
**Langfristige Effekte
des Schulungs- und Behandlungsprogramms
„HyPOS“ bei Typ-1-Diabetikern
mit Hypoglykämieproblemen**

Inaugural-Dissertation
in der Fakultät Humanwissenschaften
der Otto-Friedrich-Universität Bamberg

vorgelegt von
Berthold Maier, Dipl. Psych.

aus Rottweil

Bamberg, 2013

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Stefan Lautenbacher

Erstgutachter: apl. Prof. Dr. Norbert Hermanns

Zweitgutachter: PD Dr. Bernhard Kulzer

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 2014

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich all jenen danken, die mich bei der Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift unterstützt haben.

Ich bedanke mich besonders bei Herrn PD Dr. Bernhard Kulzer und Prof. Dr. Norbert Hermanns, die als Projektleiter das Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ initiiert, mir die Erstellung der Arbeit ermöglicht und mich dabei fachlich-konstruktiv unterstützt und betreut haben.

Einen besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Hans Reinecker für seine Unterstützung und Begleitung seitens der Universität Bamberg aussprechen. Da die vorliegenden Untersuchungen in weiten Teilen am Diabetes Zentrum Mergentheim koordiniert und durchgeführt wurden, möchte ich mich bei Chefarzt Prof. Dr. Thomas Haak für diese Gelegenheit danken.

An der Durchführung der Studien waren viele engagierte Mitarbeiter und Kollegen beteiligt. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Thomas Kubiak sowie Herrn Dipl.-Psych. Michael Krichbaum für deren Arbeit bei der Entwicklung des Konzepts für das Schulungsprogramm „HyPOS“, für die Erstellung der Schulungsmaterialien und für vorausgegangene Studien zu dieser Thematik danken.

Mein Dank geht auch an die Teilnehmer der ambulanten- wie auch der stationären „HyPOS“-Studie, welche die empirische Prüfung der Fragestellungen ermöglicht haben. Gleichzeitig darf ich an dieser Stelle die Kooperation von Ärzten und Diabetesberaterinnen von 23 Studienzentren dankend hervorheben, welche vor Ort die medizinischen Untersuchungen, die Fragebogenerhebungen sowie die Schulungskurse vor Ort durchgeführt haben.

Ganz besonders möchte ich mich herzlich bei Frau Dipl.-Psych. Marina Mahr für ihre motivierende, stützende und fachliche Mithilfe bedanken. Frau Marion Fellmann hat mich jederzeit bei IT-technischen Fragen sowie bei der Formatierung der Arbeit sehr unterstützt, wofür ich mich herzlich bei ihr bedanke.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------|
| EINLEITUNG | 1 |
| I. STAND DER FORSCHUNG | 5 |
| 1. DIABETES MELLITUS TYP 1 ALS VERHALTENSMEZINISCHE ERKRANKUNG | 7 |
| 1.1. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Typ-1-Diabetes | 7 |
| 1.1.1. Definition „Diabetes mellitus“ | 7 |
| 1.1.2. Klassifikation und Diagnostik | 8 |
| 1.2. Ätiologie des Typ-1-Diabetes | 9 |
| 1.2.1. Genetik des Typ-1-Diabetes | 9 |
| 1.2.2. Umweltfaktoren bei der Pathogenese des Typ-1-Diabetes | 10 |
| 1.2.3. Auswirkungen des Insulinmangels auf die Blutglukoseregulation | 11 |
| 1.3. Epidemiologie des Typ-1-Diabetes | 12 |
| 1.3.1. Häufigkeit des Typ-1-Diabetes | 12 |
| 1.3.2. Häufigkeit insulinbehandelter Diabetiker | 13 |
| 1.4. Behandlung des Typ-1-Diabetes | 13 |
| 1.4.1. Therapie des Typ-1-Diabetes als Selbstregulationsprozess | 13 |
| 1.4.1.1. Physiologischer Regelkreis der Blutglukoseregulation bei Gesunden | 13 |
| 1.4.1.2. Therapie des Typ-1-Diabetes: Künstliche Steuerung der Glukosekonzentration | 15 |
| 1.4.2. Therapieziele | 16 |
| 1.4.2.1. Übergeordnete Therapieziele | 16 |
| 1.4.2.2. Weitere relevante Behandlungsziele | 16 |
| 1.4.3. Komponenten der Therapie des Typ-1-Diabetes | 18 |
| 1.4.4. Insulintherapie | 18 |
| 1.4.4.1. Insulinbedarf und intraindividuelle Variation der Insulinwirkung | 18 |
| 1.4.4.2. Insulinarten | 20 |
| 1.4.4.3. Konventionelle Insulintherapie (CT) | 22 |
| 1.4.4.4. Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) | 24 |

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|----|
| 1.4.4.5. | Insulinpumpentherapie | 29 |
| 1.4.5. | Ernährung | 31 |
| 1.4.6. | Strukturierte Patientenschulung | 32 |
| 1.4.6.1. | Standards für eine moderne Patientenschulung | 33 |
| 1.4.6.2. | Verschiedene Schulungsformen | 34 |
| 1.4.6.3. | Anerkennung und Zertifizierung von Schulungsprogrammen | 35 |
| 1.4.6.4. | Anerkannte und zertifizierte Schulungsprogramme für Typ-1-Diabetes | 36 |
| 1.5. | Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes | 38 |
| 1.6. | Hypoglykämien | 39 |
| 1.6.1. | Definition und Klassifikation von Hypoglykämien | 39 |
| 1.6.1.1. | Schwere Hypoglykämien | 40 |
| 1.6.1.2. | Symptomatische, durch Messung belegte Hypoglykämien | 40 |
| 1.6.1.3. | Asymptomatische Hypoglykämien | 40 |
| 1.6.1.4. | Wahrscheinlich symptomatische Hypoglykämien | 40 |
| 1.6.1.5. | Relative Hypoglykämien | 40 |
| 1.6.2. | Ursachen von Hypoglykämien | 41 |
| 1.6.3. | Häufigkeit von Hypoglykämien | 43 |
| 1.6.4. | Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien | 46 |
| 1.6.5. | Gefährlichkeit von Hypoglykämien | 51 |
| 1.6.5.1. | Langzeiteffekte von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen und das Gehirn | 51 |
| 1.6.5.2. | Auswirkungen des Hypoglykämierisikos auf die Unfallhäufigkeit | 53 |
| 1.6.5.3. | Hypoglykämien und Mortalität | 54 |
| 1.6.5.4. | Hypoglykämien bei bestehenden kardiovaskulären Komplikationen | 55 |
| 1.6.5.5. | Hypoglykämien bei bestehenden mikrovaskulären Komplikationen | 56 |
| 1.7. | Determinanten des Selbstbehandlungsverhaltens | 56 |
| 1.7.1. | Mögliche Barrieren des Selbstbehandlungsverhaltens | 57 |
| 1.7.1.1. | Unter- und Überschätzung der Risiken von Akut- und Folgekomplikationen | 58 |
| 1.7.1.2. | Vermehrte diabetesspezifische Belastungen | 58 |
| 1.7.1.3. | Externale und fatalistische Kontrollüberzeugungen | 59 |
| 1.7.1.4. | Mangelnde Adhärenz | 60 |
| 1.7.1.5. | Psychische Komorbiditäten | 61 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1.7.2. | Therapieziel: Lebensqualität..... | 63 |
| 1.7.3. | Therapieziel: Selbstmanagement..... | 64 |
| 2. | PATHOGENESE UND AUSWIRKUNGEN VON HYPOGLYKÄMIEWAHRNEHMUNGSSTÖRUNGEN..... | 67 |
| 2.1. | Gegenregulatorische Mechanismen bei Stoffwechsel gesunden | 67 |
| 2.1.1. | Hemmung der Insulinsekretion aus den pankreatischen β -Zellen | 67 |
| 2.1.2. | Steigerung der Glukagonsekretion aus den pankreatischen α -Zellen | 68 |
| 2.1.3. | Aktivierung des autonomen Nervensystems: vermehrte Freisetzung von Adrenalin, Cortisol und Wachstumshormonen | 68 |
| 2.1.4. | Verstärkte Versorgung des Gehirns mit Glukose | 69 |
| 2.2. | Symptomatik bei Hypoglykämien | 69 |
| 2.3. | Interozeption von Hypoglykämiesymptomen..... | 72 |
| 2.3.1. | Interozeption und Aufmerksamkeit | 74 |
| 2.3.2. | Interozeption und Erwartungen | 76 |
| 2.3.3. | Interozeption und situativer Kontext | 77 |
| 2.3.4. | Ebenen der Hypoglykämiewahrnehmung..... | 77 |
| 2.4. | Beeinträchtigte hormonelle Gegenregulation | 82 |
| 2.4.1. | Verminderte Glukagonfreisetzung | 83 |
| 2.4.2. | Verminderte Adrenalinfreisetzung | 84 |
| 2.4.3. | Verminderte Freisetzung von Cortisol und Wachstumshormonen..... | 84 |
| 2.4.4. | Mediatoren von beeinträchtigten Gegenregulationsprozessen | 85 |
| 2.5. | Pathogenese der beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung..... | 85 |
| 2.5.1. | Veränderte glykämische Schwellen für Hypoglykämiesymptome | 86 |
| 2.5.2. | Hypoglykämie-assoziiertes autonomes Versagen..... | 88 |
| 2.5.3. | Adaptation des ZNS bei wiederkehrenden Hypoglykämien | 90 |
| 2.6. | Psychologische Determinanten von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen | 92 |
| 2.6.1. | Wahrnehmung und Zuordnung von körperlichen Symptomen..... | 92 |
| 2.6.2. | Therapieverhalten..... | 93 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 2.6.3. | Gesundheitsbezogene Einstellungen | 93 |
| 2.7. | Psychosoziale Auswirkungen von Hypoglykämieproblemen | 95 |
| II. | PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE..... | 99 |
| 3. | STUDIENZIEL UND FRAGESTELLUNGEN | 101 |
| 3.1. | Charakteristika von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen..... | 103 |
| 3.2. | Langzeiteffekte des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien..... | 103 |
| 3.3. | Prädiktoren für eine Reduktion und für ein fortgesetztes Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien..... | 104 |
| 3.4. | Effekte von „HyPOS“ in der stationären Versorgung von Patienten mit ausgeprägten Hypoglykämieproblemen | 105 |
| 4. | STUDIENDESIGN | 107 |
| 4.1. | Langfristige Effekte des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellungen 1 – 3)..... | 107 |
| 4.1.1. | Messzeitpunkte | 107 |
| 4.1.2. | Zielvariable: Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien | 110 |
| 4.1.3. | Gewinnung von Prädiktorvariablen..... | 111 |
| 4.2. | Langfristige Effekte des stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellung 4)..... | 112 |
| 4.2.1. | Messzeitpunkte | 112 |
| 4.2.2. | Zielvariablen..... | 115 |
| 5. | ERHEBUNGS- UND MESSMETHODEN | 116 |
| 5.1. | Durchführung der Erhebungen | 116 |
| 5.2. | Anthropometrie: Gewicht und Körpergröße..... | 117 |
| 5.3. | Soziographisch-anamnestische Erhebung | 117 |
| 5.4. | Diabetesbezogene Variablen | 117 |
| 5.5. | Metabolische Variablen: Hämoglobin A1c (HbA1c) | 119 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.6. | Therapiebezogene Variablen | 119 |
| 5.7. | Hypoglykämiebezogene Variablen | 120 |
| 5.7.1. | Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien | 120 |
| 5.7.2. | Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ) | 122 |
| 5.7.3. | Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung von Symptomen | 123 |
| 5.7.4. | Blutglukoseschwelle für die Hypoglykämiebehandlung | 123 |
| 5.7.5. | Selbsteinschätzung zur Güte der Hypoglykämiewahrnehmung | 123 |
| 5.8. | Ausmaß diabetesbezogener Belastungen, Wohlbefinden | 124 |
| 5.8.1. | Fragebogen zum Ausmaß diabetesbezogener Belastungen (PAID) | 124 |
| 5.8.2. | Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5) | 124 |
| 6. | STICHPROBENGEWINNUNG | 126 |
| 6.1. | Stichprobengewinnung in der ambulanten „HyPOS“-Studie | 126 |
| 6.1.1. | Personenauswahl und Stichprobengröße | 126 |
| 6.1.2. | Verlauf der Stichprobengewinnung, Drop-out Analyse | 127 |
| 6.1.3. | Gewinnung und Kooperation mit den beteiligten Studienzentren | 130 |
| 6.2. | Stichprobengewinnung in der stationären „HyPOS“-Studie | 132 |
| 6.2.1. | Personenauswahl und Stichprobengröße | 132 |
| 6.2.2. | Rekrutierung der stationären Probanden | 133 |
| 6.3. | Rechtliche und ethische Kriterien | 134 |
| 7. | INTERVENTIONEN: „HYPOS“ UND KONTROLLGRUPPE | 135 |
| 7.1. | Ambulantes Schulungsprogramm „HyPOS“ | 135 |
| 7.1.1. | Zielgruppe, Umfang und zeitlicher Verlauf | 135 |
| 7.1.2. | Zielsetzungen und Inhalte von „HyPOS“ | 135 |
| 7.1.3. | Umsetzung von „HyPOS“ in der ambulanten Versorgung | 140 |
| 7.1.4. | Materialien zum ambulanten Schulungsprogramm „HyPOS“ | 140 |
| 7.1.5. | Kontrollgruppenintervention | 141 |
| 7.2. | Stationäres Schulungsprogramm „HyPOS“ | 142 |

| | | |
|-------------|--|------------|
| 7.2.1. | Zielgruppe, zeitlicher Umfang und Verlauf..... | 142 |
| 7.2.2. | Zielsetzungen des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms..... | 144 |
| 8. | STATISTISCHE AUSWERTUNG | 146 |
| III. | Ergebnisse | 149 |
| 9. | CHARAKTERISTIKA VON TYP-1-DIABETIKERN MIT HYPOGLYKÄMIEPROBLEMEN (FRAGESTELLUNG 1) | 151 |
| 9.1. | Personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Charakteristika..... | 151 |
| 9.2. | Hypoglykämiebezogene Charakteristika | 152 |
| 9.3. | Diabetesbezogene Belastungen und Wohlbefinden | 154 |
| 10. | LANGFRISTIGE EFFEKTE DES „HYPOS“- SCHULUNGSPROGRAMMS AUF DIE INZIDENZ SEHR SCHWERER HYPOGLYKÄMIEN (FRAGESTELLUNG 2) | 156 |
| 10.1. | Vergleich der Charakteristika zwischen Teilnehmern der Kontrollintervention und der „HyPOS“-Schulung | 156 |
| 10.2. | Inzidenzratenvergleich sehr schwerer Hypoglykämien zwischen der 6- Monats- und der 31-Monats-Katamnese | 160 |
| 10.3. | Inzidenzratenvergleich sehr schwerer Hypoglykämien zwischen Baseline und 31-Monats-Katamnese | 162 |
| 11. | PRÄDIKTOREN EINES FORTGESETZTEN AUFTRETENS SEHR SCHWERER HYPOGLYKÄMIEN (FRAGESTELLUNG 3)..... | 166 |
| 11.1. | Festlegung von eingeschlossenen Prädiktorvariablen | 166 |
| 11.2. | Zielvariable „mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie“: Häufigkeiten in den Studienbedingungen..... | 167 |
| 11.3. | Multivariates logistisches Regressionsmodell | 167 |
| 11.4. | Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse | 168 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 12. | LANGFRISTIGE EFFEKTE DES STATIONÄREN SCHULUNGSPROGRAMMS „HYPOS“ (FRAGESTELLUNG 4) | 173 |
| 12.1. | Charakteristika der Probandenstichprobe | 173 |
| 12.2. | Vergleich der stationären und der ambulanten Stichprobe | 176 |
| 12.3. | Langfristige Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien | 179 |
| 12.3.1. | Schwere und sehr schwere Hypoglykämien im 6-Monats-Follow-up..... | 179 |
| 12.3.2. | Schwere und sehr schwere Hypoglykämien im 18-Monats-Follow-up..... | 182 |
| 12.3.3. | Auftreten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien: Überblick über alle drei Messzeitpunkte..... | 184 |
| 12.4. | Langfristige Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung..... | 184 |
| 12.4.1. | Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung..... | 185 |
| 12.4.1.1. | Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung: VAS-Skala | 185 |
| 12.4.1.2. | Globale Einschätzung der Hypoglycaemia unawareness: HAQ- Skala..... | 186 |
| 12.4.1.3. | Anteile von Patienten mit intakter / reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung | 187 |
| 12.4.2. | Veränderungen der Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome | 188 |
| 12.4.3. | Subjektive Einschätzung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung..... | 190 |
| 12.4.4. | HbA1c-Veränderungen zu den Messzeitpunkten..... | 191 |
| 12.4.5. | Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung: Überblick über alle drei Messzeitpunkte..... | 192 |
| 12.5. | Langfristige Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens..... | 192 |
| 12.5.1. | Diabetesbezogene Belastungen..... | 193 |
| 12.5.1.1. | Gesamtes Ausmaß diabetesbezogener Belastungen: PAID- Summenscore..... | 193 |
| 12.5.1.2. | Diabetesbezogene Belastungen: Analyse auf Einzelitemebene..... | 194 |
| 12.5.2. | Wohlbefinden | 198 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 12.5.3. | Diabetesbezogene Belastungen und Wohlbefinden: Überblick über alle drei Messzeitpunkte..... | 199 |
| IV. | Diskussion und Fazit | 201 |
| 13. | METHODISCHE LIMITATIONEN | 203 |
| 13.1. | Mängel am Studiendesign | 203 |
| 13.1.1. | Langzeitevaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms: keine Nicht-Intervention in der Kontrollgruppe | 203 |
| 13.1.2. | Langzeitevaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms: fehlende doppelte Verblindung..... | 204 |
| 13.1.3. | Langzeitevaluation des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms: fehlende Kontrollgruppe | 204 |
| 13.1.4. | Mögliche Einflüsse der medizinischen Behandlung..... | 205 |
| 13.2. | Methodische Probleme bei der Datenerhebung..... | 206 |
| 13.3. | Drop-out von Probanden | 208 |
| 13.3.1. | Drop-out von Probanden in der ambulanten „HyPOS“-Studie..... | 208 |
| 13.3.2. | Drop-out von Probanden in der stationären „HyPOS“-Studie..... | 209 |
| 13.4. | Repräsentativität der Stichprobe | 209 |
| 13.4.1. | Repräsentativität der Stichprobe der ambulanten „HyPOS“-Studie | 209 |
| 13.4.2. | Repräsentativität der Stichprobe der stationären „HyPOS“-Studie | 210 |
| 13.5. | Limitationen der Prädiktorforschung..... | 211 |
| 14. | DISKUSSION DER ERGEBNISSE UNTER INHALTLICHEN GESICHTSPUNKTEN UND FAZIT | 212 |
| 14.1. | Charakteristika von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen..... | 212 |
| 14.2. | Langfristige Effekte des „HyPOS“-Schulungsprogramms auf die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien..... | 217 |
| 14.3. | Prädikoren eines fortgesetzten Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien..... | 220 |
| 14.4. | Langfristige Effekte des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ | 223 |
| 14.4.1. | Charakteristika der stationären Probanden | 223 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 14.4.2. | Langfristige Effekte der stationären „HyPOS“-Schulung bezüglich der Inzidenz schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien..... | 224 |
| 14.4.3. | Langfristige Effekte der stationären „HyPOS“-Schulung bezüglich der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung | 225 |
| 14.4.4. | Langfristige Effekte der stationären „HyPOS“-Schulung bezüglich des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens..... | 226 |
| V. | Zusammenfassung | 229 |
| VI. | Anhang | 239 |
| 15. | ÜBERSICHT | 241 |
| 15.1. | Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes (vgl. 1.5.)..... | 242 |
| 15.1.1. | Diabetische Mikroangiopathien | 242 |
| 15.1.2. | Diabetische Makroangiopathien | 244 |
| 15.1.3. | Epidemiologie von Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes..... | 244 |
| 15.2. | Übersicht über die Kurseinheiten des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ | 246 |
| 15.2.1. | Kurseinheit 1: Ziele der Teilnehmer, Plausibles Erklärungsmodell | 246 |
| 15.2.2. | Kurseinheit 2: Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen..... | 246 |
| 15.2.3. | Kurseinheit 3: Hypoglykämien: Behandlung, Ursachensuche..... | 247 |
| 15.2.4. | Kurseinheit 4: Vermeidung von Hypoglykämien, Risikosituationen, Gefährlichkeit, Hypoglykämien im Alltag..... | 247 |
| 15.2.5. | Kurseinheit 5: Einheit für für Angehörige, Erfolgskontrolle, Feedback | 247 |
| 15.3. | Ablauf und Inhalte des stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ | 249 |
| 15.4. | Fragebogeninstrumente | 251 |
| 15.5. | Ambulante „HyPOS“-Studie: Studienzentren | 255 |
| | Literaturverzeichnis | 257 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Regulation der Blutglukose bei Nicht-Diabetikern und gestörte Blutglukose-regulation bei Typ-1-Diabetikern, vermittelt durch die fehlende Insulinproduktion und -sekretion (modifiziert nach Starke, 1995)..... | 11 |
| Abbildung 2: Regulation der Blutglukosekonzentration bei Nicht-Diabetikern als Regelkreis (Quelle: Zentrale für Unterrichtsmedien e.V., 2011)..... | 14 |
| Abbildung 3: Insulinwirkprofil der konventionellen Insulintherapie. Zweimalige Gabe von Mischinsulin, bestehend aus Normalinsulin und NPH-Insulin | 23 |
| Abbildung 4: Insulinwirkprofil der intensivierten Insulintherapie. Zweimalige Gabe von langwirksamem NPH-Insulin für den Grundbedarf und dreimalige bedarfsgerechte Gabe von kurzwirksamem Normalinsulin für den prandialen Bedarf. | 25 |
| Abbildung 5: Entwicklung der HbA1c-Werte bei Probanden mit konventioneller und intensivierter Insulintherapie in der DCCT-Studie (1993). Mediane der vierteljährlichen HbA1c-Werte, Streuung als 25er und 75er Perzentile jeweils nach vier Quartalen (senkrechte Linien, modifiziert nach DCCT Research Group, 1993) | 27 |
| Abbildung 6: Insulinwirkprofil der Insulinpumpentherapie. Kontinuierliche Abgabe von Normalinsulin für den Grundbedarf, dreimalige bedarfsgerechte Gabe zur Abdeckung des prandialen Bedarfs..... | 30 |
| Abbildung 7: Verschiedene Formen der Diabetesschulung (modifiziert nach Kulzer, 2010) | 35 |
| Abbildung 8: Kumulative Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei Teilnehmern der DCCT-Studie (DCCT Research Group, 1997)..... | 46 |
| Abbildung 9: Subjektive Einschätzungen des Gesundheitszustands bei verschiedenen chronischen Erkrankungen und dem Vorliegen einer Depression: Quelle: World Health Surveys, 2007..... | 64 |
| Abbildung 10: Verlauf der Intensität einer autonomen Aktivierung und neuroglukopenischer Effekte bei fallenden Blutglukosewerten (Quelle: Kubiak, 2002, vgl. Frier, 2007)..... | 72 |
| Abbildung 11: Erklärungsmodell für das Auftreten oder die Vermeidung von schweren Hypoglykämien (modifiziert nach Gonder-Frederick et al., 1997) | 79 |
| Abbildung 12: Veränderung der glykämischen Schwellen für autonome Symptome und Veränderung der Abfolge von Hypoglykämieanzeichen, (a) vor und (b) nach einer Intensivierung der Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern (modifiziert nach Amiel, 2007)..... | 87 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 13: Herabgesetzte glykämische Schwellen für erste Hypoglykämieanzeichen bei strikter glykämischer Kontrolle: Verkleinerung des „Zeitfensters“ zur Hypoglykämiewahrnehmung und -behandlung (modifiziert nach Kulzer, Herrmanns, Kubiak, Krichbaum & Haak, 2006) | 88 |
| Abbildung 14: Entstehung und Aufrechterhaltung eines circulus vitiosus des Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens („hypoglycaemia associated autonomic failure“, modifiziert nach Cryer, 1992)..... | 89 |
| Abbildung 15: Zentralnervöse Adaptation während einer 56 Stunden andauernden Hypoglykämie (< 45 mg /dl oder 2.5 mmol/l) bei n = 12 Stoffwechselgesunden. | 91 |
| Abbildung 16: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“: Überblick über die Messzeitpunkte und Untersuchungsintervalle | 108 |
| Abbildung 17: Langzeitevaluation des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“: Überblick über die Messzeitpunkte und Untersuchungsintervalle | 113 |
| Abbildung 18: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“: Consort-Flussdiagramm des Rekrutierungsprozederes | 128 |
| Abbildung 19: Dem Schulungsprogramm „HyPOS“ zugrundeliegendes integratives Modell physiologischer und psychologischer Faktoren zur Genese und Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen | 136 |
| Abbildung 20: Plausibles Erklärungsmodell zur Entstehung und Aufrechterhaltung des Hypoglykämie-assoziierten Versagens (HAAF): „Teufelskreismodell“ | 137 |
| Abbildung 21 : PAID-Fragebogen (Welch et al, 1997): Diabetesbezogene Belastungen der ambulanten Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung | 154 |
| Abbildung 22: Inzidenzraten für sehr schwere Hypoglykämien: Vergleich der Kontrollgruppe und „HyPOS“ zur Baseline und zum 31-Monats-Follow-up | 163 |
| Abbildung 23: Probanden mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie: Prozentuale Anteile in der Kontrollgruppe und „HyPOS“ zur Baseline und zum 31-Monats-Follow-up | 164 |
| Abbildung 24: Probanden mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie: Prozentuale Anteile in der Kontrollgruppe, in der „HyPOS“-Gruppe und in der Gesamtstichprobe zwischen Baselineerhebung und 31-Monats-Follow-up | 167 |
| Abbildung 25: PAID-Fragebogen (Welch et al, 1997): Diabetesbezogene Belastungen der stationären Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung | 175 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildung 26 und Abbildung 27: Inzidenzraten schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien zur Baseline der stationären „HyPOS“-Studie. Vergleich mit den Inzidenzraten der ambulanten „HyPOS“-Studie und den Daten der DCCT-Studie (1997) bzw. der Düsseldorfer Vergleichs-studie (Bott et al., 1997)..... | 177 |
| Abbildung 28: Anzahl schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 6-Monats-Follow-up | 180 |
| Abbildung 29: Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 6-Monats-Follow-up | 181 |
| Abbildung 30: Anzahl schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 18-Monats-Follow-up | 182 |
| Abbildung 31: Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 18-Monats-Follow-up | 183 |
| Abbildung 32: Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung: VAS-Skala zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up | 186 |
| Abbildung 33: Globale Einschätzung der Hypoglycaemia unawareness: HAQ-Skala zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 187 |
| Abbildung 34: Anteile von Patienten mit intakter / reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score > 3) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 188 |
| Abbildung 35: Blutglukose-Schwellenwerte für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome (HAQ-Item 7b) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 189 |
| Abbildung 36: Subjektive Einschätzung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Item 8) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 191 |
| Abbildung 37: Diabetesbezogene Belastungen (Summenscore des PAID-Fragebogens) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 194 |
| Abbildung 38: Wohlbefinden: WHO-5-Summenscore zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 199 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Wirkeigenschaften verfügbarer Insulinarten (modifiziert nach Böhm, 2011)..... | 22 |
| Tabelle 2: Häufigkeit von schweren / sehr schweren Hypoglykämien pro Patient und Jahr..... | 45 |
| Tabelle 3: Berechnung und Bewertung des Low Blood Glucose Index (LBGI) | 48 |
| Tabelle 4: Edinburgh Hypoglycaemia Scale mit den 11 häufigsten Hypoglykämiesymptomen. Rating auf einer 7-stufigen oder visuellen Analogskala (modifiziert nach Deary, 1993) | 71 |
| Tabelle 5: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“: Überblick über die zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 erhobenen Variablen | 109 |
| Tabelle 6: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“: Überblick über die erhobenen Prädiktorvariablen und Angaben zur empirischen Evidenz der ausgewählten Variablen | 111 |
| Tabelle 7: Langzeitevaluation des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“: Überblick über die zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 erhobenen Variablen | 113 |
| Tabelle 8: Drop-Out-Analyse | 129 |
| Tabelle 9: Personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Charakteristika der Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung | 152 |
| Tabelle 10: Hypoglykämiebezogene Charakteristika der Studienteilnehmer zur Baseline- Untersuchung. | 153 |
| Tabelle 11: Charakteristika der Studienteilnehmer bezüglich diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens zur Baseline-Untersuchung | 155 |
| Tabelle 12: Vergleich der personen-, erkrankungs- und hypoglykämiebezogenen Variablen zwischen Teilnehmern der Kontrollbedingung und der „HyPOS“-Schulung | 157 |
| Tabelle 13: Vergleich von therapie- und hypoglykämiewahrnehmungsbezogenen Variablen zwischen Teilnehmern der Kontrollbedingung und der „HyPOS“-Schulung: Baseline, 6-Monats- und 31-Monatskatamnese..... | 158 |
| Tabelle 14: Vergleich der Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien bei der Kontrollgruppe und den Teilnehmern der „HyPOS“-Schulung im Follow-up-Zeitraum zwischen der 6-Monats- und 31-Monatskatamnese..... | 161 |
| Tabelle 15: Multivariates Regressionsmodell: aufgenommene Variablenblöcke | 168 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 16: Odd ratios für das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie im Zeitraum der Baseline bis zum 31-Monats-Follow-up in Abhängigkeit der aufgeführten Variablenblöcke | 170 |
| Tabelle 17: Vergleich der Charakteristika der stationären und ambulanten „HyPOS“-Stichproben zu den jeweiligen Baselineerhebungen | 178 |
| Tabelle 18: Ereignisse schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr über alle drei Messzeitpunkte innerhalb des Zeitraums von 18 Monaten. | 184 |
| Tabelle 19: Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung und HbA1c-Werte über alle drei Messzeitpunkte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten | 192 |
| Tabelle 20: Itemmittelwerte und Standardabweichungen der Einzelitems des PAID-Fragebogens über alle drei Messzeitpunkte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten. | 195 |
| Tabelle 21: Diabetesbezogene Belastungen (PAID-Summenscore), Belastung durch Sorge über Unterzuckerungen (PAID-Item 9), Wohlbefinden (WHO-5-Fragebogen) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up | 199 |

EINLEITUNG

In den 90er Jahren konnten kontrollierte Studien übereinstimmend nachweisen, dass bei Menschen mit Typ-1-Diabetes eine normnahe Blutglukoseeinstellung langfristig mit einer Risikoreduktion für die Entstehung von mikroangiopathischen und neuropathischen Komplikationen assoziiert ist.

