitgemacht haben. Ohne sie wäre dies gar nicht möglich gewesen.

Ein herzliches und großes Dankeschön geht an meine Frau Angela und meine Tochter Fabienne, die so manche Stunden ohne mich verbringen mussten und über die letzten Jahre viel Geduld mit mir hatten. Es waren doch einige Tiefpunkte zu überwinden, aber Eure Unterstützung war mir immer sicher. Ohne Euch hätte ich das nicht geschafft. Danke.

## **Lebenslauf**

### **Personalien**

---

Thomas Göhringer  
geboren am 19. Juli 1970 in Konstanz  
verheiratet, eine Tochter  
Schweizer Staatsbürger

### **Ausbildung**

---

- |                   |   |
|-------------------|---|
| 10.1992 - 06.1994 | Universität Basel (Schweiz)<br>Studium der <b>Medizin</b>   |
| 10.1994 - 07.2000 | Universität Basel (Schweiz)<br>Studium der <b>Psychologie</b><br>Abschluss in Klinischer Psychologie, Lic. phil., Summa cum Laude<br>Thema der Lizentiatsarbeit: „Differenzierung verhaltensneurologischer Auffälligkeiten nach Frontalhirnläsionen ,   |
| 09.2000 - 12.2000 | Stipendium am Max Planck-Institut für Psychiatrie, München zur Vorbereitung auf die Dissertation, Prof. Zihl  |
| 01.2001 – 12.2002 | Datenerhebung für die Dissertation zum Thema „Neuropsychologische Profile bei Patienten mit Diabetes mellitus in Abhängigkeit von ihrer Stoffwechseleinstellung“ am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing, 3. Med. Abteilung (Endokrinologie/Diabetologie) sowie Lehrstuhl für Neuropsychologie der LMU, Prof. Zihl |

## Berufserfahrung

---

04.1998 – 10.1998	neuropsychologisches Praktikum an der Humaine Klinik Zihlschlacht
11.1998 - 06.1999	Neuropsychologischer Assistent an der Humaine Klinik Zihlschlacht <ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropsychologische Diagnostik und Therapie</li><li>• Krankheitsverarbeitung</li><li>• Krisenintervention</li></ul>
09.2000 – 12.2002	Lehrstuhl für Neuropsychologie der LMU sowie MPI für Psychiatrie, München, Prof. Zihl <ul style="list-style-type: none"><li>• Datenerhebung Dissertation</li><li>• Neuropsychologische Diagnostik und Therapie</li></ul>
02.2003 - 08.2006	Neuropsychologe an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität München – Großhadern, Prof. Danek <ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropsychologische Diagnostik (Patienten der Neurologischen Klinik, ambulante Patienten im Rahmen der Gedächtnissprechstunde, neurochirurgische Patienten, Wada-Test)</li><li>• Gutachterliche Tätigkeit (neuropsychologische Zusatzgutachten)</li><li>• Krisenintervention</li><li>• Lehre an der LMU</li><li>• Praktikanten-/Diplomanden-/Doktorandenbetreuung</li></ul>
Ab 08.2006	Neuropsychologe an den Kliniken-Schmieder in Allensbach

## Sprachkenntnisse

---

Englisch in Wort und Schrift  
Französisch in Wort und Schrift

## EDV Kenntnisse

---

- Sehr gute Kenntnisse in Word, Excel, Powerpoint
- SPSS, Datenbanken, Internetrecherche