Für die Erreichung einer befriedigenden glykämischen Kontrolle steht Behandlern ebenso wie Betroffenen mittlerweile ein breites Spektrum von Therapieoptionen zur Verfügung. Die Verfügbarkeit neuer Insuline, technischer Hilfsmittel zur Insulinapplikation und zum Blutglukosemonitoring haben zu merklichen Erleichterungen bei der Behandlung des Typ-1-Diabetes beigetragen.

Gleichzeitig konnten Studien zeigen, dass eine normnahe Blutglukoseeinstellung mit einer deutlichen Zunahme von leichten und schweren Hypoglykämien einhergeht. Aus diesem Grund zählen Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern, die um eine normnahe Blutglukoseeinstellung bemüht sind, zu alltäglichen Ereignissen. Vielfach kommt es, vor allem nachts, zu asymptomatischen und damit unbemerkten Unterzuckerungen. Neuere Studien konnten mit Hilfe der kontinuierlichen Glukosemessung demonstrieren, dass sich Betroffene ca. 2 - 2,5 Stunden pro Tag unterhalb der Blutglukoseschwelle von 70 mg/dl (3.9 mmol/l) bewegen.

Im Zustand eines Glukosemangels beschreiben Typ-1-Diabetiker eine Vielzahl von Symptomen, die meist als aversiv erlebt werden. Dazu zählen körperlich wahrnehmbare Anzeichen, z.B. Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Hungergefühle, aber auch neurologische Beeinträchtigungen, z.B. Konzentrationsstörungen, motorische oder Sehstörungen, im Extremfall sogar Krampfanfälle oder Bewußtlosigkeit. Die Symptomatik bei Hypoglykämien ist Ausdruck einer hierarchisch abfolgenden Kaskade von neurophysiologischen Prozessen, die darauf abzielen, eine Hypoglykämie zu verhindern oder den Zustand einer Normoglykämie wieder herzustellen.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es im Mittel nach ca. fünf Jahren zu einer graduellen Absenkung der glykämischen Schwellen für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome, so dass Betroffenen im Akutfall weniger Zeit für eine effektive Selbstbehandlung verbleibt. Gleichzeitig kommt es jedoch auch zu Veränderungen hinsichtlich der Intensität und der Qualität auftretender Hypoglykämiesymptome. Diese Entwicklung beruht auf sich sukzessiv aggravierenden Beeinträchtigungen der körpereigenen

Gegenregulationsmechanismen, die durch eine Reihe von Einflussfaktoren (z.B. vorausgehende Hypoglykämien, lange Diabetesdauer oder verbesserte glykämische Kontrolle) moduliert werden.

Nach übereinstimmenden Schätzungen mehrerer Untersuchungen sind etwa 25 % aller insulinbehandelten Diabetiker vom Problem einer abgeschwächten oder fehlenden Hypoglykämiesymptomatik betroffen, das wiederum mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien einhergeht. Nach aktuellen Daten kommt es im Mittel etwa alle 5-6 Jahre zu einer sehr schweren Hypoglykämie, die sich durch Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfälle manifestiert und durch die Gabe von Glukagon oder durch die Applikation von Glukose i.v. behandelt wird.

Bereits bei einer intakter Symptomwahrnehmung werden wiederkehrende Hypoglykämien von vielen Betroffenen als große diabetesbezogene Belastung erlebt, da Unterzuckerungen unmittelbar in den Tagesablauf eingreifen, die Unterbrechung einer aktuellen Handlung erfordern und vielfach mit Einschränkungen der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. Es überrascht daher nicht, dass sich der Grad der subjektiven, hypoglykämiebedingten Belastung zusätzlich erhöht, wenn Typ-1-Diabetiker die Entwicklung zunehmender Defizite bei der Hypoglykämiewahrnehmung registrieren. Erfahrungen von Hilflosigkeit oder vom Verlust der Kontrolle über das eigene Verhalten gelten als potentielle Auslöser starker hypoglykämiebezogener Ängste, die eine bedeutsame Barriere für das Therapieziel einer normnahen Blutglukoseeinstellung darstellen können.

Jüngere Untersuchungen konnten Erfahrungen aus der klinischen Praxis bestätigen, wonach das Auftreten schwerer Hypoglykämien nicht zwingend mit einer defizitären Hypoglykämiewahrnehmung assoziiert ist. In einem biopsychobehavioralen Modell postuliert die Arbeitsgruppe um Clarke et al., dass neben somatischen und therapiebezogenen Faktoren auch eine Reihe von psychologischen und behavioralen Prozessen die Hypoglykämiewahrnehmung determinieren (Gonder-Frederick, Cox, Kovatchev, Schlundt & Clarke, 1997).

Ein integraler Bestandteil der Diabetestherapie stellt die Schulung und Beratung von Patienten dar. Sie soll Betroffenen unter anderem auch Fertigkeiten vermitteln, Hypoglykämien zu vermeiden, diese frühzeitig wahrzunehmen und funktionale Strategien im Umgang mit Unterzuckerungen zu entwickeln. Das Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ (Kulzer et al., 2007) ist ein multimodales, problemspezifisches Schulungs- und Behandlungsprogramm für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker mit

Hypoglykämieproblemen. „HyPOS“ wurde in einer Multicenter-Studie in der ambulanten Schwerpunktversorgung mit einem 6-Monats-Follow-up evaluiert. Die langfristigen Effekte des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms (31 Monate Beobachtungszeitraum) sind der erste Gegenstand der Dissertation. Darüber hinaus wurden die Langzeiteffekte einer für die stationäre Versorgung modifizierten Form der Intervention geprüft. Die Ergebnisse dieser Evaluationsstudie sollen in dieser Dissertationsschrift ebenfalls vorgestellt werden.

Im Theorieteil (Teil I) der vorliegenden Dissertation soll zunächst ein Überblick über den Forschungsstand zur Therapie des Typ-1-Diabetes, zu möglichen Akut- und Folgekomplikationen sowie zu Determinanten des Selbstbehandlungsverhaltens gegeben werden. Weiterhin wird der aktuelle Forschungsstand zur Pathogenese und zu Auswirkungen von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen skizziert.

Im empirischen Teil der Arbeit (Teil II und III) werden die Fragestellungen zur ambulanten- und stationären Evaluation von Langzeiteffekten des Schulungsprogramms „HyPOS“ vorgestellt. Es erfolgt die Darstellung des Studiendesigns, der erhobenen Variablen und der verwendeten statistischen Methoden. Das Schulungsprogramm „HyPOS“ wie auch die Inhalte der Kontrollbedingung werden ausführlich erläutert, bevor im Teil III die Ergebnisse der ambulanten- und stationären „HyPOS“-Langzeitstudie vorgestellt werden.

Im Diskussionsteil Teil (IV) werden zunächst die methodischen Limitationen der beiden Studien skizziert. Darauf aufbauend werden die empirisch gewonnenen Ergebnisse in den derzeitigen Forschungsstand integriert. Abschließend werden zu jeder Fragestellung im Sinne des Fazits Schlußfolgerungen aus den vorliegenden Befunden gezogen.

Der Hauptteil der Arbeit endet mit einer Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte und Erkenntnisse der Arbeit (Teil V).

I. STAND DER FORSCHUNG

1. DIABETES MELLITUS TYP 1 ALS VERHALTENS- MEDIZINISCHE ERKRANKUNG

“Poor glycemic control is prevalent in the majority of patients with diabetes and has a strong impact on medical as well as psychological outcomes. Psychological and behavioural variables are of particular interest, as the patients themselves are the most determining factor of treatment success.”

(Plack, Herpertz & Petrak, 2010)

Im ersten Kapitel der vorliegenden Dissertationsschrift soll zunächst die Erkrankung „Typ-1-Diabetes“ in Grundzügen dargestellt werden. Sie stellt den Kontext für Hypoglykämieprobleme dar, dessen Risiko von physiologischen Einflüssen, ebenso aber in hohem Maße auch von psychobehavioralen Bedingungen determiniert wird. Hypoglykämieprobleme sind damit ein typisches verhaltensmedizinisches Problem innerhalb der Behandlung des Typ-1-Diabetes. Einleitend soll dazu der aktuelle Kenntnisstand zur Klassifikation, Pathogenese und zur Epidemiologie, ebenso wie zur Behandlung des Typ-1-Diabetes skizziert werden.

1.1. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Typ-1-Diabetes

1.1.1. Definition „Diabetes mellitus“

Der Begriff „Diabetes mellitus“ umfasst verschiedene chronische Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, deren Gemeinsamkeit eine chronische Überzuckerung des Blutes (Hyperglykämie) darstellt (Alberti & Zimmet, 1998). Die chronisch erhöhten Blutzuckerwerte sind entweder auf Abnormalitäten bei der Sekretion des blutzuckerregulierenden Hormons Insulin oder auf dessen abgeschwächte Wirkung (Insulinresistenz) oder auf beides zurückzuführen. Folgen von dauerhaft erhöhten Blutzuckerwerten sind diabetesspezifische mikroangiopathische Erkrankungen, vorwiegend an den Augen, den Nieren und am Nervensystem, aber auch diabetesassoziierte makroangiopathische Erkrankungen, überwiegend an Herz, an Gehirn oder peripheren Blutgefäßen (Kerner, Brückel & Böhm, 2004).

1.1.2. Klassifikation und Diagnostik

Die Klassifikation und Diagnostik orientiert sich aktuell an Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA, 1997), die später von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) bestätigt und in die gültige Leitlinie übernommen wurde (Kerner & Brückel, 2011). Nach den 2011 aktualisierten Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) müssen folgende Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus erfüllt sein:

- Langzeitzuckerwert HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 48 mmol/mol)
- Diabetes-Symptome und Plasmaglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l); Symptome: Polydipsie, Polyurie, unerklärter Gewichtsverlust; Plasmaglukosebestimmung unabhängig von Tageszeit und Nahrungsaufnahme
- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)
- 2-Stunden-Plasmaglukosekonzentration bei einem oralen Glukose-Toleranztest (OGGT, 75 g) von ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)

Der Diabetes mellitus umfasst nach dem Vorschlag einer Expertengruppe der American Diabetes Association (ADA, 1997) vier Formen von Erkrankungen, die sich nicht mehr wie früher an der Therapie orientieren (insulinabhängig vs nicht-insulinabhängig), sondern sich nach den zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen unterscheiden lassen (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Zu den vier Formen zählen:

- Typ-1-Diabetes
- Typ-2-Diabetes
- Andere spezifische Typen
- Gestationsdiabetes

Beim Typ-1-Diabetes kommt es auf der Grundlage einer genetischen Determinierung meist zu einer fortschreitenden Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. Der resultierende absolute

Insulinmangel zeigt sich in einer erhöhten Urinausscheidung (Polyurie), gesteigertem Durst (Polydipsie), Ketoazidose und Gewichtsverlust.

Da diese Dissertationsschrift ausschließlich eine empirische Untersuchung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zum Gegenstand hat, wird für eine ausführliche Darstellung der weiteren Formen der Diabetes-Erkrankungen auf einschlägige Standardwerke in der Diabetes-Literatur verwiesen (Häring, Gallwitz, Müller-Wieland, Usadel & Mehnert, 2011; Schatz, 2006).

1.2. Ätiologie des Typ-1-Diabetes

Die Ursachen der fortschreitenden Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen in den Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse sind bisher nur zum Teil bekannt. Die Klassifikation des Typ-1-Diabetes unterscheidet den Diabetes vom Typ 1a vom Typ 1b. Beim Typ-1a-Diabetes vermitteln Autoimmunvorgänge einen Entzündungsprozess der pankreatischen β -Zellen, welcher zu deren Untergang führt. Der Typ-1a-Diabetes manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle im Kindes- und Jugendalter mit einer schnellen Entwicklung der Erkrankung. Darüber hinaus existiert jedoch auch der „latente Autoimmun-Diabetes im Erwachsenenalter“ (LADA), der nach einer wesentlich langsameren Manifestationsdauer im Mittel erst mit 50 Jahren zum Ausbruch kommt. Beim idiopathischen Typ-1b-Diabetes kommt es zu einem Verlust der β -Zellen, bei dem keine Immunmarker nachgewiesen werden können. Die Pathogenese des Typ-1b-Diabetes ist bisher noch unklar.

Gut belegt ist inzwischen auch, dass neben genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren an der Entstehung des Typ-1-Diabetes beteiligt sind.

1.2.1. Genetik des Typ-1-Diabetes

Nach dem aktuellen Kenntnistand ist das Risiko für Personen in Westeuropa, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken, mit 0.4 % vergleichsweise gering. Jedoch zeigen vergleichende Daten ein eindeutiges „Nord-Süd-Gefälle“ in Europa. Während das Typ-1-Diabetes-Risiko in Skandinavien am höchsten ist, fällt es in den südeuropäischen Ländern (mit Ausnahme von Sardinien) weitaus niedriger aus. Nach den Ergebnissen von Familienstudien beträgt im Mittel das Risiko von Kindern 6 %, wenn ein Elternteil an Typ-1-Diabetes erkrankt ist. Bei monozygoten Zwillingen erhöht sich das Risiko, dass beide an Typ-1-Diabetes erkranken, auf 30 % (Pfeiffer, 2011).

Auf der Suche nach „Diabetesgenen“ konnten seit Anfang der 90er Jahre vor allem auf dem 6. Chromosom Gene lokalisiert werden, welche Proteine codieren, die an der Regulation der humanen Immunabwehr beteiligt sind. Diese Gene in der HLA-Region (Human Leucocyte Antigen) erklären etwa 40 % der familiären Häufung des Typ-1-Diabetes. Weitere ätiologisch bedeutsame Gene befinden sich auf Chromosom 11 in unmittelbarer Nähe des Insulingens sowie an 16 Orten auf anderen Chromosomen (Pfeiffer, 2011).

1.2.2. Umweltfaktoren bei der Pathogenese des Typ-1-Diabetes

Auf dem Hintergrund der erhöhten Bereitschaft zu Autoimmunreaktionen gegen die β -Zellen werden virale Infektionen, aber auch der Kontakt mit bestimmten Nahrungsmittelbestandteilen als Auslöser für die Immunreaktion verantwortlich gemacht. Zu Beginn der Autoimmunreaktion kommt es zu einer Entzündung der Langerhanschen Inseln durch die Infiltration von T-Lymphozyten und Makrophagen. Handelt es sich dabei vornehmlich um Th2-Lymphozyten, verbleibt der Entzündungsprozess in einer latenten Phase, der jedoch noch nicht zur Zerstörung der β -Zellen führt. Überwiegen jedoch Th1-Lymphozyten, kommt es zu einer progredienten Zerstörung der β -Zellen. Der Typ-1-Diabetes manifestiert sich erst dann, wenn ca. 80 – 90 % der β -Zellen zerstört sind. Als Variablen, welche die Latenz und die Geschwindigkeit des Fortschreitens des Typ-1-Diabetes beeinflussen können, werden endogene oder exogene Faktoren diskutiert, welche das Verhalten der Th1- bzw. Th2-Lymphozyten steuern (Martin, Schloot & Kolb, 2011).

Finnische epidemiologische Studien aus den 90er Jahren beschrieben die Länge der Stillzeit und die frühe Kuhmilch-Exposition als pathogenetisch bedeutsame Umweltfaktoren. Spätere Untersuchungen konnten diese Zusammenhänge jedoch nicht replizieren (Couper, Steele & Beresford, 1999; Norris, Beaty & Klingensmith, 1996). Zu Beginn der letzten Dekade konnten jedoch Kohortenstudien zeigen, dass Kinder, die vor dem vierten Lebensmonat mit glutenhaltigen Getreideprodukten ernährt wurden, ein signifikant höheres Risiko aufwiesen, Inselzell-Autoantikörper zu entwickeln (Marienfeld, Hummel, Ziegler & Hummel, 2007; Norris, Barriaga & Klingensmith, 2003). Es bleibt jedoch abzuwarten, ob diese Kinder im späteren Lebensalter signifikant häufiger an Typ-1-Diabetes erkranken.

1.2.3. Auswirkungen des Insulinmangels auf die Blutglukoseregulation

Der Ausfall der Insulinproduktion und -sekretion der Bauchspeicheldrüse zieht eine ganze Reihe von Folgen für die Blutglukoseregulation nach sich. Da Insulin den Glukosetransport in die Körperzellen ermöglicht, ist bei einem Insulinmangel die periphere Glukoseaufnahme durch insulinsensitive Körperzellen (z.B. Muskelzellen) nicht mehr hinreichend gewährleistet. Dies resultiert in einer erhöhten Glukosekonzentrationen im Blut und der interstitiellen Flüssigkeit, während es intrazellulär zu einem Glukosemangel kommt. Hervorzuheben ist, dass die Zellen des zentralen Nervensystems fast ausschließlich mit Glukose als Energieträger versorgt werden. Im Gegensatz zu den insulinsensitiven Körperzellen erfolgt die Glukoseaufnahme durch die Nervenzellen jedoch unabhängig von der Insulinkonzentration im Blut.

Während bei Stoffwechselgesunden ein negativer Rückkoppelungsmechanismus dafür sorgt, dass bei ansteigender Insulinsekretion der β -Zellen gleichzeitig die Freisetzung des Insulinantagonisten Glukagon durch die α -Zellen gehemmt wird, entfällt bei Typ-1-Diabetikern dieser Hemmmechanismus (vgl. Abb. 1).

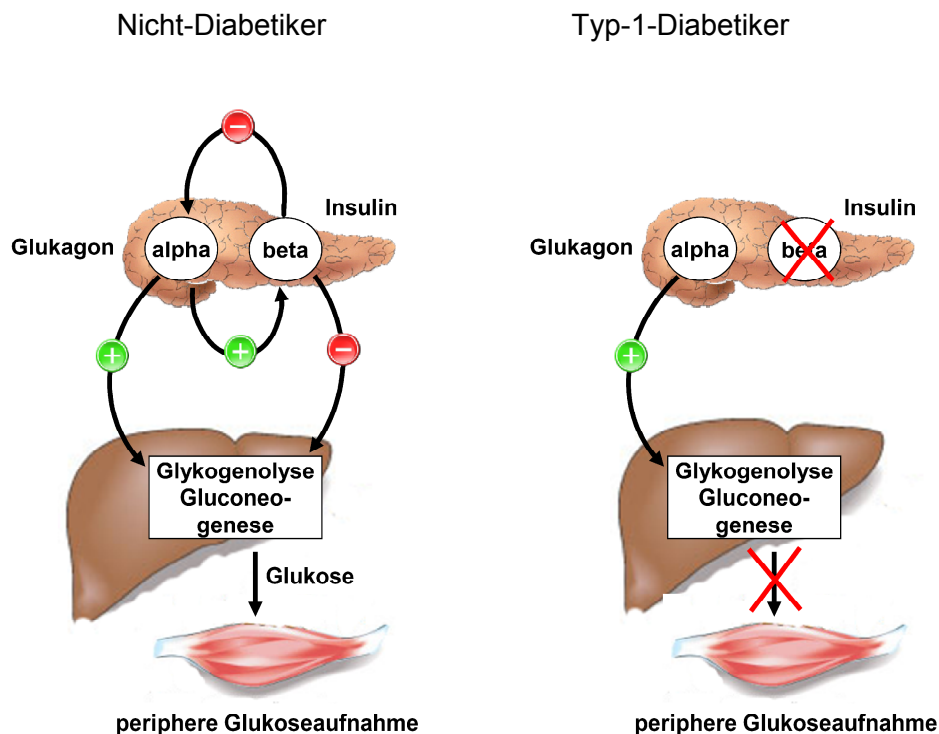


Abbildung 1: Regulation der Blutglukose bei Nicht-Diabetikern und gestörte Blutglukoseregulation bei Typ-1-Diabetikern, vermittelt durch die fehlende Insulinproduktion und -sekretion (modifiziert nach Starke, 1995)

Die fehlende Hemmung der Glukagonsekretion führt ungeachtet der aktuellen Blutglukosekonzentration zu einer fortgesetzten Stimulation der hepatischen Glukoneogenese und Glukosefreisetzung, was zusätzlich zu einer bedeutsamen Anhebung der Blutzuckerwerte beiträgt.

Da das insulinresistente Körpergewebe aufgrund des Insulinmangels nicht mehr ausreichend mit Glukose versorgt werden kann, kommt es intrazellulär kompensatorisch zur Verstoffwechslung von Fetten, deren Abbauprodukte (Ketone) toxische Wirkung auf das ZNS entfalten können. Gleichzeitig beschleunigt die hyperglykämische Stoffwechsellage den Proteinabbau im Muskelgewebe. Wird der Insulinmangel nicht durch externe Insulingabe substituiert, entwickelt sich innerhalb weniger Stunden oder Tage eine diabetische Ketazidose mit einem diabetischen Koma, das schließlich tödlich endet (Pfuhl & Reinsch, 2011).

1.3. Epidemiologie des Typ-1-Diabetes

Während weltweit für einige Länder vergleichsweise genaue Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes vorliegen, ist die Datenlage in den meisten Ländern, wie auch in Deutschland nur lückenhaft. Die für Deutschland in verschiedenen Untersuchungen gewonnenen Daten beschreiben unterschiedliche Häufigkeiten, was auch auf die Unterschiede in den zugrundeliegenden Diagnosekriterien und auf verschiedene Erhebungsmethoden zurückzuführen ist (Giani et al., 2004).

1.3.1. Häufigkeit des Typ-1-Diabetes

Während sich der Typ-2-Diabetes mehrheitlich erst im mittleren bis höheren Lebensalter manifestiert (Giani et al., 2004), erkranken Patienten mit Typ-1-Diabetes bereits in jungen Jahren. Der Neuerkrankungsgipfel liegt in einem Alter zwischen zehn und 15 Jahren. Schätzungen gehen davon aus, dass 0.25 - 0.3 % der Bevölkerung und etwa 5 % aller Diabetespatienten von einem Typ-1-Diabetes betroffen sind (Berger & Jörgens, 1995). Bei weiteren 5 bis 15 Prozent der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker wird das Vorliegen eines verzögert auftretenden, autoimmun bedingten Typ-1-Diabetes (LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adults) vermutet (Giani et al., 2004).

Nach den derzeit vorliegenden Schätzungen sind ca. 15.000 Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre von einem Typ-1-Diabetes betroffen (Hauner, 2011).

Nach den Zahlen der International Diabetes Federation (IDF) war 2003 in Deutschland über alle Altersgruppen hinweg von etwa 200.000 Personen mit Typ-1-Diabetes auszugehen (IDF, 2003). Neuere Zahlen der Deutschen Diabetes Gesellschaft sollen dazu bald veröffentlicht werden.

Es ist zu vermuten, dass die tatsächliche Prävalenz des Typ-1-Diabetes höher liegt. Landesweite Registerdaten aus Nordrhein-Westfalen (NRW) und Baden-Württemberg (BW) verzeichneten in den Zeiträumen zwischen 1996 und 2003 (NRW) und 2000 - 2006 (BW) kontinuierlich ansteigende Neuerkrankungsraten bei Kindern unter 14 Jahren.

Nach aktuellen Schätzungen erkrankten 2010 in Deutschland vermutlich ca. 2.400 Kinder im Alter bis 14 Jahre neu an Typ-1-Diabetes (Hauner, 2011). Die Gründe für den kontinuierlichen mittleren jährlichen Inzidenzanstiegs von ca. 3.2 % sind derzeit noch unklar (Giani et al., 2004).

1.3.2. Häufigkeit insulinbehandelter Diabetiker

Nach Schätzungen, die sich Krankenkassendaten der AOK Hessen gründen, wurden bundesweit 2007 fast 2.3 Mio. Menschen mit einer Insulintherapie behandelt. Mehr als drei Viertel der insulinbehandelten Patienten sind 60 Jahre und älter (Köster, Huppertz, Hauner & Schubert, 2011) - überwiegend Typ-2-Diabetiker, die aufgrund des Sekundärversagens der Bauchspeicheldrüse auf die externe Gabe von Insulin angewiesen sind, um gute Blutzuckerwerte zu erzielen.

1.4. Behandlung des Typ-1-Diabetes

1.4.1. Therapie des Typ-1-Diabetes als Selbstregulationsprozess

1.4.1.1. Physiologischer Regelkreis der Blutglukoseregulation bei Gesunden

Bei Nicht-Diabetikern ist die autonome Blutglukoseregulation mit einem geschlossenen physiologischen Regelkreis vergleichbar. Die Regelgröße stellt dabei die Blutglukosekonzentration dar, die fortwährenden Schwankungen unterliegt.

Ein Anstieg der Blutglukosekonzentration erfolgt dann, wenn die Blutglukoseaufnahme den aktuellen Blutglukoseverbrauch übersteigt. Die Blutglukose steigt einerseits mit der Aufnahme von Kohlenhydraten aus der Nahrung. Andererseits resultiert die

Höhe der Blutglukosekonzentration zu einem bedeutsamen Anteil auch aus der hepatischen Glukoneogenese und Glukoseabgabe ins Blut.

Eine Absenkung der Blutglukosekonzentration erfolgt wiederum dann, wenn mehr Blutglukose verbraucht als aufgenommen wird. Die Blutglukose sinkt bei einem erhöhten Glukoseverbrauch aufgrund gesteigerter körperlicher und geistiger Aktivität, bei der die Körperzellen aufgrund des gesteigerten Energiebedarfs mehr Glukose aus dem Blut aufnehmen und verstoffwechseln. Darüber hinaus verbraucht der Organismus einen bedeutsamen Anteil der verfügbaren Blutglukose für die Grundversorgung der Organe, zur Sicherstellung der Vitalfunktionen und zur Thermogenese.

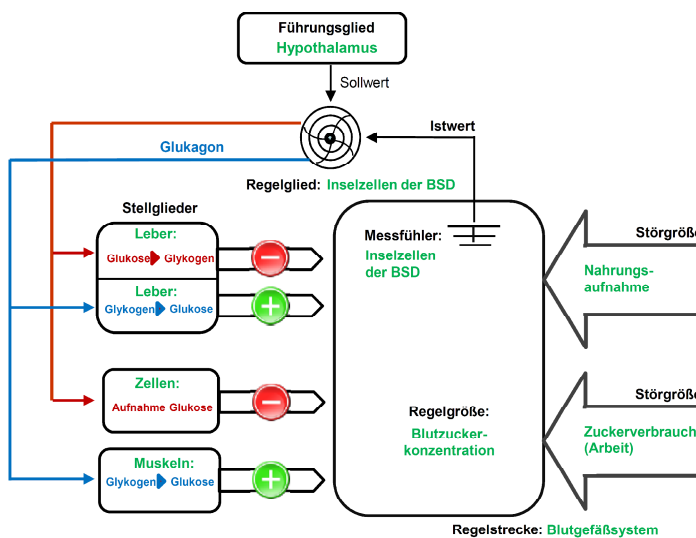


Abbildung 2: Regulation der Blutglukosekonzentration bei Nicht-Diabetikern als Regelkreis (Quelle: Zentrale für Unterrichtsmedien e.V., 2011)

In diesem geschlossenen Regelkreis (vgl. Abb. 2) erfassen die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse fortwährend die Höhe der Blutglukosekonzentration („Istwert“). Im Hypothalamus wird der aktuelle Istwert kontinuierlich mit dem Sollwert verglichen, der etwa 100 mg/dl (5.6 mmol/l) beträgt.

Steigt die Blutglukose infolge einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit über den Sollwert, aktiviert der Hypothalamus als übergeordnetes Führungsglied die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Die dadurch induzierte vermehrte Insulinsekretion der β -Zellen bewirkt eine vermehrte Glukoseaufnahme der Leber und der Körperzellen. Gleichzeitig drosselt die vermehrte Insulinsekretion in einem negativen Rückkoppelungsmechanismus die Abgabe des Insulinantagonisten Glukagon durch die α -Zellen, so dass die

hepatische Glukoseabgabe ins Blut vermindert wird. Sowohl die gesteigerte Aufnahme von Glukose in die Zellen als auch die verminderte hepatische Glukoseabgabe ins Blut senkt die Blutglukosekonzentration in Richtung des Sollwerts.

Sinkt dagegen die Blutglukose aufgrund starker körperlicher Bewegung unter den Sollwert, so bewirkt der Hypothalamus eine Stimulation der α -Zellen, so dass vermehrt Glukose aus der Leber ins Blut abgegeben wird. Gleichzeitig drosselt die gesteigerte Glukagonsekretion die Abgabe des Glukagonantagonisten Insulin, so dass weniger Glukose durch die Leber und die Körperzellen aufgenommen wird. Analog lässt die gesteigerte hepatische Glukoseabgabe als auch die verminderte Glukoseaufnahme durch die Leber und die Körperzellen die Blutglukosekonzentration in Richtung des Sollwerts ansteigen.

1.4.1.2. Therapie des Typ-1-Diabetes: Künstliche Steuerung der Glukosekonzentration

Mit dem irreversiblen Verlust der insulinproduzierenden β -Zellen bei einem Typ-1-Diabetes verliert der betroffene Organismus die Möglichkeit, erhöhte Blutglukosekonzentrationen mit Hilfe des Insulins auf den Sollwert-Bereich zu senken. Gleichzeitig entfällt die reziproke Steuerung der Glukagonsekretion und damit eine Regulation der hepatischen Glukoneogenese und -sekretion (vgl. 1.2.3.). Daraus ergeben sich für die Selbstbehandlung des Typ-1-Diabetes folgende Aufgaben für betroffene Patienten:

- die dauerhafte und bedarfsgerechte Substitution des fehlenden Insulins durch externe Insulingabe
- die künstliche Steuerung der Blutglukosekonzentration durch kontinuierliches Ausbalancieren der blutzuckerrelevanten Einflussfaktoren
 - Insulingabe
 - Aufnahme von Kohlenhydraten
 - körperliche Bewegung

Führt das Selbstbehandlungsverhalten über längere Zeit zu erhöhten Blutzuckerwerten (im Mittel $> 160 - 180$ mg/dl, $8.9 - 10.0$ mmol/l), so steigt langfristig das Risiko für die Entstehung mikroangiopathischer und neuropathischer Folgeerkrankungen des Typ-1-Diabetes (DCCT Research Group, 1993). Bei einem Absinken der Blutglukose unter ca. 50 mg/dl (2.8 mmol/l) kann es innerhalb kurzer Zeit zu leichten, aber

auch zu sehr schweren Unterzuckerungen mit Hilfsbedürftigkeit und / oder Bewusstlosigkeit kommen.

Damit hat die Art und Weise, wie Typ-1-Diabetiker die blutzuckerrelevanten Einflussfaktoren aufeinander abstimmen, nicht nur Einfluss auf die Blutglukose-Istwerte. Sie entscheidet insgesamt über den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Für Menschen mit Typ-1-Diabetes kommt es darauf an, durch das eigene Therapieverhalten das Risiko für Akutkomplikationen (Über- und Unterzuckerungen) zu minimieren, gleichzeitig jedoch langfristig auch das Risiko für die Entstehung von diabetesbedingten Folgekomplikationen möglichst gering zu halten.

1.4.2. Therapieziele

1.4.2.1. Übergeordnete Therapieziele

In der 2011 publizierten evidenzbasierten S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ (Böhm et al., 2011) formuliert die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) folgende Empfehlungen zur Festlegung individueller Behandlungsziele:

- Vermeidung einer Minderung der Lebensqualität. Dazu heißt es weiter: „Das Erreichen dieses Ziels ist prinzipiell davon abhängig, inwieweit es gelingt, die fehlende Insulinsekretion des Körpers zu substituieren und die Nebenwirkungen der Therapie sowie die Belastungen des Patienten durch die Therapie zu minimieren.“
- Reduktion des Risikos für schwere Stoffwechsellentgleisungen (schwere Hypoglykämien und / oder schwere Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum)
- Reduktion des Risikos für mikroangiopathische Folgeschäden (Retinopathie, Nephropathie) sowie für andere diabetesassoziierte Folgeschäden (Neuropathie, Makroangiopathie etc.)

1.4.2.2. Weitere relevante Behandlungsziele

Die evidenzbasierten S3-Leitlinien sprechen sich für weitere Empfehlungen zur Behandlung des Typ-1-Diabetes aus (Böhm et al., 2011), die für die vorliegenden Untersuchungen von Relevanz sind:

- Festlegung individualisierter Ziele in Bezug auf die glykämische Kontrolle. Bei der individuellen Definition des HbA1c-Zielwertes sollte zum einen das mögliche Risiko für Hypoglykämien, gleichzeitig jedoch auch der erwartete Nutzen bezüglich der Vermeidung diabetesbedingter Folgeerkrankungen berücksichtigt werden. Darüber hinaus sollten Möglichkeiten des Patienten zur Umsetzung der Therapie, aber auch bestehende Komorbiditäten in die Zielfestlegung einfließen.
- Empfohlener HbA1c-Zielwert: < 7.0 - 7.5 % (53.0 - 58.5 mmol/mol Hb). In der Empfehlung 3.2 spricht sich die Leitlinie für einen HbA1c-Zielwert von weniger als 7.0 - 7.5 % (53.0 - 58.5 mmol/mol Hb) aus. Sie beruft sich dabei auf eine Metaanalyse mehrerer randomisiert-kontrollierter Studien (Wang, Lau & Chalmers, 1993) und die DCCT-Studie (DCCT Research Group, 1993). Darin konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des HbA1c-Wertes auf 7.0 % im Vergleich zu 9.0 % in der Kontrollgruppe in der Lage war, das Risiko für diabetesbedingte mikroangiopathische und neuropathische Folgeerkrankungen zu reduzieren. In der 2009 publizierte EDIC-Studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) wurden die klinischen Befunde der DCCT-Probanden ca. 13 - 14 Jahre nach Ende der DCCT-Studie analysiert (Nathan et al., 2009). Darin zeigte sich, dass auch nach einer Diabetesdauer von 30 Jahren eine Risikoreduktion für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen durch eine zu Beginn intensivierte Therapie mit besseren HbA1c-Werten nachgewiesen werden konnte. Gleichzeitig weist die Leitlinie auf Befunde der DCCT-Studie hin, dass eine Senkung des HbA1c-Werts gleichzeitig das Risiko erhöht, schwere Hypoglykämien zu erleiden und an Gewicht zuzunehmen (Böhm et al., 2011).
- Vorübergehende Anhebung des HbA1c bei Typ-1-Diabetikern mit schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten. Diese Empfehlung gründet sich auf die Ergebnisse von Beobachtungsstudien, wonach bei einer Vermeidung von Hypoglykämien die Hypoglykämiewahrnehmung wieder hergestellt bzw. verbessert werden kann (Fritsche, Stefan, Haring, Gerich & Stumvoll, 2001).

1.4.3. Komponenten der Therapie des Typ-1-Diabetes

Zur Erreichung der aufgeführten Therapieziele beschreibt die Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft ein Therapiekonzept, das folgende Komponenten umfasst (Böhm et al., 2011):

- Insulintherapie
- Ernährung
- Strukturierte Patientenschulung
- Psychosoziale Betreuung

Die einzelnen Komponenten der Behandlung des Typ-1-Diabetes sollen nachfolgend näher beschrieben werden, da sie auch in der Behandlung von Hypoglykämieproblemen von wesentlicher Bedeutung sind.

1.4.4. Insulintherapie

1.4.4.1. Insulinbedarf und intraindividuelle Variation der Insulinwirkung

Insulin ist als einziges Hormon in der Lage, die Blutglukosekonzentration zu senken. Daher sind Menschen mit Typ-1-Diabetes lebenslang darauf angewiesen, die durch Insulinmangel bedingten hyperglykämischen Blutzuckerwerte durch eine bedarfsgerechte externe Gabe von Insulin zu behandeln. Der Insulinbedarf ergibt sich einerseits aus der Insulinmenge, die unabhängig von der Nahrungsaufnahme für die Funktionsfähigkeit des Organismus benötigt wird. Diese Insulinmenge wird auch als Basal- oder Grundbedarf bezeichnet. Andererseits ist bei jeder Mahlzeit Insulin zur Verstoffwechslung der aufgenommenen Kohlenhydrate in den Körperzellen notwendig. Diese Insulinmenge wird als prandialer Bedarf oder Mahlzeitenbedarf bezeichnet. Sowohl die Insulinmenge für den Basal- als auch für den prandialen Bedarf ergeben zusammen den Insulingesamtbedarf. Dieser beträgt bei Typ-1-Diabetikern bei einem vollständigem Verlust der endogenen Insulinrestsekretion und einer gewichtserhaltenden Ernährung zwischen 0.5 und 1.0 Insulineinheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht (Pfohl & Behre, 2011). Der Insulinbedarf kann intra- und interindividuell bedeutsamen Schwankungen unterliegen.

- Variation des basalen Insulinbedarfs

Der basale Insulinbedarf, der etwa 50 % des gesamten Insulinbedarfs ausmacht (Böhm et al., 2011), wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. So trägt beispielsweise eine Kortikosteroidbehandlung einer Begleiterkrankung zu einem deutlich erhöhten Insulinbedarf bei (Pfohl & Behre, 2011).

Weiterhin müssen circadian bedingte Schwankungen bei der Abdeckung des basalen Insulinbedarfs berücksichtigt werden. Während der Insulinbedarf in den frühen Morgenstunden am höchsten ist („Dämmerungs- oder Dawn-Phänomen“), sinkt der Insulinbedarf zum Nachmittag und steigt zum Abend wieder an.

Darüber hinaus fördert körperliche Aktivität die Verwertung von Glukose in den Muskelzellen und reduziert auf diese Weise den basalen Insulinbedarf.

Schließlich kann eine zu Beginn des Typ-1-Diabetes vorhandene endogene Insulinrestsekretion dazu führen, dass betroffene Patienten vorübergehend weniger Insulin für ihren Basalbedarf spritzen müssen (Pfohl & Behre, 2011).

- Variation des prandialen Insulinbedarfs

Der Bedarf an prandialem Insulin variiert mit der jeweils bei einer Mahlzeit aufgenommen Kohlenhydratmenge. Darüber hinaus unterliegt auch der prandiale Insulinbedarf tageszeitlichen Schwankungen. Weiterhin steigt der prandiale Insulinbedarf mit zunehmendem Körpergewicht an (Pfohl & Behre, 2011).

- Weitere modulierende Faktoren der Insulinwirkung

Einige weitere Einflussfaktoren können zu intraindividuellen Variationen der Insulinwirkung beitragen (Böhm et al., 2011). Dazu zählen:

- die Art des applizierten Insulinpräparats
- die Insulindosis, welche die Insulinwirkdauer und das Wirkmaximum determinieren
- die Hautbeschaffenheit und Durchblutung der Injektionsstelle (Böhm et al., 2011)

Weitere Faktoren, die zu einer Erhöhung des Insulingesamtbedarfs beitragen, sind infektiöse Krankheiten mit Fieber (Böhm et al., 2011), Medikamente, z.B. Diuretika, Betablocker, trizyklische Antidepressiva sowie östrogenhaltige hormonale

Kontrazeptiva (Ammon, 2011). Darüber hinaus zeigen neuere Untersuchungen, dass Schlafmangel den Insulinbedarf sowohl bei Typ-1-Diabetikern als auch bei gesunden Testpersonen steigert (Donga et al., 2010).

Für den Erfolg der Insulintherapie ist es von entscheidender Bedeutung, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes über die Einflussfaktoren informiert sind, welche die Insulinwirkung modulieren. Gleichzeitig sollten sie die Wirkeigenschaften ihrer verwendeten Insuline kennen, um den Wirkeintritt, die maximale Intensität der Wirkung und die Wirkdauer des jeweils injizierten Insulins abschätzen zu können (Böhm et al., 2011).

1.4.4.2. Insulinarten

Zur Substitution des Insulinmangels sowohl für den Basal- als auch für den prandialen Bedarf stehen Menschen mit Typ-1-Diabetes zwei Gruppen von Insulinen zur Verfügung:

- Humaninsuline
- Insulinanloga

Bei den Humaninsulinen unterscheidet man so genannte kurzwirksame Normalinsuline von langwirksamen NPH-Insulinen, deren Wirkung durch Zusatz der Substanz „Neutrales Protamin Hagedorn (NPH)“ verzögert wird. Humaninsuline stellen derzeit die Standardpräparate in der Behandlung des Typ-1-Diabetes dar (Böhm et al., 2011).

Analoginsuline sind Insuline mit einer gentechnisch veränderten Abfolge einzelner Sequenzen von Aminosäuren. Dadurch weisen Analoginsuline gegenüber Humaninsulinen einen veränderten Wirkeintritt und Wirkverlauf auf.

Darüber hinaus gibt es bei beiden Gruppen von Insulinen Mischpräparate, bei denen kurz- und langwirksame Insuline in einem definierten Mischverhältnis sowohl den Basal- als auch den prandialen Insulinbedarf abdecken sollen.

Sowohl bei den kurzwirksamen, prandial eingesetzten Insulinen als auch bei den zur Abdeckung des Basalbedarfs eingesetzten Langzeitinsulinen gibt es Unterschiede bezüglich der Wirkdauer, des Wirkeintritts und der maximalen Insulinwirkung.

Bei den prandialen, kurzwirksamen Insulinen wirken Normalinsuline erst nach ca. 30 Min. mit einer Wirkdauer von ca. 5 - 7 Stunden. Im Gegensatz dazu setzt die

Wirkung der kurzwirksamen Analoginsuline sehr rasch ein (ca. 10 - 20 Min.) bei einer kürzeren Wirkdauer von ca. 2 - 5 Stunden (Böhm et al., 2011). Die veränderte Pharmakokinetik der kurzwirksamen Analoginsuline erlaubt eine weitaus physiologischere Abdeckung des Mahlzeitenbedarfs. In der Bewertung von kurzwirksamen Analoginsulinen attestiert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Abschlussbericht 2007 einen „konsistent positiven Effekt auf die Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte“ (Böhm et al., 2011; IQWiG, 2007).

Bei den Insulinen zur Abdeckung des basalen Insulinbedarfs sind aus der Gruppe der Humaninsuline die NPH-Insuline weit verbreitet. Ihre Wirkung setzt erst nach ca. 1 - 2 Stunden ein, die Wirkdauer beträgt ca. 12 - 16 Stunden. Dagegen zeichnen sich die langwirksamen Insulinanaloga bei einem vergleichbaren Wirkeintritt von ca. 60 - 120 Min. durch eine gleichmäßigere Wirkung ohne Wirkmaximum sowie durch eine längere Wirkdauer aus (Insulin Glargin ca. 20 - 30 Stunden, Insulin Detemir ca. 16 - 20 Stunden).

Bewertet man die dargestellten Insuline bezüglich des Hypoglykämierisikos, so liegen derzeit keine konsistenten Daten bezüglich eines Zusatznutzens bei der Verwendung von Analoginsulinen vor. In einer prospektiven, randomisierten Crossover-Studie der Arbeitsgruppe um Ferguson et al. (2001) zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei 33 Typ-1-Diabetikern ein Trend zu weniger häufigeren schweren Hypoglykämien bei der Therapie mit einem analogen, kurzwirksamen Insulin im Vergleich zu einem herkömmlichen kurzwirksamen Humaninsulin. Die Autoren führten den Trend vor allem auf die Absenkung des Risikos für nächtliche Hypoglykämien zurück (Ferguson, Strachan, Janes & Frier, 2001). Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (2011) weisen darauf hin, dass die vorliegenden Studien eine zu geringe Fallzahl aufweisen, um die Auswirkungen von herkömmlichen Humaninsulinen und Analoginsulinen auf das Hypoglykämierisiko vergleichend bewerten zu können. In einem Expertenkonsens kommen die Autoren der Leitlinie zu folgendem Statement:

„Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes kommen kurzwirksame und langwirksame Insulinanaloga vor allem dann in Frage, wenn Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen. Der Einsatz von Insulinanaloga bietet sich nur an, wenn durch die besondere Pharmakokinetik individuelle Blutglukoseziele unter Vermeidung von Hypoglykämien verbessert werden können“ (Böhm et al., 2011).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Wirkeigenschaften der derzeit verfügbaren Insulinarten.

Tabelle 1: Wirkeigenschaften verfügbarer Insulinarten (modifiziert nach Böhm, 2011)

| Substanz/-gruppe | Wirkung ⁴ | | |
|---|--|---------------------|--------------|
| | Eintritt (Min.) | Maximum nach (Std.) | Dauer (Std.) |
| | Der Wirkeintritt, die Wirkdauer und das Wirkmaximum der Insuline sind stark abhängig vom Ort der Injektion und der Menge des injizierten Insulins. Die hier aufgeführten Angaben sind grobe Orientierungen und können von den Angaben in den Fachinformationen bestimmter Präparate abweichen. | | |
| Normalinsulin | 30 | 2 | 5–7 |
| NPH-Insulin | 60–120 | 4–6 | 12–16 |
| Mischinsuline Normal/NPH | 30–60 | 4–6 | 12–16 |
| kurzwirksame Insulinanaloga (Insulin Lispro, Insulin Aspart, Insulin Glulisin) | 10–20 | 1 | 2–5 |
| Langwirksame Insulinanaloga | | | |
| Insulin Glargin | 60–120 | -- | 20–30 |
| Insulin Detemir | 60–120 | -- | 16–20 |
| Mischinsuline kurzwirksame Analoga/NPH | 10–20 | 4–6 | 12–16 |

1.4.4.3. Konventionelle Insulintherapie (CT)

Bei einer konventionellen Insulintherapie (CT) spritzen Patienten in der Regel zweimal täglich zu festen Zeiten fixe Mischungen eines kurz- und langwirksamen Insulins. Vornehmlich werden die Mischinsulin-Injektionen, bestehend z.B. aus 30 % Normalinsulin und 70 % NPH-Insulin, zum Frühstück und zum Abendessen vorgenommen. Abbildung 3 skizziert die häufigste Variante der konventionellen Insulintherapie.

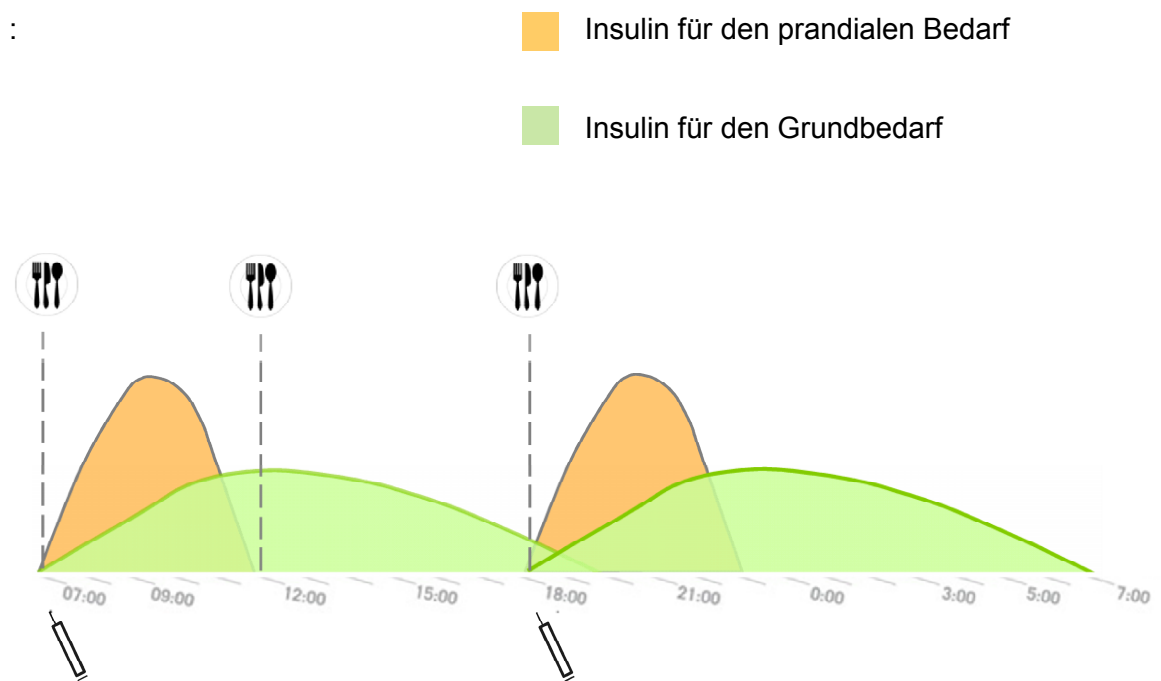


Abbildung 3: Insulinwirkprofil der konventionellen Insulintherapie. Zweimalige Gabe von Mischinsulin, bestehend aus Normalinsulin und NPH-Insulin

Diese Form der Insulintherapie ist für Patienten mit einem geringen Aufwand verbunden. Es genügt eine 1 - 3 malige Gabe einer fixen Insulindosis pro Tag. Auch muss nicht zu jeder Mahlzeit der Blutzuckerwert gemessen werden.

Den Vorteilen des geringen Aufwands steht jedoch eine Reihe von Nachteilen gegenüber. Bei einer konventionellen Insulintherapie müssen Patienten ihre Ernährung nach dem bereits gespritzten Insulin ausrichten. Sie sind gefordert, zu festen Essenzeiten eine für die injizierte Insulindosis ausreichende Kohlenhydratmenge aufzunehmen. Weiterhin führt diese Therapie zu vergleichsweise unphysiologisch hohen Insulinspiegeln zwischen den Mahlzeiten, etwa in der Zeit zwischen dem Frühstück und dem Mittagessen, in der sich die Insulinwirkungen sowohl des kurzwirksamen Insulins für den prandialen Bedarf als auch die des langwirksamen Insulins für den Grundbedarf überlagern (vgl. Abb. 2). Um Hypoglykämien zwischen den Mahlzeiten zu vermeiden, erfordert die konventionelle Insulintherapie die Einnahme von kohlenhydrathaltigen Zwischenmahlzeiten zu festgelegten Zeiten. Auf diese Art und Weise können im Verlauf eines Tages insgesamt 5 - 6 Mahlzeiten notwendig werden.

Neben dem starren Spritz- und Mahlzeitem Schema hat die Therapie den weiteren Nachteil, dass gelegentliche ausgedehnte körperliche Aktivitäten nicht in der Bemessung der Insulindosierung berücksichtigt sind. Um dem erhöhten Risiko für Hypoglykämien bei körperlicher Bewegung zu begegnen, sind Patienten daher gefordert, ausreichend zusätzliche Kohlenhydrate einzunehmen.

Insgesamt sind bei einer konventionellen Insulintherapie die Möglichkeiten einer Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte sehr begrenzt. In definierten Situationen, etwa fiebrigen Erkrankungen oder bei geplanter längerer körperlicher Bewegung kann die Dosierung des Mischinsulins erhöht bzw. vermindert werden. In der Regel erfolgen die Steuerung der Blutglukosekonzentration und die Vorbeugung von Hypoglykämien über die bedarfsgerechte und zeitlich festgelegte Einnahme einer ausreichenden Menge von Kohlenhydraten.

Bei der Wahl der Insulintherapie ist entscheidend, inwieweit das Ziel normnaher Blutglukosewerte ($\text{HbA1c} < 7.0 - 7.5 \%$, vgl. 1.4.2.2.) erreicht werden kann, um das Risiko für die Entwicklung oder das Fortschreiten diabetesassoziierter Folgekomplikationen zu reduzieren. Nach der Einschätzung der Autoren der Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft ist dieses Ziel eher mit aufwändigeren, intensiveren Formen der Insulintherapie zu erreichen (Böhm et al., 2011).

Insgesamt ist die konventionelle Insulintherapie indiziert bei

- Patienten, die aufgrund alters- oder krankheitsbedingter oder kognitiver Einschränkungen einer sehr einfachen Therapie bedürfen
- Patienten mit einer gleich- und regelmäßigen Lebensführung
- Patienten, die sich nach Abwägung von Aufwand und Risiken bewusst für eine konventionelle Insulintherapie entscheiden (Böhm et al., 2011)

1.4.4.4. Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)

Bei einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) decken Patienten den Grundbedarf täglich mit einer 1 - 2 maligen Gabe von langwirksamem Insulin ab. Gleichzeitig injizieren sie zu den Mahlzeiten jeweils die bedarfsgerechte Menge an kurzwirksamem Insulin. Die intensivierte Insulintherapie kann mit Insulinpens oder mit einer Insulinpumpe (vgl. 1.4.4.5.) praktiziert werden. Anders als bei der konventionellen Insulintherapie werden keinerlei Mischpräparate eingesetzt. Vielmehr erfolgt die Gabe

von basalem und prandialem Insulin strikt getrennt. Abbildung 4 skizziert die häufigste Variante der intensivierten Insulintherapie.

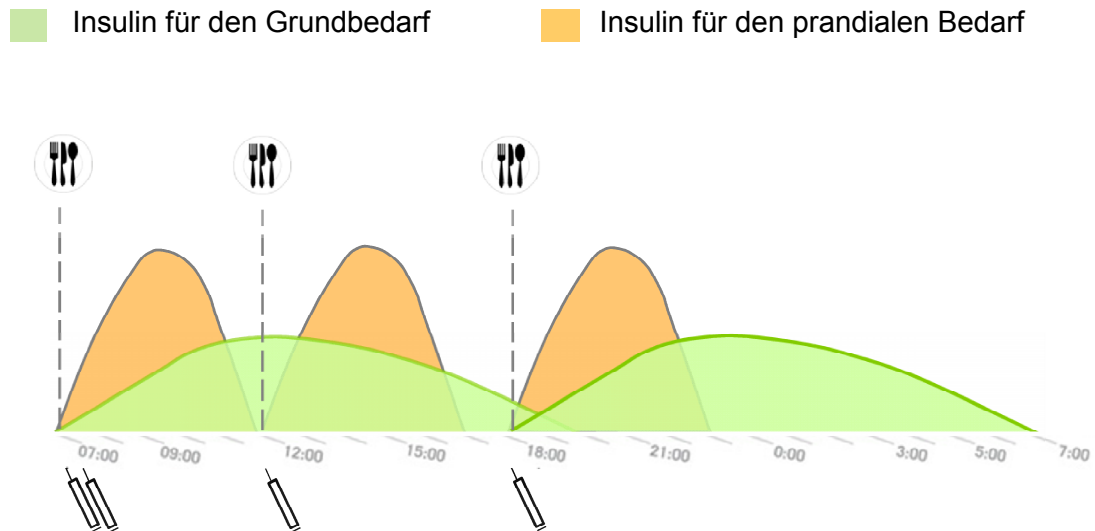


Abbildung 4: Insulinwirkprofil der intensivierten Insulintherapie. Zweimalige Gabe von langwirksamem NPH-Insulin für den Grundbedarf und dreimalige bedarfsgerechte Gabe von kurzwirkendem Normalinsulin für den prandialen Bedarf.

Diese Form der Insulintherapie ist, verglichen mit der konventionellen Insulintherapie, mit einem höheren Aufwand verbunden. Von grundlegender Bedeutung sind täglich ca. 4 - 5 Blutglukosemessungen. Auf der Grundlage der gemessenen Blutglukosewerte und unter Berücksichtigung der Kohlenhydratmenge einer Mahlzeit sowie der Intensität körperlicher Bewegung bestimmen die Patienten selbstständig den Zeitpunkt und die Dosierung des Insulins für den prandialen Bedarf. Die intensivierte Therapie erfordert pro Tag insgesamt ca. 3 - 6 Insulinjektionen.

Der Vorteil der intensivierten Insulintherapie liegt in der flexiblen Gestaltung der Spritzzeiten, aber auch in der variablen Anpassung der prandialen Insulinmenge. Verkürzt ausgedrückt, orientiert sich die intensivierte Insulintherapie an der individuellen Gestaltung der Ernährung und Bewegung. Die Patienten müssen zu keiner Tageszeit ihre Kohlenhydratmenge beschränken, sondern können sowohl den Zeitpunkt als auch die Menge der aufgenommenen Kohlenhydrate frei variieren. Die intensivierte Insulintherapie eignet sich besonders für Menschen mit einem flexiblen Tagesablauf. Mit dieser Form der Insulintherapie eröffnen sich trotz eines höheren Therapieaufwands mehr Freiheiten in der Gestaltung des Alltags.

Gleichzeitig erlaubt die intensivierete Insulintherapie eine rasche und adäquate Korrektur erhöhter Blutglukosewerte. In der Regel senkt eine Insulineinheit des kurzwirksamen Insulins die Blutglukose um ca. 30 - 40 mg/dl (ca. 2.0 mmol/l). Patienten bestimmen bei der Bemessung der Insulindosis vor einer Mahlzeit nicht nur die für den Kohlenhydratgehalt notwendige Insulinmenge, sondern können gleichzeitig mit zusätzlichem Insulin gezielt erhöhte Blutzuckerwerte korrigieren („Korrekturinsulin“).

Bei geplanter körperlicher Bewegung erlaubt die intensivierete Insulintherapie eine je nach Dauer und Intensität der Aktivität flexible Anpassung sowohl des kurz- als auch des langwirksamen Insulins. Neben der zusätzlichen Aufnahme von Kohlenhydraten steht Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie eine weitere Strategie zur Verfügung, Hypoglykämien bei körperlicher Bewegung zu vermeiden. Die Leitlinie „Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft formuliert Empfehlungen für die geeignete Reduktion der Insulindosierung vor, während und nach ausgedehnter körperlicher Bewegung (Halle, Kemmer, Stumvoll, Thurm & Zimmer, 2008).

In der 1993 publizierte DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trail) konnte gezeigt werden, dass sich mit einer intensivierten Insulintherapie aufgrund der physiologischeren und bedarfsgerechteren Insulinsubstitution meist bessere Stoffwechselergebnisse erzielen lassen. In dieser Studie wurden zwei Kohorten mit insgesamt 1.441 Typ-1-Diabetikern nach Randomisation entweder mit der konventionellen (CT) oder der intensivierten Insulintherapie (ICT) behandelt.

Innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 6.5 Jahren wurden vierteljährlich sowohl die Entwicklung des HbA1c als Maß der glykämischen Kontrolle als auch das Auftreten und die Progression diabetesassoziierter Folgekomplikationen untersucht. Bei einem vergleichbaren HbA1c in beiden Behandlungsgruppen zu Beginn der Studie (CT: 8.8 ± 1.7 %, ICT: 8.8 ± 1.6 %) verbesserte sich der HbA1c bei der intensivierten Insulintherapie bereits nach 6 Monaten um etwa 2 % auf ca. 6.9 %, während sich die HbA1c-Werte von Probanden mit konventioneller Insulintherapie auf ca. 9 % verschlechterten (vgl. Abb. 5). Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich bei Probanden mit einer intensiveren Insulintherapie eine um ca. 2 % verbesserte glykämische Stoffwechsellage (DCCT Research Group, 1993).

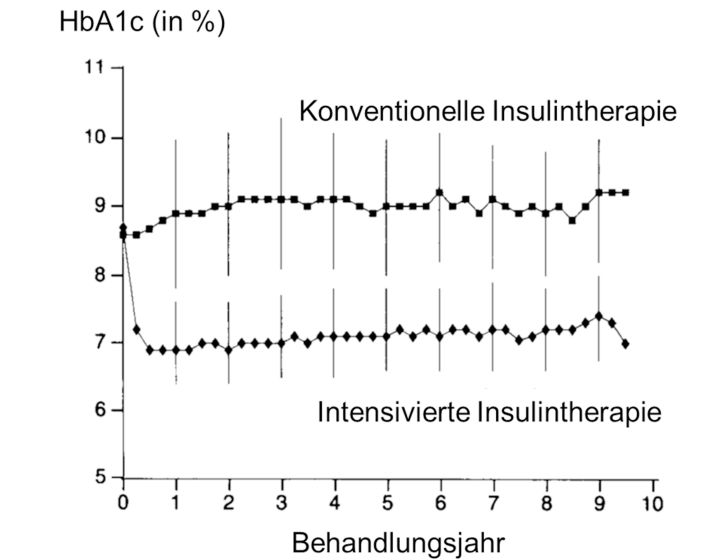


Abbildung 5: Entwicklung der HbA1c-Werte bei Probanden mit konventioneller und intensivierter Insulintherapie in der DCCT-Studie (1993). Mediane der vierteljährlichen HbA1c-Werte, Streuung als 25er und 75er Perzentile jeweils nach vier Quartalen (senkrechte Linien, modifiziert nach DCCT Research Group, 1993)

Weiterhin konnte in beiden Kohorten der DCCT-Studie gezeigt werden, dass mit einer besseren langfristigen glykämischen Kontrolle das Risiko für die Entstehung von mikroangiopathischen und neuropathischen Komplikationen signifikant reduziert werden kann.

In der ersten Kohorte mit 726 Probanden, die zu Beginn keinerlei Anzeichen einer Retinopathie aufwiesen, konnte mit einer intensivierten Therapie das Risiko für die Entwicklung einer Retinopathie um 76 % (62 - 85 %; 95 % Konfidenzintervall CI) gesenkt werden.

In einer zweiten Kohorte mit 715 Probanden, die zu Studienbeginn bereits milde Anzeichen einer Retinopathie aufwiesen, konnte unter einer intensivierten Insulintherapie eine signifikante Verlangsamung der Progression der Retinopathie im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie beobachtet werden.

In der aus beiden Kohorten zusammengefassten Gesamtstichprobe zeigte sich unter einer intensivierten Insulintherapie eine Risikoreduktion für das Auftreten einer Mikroalbuminurie als Risikofaktor für eine Nephropathie um 39 % (21 - 52 %, 95 % CI). Weiterhin konnte bei einer intensivierten Therapie eine Risikominderung für das Auftreten einer Makroalbuminurie als Marker für eine manifeste Nierenschädigung um 54 % (19 - 74 %, 95 % CI) ermittelt werden. Darüber hinaus konnte bei einer intensivierten

Therapie eine Risikoreduktion für eine diabetische Neuropathie um 60 % (38 - 74 %, 95 % CI) festgestellt werden.

Bei den makrovaskulären Ereignissen ergab die Behandlung mit einer intensivierten Insulintherapie eine Risikoreduktion um 41 % (-10 - 68 %, 95 % CI), die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Als bedeutsame Nebenwirkung einer verbesserten glykämischen Kontrolle traten bei einer intensivierten Insulintherapie im gesamten Untersuchungszeitraum nahezu dreimal so viele Unterzuckerungen auf, verglichen mit der Behandlung mit einer konventionellen Insulintherapie.

Während sich in der Studienbedingung mit einer intensivierten Insulintherapie 62 schwere Unterzuckerungen pro 100 Patientenjahren ereigneten, bei denen die Betroffenen Fremdhilfe benötigten, kam es bei Patienten mit einer konventionellen Insulintherapie lediglich zu 19 solcher Episoden. In keiner der beiden Gruppen wurden hypoglykämiebedingte Todesfälle, Herzinfarkt- oder Schlaganfallereignisse registriert. In beiden Studienbedingungen ereignete sich jedoch jeweils ein tödlicher Verkehrsunfall, der auf eine Hypoglykämie zurückgeführt werden konnte.

Darüber hinaus kam es bei Probanden mit einer intensivierter Insulintherapie zu signifikant häufigeren Krankenhausaufenthalten (ICT: 40 stationäre Einweisungen bei 36 Probanden; CT: 36 Einweisungen bei 27 Probanden), um Hypoglykämien und die dabei aufgetretenen Verletzungen zu behandeln (DCCT Research Group, 1993).

Die Autoren der DCCT-Studiengruppe empfahlen 1993, die intensivierte Insulintherapie aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos mit Vorsicht einzusetzen. Besondere Vorsicht gilt den Autoren zufolge Patienten mit zurückliegenden schweren Unterzuckerungen sowie Patienten mit einer defizitären Hypoglykämiewahrnehmung (DCCT Research Group, 1993).

Da mit Hilfe einer intensivierten Insulintherapie bei einer angemessenen Therapie-Adhärenz des Patienten im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie einerseits eine bessere glykämische Kontrolle erzielt werden kann, andererseits ein vermindertes Risiko für die Entwicklung diabetesbedingter Folgekomplikationen zu erwarten ist, empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft die intensivierte Insulintherapie als Standard in der Behandlung von Menschen mit Typ-1-Diabetes (Böhm et al., 2011).

Gleichzeitig sollen bei der Festlegung individueller HbA1c-Zielwerte schwere Hypoglykämien ausgeschlossen werden (Böhm et al., 2011).

1.4.4.5. Insulinpumpentherapie

Insulinpumpen sind kleine Insulininfusionsgeräte, die über einen Katheter und einer in die Haut fixierten Nadel fortwährend Insulin abgeben. Die Insulinpumpentherapie wird auch als kontinuierliche subkutane Insulininfusion bezeichnet (CSII).

Bei dieser Form der Behandlung, die zur intensivierten konventionellen Insulintherapie gezählt wird (vgl. 1.4.4.4.), wird ausschließlich Normalinsulin oder kurzwirksames Analoginsulin verwendet. Zur Abdeckung des Grundbedarfs gibt das Gerät kontinuierlich eine gleichmäßige Insulinmenge ab (Basalrate). Die Basalrate kann stündlich variabel programmiert werden. Zu den Mahlzeiten bemessen die Anwender den Insulinbedarf, der sich aus der geschätzten Kohlenhydratmenge der Mahlzeit sowie der Insulinmenge zur Korrektur erhöhter Blutglukosewerte zusammensetzt. Durch Betätigung eines Knopfes kann die gewünschte Insulinmenge zur Mahlzeit abgegeben werden (Bolusrate).

Die Vorteile der Insulinpumpentherapie liegen zum einen darin, dass eine sonst täglich notwendige, 3 - 6 malige Insulinapplikation durch den Einstich mit einer Nadel in die Unterhaut entfällt, was besonders bei der Insulinbehandlung von Kindern als Entlastung von Betroffenen und deren Eltern erlebt wird.

Darüber hinaus können Schwankungen des Insulinbedarfs (vgl. 1.4.4.1.) besser durch die programmierbare Insulinabgabe berücksichtigt werden, was eine im Vergleich zur herkömmlichen intensivierten Insulintherapie physiologischere und bedarfsgerechtere Insulinsubstitution gewährleistet. Abbildung 6 skizziert eine häufig auftretende Variante der Insulinpumpentherapie.

■ Kurzwirksames Insulin für Grund- und für den prandialen Bedarf

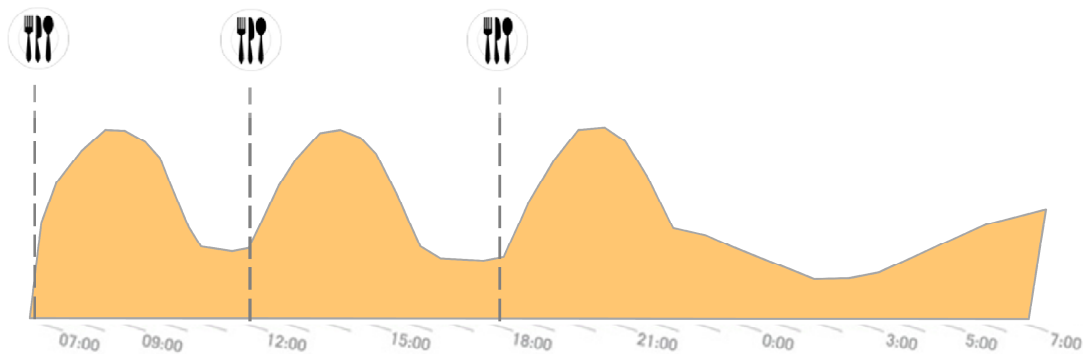


Abbildung 6: Insulinwirkprofil der Insulinpumpentherapie. Kontinuierliche Abgabe von Normalinsulin für den Grundbedarf, dreimalige bedarfsgerechte Gabe zur Abdeckung des prandialen Bedarfs.

In einer 2008 publizierten Metaanalyse zu Effekten der Insulinpumpentherapie konstatieren Jeitler et al. eine mittlere, klinisch bedeutsame Absenkung des HbA1c um ca. 0.6 % gegenüber der herkömmlichen intensivierten Insulintherapie (Jeitler et al., 2008). Die Heterogenität der in die Analyse eingeschlossenen Zielgruppen und deren Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine verbesserte glykämische Kontrolle bei Anwendung einer Insulinpumpentherapie nicht konsistent erzielt wurde.

Zu den Effekten der Insulinpumpentherapie auf das Auftreten von Hypoglykämien liegen bisher keine konsistenten Befunde vor (Böhm et al., 2011). Während in der Metaanalyse von Jeitler et al. (2008) keine Unterschiede bezüglich der Inzidenz leichter und schwerer Hypoglykämien im Vergleich zur herkömmlichen intensivierten Insulintherapie gefunden wurden (Jeitler et al., 2008), fanden Pickup et al. (2009) eine signifikante Reduktion schwerer Unterzuckerungen bei Anwendern der Insulinpumpentherapie (Pickup & Sutton, 2009).

Den Vorteilen der Insulinpumpentherapie steht eine Reihe von Nachteilen gegenüber. Aufgrund der hohen Kosten unterliegt die Verordnung einer Insulinpumpentherapie einer restriktiven Prüfungs- und Genehmigungspraxis durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK). Die Genehmigung erfolgt zunächst erstmalig für eine Probezeit. Danach sind in regelmäßigen Abständen Folgeverordnungen notwendig. Die Verordnung einer Insulinpumpe erfolgt nach eingehender Prüfung in der Regel nur

dann, wenn trotz einer sorgfältigen Umsetzung der herkömmlichen intensivierten Therapie weiterhin starke Schwankungen der Blutzuckerwerte auftreten.

Als weitere Nachteile der Insulinpumpentherapie wird der im Vergleich zur herkömmlichen intensivierten Therapie erhöhte Mess- und Dokumentationsaufwand beschrieben. Darüber hinaus sind in Einzelfällen subkutane Abszesse an der Einstichstelle der Katheternadel, aber auch technische Probleme mit der Funktion und Bedienung von Insulinpumpen dokumentiert (Böhm et al., 2011).

1.4.5. Ernährung

Mit der intensivierten Insulintherapie ist es für Menschen mit Typ-1-Diabetes möglich, den Zeitpunkt und den Umfang von Mahlzeiten im Alltag flexibel zu gestalten. Daher müssen Betroffene keine „Diätpläne“ mit vorgegebenen Esszeiten und fixen Kohlenhydratmengen einhalten.

Da jedoch die Menge und die Verteilung von aufgenommenen Kohlenhydraten den Verlauf der Blutglukosewerte moduliert, sind Menschen mit Typ-1-Diabetes gefordert, die Gabe von Insulin und die Menge und den Zeitpunkt eingenommener Mahlzeiten aufeinander abzustimmen.

Um vor einer Mahlzeit die geeignete Insulinmenge zu ermitteln, ist es von großer Bedeutung, dass Betroffene den Kohlenhydratgehalt einer Mahlzeit richtig einschätzen können. Der Kohlenhydratgehalt von Lebensmitteln bemisst sich in der Anzahl der BE (Broteinheit) oder KE (Kohlenhydrateinheit). Eine BE/KE entspricht ca. 10 - 12 g Kohlenhydrate. Im Rahmen der Patientenschulung lernen Menschen mit Typ-1-Diabetes anhand von sogenannten „BE/KE-Tabellen“, den Kohlenhydratgehalt sowohl von einzelnen Lebensmitteln, als auch von zusammengesetzten Mahlzeiten einzuschätzen.

Da der Insulinbedarf tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (vgl. 1.4.4.1.), variiert der Insulinbedarf für eine Kohlenhydrateinheit von Mahlzeit zu Mahlzeit. Um bei einem variablen Insulinbedarf die geeignete Insulinmenge für eine Mahlzeit zu finden, multiplizieren Patienten die Anzahl der geschätzten Kohlenhydrateinheiten mit dem sogenannten „BE/KE-Faktor“, dessen Höhe analog über den Tagesverlauf variiert. Der BE/KE-Faktor gibt Auskunft darüber, wie viele Insulineinheiten (I.E.) notwendig sind, um eine Kohlenhydrateinheit abzudecken. So benötigt ein Patient beispielsweise bei einem Frühstück mit 4 BE/KE und einem BE/KE-Faktor von 3 insgesamt $4 \times 3 = 12$ Insulineinheiten.

Um das Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung zu erreichen, sind daher auch die Behandler gefordert, für jeden Patienten bedarfsgerechte BE/KE-Faktoren für die unterschiedlichen Tagesabschnitte zu ermitteln. Zu kleine BE/KE-Faktoren sind häufig die Ursache für erhöhte Blutglukosekonzentrationen, während zu große BE/KE-Faktoren eine Überversorgung mit Insulin begünstigen und damit das Hypoglykämierisiko erhöhen.

Innerhalb der Patientenschulung lernen Menschen mit Typ-1-Diabetes, Lebensmittel mit rasch resorbierbaren Kohlenhydraten nur in begrenzten Mengen zu verzehren, da sie zu einem raschen Anstieg der Blutglukosekonzentration führen können. Eine Ausnahme bildet die Akutbehandlung von Hypoglykämien, bei der Betroffene mindestens zwei BE/KE mit rasch resorbierbaren Kohlenhydraten („schnelle BE/KE“) zu sich nehmen sollten. Um ein erneutes Absinken der Blutglukose zu vermeiden, sollten Betroffene im Anschluss daran eine „langsame BE/KE“ aufnehmen.

Darüber hinaus kann es ratsam sein, in bestimmten Situationen mit Hilfe von zusätzlichen Kohlenhydraten das Risiko von Hypoglykämien zu vermeiden. So sollten Betroffene im Vorfeld einer ungeplanten, starken körperlichen Aktivität vorsorglich zusätzliche Kohlenhydrate zu sich nehmen. Ebenso kann im Einzelfall die Aufnahme zusätzlicher Kohlenhydrate vor dem Zubett-Gehen eine geeignete Vorsichtsmaßnahme darstellen, um nächtliche Hypoglykämien zu vermeiden (z.B. nach dem Konsum von Alkohol).

Da Menschen mit Typ-1-Diabetes in der Regel nicht übergewichtig sind, gibt es in der Behandlung des Typ-1-Diabetes keinerlei besondere Empfehlungen bezüglich der Zusammensetzung der Nahrung. Dazu heißt es in den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft: „Ernährungsformen oder Diäten sind für Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost“ (Böhm et al., 2011).

1.4.6. Strukturierte Patientenschulung

Der Erfolg der Behandlung des Typ-1-Diabetes hängt zu einem großen Teil von den Betroffenen selbst ab. Menschen mit Typ-1-Diabetes sind täglich gefordert, eigenständig und selbstverantwortlich Therapieentscheidungen zu treffen, aber auch die Therapie in bestehende Strukturen des Alltags (z.B. Familie und Partnerschaft, Arbeitsplatz, soziales Umfeld) zu integrieren. Daher ist es auch aus ethischen Gründen notwendig, jeden Menschen mit Typ-1-Diabetes über die Erkrankung und deren Be-

handlung zu informieren und ihm Fertigkeiten zu vermitteln, damit er möglichst eigenständig mit der Erkrankung zurechtkommt (Herpertz et al., 2003).

Aus diesem Grund ist die Schulung ein unverzichtbarer und integraler Bestandteil der Diabetesbehandlung. Ohne eine umfassende und patientenorientierte Schulung ist eine erfolgreiche Therapie der Erkrankung nicht möglich.

1.4.6.1. Standards für eine moderne Patientenschulung

Verschiedene Fachgesellschaften, darunter die Deutsche Diabetes Gesellschaft konnten sich auf inhaltliche Eckpunkte für eine Nationale Versorgungsleitlinie „Diabetes - Strukturierte Schulungsprogramme“ einigen, die im Mai 2012 in einer Konsultationsverfassung veröffentlicht und im Dezember 2012 verabschiedet wurde (Bundesärztekammer et al., 2012). Bereits 2003 formulierte die Deutsche Diabetes Gesellschaft in den evidenzbasierten Leitlinien „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ die Standards für eine moderne und patientenorientierte Schulung. Sie waren die Grundlage für die spätere Erstellung der Praxisleitlinie „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft, in der die evidenzbasierten Therapieempfehlungen in komprimierter Fassung als Kompendium für die ärztliche Praxis zusammengefasst wurden (Kulzer et al., 2011). Den Autoren zufolge sollte eine moderne Diabetesschulung folgenden Standards genügen:

- Jedem Patienten steht das Recht zu, an einer Diabetesschulung teilzunehmen. Er sollte zeitnah nach der Diagnosestellung ein Angebot zur Teilnahme an einer strukturierten Schulung erhalten (Kulzer et al., 2011).
- Die Patientenschulung ist ein unverzichtbarer Bestandteil der Diabetes-therapie. Sie muss sorgfältig auf die medikamentöse Behandlung abgestimmt sein.
- Die Vermittlung von Wissensinhalten ist zwar eine notwendige, aber keine zwingende Bedingung für eine erfolgreiche Selbstbehandlung. Moderne Schulungskonzepte zielen vielmehr darauf ab, den Patienten im Sinne eines „Trainings“ aktiv in den Schulungsprozess mit einzubeziehen. Sie sehen vor, den Patienten zu motivieren, seine persönlichen Behandlungsziele selbst zu erarbeiten und ihn dabei zu unterstützen, diese Ziele zu erreichen. Weiterhin kommt es darauf an, dem Patienten

konkrete Hilfestellung zu geben, Lebensgewohnheiten zu verändern, neu erlernte Behandlungsfertigkeiten zu erproben und dauerhaft in den Lebensalltag zu integrieren. Moderne Schulungsansätze dieser Art werden daher auch als „Selbstmanagement- oder Empowerment-Schulung“ bezeichnet.

- Die Schulung sollte auf den Diabetes-Typ, die Therapieform und die Lernvoraussetzungen des Patienten abgestimmt sein. Ebenso sollte die Schulung die Prognose der Erkrankung und spezielle Problemsituationen berücksichtigen, die sich im Laufe der Erkrankung ergeben können.
- Je nach dem Stand des Wissens und der Behandlungsfertigkeiten sollten Patienten Grund-, Wiederholungs- oder problemspezifische Schulungen angeboten werden.

1.4.6.2. Verschiedene Schulungsformen

Strukturierte Schulungsprogramme zeichnen sich dadurch aus, dass die Inhalte, die Ziele, die Didaktik und das methodische Vorgehen in einem Curriculum beschrieben sind. Sie beinhalten in der Regel Arbeitsmaterialien für Patienten und deren Angehörige, aber auch Medien für Schulungskräfte (z.B. CD für die Beamerpräsentation). Damit soll sichergestellt werden, dass die Inhalte und die Qualität der ärztlichen Leistung „Schulung“ unabhängig von der Schulungskraft oder der Einrichtung vergleichbar sind.

Aufgrund des Fortschreitens und des variablen Verlaufs der Erkrankung lässt sich nachvollziehen, dass eine einmalige Schulung keine ausreichende Maßnahme für ein lebenslanges Problem darstellt. Je nach dem Stand der Diabetestherapie und des Lebensalters profitieren Patienten von verschiedenen Schulungsformen, um die Therapieziele zu erreichen und die Lebensqualität zu erhalten (vgl. Abb. 7):

- Zu Beginn der Erkrankung oder bei der Umstellung auf eine neue Therapieform sollte ein Patient an einer Grund- oder Basisschulung teilnehmen.
- Eine Nach- oder Wiederholungsschulung kann notwendig werden, wenn ein Patient die vereinbarten Therapieziele nicht erreicht. Sie dient

gleichzeitig der Festigung bei der Umsetzung neu erlernter Behandlungsfertigkeiten.

- Für Patienten mit diabetesspezifischen Problemstellungen (z.B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen oder Neuropathiebeschwerden) wurden sogenannte problemspezifische Schulungs- und Behandlungsprogramme konzipiert.
- Darüber hinaus existieren weitere Schulungsprogramme für spezifische Zielgruppen, z.B. für Kinder, Jugendliche, geriatrische Patienten, Migranten (Kulzer, Krichbaum, Kruse & Haak, 2010).
- Neben der Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm können regelmäßige Einzelkontakte mit dem Arzt und / oder der Schulungskraft dazu beitragen, das Behandlungsverhalten zu stabilisieren und Lösungen für auftretende Therapiebarrieren zu erarbeiten (Begleitung, Boosterung).

**Begleitung, Boosterung,
Problemlösung bei Therapiebarrieren**

Problemspezifische Schulung

Wiederholungs-, Auffrischungsschulung

Grund-, Basisschulung

Abbildung 7: Verschiedene Formen der Diabetesschulung (modifiziert nach Kulzer, 2010)

1.4.6.3. Anerkennung und Zertifizierung von Schulungsprogrammen

Für die vertragliche Regelversorgung innerhalb der Disease Management Programme (DMPs) sind nur diejenigen Schulungsprogramme vergütbar, die vom Bundesversicherungsamt (BVA) geprüft und zugelassen worden sind. Genehmigte Diabetes-Schulungsprogramme müssen dabei die Anforderungen der Risikostrukturaus-

gleichs-Verordnung (RSAV) in der gesetzlichen Krankenversicherung erfüllen (Bundesversicherungsamt BVA, 2012).

Neben der Zulassung für DMPs vergibt auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) ein „Gütesiegel“ für Schulungsprogramme. Strukturierte Schulungsprogramme werden von der DDG dann zertifiziert, wenn sie festgelegte Kriterien für die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität erfüllen (Kulzer, Frank, Gastes, Grüsser & Haak, 2002).

1.4.6.4. Anerkannte und zertifizierte Schulungsprogramme für Typ-1-Diabetes

- Grund- und Basisschulung

Sowohl für Kinder als auch für Jugendliche wurden eigene Behandlungs- und Schulungsprogramme entwickelt, die vorwiegend in der stationären pädiatrischen Versorgung zum Einsatz kommen (Hürter, Jastram & Regling, 1997; Lange et al., 2009). Da Kinder und Jugendliche nicht die Zielgruppe für die vorliegende Dissertationsschrift darstellen, sei auf Publikationen verwiesen, in der diese Schulungsprogramme im Detail vorgestellt werden (Hermanns & Kulzer, 2008).

Für erwachsene Typ-1-Diabetiker sind derzeit zwei evaluierte Schulungsprogramme verfügbar.

Das „Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-1-Diabetiker“ wurde in den 80er-Jahren von der Arbeitsgruppe um Berger et al. ursprünglich für den stationären Bereich entwickelt (Berger, Grüsser & Jörgens, 2010). Es umfasst 12 Unterrichtseinheiten, die in Kleingruppen bis zu vier Personen von qualifiziertem Schulungspersonal umgesetzt werden. Das Schulungsprogramm wurde 1987 in der Region Bukarest in einer nicht-kontrollierten Studie evaluiert (Mühlhauser, Bruckner, Berger, Cheta & Jörgens, 1987). Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe (Probanden mit intensivierter Insulintherapie, ohne Schulung) ist es nicht möglich, die isolierten Effekte des Schulungsprogramms zu beschreiben.

In einer multizentrischen Implementierungsstudie der Arbeitsgruppe um Sämman (2005) wurden 9.583 Typ-1-Diabetiker aus 96 deutschen Behandlungseinrichtungen zwischen 1992 und 2004 zu Beginn der Schulung und ein Jahr nach Teilnahme an diesem Schulungsprogramm untersucht. Die Autoren postulieren, dass es mit Hilfe der Gesamtintervention „Insulintherapie und Schulung“ gelungen sei, den mittleren HbA1c-

Wert zu senken, ohne das Risiko für schwere Hypoglykämien zu erhöhen (Sämann, Mühlhauser, Bender, Kloos & Müller, 2005). Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die berichtete mittlere HbA1c-Absenkung von 8.3 % auf 7.4 % einem Rückgang der mittleren Blutglukosekonzentration von ca. 190 mg/dl auf 160 mg/dl (10.5 auf 8.9 mmol/l) entspricht. In diesen Wertebereichen ist das Hypoglykämierisiko als vergleichsweise gering einzuschätzen. Weiterhin bemängeln Kritiker, dass das Schulungsprogramm die aktuell verfügbaren Strategien zur Behandlung des Typ-1-Diabetes nicht ausreichend darstellt und sich die Schulungsmaterialien in den letzten Jahrzehnten kaum verändert haben. Darüber hinaus sind Ansätze einer modernen Patientenschulung (Selbstmanagement-Ansatz) nicht ausreichend umgesetzt (Hermanns & Kulzer, 2008).

Das Schulungsprogramm „PRIMAS“ („Schulungs- und Behandlungsprogramm für ein selbstbestimmtes Leben mit Typ-1-Diabetes“) wurde von der Arbeitsgruppe um Kulzer et al. (2012) entwickelt. PRIMAS wurde als leitliniengerechtes Schulungsprogramm konzipiert, welches Patienten in die Lage versetzen soll, möglichst selbstständig und erfolgreich mit der eigenen Erkrankung umzugehen (Selbstmanagement, Empowerment, partizipative Entscheidung). Ein thematischer Schwerpunkt ist die Vermittlung von Fertigkeiten zur Behandlung und Vermeidung von Hypoglykämien, aber auch zur Bewältigung der mit Hypoglykämien assoziierten Belastungen. Das Schulungsprogramm wurde in 23 Studienzentren in einer randomisierten kontrollierten Therapievergleichsstudie evaluiert. Die Daten sind bisher nicht publiziert.

- Problemspezifische Schulungsprogramme für Patienten mit Hypoglykämieproblemen

Patienten, die in besonderem Maße von Hypoglykämieproblemen betroffen sind, erlernen innerhalb dieser Schulungsprogramme Fertigkeiten, Hypoglykämien frühzeitiger und zuverlässiger wahrzunehmen, angemessen zu behandeln und sie zu vermeiden. Darüber hinaus erwerben die Teilnehmer geeignete Verhaltensstrategien, die sie in Situationen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko anwenden können. Derzeit sind in Deutschland zwei Schulungsprogramme für Menschen mit Hypoglykämieproblemen verfügbar.

Das Blutzuckerwahrnehmungstraining BGAT („Blood Glucose Awareness Training“) wurde von der Arbeitsgruppe um Cox entwickelt und evaluiert (Cox, Gonder-Frederick, Julian & Clarke, 1994). Die Intervention umfasst 8 Kurseinheiten (à 90 Minuten), an der 6 - 8 Patienten teilnehmen. Nach der Übersetzung ins Deutsche durch die Arbeitsgruppe um Fehm-Wolffsdorf (Fehm-Wolffsdorf, Kerner & Peters, 1997) konnte

die Wirksamkeit dieser Intervention in einer deutsch-schweizerischen, randomisierten, kontrollierten Evaluationsstudie nachgewiesen werden. Bei vergleichbaren HbA1c-Verläufen erlitten Teilnehmer des BGAT-Trainings nach 12 Monaten signifikant weniger schwere Unterzuckerungen im Vergleich zu Teilnehmern einer ärztlich geleiteten Selbsthilfegruppe. Darüber hinaus konnten Teilnehmer des BGAT-Trainings ihre Blutglukosewerte besser einschätzen, hypo- von hyperglykämischen Zuständen besser unterscheiden und beschrieben ein höheres Maß an erlebter Selbstwirksamkeit (Schaechinger et al., 2005).

Cox et al. berichteten 2008 über positive Ergebnisse einer internetbasierten Version des BGAT. Aufgrund der kleinen Stichprobe (n = 35) sind die Resultate von begrenzter Aussagekraft. Kritiker bemängeln, dass das BGAT nicht ausreichend für die Implementierung in die ambulante Regelversorgung in Deutschland adaptiert wurde (Hermanns, Kulzer & Krichbaum, 2008).

HyPOS („Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement“) ist die Bezeichnung für ein weiteres problemspezifisches Schulungsprogramm für Typ-1-Diabetes-Patienten mit Hypoglykämieproblemen, das von der Arbeitsgruppe um Hermanns et al. entwickelt wurde (Hermanns, Kulzer, Kubiak, Krichbaum & Haak, 2007). „HyPOS“ wurde als ambulante Schulung mit 5 Kurseinheiten konzipiert. Darüber hinaus existiert auch ein eigenes Curriculum für die Umsetzung im stationären Setting. Die Langzeit-Ergebnisse der Evaluationsstudie in Verbindung mit unpublizierten Daten einer stationären Durchführung sind Gegenstand der vorliegenden Dissertationsschrift.

1.5. Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes

Diabetische Folgeerkrankungen entwickeln sich sowohl bei Menschen mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes mellitus in unterschiedlichen Organen und Körperregionen. Klinisch bedeutsam sind Schädigungen, die auf Veränderungen der Kapillaren zurückgehen (diabetische Mikroangiopathien). Dazu zählen Komplikationen an Augen, Nieren und Nerven. Darüber hinaus kommt es bei Menschen mit Diabetes gehäuft zu Läsionen der mittleren und großen Arterien (diabetische Makroangiopathien), die auf artherogene Veränderungen zurückzuführen sind.

Da Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes als pathogenetischer Risikofaktor bei Hypoglykämien nicht näher untersucht wurden, sei an dieser Stelle auf den Abschnitt

VI (Anhang) verwiesen. Dort sollen Mechanismen der Pathogenese, wie auch die Epidemiologie von Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetikern skizziert werden.

1.6. Hypoglykämien

In den 90er Jahren konnte mit der DCCT-Studie bei Typ-1-Diabetikern und mit der UKPDS-Studie bei Typ-2-Diabetikern eindrucksvoll gezeigt werden, dass eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung dazu beiträgt, diabetesbedingte mikrovaskuläre und zum Teil auch makrovaskuläre Folgekomplikationen zu vermeiden oder deren Fortschreiten zu verlangsamen (DCCT Research Group, 1993; UK Prospektive Diabetes Study Group, 1998). Seither empfehlen die Leitlinien zur Behandlung des Typ-1-Diabetes, bei der Festlegung von Therapiezielen möglichst normnahe Blutglukosewerte anzustreben, gleichzeitig aber das Risiko für Hypoglykämien zu berücksichtigen, die im Einzelfall mit schwerwiegenden Konsequenzen und Gefahren für Leib und Leben der Betroffenen verbunden sein können.

1.6.1. Definition und Klassifikation von Hypoglykämien

In zahlreichen Publikationen über Hypoglykämien wird der Begriff uneinheitlich verwendet. Nach der klassischen Definition spricht man von einer Hypoglykämie, wenn folgende drei Kriterien der so genannten Whipple-Trias erfüllt sind (Whipple, 1938):

- Typische Symptome einer Hypoglykämie
- Gleichzeitig der Nachweis eines niedrigen Blutglukosespiegels
- Beseitigung dieser Symptome durch die Zufuhr von Glukose

Bei dieser Definition bleibt offen, ab welchem Blutglukose-Grenzwert man von einem „niedrigen Blutglukosespiegel“ sprechen kann. Da es bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen auch bei sehr niedrigen Blutglukosewerten zu symptomfreien Unterzuckerungen kommen kann, gestaltet es sich als schwierig, einen allgemein günstigen Blutglukose-Grenzwert bei der Definition von Hypoglykämien festzulegen.

Die „Workgroup on Hypoglycemia“ der American Diabetes Association (ADA, 2005) schlug nach kritischer Bewertung bisheriger Klassifikationsversuche folgende

Einteilung von Hypoglykämien vor (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005):

1.6.1.1. Schwere Hypoglykämien

Der Patient ist bei der Hypoglykämiebehandlung auf Fremdhilfe angewiesen (Zufuhr von Kohlenhydraten, Injektion von Glukagon, Infusion von Glukose). Diese Episoden können von Bewusstseinsstörungen, Bewusstlosigkeit und / oder Krampfanfällen begleitet sein. Bei einer akut fehlenden Blutglukosemessung zeigt der anschließende Anstieg der Blutglukose nach Behandlung der Unterzuckerung an, dass die Episode durch niedrige Blutglukosekonzentrationen verursacht wurde.

1.6.1.2. Symptomatische, durch Messung belegte Hypoglykämien

Hypoglykämien mit typischen Anzeichen einer Unterzuckerung mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l). Sie können durch Betroffene selbst behandelt werden.

1.6.1.3. Asymptomatische Hypoglykämien

Hypoglykämien ohne typische Anzeichen einer Unterzuckerung, aber mit gemessenen Blutglukosekonzentrationen ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l). Neuere Publikationen stellen den Grenzwert von 70 mg/dl (3.9 mmol/l) in Frage und schlagen höhere Schwellenwerte vor (Frier, 2009).

1.6.1.4. Wahrscheinlich symptomatische Hypoglykämien

Hypoglykämien mit typischen Symptomen einer Unterzuckerung, die nicht durch eine Messung belegt, jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine Blutglukosekonzentration von ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l) verursacht wurden. Zu dieser Gruppe von Hypoglykämien zählen Episoden, bei denen sich Patienten bei ersten Symptomen zu einer sofortigen Einnahme von Kohlenhydraten entschließen, ohne zuvor die Blutglukose zu messen.

1.6.1.5. Relative Hypoglykämien

Ereignisse mit typischen Anzeichen einer Hypoglykämie, jedoch mit gemessenen Blutglukosewerten ≥ 70 mg/dl (3.9 mmol/l). Diese Episoden ereignen sich vorzugsweise bei Patienten mit erhöhten mittleren Blutglukosespiegeln, bei denen ein Absinken in

Richtung des Schwellenwerts von 70 mg/dl (3.9 mmol/l) von hypoglykämieähnlichen Symptomen begleitet sein kann.

Die vorliegende Dissertationsschrift legt bei der Definition von schweren Hypoglykämien die eingangs beschriebenen Kriterien der American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia (2005) zugrunde. Einige Autoren bezeichnen innerhalb dieser Kategorie Unterzuckerungen als „sehr schwere Hypoglykämien“, wenn sie mit Bewusstseinsverlust und / oder Krampfanfällen einhergehen und durch eine intramuskuläre Glukagoninjektion oder durch die intravenöse Glukosegabe durch Dritte behandelt werden müssen.

Die Praktikabilität des Begriffs „Schwere Hypoglykämie“ wird dadurch eingeschränkt, dass die Fremdeinschätzung bezüglich des Schweregrades einer Hypoglykämie nicht zwingend mit dem subjektiv erlebten Schweregrad übereinstimmen muss. So kann eine leichte, symptomatische Hypoglykämie von einem Betroffenen als schwerwiegend erlebt werden, wenn sie in einer definierten Situation zu ernsthaften Konsequenzen führen kann. Gleichzeitig ist auch denkbar, dass Betroffene wiederholte schwere Unterzuckerungen als weniger schwerwiegend erleben, wenn sie sich in einer vertrauten oder sicheren Umgebung (z.B. während einer stationären Behandlung) ereignen. Darüber hinaus kann eine Hypoglykämie als subjektiver Stressor bei wiederholter Exposition als weniger schwerwiegend erlebt werden (Armario, Valles, Del-Zotto, Marquez & Belda, 2004; Smith, Choudhary, Pernet, Hopkins & Amiel, 2009).

1.6.2. Ursachen von Hypoglykämien

Die Behandlung des Typ-1-Diabetes zielt darauf, den Insulinbedarf des Organismus durch die externe Gabe von Insulin möglichst passgenau abzudecken. Da eine bedarfsgerechte Insulinsubstitution mit einer intensivierten Insulintherapie nur näherungsweise möglich ist, kommt es dabei immer wieder zu einer absoluten oder relativen Insulinüberdosierung (Böhm et al., 2011). Erschwerend kommt hinzu, dass beim Typ-1-Diabetes die negative Rückkopplung der endogenen Insulinsekretion mit der Freisetzung kontrainsulinärer Hormone durch den Verlust der β -Zellen unterbrochen ist (vgl. 1.2.3.). Während bei Nicht-Diabetikern bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen durch die Ausschüttung von insulinantagonistischer Hormonen (z.B. Glukagon) die Insulinwirkung vermindert wird, entfällt dieser Rückkoppelungsmechanismus beim Typ-1-Diabetes. Dadurch hält die Insulinwirkung auch bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen unvermindert an.

Cryer (2002) gibt einen Überblick über mögliche Ursachen einer Hypoglykämie. Da der Insulinbedarf durch eine Vielzahl von Einflüssen moduliert wird, gestaltet es sich für Menschen mit Typ-1-Diabetes schwierig, zu jedem Zeitpunkt den aktuellen Insulinbedarf abzuschätzen. Daher können eine Reihe von Ursachen von Hypoglykämien dem Selbstbehandlungsverhalten von Patienten zugeordnet werden. Darüber hinaus existieren jedoch noch weitere Bedingungen, welche zu Unterzuckerungen beitragen können.

Mögliche, durch das Selbstbehandlungsverhalten bedingte Ursachen sind:

- Zu hohe Insulindosierung
- Nicht-Berücksichtigung des verminderten Insulinbedarfs während und nach körperlicher Bewegung
- Falscher Zeitpunkt der Insulininjektion
- Injektion der falschen Insulinsorte
- Hohes Ausmaß an „Überlappung“ von Insulinwirkprofilen bei multiplen Insulininjektionen (z.B. bei zusätzlicher Gabe von Korrekturinsulin)
- Verminderte Zufuhr an Kohlenhydraten (z.B. durch Auslassen der Mahlzeit)
- Überschätzung des Kohlenhydratgehalts einer Mahlzeit
- Überlanger Abstand zwischen einer Insulininjektion und einer Mahlzeit
- Unterschätzung des erhöhten Glukosebedarfs bei Bewegung
- Unzureichende Berücksichtigung von tageszeitlichen Schwankungen beim Insulinbedarf

Weitere Bedingungen, die Hypoglykämien begünstigen können, sind:

- Erhöhte Insulinsensitivität (z.B. nach verbessertem Trainingszustand)
- Verminderte Glukosefreisetzung (z.B. nach Alkoholkonsum)

- Niereninsuffizienz: Geringerer Insulinbedarf aufgrund verminderter Insulin-Clearance
- Begleitende weitere endokrine Erkrankungen, die zu einer defizitären Cortisolausschüttung führen (z.B. Morbus Addison oder Hypopituitarismus)

1.6.3. Häufigkeit von Hypoglykämien

Erwartungsgemäß differieren die berichteten Fallzahlen zum Auftreten von Unterzuckerungen aufgrund unterschiedlicher Hypoglykämiedefinitionen, Erhebungsmethoden und Stichprobencharakteristika.

Die meisten Menschen mit Typ-1-Diabetes erleben im Alltag zumeist asymptomatische Hypoglykämien, etwa bei nächtlichen, unbemerkten Unterzuckerungen. Leichte, symptomatische Unterzuckerungen können je nach durchschnittlicher Höhe der glykämischen Blutglukosekonzentrationen nahezu täglich auftreten. Damit erleben Menschen mit Typ-1-Diabetes im Laufe ihres Lebens einige Tausend hypoglykämische Episoden.

- Häufigkeit leichter Hypoglykämien

In zwei retrospektiven Studien der Arbeitsgruppe um Pedersen-Bjergaard (2001 und 2004) dokumentierten 201 (in der ersten Studie) bzw. 1.076 Typ-1-Diabetiker (in der zweiten Studie) übereinstimmend etwa zwei Episoden leichter symptomatischer Unterzuckerungen pro Woche (Pedersen-Bjergaard et al., 2004; Pedersen-Bjergaard, Agerholm-Larsen, Pramming, Hougaard & Thorsteinsson, 2001). Vor dem Hintergrund des hohen mittleren HbA1c-Werts von 8.6 % in beiden Studien sind bei einem von der Deutschen Diabetes Gesellschaft empfohlenen Zielbereich von 7.0 - 7.5 % (vgl. 1.4.2.2.) mehr leichte Hypoglykämien zu erwarten.

Dies konnte durch neuere Daten bestätigt werden, die mit Hilfe der kontinuierlichen Glukosemessung erhoben wurden. Dabei wird mit Hilfe eines Sensors, der im Unterhautfettgewebe eingeführt wird, alle 1 - 5 Minuten (je nach System) der Glukosegehalt der interstitiellen Gewebsflüssigkeit gemessen. Damit können retrospektiv wesentlich genauere Angaben zu Häufigkeiten von Hypoglykämien, aber auch zur Dauer hypoglykämischer Phasen erhoben werden. In einer amerikanischen und einer deutschen Studie zeigte sich übereinstimmend, dass sich Menschen mit Typ-1-Diabetes

ca. 2.3 - 2.5 Stunden pro Tag unterhalb einer Blutglukoseschwelle von 70 mg/dl (3.9 mmol/l) befinden (Bode, Schwartz & Stubbs, 2005; Hermanns, Kulzer & Gulde, 2009).

- Häufigkeit schwerer Hypoglykämien

In der DCCT-Studie (1993), in der 1441 Probanden über einen mittleren Zeitraum von ca. 6.5 Jahren untersucht wurden, traten in der Studienbedingung mit einer intensivierten Insulintherapie 0.61 schwere Unterzuckerungen pro Patient und Jahr auf, zu deren Behandlung Fremdhilfe notwendig war. Das entspricht pro Patient einem Ereignis in 1 - 2 Jahren. Bei einer Inzidenz von 0.2 Ereignissen pro Patient und Jahr bei Probanden mit einer konventionellen Insulintherapie zeigte sich ein 3-fach höheres Risiko für schwere Hypoglykämien unter einer intensivierten im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie.

Bei sehr schweren Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit oder Krampfanfällen wurden 0.19 Ereignisse pro Patient und Jahr beobachtet (DCCT Research Group, 1997). Die DCCT-Daten wurden von verschiedenen Autoren in Zweifel gezogen, da vorab Probanden von der Teilnahme ausgeschlossen worden, die in den zwei Jahren vor Studienbeginn von zwei oder mehreren schweren Unterzuckerungen berichteten.

In deutschen Erhebungen wurden 0.37 schwere Hypoglykämien pro Patient und Jahr ermittelt (Sämann et al., 2005). Bei den sehr schweren Unterzuckerungen wurden Raten zwischen 0.16 und 0.28 pro Patient und Jahr gefunden (Bott, Bott, Berger, & Mühlhauser, 1997; Müller et al., 2000; Schiel & Müller, 2003). Danach treten bei Patienten etwa alle 5 - 6 Jahre sehr schwere Hypoglykämien auf, die mit einer Glukagoninjektion oder einer intravenösen Glukoseinfusion behandelt werden müssen.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Inzidenz schwerer und sehr schwerer Unterzuckerungen in den dargestellten Publikationen.

Tabelle 2: Häufigkeit von schweren / sehr schweren Hypoglykämien pro Patient und Jahr

| Studie | DCCT (1997) | Bott et al. (1997) | ASD (2000) | JEVIN (2003) | Sämann et al. (2005) |
|-------------------------------|----------------|-----------------------|---------------|-----------------|----------------------------|
| Schwere Hypoglykämien | 0,61 | - | - | - | 0,37 |
| Sehr schwere Hypoglykämien | 0,19 | 0,17 | 0,28 | 0,16 | - |

In einer prospektiv-populationsbasierten Untersuchung der Arbeitsgruppe um Holstein et al. (2012) wurden für die Zeiträume 1997 - 2000 versus 2007 - 2010 für die Region Detmold mit ca. 200.000 Einwohnern die Inzidenz von schweren Hypoglykämien erfasst, bei denen notärztliche Hilfe notwendig war bzw. eine Einweisung in die stationäre Versorgung erfolgte. Den Autoren zufolge stieg die Inzidenz hypoglykämiebedingter Notfallbehandlungen von Typ-1-Diabetikern innerhalb von 10 Jahren von 11.5 Episoden auf 23.4 Episoden pro Jahr an (jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner (Holstein, Patzer, Machalke et al., 2012).

Eine Sekundäranalyse der DCCT-Daten untersuchte die Häufigkeitsverteilung von schweren Hypoglykämien in einem mittleren Beobachtungszeitraum von ca. 6.5 Jahren. Den Ergebnissen zufolge traten bei ca. 35 % der Probanden mit intensivierter Insulintherapie und 65 % der Probanden mit konventioneller Insulintherapie im gesamten Katamnesezeitraum keine schweren Hypoglykämien auf. Dagegen konnte bei den Probanden mit intensivierter Insulintherapie eine Subgruppe von 22 % der Teilnehmer (konventionelle Insulintherapie: 4 % der Teilnehmer) identifiziert werden, die mindestens fünf schwere Hypoglykämien in den ersten fünf Jahren erlitten (vgl. Abb. 8). Darüber hinaus traten in dieser Subgruppe 55 % der sehr schweren Unterzuckerungen auf.

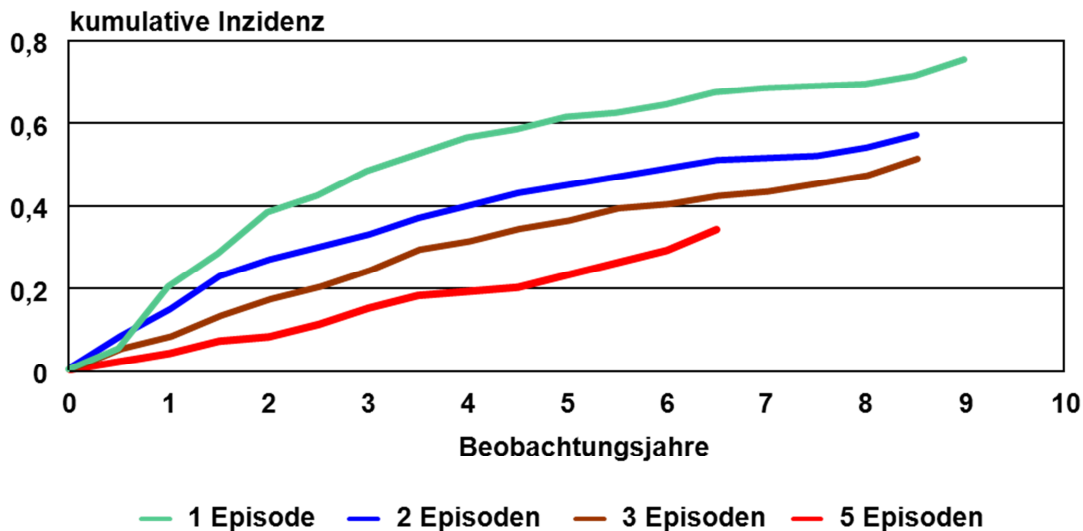


Abbildung 8: Kumulative Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei Teilnehmern der DCCT-Studie (DCCT Research Group, 1997)

Eine Auswertung der retrospektiven Daten der ASD-Studie (Arbeitsgemeinschaft Strukturierte Diabetestherapie), die im Zeitraum von 1992 - 1999 bei 1.132 Typ-1-Diabetikern erhoben wurden, ergab vergleichbare Befunde. In den 12 Monaten vor der Teilnahme an einer strukturierten Patientenschulung ereignete sich mindestens eine schwere Hypoglyämie bei einer Subgruppe von 13 % (n = 144) der Patienten. In den 12 Monaten nach Teilnahme an einer Schulung waren 8 % (n = 86) der Patienten von mindestens einer schweren Hypoglykämie betroffen (Hermanns, Krichbaum & Kulzer, 2009; Müller et al., 2000).

Aus den Ergebnissen der Analyse der DCCT- als auch der ASD-Studiendaten kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es Subgruppen gibt, die in besonderem Maße von schweren Hypoglykämien gefährdet sind (Kulzer, Hermanns, Kubiak & Haak, 2004).

1.6.4. Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien

Nachdem bei der Sekundäranalyse der Daten aus der DCCT-Studie eine Subgruppe von Probanden identifiziert wurde, bei denen besonders häufige schwere Unterzuckerungen auftraten, zielten eine Reihe späterer Untersuchungen darauf ab, Prädiktoren eines erhöhten Risikos für schwere Unterzuckerungen zu ermitteln. Während bei der DCCT-Studie bekannte Patientencharakteristika und das Risiko für künftige schwere Unterzuckerungen nur zu ca. 8 % voraussagen konnten (DCCT Research Group, 1997) ermittelte die Arbeitsgruppe um Gold (1997) in einem Regressionsmodell

weitere Prädiktoren, die jedoch das Risiko für schwere Hypoglyämien lediglich zu ca. 18 % erklären konnten (Gold, Frier, MacLeod, & Deary, 1997). Nachfolgend sollen einige der empirisch ermittelten Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien vorgestellt werden.

- Intensivierte Insulintherapie

In der DCCT-Studie erzielten Probanden mit einer intensivierten Insulintherapie in einem mittleren Beobachtungszeitraum von ca. 6.5 Jahren mittlere HbA1c-Werte von ca. 7.0 % im Vergleich zu einem HbA1c von ca. 8.8 % bei Probanden mit einer konventionellen Insulintherapie. Bei einer normnahen glykämischen Kontrolle bei Probanden mit intensivierter Insulintherapie verdreifachte sich gleichzeitig das Risiko für schwere Unterzuckerungen mit dieser Form der Insulintherapie (0.62 gegenüber 0.19 Ereignissen pro Patient pro Jahr). Ebenfalls eine Verdreifachung des Risikos für schwere Hypoglykämien konnte in der Stockholm Diabetes Intervention Study gefunden werden (Reichard, Britz, Cars, Nilsson & Rosenqvist, 1991). In dieser Studie wurden 102 Typ-1-Diabetiker randomisiert mit einer intensivierten oder einer konventionellen Insulintherapie behandelt und über einen Zeitraum von 5 Jahren untersucht. Dabei traten 1.1 Ereignisse pro Patient und Jahr bei einer intensivierten Insulintherapie gegenüber 0.4 Ereignissen bei einer konventionellen Insulintherapie auf.

- Vorausgegangene schwere Hypoglykämien

Als bedeutsamster Risikofaktor für das Auftreten schwerer Unterzuckerungen konnte die DCCT-Studie vorausgegangene Ereignisse schwerer Hypoglykämien identifizieren (DCCT Research Group, 1997). Vielfach handelt es sich dabei um asymptomatische nächtliche Unterzuckerungen, die von Betroffenen nicht bemerkt werden. Nächtliche Hypoglykämien gelten als mögliche Ursache bei der Pathogenese eines Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens und der Entstehung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (vgl. 2.5.2.; Heller, 2007).

- Ausmaß und Häufigkeit niedriger Blutglukosekonzentrationen

Die Häufigkeitsverteilung gemessener Blutzuckerwerte stellt bei den meisten Typ-1-Diabetikern meist eine asymmetrisch Verteilung dar, bei welcher hyperglykämische Blutglukosewerte (≥ 180 mg/dl, 10.0 mmol/l) einen größeren Bereich einnehmen und häufiger vorkommen als hypoglykämische Blutglukosewerte (≤ 70 mg/dl, 3.9 mmol/l). Daher würden Mittelwert und Standardabweichung gemessener Blutglukosewerte als

Maße der glykämischen Kontrolle das Risiko von schweren Unterzuckerungen unterschätzen.

Der Low Blood Glucose Index (LBGI) berücksichtigt als Maß neben der Häufigkeit auch das Ausmaß gemessener niedriger Blutzuckerwerte (Kovatchev et al., 1998). Der LBGI steigt mit zunehmender Häufigkeit niedriger Blutglukosewerte und / oder mit zunehmender Blutglukoseabsenkung.

Tabelle 3: Berechnung und Bewertung des Low Blood Glucose Index (LBGI)

(1) Transformation der Blutglukosewerte

(a) mg/dl: $BG_{transf} = 1,509 \times \left(\left(\log(BG)^{1,084} \right) - 5,381 \right)$

(b) mmol/l: $BG_{transf} = 1,794 \times \left(\left(\log(BG)^{1,026} \right) - 1,861 \right)$

(2) Zuweisung des Risikoscores: **wenn $BG_{transf} < 0$, dann $Risiko(BG) = 10 \times (BG_{transf})^2$**
sonst: $Risiko(BG) = 0$

(3) Berechnung des LBGI

$$LBGI = \text{Mittelwert (Risiko [BG])}$$

(4) Bewertung des LBGI

LBGI < 2,5: niedriges Hypoglykämierisiko

LBGI 2,5-5: mittleres Hypoglykämierisiko

LBGI > 5: hohes Hypoglykämierisiko

(aus: Kulzer et al., 2004)

Cox et al. (2007) konnten in einer Untersuchung mit 100 Typ-1-Diabetikern zeigen, dass bei Vorliegen von fünf gemessenen Blutzuckerwerten innerhalb von 24 Stunden der errechnete LBGI eine nachfolgende, schwere Unterzuckerung zu 63 % voraussagen konnte (Cox, Gonder-Frederick, Ritterband, Clarke & Kovatchev, 2007).

- Beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung

Mit zunehmender Diabetesdauer kann es bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zu Veränderungen der Hypoglykämiewahrnehmung kommen (Frier & Fisher, 1999). Eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung manifestiert sich beispielsweise in einer verminderten Intensität wahrgenommener Symptome. Darüber hinaus werden Symptome vielfach erst bei sehr tiefen Blutglukoseschwellen entdeckt, bei denen eine adäquate Selbstbehandlung der Unterzuckerung erschwert sein kann. Weiterhin kann sich eine Beeinträchtigung der Hypoglykämiewahrnehmung in einer Verringerung der

Anzahl wahrgenommener Symptome oder in einer Veränderung des Symptomprofils zeigen. Hierbei stehen weniger autonome, sondern zunehmend vorwiegend neuroglukopenische Anzeichen im Vordergrund der Symptomatik.

In einer retrospektiven Erhebung der Diabetesambulanz der Universität Utrecht mit 195 Typ-1-Diabetikern zeigte sich ein fast 5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerer Unterzuckerungen bei Patienten mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung (ter Braak et al., 2000).

In einer prospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Gold et al. (1994) wurde prospektiv über 12 Monate die Inzidenz schwerer Unterzuckerungen bei $n = 29$ Typ-1-Diabetikern mit und bei 30 Patienten ohne Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen erhoben. Die Teilnehmer beider Gruppen waren bezüglich der Merkmale Alter, Diabetesdauer und glykämische Kontrolle vergleichbar. Innerhalb von 12 Monaten erlitten 66 % der Typ-1-Diabetiker mit beeinträchtigter Hypoglykämiewahrnehmung mindestens eine schwere Unterzuckerung im Vergleich zu 28 % bei Patienten mit intakter Wahrnehmung. Patienten mit beeinträchtigter Hypoglykämiewahrnehmung berichteten 2.8 Ereignissen pro Patient / Jahr im Vergleich zu 0.5 Ereignissen pro Patient / Jahr bei Patienten mit intakter Wahrnehmung. Damit war das Hypoglykämierisiko bei Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung mehr als 5 Mal höher als bei Probanden der Kontrollgruppe (Gold, MacLeod & Frier, 1994).

In einer britischen Kohortenstudie mit $n = 518$ Typ-1-Diabetikern konnte bei ca. 20 % der Probanden eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung gefunden werden. Eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung war assoziiert mit einem höheren Lebensalter und einer längeren Diabetesdauer (Geddes, Schopman, Zammit & Frier, 2008).

- Lange Diabetesdauer

Wie später in Kapitel 2.4. erläutert, geht der sukzessive Verlust von gegenregulatorischen Mechanismen bei absinkenden Blutzuckerwerten mit einem Anstieg des Risikos für schwere Hypoglykämien einher. Innerhalb von ca. fünf Jahren Diabetesdauer reduziert sich die hypoglykämievermittelte Sekretion von Glukagon (Bolli et al., 1983). Bei den meisten Betroffenen kommt es in den darauffolgenden Jahren zu einer eingeschränkten Adrenalin-Response bei Hypoglykämien (Dagago-Jack et al., 1993). Unter diesem Blickwinkel können schwere Hypoglykämien als Ereignisse betrachtet werden, die vorwiegend bei längerer Diabetesdauer auftreten. Tatsächlich konnte eine 2006

durchgeführte prospektive Beobachtungsstudie bei 383 Diabetikern in Großbritannien zeigen, dass Typ-1-Diabetiker mit einer Diabetesdauer von mindestens 15 Jahren etwa dreimal so häufig schwere Hypoglykämien erlitten, verglichen mit Typ-1-Diabetikern, die weniger als 5 Jahre an Typ-1-Diabetes erkrankt waren (UK Hypoglycaemia Study Group, 2007).

- Fehlende Insulinrestsekretion

Ursache des Typ-1-Diabetes ist ein progredienter Verlust der endogenen Insulinsekretion, wobei nach Manifestation der Erkrankung für begrenzte Zeit eine minimale Restsekretion beobachtet werden kann. Das Ausmaß der Restsekretion ist über die Bestimmung des C-Peptids quantifizierbar, jenes Bestandteils des Proinsulins, das bei der Umwandlung zu Insulin enzymatisch abgespalten und ins Blut abgegeben wird. In einer Arbeit von Hermanns et al. (2002) wurde untersucht, in welchen Merkmalen sich 128 Typ-1-Diabetiker mit zurückliegenden schweren Hypoglykämien von 128 Patienten ohne Hypoglykämie-Vorgeschichte unterscheiden (Hermanns, Kulzer, Maier, Kubiak & Haak, 2002). Danach zeigte sich bei Patienten ohne Hypoglykämieprobleme ein signifikant höherer C-Peptidspiegel.

Den Autoren zufolge vermindert sich das Risiko für schwere Hypoglykämien bei einer vorhandenen Insulinrestsekretion (C-Peptid > 0.1 nmol/l) um ca. 48 %, so dass eine Insulinrestsekretion als protektiver Faktor im Hinblick auf das Hypoglykämierisiko betrachtet werden kann.

- Erhöhte Insulinsensitivität

Die Arbeitsgruppe um Pitsilides et al. (2011) konnte in einer Untersuchung mit $n = 34$ Typ-1-Diabetikern zeigen, dass die Glukosevariabilität und das Risiko von wiederholten Hypoglykämien signifikant mit der Insulinsensitivität und einer beeinträchtigten hormonellen Gegenregulation bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen korrelierte ($\rho = 0.5$, $p < .01$). Demnach tragen eine erhöhte Insulinsensitivität, erfasst über den Gesamtinsulinbedarf pro kg Körpergewicht, als auch eine verminderte Adrenalin-Response bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen zu einer erhöhten Glukosevariabilität und zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko bei (Pitsilides, Anderson & Kovatchev, 2011).

Aus Untersuchungen bei Typ-2-Diabetikern ist die inverse Beziehung zwischen der Insulinsensitivität und dem Körpergewicht gut belegt. Es ist denkbar, dass Typ-1-

Diabetiker mit einem höheren Körpergewicht und einer geringeren Insulinsensitivität einen höheren Insulinbedarf haben. Eine entsprechend notwendige höhere Insulingesamtmenge könnte zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko beitragen.

1.6.5. Gefährlichkeit von Hypoglykämien

Für viele Menschen mit Typ-1-Diabetes gehören Hypoglykämien zu den belastendsten Begleiterscheinungen der Erkrankung (Pramong, Thorsteinsson, Bendtson & Binder, 1991). Nachdem die DCCT-Studie und die nachfolgende EDIC-Studie zeigen konnten, dass eine intensivierete Insulintherapie geeignet ist, normnahe Blutglukosewerte zu erzielen und damit das Risiko für mikro- und neuropathische Komplikationen zu vermindern (DCCT Research Group, 1993; Nathan et al., 2009), konzentrierten sich eine Reihe von Untersuchungen auf die langfristigen Gefahren, die von einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgehen können. Insbesondere die Gefährlichkeit von wiederholt auftretenden, schweren Hypoglykämien wurde unter folgenden Gesichtspunkten untersucht:

- Langzeiteffekte von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen und das Gehirn
- Auswirkungen des Hypoglykämierisikos auf die Unfallhäufigkeit
- Hypoglykämien und Mortalität
- Hypoglykämien bei bestehenden kardiovaskulären Komplikationen
- Hypoglykämien bei bestehenden mikrovaskulären Komplikationen

In den nachfolgenden Kapiteln werden die wichtigsten Befunde zu den verschiedenen hypoglykämiebedingten Risiken zusammengefasst.

1.6.5.1. Langzeiteffekte von Hypoglykämien auf kognitive Funktionen und das Gehirn

Das Gehirn ist auf die kontinuierliche Zufuhr von Glukose angewiesen, da es keine Glukose produzieren oder speichern kann. Daher wirkt sich ein Glukosemangel unmittelbar auf den Glukosestoffwechsel sowie auf die Funktionen und Leistungen des Gehirns aus (Cryer, Davies & Sharnoon 2003).

In der DCCT- und in der nachfolgenden EDIC-Studie konnten im mittleren Beobachtungszeitraum von ca. 18 Jahren bei Probanden mit schweren Hypoglykämien (mit Bewusstlosigkeit und Krampfanfällen) keine signifikanten Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen gefunden werden (DCCT / EDIC Study Research Group, 2007). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Metaanalyse neuerer Untersuchungen, welche die Arbeitsgruppe um Brands et al. 2004 veröffentlichte (Brands, Kessels, de Haan, Kappelle & Biessels, 2004).

Allerdings konnten bei Patienten mit häufigen schweren Unterzuckerungen Atrophien in umschriebenen Cortexarealen und im Hippocampus sowie Vergrößerungen der Ventrikel festgestellt werden (McCall, 1992). Perros und Deary (2007) verweisen auf tierexperimentelle Befunde, bei denen der Entstehungsmechanismus irreversibler neurologische Schädigungen bei protrahierten, schweren Hypoglykämien untersucht wurde. Danach bewirken Hypoglykämien einen erhöhten Kalium-Einstrom an der Nervenzelle, der wiederum neurotoxische Prozesse an der Synapse induziert, die bei längerer Dauer zum Zelltod führen können (Perros & Deary, 2007).

Weiterhin fand eine österreichische Arbeitsgruppe um Howorka et al. (2000) ebenfalls keine verschlechterten Ergebnisse in kognitiven Leistungstests, wohl aber pathologische EEG-Veränderungen, die den Autoren zufolge eine verminderte Vigilanz andeuten und deren Erscheinungsbild dem EEG-Muster bei Kindern mit einem ADHS-Syndrom vergleichbar war (Howorka et al., 2000).

In den 90er Jahren konnte mit Hilfe von bildgebenden Verfahren bei Typ-1-Diabetikern mit zurückliegenden schweren Hypoglykämien im Vergleich zu Patienten ohne Unterzuckerungen eine dauerhaft erhöhte Durchblutung frontaler Gehirnstrukturen beobachtet werden. Perros und Deary (2007) weisen darauf hin, dass diese hypoglykämiebedingten Veränderungen im zerebralen Blutfluss an anderer Stelle zu lokalen neuronalen Ischämien führen könnten. Davon könnten besonders Typ-1-Diabetiker mit cerebralen Durchblutungsstörungen betroffen sein (Perros & Deary, 2007). Dieselben Autoren verweisen in diesem Zusammenhang auf die fragliche Repräsentativität der DCCT-/ EDIC-Stichprobe. Die Probanden dieser Studie waren jung, überdurchschnittlich intelligent und motiviert, wiesen keine Folgekomplikationen auf und wurden intensiv von ihren Studienzentren betreut. In der klinischen Praxis könnte es dagegen bei der großen Anzahl älterer Typ-1-Diabetiker mit langer Diabetesdauer, einer schlechten glykämischen Kontrolle und mikrovaskulären Komplikationen sowie

zurückliegenden Hypoglykämien dennoch zu signifikanten kognitiven Leistungseinbußen kommen (Perros & Deary, 2007).

1.6.5.2. Auswirkungen des Hypoglykämierisikos auf die Unfallhäufigkeit

Um ein Auto sicher durch den Straßenverkehr steuern zu können, sind komplexe psychomotorische Fertigkeiten erforderlich, etwa ein ausreichendes Sehvermögen, Vigilanz, die Fähigkeit einer ausreichenden visuomotorischen Koordination oder die Fähigkeit, schnelle Entscheidungen zu treffen (Frier, 2007). Bei einer Hypoglykämie, die sich während einer Autofahrt ereignet, werden dem Gehirn weitere Leistungen abverlangt. Neben der Verarbeitung von Informationen aus dem Straßenverkehr gilt es, simultan Symptome einer Hypoglykämie wahrzunehmen und als Anzeichen einer Unterzuckerung zu erkennen. Weiterhin muss ein Nachlassen der Aufmerksamkeit und der Fahrleistungen registriert, das Ausmaß der Gefährdung eingeschätzt und eine Entscheidung getroffen werden, die Fahrt zu unterbrechen und die Hypoglykämie zu behandeln.

Verschiedene Studien untersuchten die Auswirkungen von Hypoglykämien auf das Fahrvermögen von Menschen mit Typ-1-Diabetes. Bei Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Cox et al. (2000) konnten bei $n = 37$ Probanden mit Hilfe eines Glukose-Clamps definierte Blutglukosekonzentrationen induziert werden, deren Effekte auf verschiedene psychomotorische Leistungen im Fahrsimulator überprüft wurden. Danach verschlechterten sich die Fahrleistungen ab einer Blutglukoseschwelle unterhalb 68 mg/dl (3.8 mmol/l). Als typische Fahrbeeinträchtigungen, die im Simulator zu vermehrten Unfällen führten, konnten zu schnelles Fahren, abruptes Bremsen, Verlassen der Fahrbahn, wiederholtes Überqueren der Mittellinie und die Nichtbeachtung von „Stop“-Verkehrszeichen beobachtet werden. Nachlassende Fahrleistungen waren mit vermehrten neuroglukopenischen Symptomen und einer Zunahme der Theta-Wellen-Aktivität (ca. $3 - 8 \text{ Hz}$) im EEG assoziiert, die im Zusammenhang mit Bewusstseinsstörungen auftreten. Erste Behandlungsmaßnahmen wurden bei Blutglukosewerten unterhalb von 54 mg/dl (2.8 mmol/l) von nur 30% der Teilnehmer ergriffen, 43% der Probanden unternahmen generell keinerlei Gegenmaßnahmen zur Anhebung der Blutzuckerwerte. Nur ca. 25% der Probanden schätzten sich bei niedrigen Blutzuckerwerten als „fahruntüchtig“ ein (Cox, Gonder-Frederick, Kovatchev, Julian & Clarke, 2000).

Zur Häufigkeit von hypoglykämiebedingten Unfällen existieren nur wenige belastbare Daten, da es sich methodisch schwierig gestaltet, nach einem Unfall eine voraus-

gehende Unterzuckerung als Hauptursache zu identifizieren. In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Cox et al. (2003) wurde die Häufigkeit von Verkehrsunfällen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes (n = 341), Typ-2-Diabetes (n = 332) und Menschen ohne Diabetes (n = 363) in den zurückliegenden 24 Monaten untersucht. Dabei berichteten Typ-1-Diabetiker häufigere Unfälle und Verkehrsdelikte im Vergleich zu Typ-2-Diabetikern und Kontrollpersonen. Unfälle bei Typ-1-Diabetikern waren mit häufigeren Episoden von hypoglykämiebedingten Bewusstseinsstörungen während der Fahrt, weniger Selbstkontrollmessungen vor Fahrtantritt und mit der Behandlung mit Insulininjektionen im Vergleich zur Insulinpumpentherapie assoziiert. Etwa die Hälfte aller Fahrer mit Typ-1-Diabetes gaben an, noch nie mit ihrem Arzt die Problematik des Umgangs mit Hypoglykämien im Straßenverkehr besprochen zu haben (Cox, Penberthy, Zrebiec, Weinger et al., 2003).

Weitere Untersuchungen mit retrospektiv erhobenen Daten in Großbritannien und Deutschland kommen zum Schluss, dass sich Autofahrer mit und ohne Typ-1-Diabetes nicht bezüglich ihrer Unfallhäufigkeit unterscheiden (Frier, 2007). Allerdings sind diese Daten mit Vorsicht zu interpretieren, da tödliche Verkehrsunfälle ebenso wenig berücksichtigt wurden wie Fälle, in denen Autofahrern mit Typ-1-Diabetes die Fahrerlaubnis entzogen wurde (Frier, 2007).

1.6.5.3. Hypoglykämien und Mortalität

Seit Anfang der 70er Jahre verfolgten einige Studien das Ziel, den Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Todesfällen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes abzuschätzen sowie mögliche zugrundeliegende Ursachen zu ermitteln.

Je nach Erhebungsmethodik und untersuchter Stichprobe kommen die Studien zu sehr unterschiedlichen Einschätzungen zur Inzidenz hypoglykämiebedingter Todesfälle. Fisher und Heller (2007) weisen in einem Überblicksartikel darauf hin, dass es auf forensischem Weg kaum möglich ist, post mortem eine Hypoglykämie als isolierte Todesursache zu identifizieren. Darüber hinaus erklärt die Verwendung unterschiedlicher Kategorien bei der Benennung von Todesursachen oder das Auftreten von Dokumentationsfehlern die stark abweichenden Fallzahlen (Fisher & Heller, 2007).

Nach einer britischen Beobachtungsstudie traten im Zeitraum zwischen 1972 und 1997 bei n = 23.752 insulinpflichtigen Diabetikern bei etwa 6 % der Frauen und bei 18 % der Männer mit Typ-1-Diabetes hypoglykämiebedingte Todesfälle auf (Laing et al., 1999). In der EDIC-Studie wurden im Zeitraum von 18 Jahren 1.355 schwere

Hypoglykämien dokumentiert, von denen drei tödlich endeten. Das entspricht einem Mortalitätsrisiko von 0.2 % bei schweren Unterzuckerungen (Jacobson et al., 2007).

Einige Studien fanden eine Häufung von unerwarteten Todesfällen bei jungen Typ-1-Diabetikern, die am Abend wohlbehalten zu Bett gingen, dann aber am nächsten Morgen ohne Anzeichen nächtlicher Komplikationen tot im Bett aufgefunden wurden („dead in bed syndrome“). In einer Analyse der Daten von unerwarteten plötzlichen Todesfällen, die 1991 von der British Diabetes Association (heute: Diabetes UK) erhoben wurden, war bei 14 der 50 unerwartet verstorbenen Typ-1-Diabetiker eine Vorgeschichte schwerer Unterzuckerungen nachweisbar (Tattersal & Gill, 1991).

Eine norwegische Studie, die zwischen 1981 und 1990 durchgeführt wurde, untersuchte 240 dokumentierte Todesfälle bei Typ-1-Diabetikern. Davon erfüllten 16 die Merkmale des „dead in bed syndrome“. Aufgrund der Vorgeschichte schwerer Hypoglykämien schlussfolgerten die Autoren, dass Unterzuckerungen die wahrscheinlichste Todesursache darstellen (Thodarson & Sovik, 1995). Zu einer gleichlautenden Schlussfolgerung kam eine schwedische Studie, bei welcher im Zeitraum von 13 Jahren mehr als 4.000 Typ-1-Diabetiker untersucht wurden. Bei neun der 33 gefundenen Todesfälle waren die Kriterien für ein „dead in bed syndrom“ erfüllt (Sartor & Dahlquist, 1995).

In einem Überblicksartikel machen Fisher und Heller (2007) kardiale Arrhythmien für die unerwarteten Todesfälle verantwortlich. Treten den Autoren zufolge bei einer unerkannten autonomen Neuropathie mit einer sympathischen Überaktivität schwere Hypoglykämien auf, können letale ventrikuläre Rhythmusstörungen ausgelöst werden, die sich im EKG als Verlängerungen des QT-Intervalls darstellen. Abschließend weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass etwa 60 % aller Typ-1-Diabetiker von nächtlichen Hypoglykämien betroffen sind. Gemessen an dieser Fallzahl stellen unerwartete Todesfälle als Konsequenz einer Unterzuckerung ein sehr seltenes Ereignis dar (Fisher & Heller, 2007).

1.6.5.4. Hypoglykämien bei bestehenden kardiovaskulären Komplikationen

Anfang der 90er Jahre wurden Typ-1-Diabetiker mit und ohne koronare Herzerkrankung experimentell induzierten Hypoglykämien ausgesetzt, um die Auswirkungen von Hypoglykämien bei bestehenden kardiovaskulären Komplikationen zu verfolgen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit sehr kleinen Stichproben ergaben ein un-

einheitliches Bild. Nach einer induzierten Hypoglykämie kam es bei Probanden sowohl mit als auch bei Probanden ohne kardiovaskuläre Auffälligkeiten zu kardialen Arrhythmien, Vorhofflimmern und ventrikulären Tachykardien (Fisher & Heller, 2007). Den Autoren zufolge muss in der klinischen Praxis damit gerechnet werden, dass schwere Hypoglykämien eine letale Gefährdung bei Typ-1-Diabetikern mit bestehenden kardiovaskulären Auffälligkeiten darstellen, auch wenn die Kausalität im Einzelnen empirisch nicht nachweisbar ist (Fisher & Heller, 2007).

1.6.5.5. Hypoglykämien bei bestehenden mikrovaskulären Komplikationen

Bereits in den 80er Jahren wurde vermutet, dass Hypoglykämien bestehende mikrovaskuläre Komplikationen verschlimmern könnten (Frier & Hilsted, 1985). Tatsächlich gibt es Hinweise, dass wiederholte Hypoglykämien zu einer Progression einer bestehenden Retinopathie beitragen können. Insbesondere bei Patienten mit einer proliferativen Retinopathie wurden wiederholt Einblutungen in den Glaskörper als Folge starker hypoglykämiebedingter Blutdruckschwankungen in den Netzhautgefäßen beobachtet. Weiterhin ist bekannt, dass es bei einer akuten Hypoglykämie zu einer Verminderung des Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate der Nieren kommen kann. Es wird vermutet, dass wiederholte, schwere Hypoglykämien die Progression einer bestehenden Nierenschädigung begünstigen (Frier & Hilsted, 1985).

1.7. Determinanten des Selbstbehandlungsverhaltens

Beim Typ-1-Diabetes handelt es sich um eine chronische Erkrankung, deren klinisches Erscheinungsbild, Verlauf und Prognose in hohem Maße vom Selbstbehandlungsverhalten des Patienten abhängig sind. Das Therapieziel einer normnahen Stoffwechseleinstellung lässt sich nur dann erreichen, wenn Menschen mit Typ-1-Diabetes die notwendigen Selbstbehandlungsfertigkeiten erlernt haben und dauerhaft eigenverantwortlich im Alltag umsetzen. Zur Selbstbehandlung der Erkrankung gehört beispielsweise, ohne Assistenz von medizinischen Helfern mehrmals pro Tag eigenständig Entscheidungen zur Gestaltung der Ernährung zu treffen, den Blutzucker zu messen, zu dokumentieren und zu bewerten, jeweils die angemessene Insulindosis zu ermitteln und zum passenden Zeitpunkt zu injizieren. Gleichzeitig sind Menschen mit Typ-1-Diabetes täglich gefordert, die Selbstbehandlung mit den Anforderungen abzustimmen, die sich aus dem Familien- und Berufsleben sowie aus der Gestaltung der Partnerschaft und der Freizeit ergeben (Lange, 2006).

Die Determinierung des Krankheitsverhaltens durch unterschiedliche externe, interne und physiologische Einflüsse ist Bestandteil von Ätiologiemodellen der modernen Verhaltensmedizin. Nach diesem Verständnis lassen sich Probleme in der Behandlung und Bewältigung des Typ-1-Diabetes nicht als Kausalitäten von Ursachen und Wirkungen beschreiben. Vielmehr lässt sich ein problematisches Krankheitsverhalten als Zusammenspiel von prädisponierenden, auslösenden und aufrechterhaltenden Bedingungen erklären (Köllner, 2005).

1.7.1. Mögliche Barrieren des Selbstbehandlungsverhaltens

Das Modell der Selbstregulation (Kanfer, Reinecker & Schmelzer, 2000) geht von der Annahme aus, dass eine Person das eigene Verhalten im Hinblick auf seine individuellen Ziele bewertet und steuert. Nach diesem Modell kann eine Reihe von Variablen das individuelle Selbstbehandlungsverhalten bedeutsam erschweren. Die Taxonomie von Kanfer et al. (2000) unterscheidet hierbei folgende Variablen:

α -Variablen: Dazu zählen externe Einfluss- oder Umweltfaktoren, welche die Diabetesbehandlung im Alltag beeinflussen können (z.B. Bedingungen am Arbeitsplatz, die Qualität familiärer Beziehungen oder die Umgebungstemperatur).

β -Variablen: Diese bezeichnen kognitive Prozesse, wie z.B. die Einstellung zur Erkrankung, aber auch Erinnerungs-, Bewertungs-, Planungs-, Entscheidungs- und Problemlöseprozesse. Weiterhin zählen dazu auch die emotionale Verarbeitung, z.B. die Akzeptanz der Diabetestherapie oder die emotionale Auseinandersetzung mit möglichen diabetesbedingten Risiken und Komplikationen. Damit stellen die β -Variablen die entscheidenden Stellgrößen für das Selbstregulationsverhalten eines Individuums dar, das bemüht ist, unter dem Einfluß externer (α -Variablen) und physiologischer Faktoren geeignete Verhaltensstrategien zu finden und umzusetzen.

γ -Variablen: Darunter werden biologische bzw. physiologische Prozesse verstanden, welche das Denken und Handeln stark beeinflussen können. Beispiele dafür sind bei Menschen mit Typ-1-Diabetes starke Blutglukoseschwankungen oder neuropathiebedingte Schmerzen.

Nachfolgend sollen einige Variablen, die dem Modell der Selbstregulation zugeordnet und das Selbstbehandlungsverhaltens bei Menschen mit Typ-1-Diabetes erschweren können, kurz dargestellt werden.

1.7.1.1. Unter- und Überschätzung der Risiken von Akut- und Folgekomplikationen

Aufgrund einer fehlenden endogenen Insulinproduktion und -sekretion zielt die Therapie des Typ-1-Diabetes darauf ab, die kontinuierliche und bedarfsgerechte Bereitstellung von Insulin auf möglichst physiologische Weise zu imitieren. Dabei sind Betroffene gefordert, bei der Bemessung der Insulinmengen möglichst normnahe Blutglukosewerte zu erzielen, um das Risiko von diabetesbedingten Folgekomplikationen zu minimieren (vgl. 1.4.2.2.). Andererseits müssen Menschen mit Typ-1-Diabetes bei der Durchführung der Insulintherapie auch das Hypoglykämie-Risiko berücksichtigen, das bei einer Annäherung an eine normoglykämischen Stoffwechsellage kontinuierlich steigt (DCCT Research Group, 1997).

Der täglichen Umsetzung der Insulintherapie liegen wiederkehrende Entscheidungsprozesse zugrunde, die in hohem Maße durch die individuelle Bewertung und die Gewichtung wahrgenommener Risiken für das Auftreten von Akut- oder Folgekomplikationen determiniert werden.

Typ-1-Diabetiker, welche die mit Hypoglykämien assoziierten Risiken als gering einschätzen, zeigen häufig einen sorglosen Umgang mit dem Diabetes. Im Gegensatz dazu motiviert die Einschätzung, dass Hypoglykämien mit hohen Risiken einhergehen, Betroffene zu besonderer Vorsicht, etwa durch das Anstreben erhöhter Blutglukosezielwerte und durch die Durchführung vermehrter Sicherheitsmessungen.

Analog nehmen Typ-1-Diabetiker, welche die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Folgekomplikationen als gering einschätzen, im Alltag erhöhte Blutzuckerwerte vielfach billigend in Kauf. Dagegen sind Betroffene, die im hohen Maße über die Entwicklung von Folgeerkrankungen besorgt sind, bestrebt, erhöhte Blutglukosewerte umgehend durch zusätzliches Insulin zu korrigieren, um möglichst rasch wieder zu einer normnahen glykämischen Kontrolle zurückzugelangen. Aufgrund der Sorge vor möglichen Folgekomplikationen tolerieren Betroffene vielfach das Risiko von Hypoglykämien. In der Wahrnehmung von Betroffenen können damit erhöhte Blutzuckwerte kompensiert werden, um eine insgesamt euglykämische Stoffwechsellage zu erreichen.

1.7.1.2. Vermehrte diabetesspezifische Belastungen

Krisenhafte Lebensumstände, aber auch Belastungen aufgrund des Diabetes und/oder weiterer Erkrankungen sowie erlebte Defizite in Bezug auf die Selbstbehand-

lungsfertigkeiten können bei Menschen mit Typ-1-Diabetes Gefühle der Überforderung auslösen. Vielfach äußern Betroffene Ängste, in der praktischen Selbstbehandlung des Diabetes Fehler zu machen (z.B. bei der flexiblen Bemessung der Insulinmenge). Weiterhin erleben Betroffene mit mangelndem Kenntnissen und Fertigkeiten die Unsicherheit bei der Umsetzung der Therapieempfehlungen als Belastung.

Weitere diabetesbezogene Belastungen bestehen in der Anforderung, komplexen Therapieanforderungen im Alltag gerecht zu werden, da sie aus Sicht der Betroffenen mit anderen Bedürfnissen und Erfordernissen (z.B. im Arbeitsleben), aber auch mit den Erwartungen aus dem sozialen Umfeld (z.B. Prioritäten in der Partnerschaft) kollidieren. Ein signifikanter Anteil Betroffener beschreibt vorübergehende oder dauerhafte Schwierigkeiten, die Erkrankung und die damit verbundenen Therapiemaßnahmen zu akzeptieren. Darüber hinaus kann die emotionale Auseinandersetzung mit wiederkehrenden schweren Hypoglykämien oder mit dem Risiko möglicher diabetischer Folgekomplikationen (z.B. Blindheit, Fußprobleme, Dialyse) als starke Belastung erlebt werden.

Eine Reihe von Untersuchungen konnte zeigen, dass ein hohes Ausmaß erlebter diabetesbezogener Belastungen mit vermehrten Problemen bei der Selbstbehandlung, einer schlechteren glykämischen Kontrolle sowie einem vermehrten Auftreten psychischer Störungen wie z.B. Depressionen assoziiert ist (Kulzer & Hermanns, 2011).

1.7.1.3. Externale und fatalistische Kontrollüberzeugungen

Nach der sozialen Lerntheorie von Rotter (1975) prägen subjektive Überzeugungen zu Krankheitsursachen und Kontrollmöglichkeiten im wesentlichen Maße das Behandlungsverhalten von Menschen mit einer chronischen Erkrankung (Rotter, 1975). Demzufolge gründet sich die Motivation zur Selbstbehandlung auf internale Kontrollüberzeugungen, bei denen ein Individuum erkrankungsbezogene Ereignisse (z.B. gute Nüchtern-Blutzuckerwerte) als Konsequenz des eigenen Behandlungsverhaltens wahrnimmt. Während der Begriff „internale Kontrollüberzeugung“ im engeren Sinne lediglich die Annahme eines Individuums meint, das Krankheitsgeschehen kontrollieren zu können (z.B. durch die Einbindung von Angehörigen), beschreibt das Konstrukt der „Selbstwirksamkeitserwartung“ die subjektive Gewissheit, neue und schwierige Anforderungen der Erkrankung durch eigene Handlungskompetenzen selbst bewältigen zu können (Schwarzer, 1994).

Externale Kontrollüberzeugungen zeichnen sich vielfach durch eine passive, arztzentrierte Behandlungserwartung aus, bei dem Menschen mit Typ-1-Diabetes dem Arzt die alleinige Verantwortung für die Behandlung des Diabetes zuschreiben. Fatalistische Kontrollüberzeugungen liegen dann vor, wenn Betroffene annehmen, krankheitsbezogene Ereignisse nicht kontrollieren zu können, sondern diese von „Glück“ bzw. „Unglück“, vom „Zufall“ oder „Schicksal“ abhängen.

Petrak et al. (2004) untersuchten bei n = 82 Typ-1-Diabetikern, die mit einer konventionellen Insulintherapie (CT), mit einer intensivierten Insulintherapie (ICT) oder mit einer Insulinpumpentherapie (CSII) behandelt wurden, das Ausmaß an internalen und externalen Kontrollüberzeugungen. Während bei der CT die ärztlichen Empfehlungen zu festen Essenszeiten und -mengen sowie fixe Insulindosen die Therapie prägen, stimmen Patienten mit einer ICT oder CSII die Insulingabe und die Mahlzeiten flexibel und eigenständig aufeinander ab (vgl. 1.4.4.).

Den Autoren zufolge zeigten Patienten mit einer konventionellen Insulintherapie (CT) stabil über 12 Monate eine signifikant stärkere arztbezogene Externalität im Vergleich zu Patienten mit einer intensivierten- (ICT) oder Insulinpumpentherapie (CSII). Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe um Petrak feststellen, dass eine arztbezogene Externalität signifikant mit einem geringeren Diabeteswissen und einer schlechteren Stoffwechseleinstellung einherging (Petrak, 2004).

In einer randomisierten kontrollierten Studie zur Evaluation des Blood Glucose Awareness Trainings (BGAT III, vgl. 1.4.6.4.) mit n = 111 Typ-1-Diabetikern konnte bei den BGAT-Teilnehmern nach 12 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verbesserte Wahrnehmung niedriger und hoher Blutglukosewerte sowie eine geringere Anzahl von schweren Hypoglykämien beobachtet werden. BGAT-Teilnehmer beschrieben darüber hinaus ein geringes Ausmaß an externalen Kontrollüberzeugungen sowie eine reduzierte Angst vor Hypoglykämien (Schaechinger et al., 2005).

1.7.1.4. Mangelnde Adhärenz

Der Begriff „Adhärenz“ meint die Einhaltung von Therapiezielen, die gemeinsam vom Patienten und vom Diabetesteam festgelegt und vereinbart wurden. Dem Konzept der Adhärenz liegt die Annahme zugrunde, dass der Patient und das Diabetesteam als gleichberechtigte Partner gemeinsam die Verantwortung für die Erreichung von Therapiezielen tragen. Auf Seiten des Patienten meint Adhärenz das aktive Mitwirken an der Diabetesbehandlung und die Bereitschaft, die ärztlichen Empfehlungen (z.B. zur Insu-

lindosierung oder Blutzuckerselbstkontrolle) im Alltag umzusetzen. Der Verantwortung des Diabetesteams obliegen die fachgerechte Vermittlung von behandlungsrelevanten Informationen sowie die kontinuierliche Anpassung der Therapie auf die individuellen Bedürfnisse und Alltagsbedingungen des Patienten (Delamater, 2006).

Mangelnde Adhärenz kann in den unterschiedlichsten Bereichen des Selbstbehandlungsverhaltens auftreten, z.B. in der Umsetzung der Insulintherapie, bei der Ernährung, Selbstkontrolle oder Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung.

In der 2001 begonnenen DAWN-Studie („Diabetes Attitudes, Wishes and Needs“), die in 13 Ländern mit n = 5.104 Typ-1- und Typ-2-Diabetikern und n = 3.827 medizinischen Fachkräften durchgeführt wurde, beurteilten sowohl die befragten Probanden als auch deren Behandler die Therapieadhärenz in verschiedenen Bereichen der Diabetesbehandlung. Auf Seiten der Probanden mit Typ-1-Diabetes gaben nur 19.4 % der Befragten an, die Therapieempfehlungen vollständig umzusetzen, während die Behandler den Anteil von Patienten mit einer vollständigen Adhärenz auf 7.3 % schätzten (Funnell, 2006). Nach den Selbstauskünften der befragten Typ-1-Diabetiker betrug die Adhärenzrate bei der Insulintherapie ca. 83 %, 70 % bei der Blutzuckerselbstkontrolle, 39 % bei Empfehlungen zur Ernährung und 37 % bei körperlicher Bewegung (Peyrot, Rubin, Lauritzen, Snoek, Matthews & Skovlund, 2005).

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit n = 3.998 Patienten mit Diabetes und Herzerkrankungen wiesen Patienten mit einer geringen Adhärenz schlechtere Blutglukosewerte, eine höhere Mortalität und höhere Hospitalisierungsraten auf (Ho, Magid, Masoudi, McClure & Rumsfeld, 2006).

1.7.1.5. Psychische Komorbiditäten

Während ein bedeutsamer Anteil von Menschen mit Typ-1-Diabetes ein hohes Ausmaß an diabetesspezifischen Belastungen und ein dadurch beeinträchtigtes Wohlbefinden beschreiben, können Menschen neben dem Typ-1-Diabetes gleichzeitig an einer psychischen Störung im engeren Sinne erkrankt sein. Psychische Erkrankungen stellen eine bedeutsame Barriere für eine wirksame Selbstbehandlung dar und sind in hohem Maße mit einer Verminderung der Lebensqualität und einer ungünstigeren Krankheitsprognose assoziiert (Kulzer, 2011a). Da Depressionen und Angsterkrankungen zu den häufigsten Komorbiditäten bei Typ-1-Diabetes zählen (Petra, Hardt, Wittchen, Kulzer et al., 2003), werden nachfolgend einige Befunde zu beiden psychischen Störungen vorgestellt.

- Typ-1-Diabetes und Depressivität

Ein hoher Anteil von Menschen mit Typ-1-Diabetes beschreibt eine reduzierte psychische Befindlichkeit sowie eine depressive Symptomatik, ohne dass die Kriterien einer klinischen Depression vorliegen. Garvard et al. (1993) schätzten in einer Metaanalyse von 18 Studien diesen Anteil auf 26 % (Garvard, Lustman & Clouse, 1993). Bei klinischen Depressionen ergab eine Metaanalyse von Anderson et al. (2001) bei der Auswertung von Daten aus 39 Studien mit $n = 20.218$ Diabetikern eine Verdoppelung der Prävalenz sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern im Vergleich zu Stichproben bei Menschen ohne Diabetes (Anderson, Freedland, Clouse & Lustman, 2001). Die Prävalenz betrug bei Fragebogen-Erhebungen ca. 31 %, bei standardisierten diagnostischen Interviews 11 %. Frauen mit Diabetes waren signifikant häufiger von einer komorbiden Depression betroffen als Männer.

Eine Metaanalyse von 47 Studien der Arbeitsgruppe um Gonzalez (2008) konnte zeigen, dass Menschen mit Diabetes und Depression im Vergleich zu nichtdepressiven Diabetespatienten vermehrt Schwierigkeiten im Selbstbehandlungsverhalten beschreiben. Die Autoren vermuten, dass eine defizitäre Selbstbehandlung eine bedeutsame Mediatorvariable zwischen Depression und schlechteren Therapieergebnissen darstellt (Gonzalez, Peyrot, McCarl, Collins & Safren, 2008). Entsprechend belegt eine Metaanalyse von de Groot et al. (2001) mit Daten aus 27 Studien mit 5.374 Diabetikern einen deutlichen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und einem vermehrten Auftreten mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen (de Groot, Anderson, Freedland, Clouse & Lustman, 2001). Weiterhin konnten eine Reihe von Studien zeigen, dass Depressivität oder das Vorliegen einer klinischen Depression mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind (Zhang, Norris, Gregg et al., 2005).

- Typ-1-Diabetes und Angsterkrankungen

Auch wenn zur Komorbidität von Typ-1-Diabetes und Angststörungen weniger konsistente Daten vorliegen (Kulzer, 2011a), so kann bei Menschen mit Diabetes eine höhere Ängstlichkeit im Vergleich zu nichtdiabetischen Menschen angenommen werden. Im Allgemeinen treten bei Menschen mit Diabetes häufiger vermehrte Angstzustände und subklinische krankheitsbezogene Ängste auf, während klinische Angststörungen eher seltener vorkommen (Hermanns, Kulzer, Krichbaum, Kubiak & Haak, 2005).

Zu den verbreitetsten krankheitsbezogenen Ängsten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes zählen Ängste vor Folgeerkrankungen sowie Hypoglykämie-Ängste (vgl. 1.7.1.1.). Beide Formen krankheitsbezogener Ängste stellen eine bedeutsame Barriere für ein angemessenes Selbstbehandlungsverhalten und die Umsetzung von Therapieempfehlungen dar. Während viele Betroffene mit starken Ängsten vor Folgeerkrankungen möglichst niedrige Blutzuckerwerte anstreben und dabei ein erhöhtes Risiko für wiederholte Hypoglykämien in Kauf nehmen, neigen Patienten mit starken Hypoglykämie-Ängsten vielfach dazu, höhere Blutglukosezielwerte zu bevorzugen, was langfristig mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen assoziiert ist.

1.7.2. Therapieziel: Lebensqualität

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) „...zielt die Therapie bei Typ-1-Diabetes prinzipiell darauf ab, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden“ (Böhm et al. 2011).

Eine repräsentative niederländische Studie der Arbeitsgruppe um Pouwer et al. (2010) ergab bei ca. 30 % der befragten 772 ambulant behandelten Typ-1-Diabetiker eine erhöhte Prävalenz einer depressiven Symptomatik, erfasst über den WHO-5 Fragebogen zum Wohlbefinden (cut-off-Score < 13; Pouwer, Geelhoed-Duijvestijn, Tack, Bazelmans, Beckman et al., 2010).

In einer in acht Ländern durchgeführten Erhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Menschen mit chronischen Erkrankungen beschrieben Menschen mit Diabetes mellitus eine bedeutsame Beeinträchtigung der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung und der psychischen Befindlichkeit (Alonso, Ferrer, Gandek, Ware, Aaronson & IQOLA Project Group, 2004). Beide Merkmale wurden über Subskalen des SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (Bullinger & Kirchberger, 1998) erfasst.

Zu vergleichbaren Schlussfolgerungen kommen die WHO World Health Surveys, in denen der Einfluss einer komorbiden Depression bei n = 245.404 chronisch kranken Personen aus 60 Ländern untersucht wurde. Demnach beschreiben Menschen mit Diabetes bedeutsame, subjektiv erlebte gesundheitliche Einschränkungen (Moussavi, Chatterij, Verdes et al., 2007).

Die subjektive Bewertung des Gesundheitszustands, der in einer am SF-36 Gesundheitsfragebogen angelegten Skala von 0 - 100 eingeschätzt wurde, verschlechterte sich deutlich, wenn neben dem Diabetes noch eine klinische Depression vorlag.

Abbildung 9 zeigt aus den Daten der WHO World Health Surveys (WHS) die gemittelten Werte aus 16 Fragen zu Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (transformiert zu einen Score von 0 - 100) bei verschiedenen chronischen Erkrankungen und bei Vorliegen einer Depression.

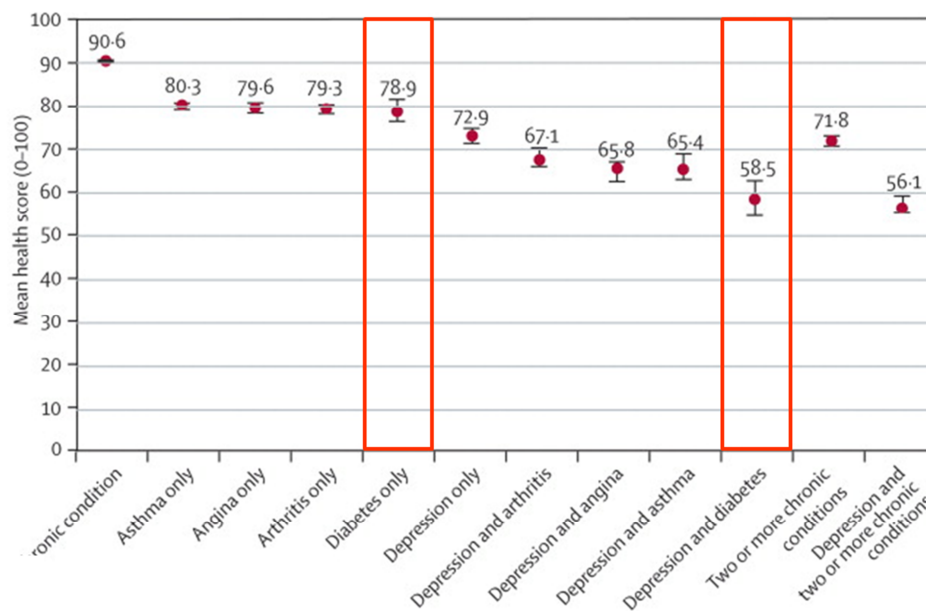


Abbildung 9: Subjektive Einschätzungen des Gesundheitszustands bei verschiedenen chronischen Erkrankungen und dem Vorliegen einer Depression: Quelle: World Health Surveys, 2007

1.7.3. Therapieziel: Selbstmanagement

Innerhalb von strukturierten Behandlungsprogrammen für chronische Erkrankungen („Disease-Management-Programme“), die mit dem Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleichs in der gesetzlichen Krankenversicherung 2001 eingeführt wurden, wird der „Optimierung der Patienten-Compliance“ große Bedeutung beigemessen (Scherenberg, 2003).

Haynes (1986) definiert den Begriff „Compliance“ als „den Grad, in dem das Verhalten einer Person in Bezug auf die Einnahme eines Medikamentes, das Befolgen einer Diät oder die Veränderung des Lebensstils mit dem ärztlichen oder gesundheitlichen Rat korrespondiert“ (Haynes, 1986). Vielfach erfuhr dieser Begriff jedoch Kritik, da „Non-Compliance“ als Fehlverhalten innerhalb einer hierarchisch geprägten Arzt-

Patienten-Beziehung gewertet wurde (Anderson, 2000). Tatsächlich werden complianceorientierte Ansätze in der Behandlung des Diabetes der Lebenswirklichkeit von Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht gerecht, da sie Patienten keine praktikablen Strategien anbieten, die Anforderungen der Therapie mit den Gegebenheiten in Familie, Beruf und Freizeit zu vereinbaren (Lange, 2006).

Moderne Behandlungskonzepte, die sich am Selbstmanagement-Ansatz orientieren, erkennen das menschliche Streben nach Selbstbestimmung und Eigenverantwortung an und akzeptieren sowohl individuelle Präferenzen bei der Krankheitsbewältigung, aber auch individuelle, biologische, soziale oder kulturell bedingte Barrieren, welche die Selbstbehandlung erschweren können. Der Selbstmanagement-Ansatz verfolgt das Ziel, Patienten zu einer besseren Selbststeuerung anzuleiten. Selbstmanagement-orientierte Behandlungskonzepte sind daher bemüht, die Bedürfnisse, Ziele und Lebensumstände von Patienten kontinuierlich in der Therapieplanung zu berücksichtigen und Betroffenen Strategien zur Bewältigung diabetesbedingter Probleme und Anforderungen im Alltag zu vermitteln (Kanfer, Reinecker & Schmelzer, 2000; Anderson, 1991).

Die Orientierung am Selbstmanagement-Ansatz hat nicht nur Konsequenzen für die Gestaltung der Behandlung des Typ-1-Diabetes, sondern auch im engeren Sinne für die Konzeption einer modernen Patientenschulung. Selbstmanagementorientierte Diabeteschulung zielt demnach nicht darauf ab, primär therapierelevantes Wissen zu vermitteln, sondern thematisiert kognitive, emotionale, motivationale und behaviorale Faktoren, welche das Selbstbehandlungsverhalten des Patienten steuern (Hermanns & Kulzer, 2003).

Die Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen, die sich am Selbstmanagement-Ansatz orientieren, konnte in einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Chodosh (2005) bei verschiedenen chronischen Erkrankungen (Diabetes, Arthritis, Hypertonie) nachgewiesen werden. Die Auswertung von 26 kontrollierten Studien zu Diabetesschulungsprogrammen ergab eine mittlere HbA1c-Reduktion von -0.81 % gegenüber der Kontrollbedingung (Chodosh, Morton, Mojica, Maglione et al., 2005).

Ein Review der Arbeitsgruppe um Steed (2003) untersuchte die Effekte von selbstmanagementorientierten Interventionen in der Behandlung des Diabetes auf Depressivität, Ängstlichkeit und Lebensqualität. Dabei konnten vor allem Effekte im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden. Darüber hinaus konnten bei Schulungsprogrammen, deren Methodik insbesondere auf die Modifikation

von emotional-motivationalen Determinanten des Selbstbehandlungsverhaltens abzielte, günstige Effekte im Hinblick auf eine Reduktion der Depressivität nachgewiesen werden (Steed, Cooke & Newman, 2003).

2. PATHOGENESE UND AUSWIRKUNGEN VON HYPOLYKÄMIEWAHRNEHMUNGSSTÖRUNGEN

Bei der Pathogenese von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen sind sowohl physiologische Prozesse der Adaptation an wiederholte Episoden niedriger Blutglukosewerte als auch psychologische Determinanten beteiligt. Zu den wichtigsten psychologischen Determinanten zählen behaviorale Faktoren (z.B. das Selbstbehandlungsverhalten), Kognitionen (z.B. Bewertung des Blutglukosespiegels), Emotionen (z.B. Angst vor Folgeerkrankungen), aber auch die Interozeptionsfähigkeit (z.B. Fähigkeit zur Wahrnehmung erster Hypoglykämieanzeichen). Darüber hinaus prägen Einstellungen und Überzeugungen (z.B. fatalistische Kontrollüberzeugungen) den Umgang mit dem Hypoglykämierisiko (Hermanns, 2009).

Im nachfolgenden Abschnitt sollen die physiologischen Prozesse bei einer Hypoglykämie, die Entstehung und Aufrechterhaltung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen sowie die daraus resultierenden psychologischen Auswirkungen dargestellt werden. Darüber hinaus werden Ansätze zur Diagnostik und Behandlung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen im Überblick skizziert.

2.1. Gegenregulatorische Mechanismen bei Stoffwechsel gesunden

Das Gehirn verwertet etwa 50 % der im Blut verfügbaren Glukose, kann aber selbst Glukose weder synthetisieren noch speichern und ist daher auf eine gleichmäßige Versorgung mit Glukose aus dem Blutkreislauf angewiesen (Cryer, 2008).

Sinkt der Blutglukosegehalt, wird eine hierarchisch abfolgende Kaskade von neurophysiologischen Prozessen ausgelöst, die darauf abzielen, eine Hypoglykämie zu verhindern oder den Zustand einer Normoglykämie wieder herzustellen (Mitrakou, Ryan, Veneman, Mokan et al., 1991). Bei sinkenden Blutglukosekonzentrationen können bei Stoffwechselgesunden verschiedene gegenregulatorische Mechanismen unterschieden werden.

2.1.1. Hemmung der Insulinsekretion aus den pankreatischen β -Zellen

Ein Absinken des Blutglukosegehalts wird sowohl durch glukosesensitive Neurone des Hypothalamus als auch durch viszerale Sensoren direkt an den β - und α -Zellen

des Pankreas registriert (Cryer, Davis & Shamoon, 2003). Die Verarbeitung dieser Signale setzt in der Folge ein vom Hypothalamus koordiniertes neuroendokrines Reaktionsmuster des vegetativen Nervensystems in Gang. Registrieren viszerale Neuronen innerhalb der arteriellen Blutversorgung der β -Zellen ein Absinken der Blutglukose unter ca. 80 - 85 mg /dl (4.4 - 4.7 mmol/l), kommt es zu einer Hemmung und zu einem Rückgang der Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen und in dessen Folge zu einem Anstieg der hepatischen und renalen Glukoseproduktion. Gleichzeitig bewirkt die verminderte Insulinverfügbarkeit eine vorübergehende Reduktion der Glukoseverwertung in insulin sensitiven Körperzellen.

2.1.2. Steigerung der Glukagonsekretion aus den pankreatischen α -Zellen

Dieser Prozess wird ab einer Blutglukoseschwelle von ca. 65 - 70 mg/dl (3.6 - 3.9 mmol/l) initiiert. Die Mechanismen, welche einen Anstieg der Glukagonsekretion vermitteln, sind bislang nur teilweise bekannt. Es wird vermutet, dass sowohl die sympathische und parasympathische Aktivität, aber auch die viszerale Neuronen für die arterielle Blutversorgung der α -Zellen an der Steuerung der Glukagonsekretion beteiligt sind. Eine vermehrte Glukagonkonzentration im Blut stimuliert die hepatische Glykogenolyse sowie die Glukoneogenese (Cryer, 2008).

2.1.3. Aktivierung des autonomen Nervensystems: vermehrte Freisetzung von Adrenalin, Cortisol und Wachstumshormonen

Hält die Hypoglykämie längere Zeit an, kommt es etwa ab einer Blutglukoseschwelle von ca. 65 - 70 mg/dl (3.6 - 3.9 mmol/l) zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems, in dessen Folge sich charakteristische Hypoglykämiesymptome entwickeln. Die vermehrte Adrenalinsekretion durch die Nebennierenrinde setzt eine Reihe von gegenregulatorischen Mechanismen in Gang. Dazu zählen beispielsweise eine Stimulation der hepatischen und renalen Glukoseproduktion und -freisetzung, die Mobilisierung von Laktat und Aminosäuren zur Glukoneogenese, eine Hemmung der Glukoseutilisation in den Körperzellen sowie eine Hemmung der Insulinsekretion durch die pankreatischen β -Zellen. Während die Reduktion der Insulinsekretion und die Steigerung der Glukagonfreisetzung direkt durch neuronale Signale an den β - und α -Zellen vermittelt werden, wird der sympathisch-adrenerge Gegenregulationsmechanismus ausschließlich zentralnervös gesteuert (Cryer, 2008).

Weiterhin kann ab einer Blutglukoseschwelle von ca. 65 - 70 mg/dl (3.6 - 3.9 mmol/l) eine vermehrte Ausschüttung von Cortisol und Wachstumshormonen beobachtet werden. Beide Hormone bewirken eine Verminderung der Glukoseutilisation in den Körperzellen und eine Steigerung der hepatische Glukoseproduktion über eine längere Zeit, spielen jedoch bei der akuten Blutglukoseregulation nur eine untergeordnete Rolle.

2.1.4. Verstärkte Versorgung des Gehirns mit Glukose

In neueren Studien konnte unter Anwendung verschiedener bildgebender Verfahren übereinstimmend ab einer Blutglukoseschwelle von ca. < 36 mg/dl (2.0 mmol/l) ein Anstieg des cerebralen Blutflusses und damit eine verstärkte Versorgung des Gehirns mit Glukose beobachtet werden (Macdonald & King, 2007; Thomas, Sherwin, Murphy & Kerr, 1997).

2.2. Symptomatik bei Hypoglykämien

Ein Absinken der Blutglukosekonzentration und das Einsetzen gegenregulatorischer Mechanismen manifestieren sich in einem breiten Spektrum an Symptomen, die allerdings nicht spezifisch nur bei Hypoglykämien auftreten. Die Erkennung und Zuordnung von unspezifischen Anzeichen als Hypoglykämiesymptome erfordert den Nachweis im Sinne der Whipple'schen Trias (Whipple, 1938), dass die Symptome im Zusammenhang mit niedrigen Blutglukosekonzentrationen erscheinen und diese bei einem Anstieg des Blutglukosegehalts wieder verschwinden (Cryer, 2008).

Eine Reihe von Untersuchungen, bei denen Probanden die Qualität und Intensität experimentell induzierter Unterzuckerungen beschrieben, verfolgten das Ziel, valide und trennscharfe Kategorien für das Spektrum an Hypoglykämiesymptomen zu bilden. Die ermittelten Symptomklassen wurden mit Hilfe faktorenanalytischer Auswertungen berichteter Hypoglykämieanzeichen bestimmt (McAuley, Deary & Frier, 2001).

In einer retrospektiven Studie mit 598 insulinbehandelten Diabetikern der Arbeitsgruppe um Hepburn et al. (1992) ergab eine konfirmatorische Faktorenanalyse, dass man neben den beiden Kategorien „Autonome-“ und „neuroglukopenische Symptome“ noch eine dritte Klasse von unspezifischen Symptomen annehmen muss (Hepburn, Deary & Frier, 1992). Die Autoren umschreiben Symptome einer dritten Kategorie, die sowohl über die sympathische Aktivierung als auch über den Glukosemangel vermittelt

werden, mit dem Überbegriff „general malaise“ („Unwohlsein“). Nachfolgend sollen die drei Symptomgruppen im Einzelnen näher vorgestellt werden.

- Autonome Symptome

Dazu zählen wahrgenommene Anzeichen körperlicher Veränderungen, die auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch eine Hypoglykämie zurückzuführen sind. Die vermehrte Adrenalinfreisetzung durch die Nebennierenrinde im Zuge der Aktivierung des autonomen Nervensystems bewirkt eine Vielzahl von Symptomen und physiologischen Veränderungen, beispielsweise Herzklopfen, eine gesteigerte Herzleistung, eine veränderte Durchblutung, Zittern, Wärmegefühl, aber auch Angst- und Unruhezustände, während Anzeichen wie z.B. Schwitzen, Hunger oder Missempfindungen (Kribbeln) durch eine erhöhte cholinerge Aktivität verursacht werden. Diese Symptome können von Betroffenen in der Regel leicht bemerkt werden.

- Neuroglukopenische Symptome

Diese Anzeichen sind direkt auf den Glukosemangel im Zuge einer Hypoglykämie zurückzuführen. Neuroglukopenische Symptome manifestieren sich beispielsweise in kognitiven Leistungseinbußen, Seh-, Sprach- und Gedächtnisstörungen, Störungen der Grob- und Feinmotorik, auffälligen Verhaltensweisen (z.B. rigides, situationsunangemessenes Verhalten), aber auch in emotionalen Veränderungen (z.B. vermehrte Reizbarkeit, Aggressivität, Sturheit, Gleichgültigkeit). Weiterhin kann es bei sehr niedrigen Blutglukosekonzentrationen zu Krampfanfällen und Bewusstseinsstörungen (z.B. Derealisation und Depersonalisation) bis hin zu Zuständen der Bewusstlosigkeit kommen. Eine detaillierte Übersicht über hypoglykämiebedingte kognitive Funktionseinschränkungen und emotionale Veränderungen findet sich in Deary (2007).

- Unwohlsein

Zu dieser dritten Kategorie zählen Hepburn et al. (1992) unspezifische Hypoglykämiesymptome wie z.B. Kopfschmerzen oder Übelkeit, die sich keiner der beiden zuvor genannten Kategorien zuordnen lassen (Hepburn, Deary & Frier, 1992).

Mit Hilfe des ermittelten Dreifaktorenmodells entstand 1993 die „Edinburgh Hypoglycaemia Scale“, die als Instrument zur subjektiven Erfassung von Symptomen einer akuten Hypoglykämie in späteren Studien validiert und zur Untersuchung weiterer Fragestellungen eingesetzt wurde, etwa zur Ermittlung altersspezifischer Veränderungen der Hypoglykämiesymptomatik (Deary, Hepburn, MacLeod & Frier, 1993).

Tabelle 4: Edinburgh Hypoglycaemia Scale mit den 11 häufigsten Hypoglykämiesymptomen. Rating auf einer 7-stufigen oder visuellen Analogskala (modifiziert nach Deary, 1993)

| Hypoglykämie-Symptome | | |
|-----------------------|------------------------------|------------|
| Autonome Symptome | Neuroglykopenische Symptome | Unwohlsein |
| Schwitzen | Verwirrtheit | Kopfweh |
| Herzklopfen | Benommenheit | Übelkeit |
| Zittern | Merkwürdiges Verhalten | |
| Hunger | Sprechprobleme | |
| | Beeinträchtigte Koordination | |

Frier (2007) weist darauf hin, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes Hypoglykämien im Sinne einer „Gestalt“ wahrnehmen und die erlebten Symptome häufig keiner der Symptomgruppen eindeutig zugewiesen werden können (Frier, 2007). Eine Reihe von Publikationen postuliert eine hierarchisch abfolgende Kaskade einsetzender Symptome bei sinkenden Blutglukosewerten. Demnach setzen autonome Symptome mit einem Vorsprung von ca. 10 mg/dl (0.5 mmol/l) früher ein, bevor erste neuroglukopenische Anzeichen auftreten (Mitrakou, 1991). Diese bei experimentellen Studien bei Stoffwechselgesunden gewonnenen Beobachtungen korrespondieren nicht zwangsläufig mit den Daten von Selbstauskünften von Typ-1-Diabetikern. Demnach berichten Betroffene, dass autonome und neuroglukopenische Symptome etwa gleich häufig als erste Anzeichen einer Hypoglykämie auftreten (Hepburn, Deary & Frier, 1992). Darüber hinaus zeigt sich der artifizielle Charakter der Symptomklassen auch darin, dass sowohl die Qualität als auch die Intensität von Hypoglykämiesymptomen intraindividuell variieren können (Frier, 2007). Nach Frier (2007) sind es vor allem die ersten Warnzeichen, weniger das Spektrum und die absolute Anzahl von Symptomen, die für eine intakte Hypoglykämiewahrnehmung bedeutsam sind. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich bei den ersten Anzeichen um autonome, neuroglukopenische oder um unspezifische Symptome eines reduzierten Wohlbefindens handelt (Frier, 2007).

Der heuristische Wert der Symptomklassifizierung liegt zum einen darin, dass sie Betroffene mit Hilfe von „Symptom-Checks“ für autonome und neuroglukopenische Hypoglykämieanzeichen sensibilisieren kann, die Betroffene in der Vergangenheit anderen Ursachen zuordnet haben und die sie künftig als Signal zur Initiierung von Selbstbehandlungsmaßnahmen nutzen können (McAuley, Deary & Frier, 2001). Die Bedeutung der Unterscheidung von autonomen und neuroglukopenischen Symptomen ergibt sich auch aus der Beobachtung, dass die Symptomatik einer initialen autonomen

Aktivierung rasch eine maximale Intensität erreicht und sich dann bei sinkenden Blutglukosewerten kontinuierlich abschwächt. Im Gegensatz dazu steigt die Intensität neuroglukopenischer Symptome mit zunehmend sinkenden Blutglukosewerten kontinuierlich an (vgl. Abb. 10).

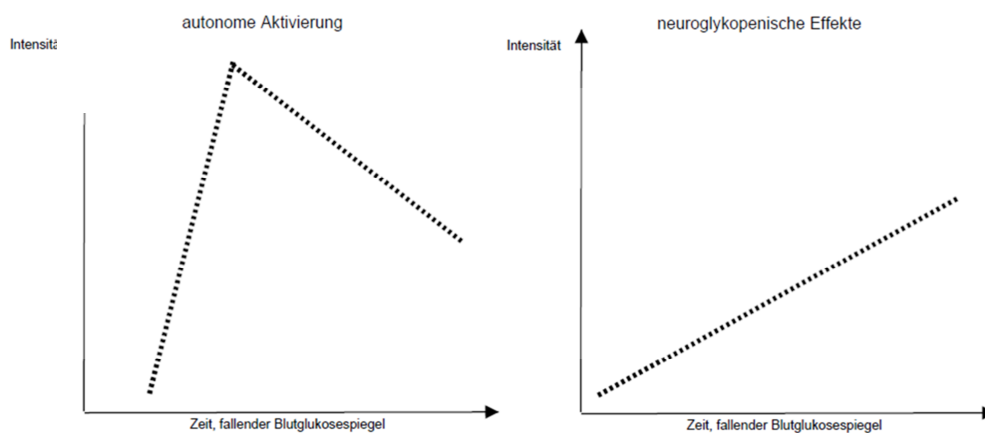


Abbildung 10: Verlauf der Intensität einer autonomen Aktivierung und neuroglukopenischer Effekte bei fallenden Blutglukosewerten (Quelle: Kubiak, 2002, vgl. Frier, 2007)

In der Konsequenz können bei einer Nichtregistrierung oder -beachtung erster Anzeichen im weiteren Verlauf der Hypoglykämie sukzessive kognitive Beeinträchtigungen auftreten. Damit erhöht sich das Risiko, dass Betroffene wahrgenommene Symptome nicht mehr als Anzeichen einer Hypoglykämie einordnen können und / oder nicht mehr in der Lage sind, die Entscheidung zur Behandlung einer Hypoglykämie zu treffen und diese in angemessener Weise auszuführen (Frier, 2007).

2.3. Interozeption von Hypoglykämiesymptomen

Interozeption ist definiert als „der Prozess der Aufnahme, Weiterleitung und zentralen Verarbeitung von Informationen über Zustände und Zustandsänderungen des Körpers“ (Ehlert, 2003). Im engeren Sinne beschreibt der Begriff „Interozeption“ zwei verschiedene Prozesse. Zum einen ist damit die Aktivierung von Rezeptoren und zentralnervöser Strukturen gemeint, die an der sensorischen Verarbeitung der Aktivierung beteiligt sind. Darüber hinaus bezeichnet der Begriff auch die bewusste Wahrnehmung (Perzeption), bei der die sensorischen Reize der Aktivierung in subkortikalen und kortikalen Regionen projiziert und verarbeitet werden (Vaitl, 1996).

Bereits der französische Philosoph Descartes (1596 - 1650) skizzierte in seinem Werk „De homine“ am Beispiel der Körperempfindung „Schmerz“ nicht nur die Grund-

züge interozeptiver Prozesse, sondern beschrieb zugleich erstmals den Zusammenhang zwischen der Entstehung physiologischer Reize, der Verarbeitung und der Wahrnehmung von körperlichen Symptomen.

Die Interozeptionsforschung befasst sich mit der Beziehung von Korrelaten der physiologischen Aktivierung und von gleichzeitig erhobenen Maßen des subjektiven Erlebens. Befunde aus den 80er und 90er Jahren der Arbeitsgruppen um Vaitl, Pennebaker und Fahrenberg konnten zeigen, dass die Wahrnehmung körperlicher Empfindungen kein passiver Vorgang der Reizregistrierung, sondern vielmehr ein mehrdimensionaler Prozess darstellt (Hermanns, 2003A). Demnach werden auf der Ebene der Rezeptoren bei der Entstehung eines viszeralen Reizes spezifische neuronale Muster elektrischer Impulse generiert, die über die afferenten Bahnen des ZNS durch das Rückenmark an die verschiedenen Strukturen des Gehirns weitergeleitet werden.

Der Einstrom sensorischer Impulse kann sowohl auf Rückenmarksebene als auch im Zuge der zentralnervösen Verarbeitung verändert werden. Nach dem Befunden von Bechara & Naqvi (2004) sind an der Interozeption insbesondere der orbitofrontale und der mediale präfrontale Kortex beteiligt, wobei das Cingulum eine koordinierende Funktion bei der Integration der viszeralen und emotionalen Aktivierung ausübt (Herbert & Pollatos, 2008). So ist auch zu erklären, dass nicht nur die physiologische Aktivierung, sondern die bewusste Wahrnehmung dieser Veränderungen das emotionale Erleben und Verhalten beeinflussen.

In diesem Zusammenhang konnten Befunde der Arbeitsgruppen um Schandry (1995) und Herbert (2008) interindividuelle Unterschiede in der Perzeptionsgenauigkeit viszeraler Signale nachweisen. Die auch als „interozeptive Sensitivität“ bezeichnete Perzeptionsgenauigkeit wurde von den Autoren am Beispiel der Herzaktivität quantifiziert. So wurden in einem von Schandry entwickelten Verfahren Probanden angewiesen, ihre Herzschläge innerhalb kurzer Zeitintervalle leise mitzuzählen, während gleichzeitig ein EKG aufgezeichnet und die objektive Anzahl von Herzschlägen erfasst wurden. Insgesamt ergaben sich signifikante, jedoch nur mäßige Korrelationen zwischen den Selbstangaben und den physiologischen Daten. Die begrenzte Perzeptionsgenauigkeit könnte nach Ehlert (2003) auf zwei Ursachen zurückzuführen sein. Zum einen können statische Reize und absolute Reizintensitäten weniger gut, Veränderungen der Reizintensität dagegen besser wahrgenommen werden. Zum anderen ist es wahrscheinlich, dass Aktivierungsvorgänge mit einem komplexen Zusammen-

spiel mehrerer interozeptiver Signale besser als einzelne spezifische Reize wahrgenommen werden (Ehlert, 2003).

Am Beispiel der Erfassung der Kardiosensibilität konnte Schandry (2003) mit Hilfe eines sogenannten „Herzwahrnehmungsscores“ 10 - 20 % „gute“ und ca. 80 - 90 % „schlechte Herzwahrnehmer“ identifizieren. Nach Herbert et al. (2008) stellt die Kardiosensibilität eine zeitlich stabile „Trait“-Eigenschaft dar, die darüber hinaus als Indikator für die allgemeine Perzeptionsgenauigkeit gelten kann. Herbert & Pollatos (2008) postulieren, dass die Perzeptionsgenauigkeit in bedeutsamer Weise das emotionale Erleben von Aktivierungsvorgängen, aber auch das Verhalten beeinflusst. Demnach ist denkbar, dass Personen mit einer hohen interozeptiven Sensibilität ein intensiveres emotionales Erleben von Aktivierungsvorgängen beschreiben, das wiederum in stärkerem Maße das Verhalten modulieren kann (Herbert & Pollatos, 2008).

Übertragen auf die Hypoglykämie-Wahrnehmung kann angenommen werden, dass hypoglykämiebedingte Symptome weniger genau wahrgenommen werden, wenn sich die Blutglukosewerte statisch auf einem niedrigen Niveau befinden. Hingegen können Typ-1-Diabetiker interozeptive Signale bei einem Veränderungsprozess sinkender Blutglukosewerte und einer gleichzeitigen sympathischen Aktivierung genauer wahrnehmen. Darüber hinaus ist zu vermuten, dass Typ-1-Diabetiker mit einer hohen Kardiosensibilität die Symptomatik einer hypoglykämiebedingten Aktivierung genauer und bewusster wahrnehmen, diese mit einer höheren emotionalen Intensität erleben und daher mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in der Lage sind, ihr Verhalten zu kontrollieren und wirksame Behandlungsmaßnahmen zu ergreifen.

Nach Pennebaker (1982) zählen neben der Signalbildung („encoding“), der Perzeption durch die zentralnervöse Verarbeitung („awareness“) auch das Berichtsverhalten („reporting“) zu den Teilprozessen, die an Interozeptionsvorgängen beteiligt sind (Pennebaker, 1982; Ehlert, 2003). Er konnte mit Hilfe einer Vielzahl von experimentellen Befunden eine Reihe von psychologischen Faktoren identifizieren, welche die Prozesse der Interozeption auf den verschiedenen Ebenen beeinflussen. Dazu zählen insbesondere Aufmerksamkeitsprozesse, Erwartungen sowie situative Kontextfaktoren (Hermanns, 2003), die im Folgenden näher erläutert werden.

2.3.1. Interozeption und Aufmerksamkeit

Pennebaker (1982) geht davon aus, dass die Wahrnehmung interozeptiver und externer Signale denselben Mechanismen unterliegt. Nach dem Modell der

„competition of cues“ kann der Mensch zu einem definierten Zeitpunkt nur eine begrenzte Menge an Informationen aufnehmen und verarbeiten. In der Konsequenz ist die Wahrnehmung viszeraler Signale zunehmend erschwert, je mehr externe Signale registriert und verarbeitet werden müssen. Weiterhin konnten experimentelle Untersuchungen zeigen, dass die bewusste Konzentration der Aufmerksamkeit auf körperliche Prozesse die Perzeptionsgenauigkeit verbessert (Ehlert, 2003). Bei einer Übertragung der Befunde auf die Hypoglykämiewahrnehmung ist anzunehmen, dass externe Signale, konkurrierende interne Reize oder Emotionen (z.B. Ärger) die Aufmerksamkeit für die Wahrnehmung von Hypoglykämien beeinträchtigen können. Weiterhin ist denkbar, dass die Lenkung der Aufmerksamkeit auf mögliche Hypoglykämiesymptome (etwa im Zuge einer Instruktion) eine frühzeitigere und genauere Hypoglykämiewahrnehmung ermöglicht.

Im Hinblick auf das Berichtsverhalten von wahrgenommenen Symptomen fand Pennebaker (1982) bedeutsame Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit der Mitteilung von Symptomen und niedrigem Selbstwertgefühl und genereller Ängstlichkeit (Pennebaker, 1982; Ehlert, 2003). Diese Befunde ergänzen Beobachtungen, dass bestimmte Personen dazu tendieren, die körperliche Befindlichkeit genau zu beobachten, so dass auch subtile und schwache interozeptive Signale wahrgenommen werden. Nach dem Konzept der somatosensorischen Verstärkung (Barsky & Wyshak, 1990) reagieren Betroffene bereits bei moderaten körperlichen Empfindungen mit katastrophisierenden Bewertungen, indem sie die körperlichen Veränderungen bedrohlichen Erkrankungen zuschreiben. Dieser störungsspezifische Wahrnehmungsstil wurde vielfach im Zusammenhang mit der Pathogenese und Aufrechterhaltung einer Panikstörung beschrieben (Margraf & Schneider, 1990). Nach dem psychophysiologischen Erklärungsmodell wird ein interozeptiver Reiz als Anzeichen einer ernsthaften Erkrankung missinterpretiert, was über die Induktion von Angst zu einer weiteren Verstärkung der interozeptiven Symptomatik und zu einem weiteren Anstieg der Angst führt (Schneider & Margraf, 1998). Entsprechende Zusammenhänge einer vermehrten Aufmerksamkeit gegenüber Hypoglykämiesymptomen und dysfunktionalen Hypoglykämieängsten wurden von verschiedenen Autoren bei einer Subgruppe von Typ-1-Diabetikern beobachtet (Cebulla, Kulzer, Imhof & Bergis, 1990; Gold, Deary & Frier, 1997A, Frier & Fisher, 2007).

2.3.2. Interozeption und Erwartungen

Befunde aus der Placeboforschung belegen die Bedeutung von Erwartungen als Moderatorvariable bei Interozeptionsprozessen (Shapiro, 1997). Bekommen Probanden ein Scheinmedikament verabreicht und werden sie über die vermeintliche aktivierende Wirkung informiert, intensivieren Betroffene die Introspektion und bewerten in Erwartung der Wirkung des Medikaments wahrgenommene unspezifische körperliche Symptome als Bestätigung der Medikamentenwirkung. Nach Ehlert (2003) ermöglichen kognitive Schemata und Erwartungshaltungen die Einschätzung eintreffender interozeptiver Signale und initiieren die Suche nach erwartungskonformen zusätzlichen Informationen (Ehlert, 2003). Übertragen auf die Hypoglykämiewahrnehmung ist zu erwarten, dass subjektive Erwartungen bezüglich des Auftretens einer Hypoglykämie und der damit assoziierten situativen Umstände die Aufmerksamkeit auf bestimmte Körperempfindungen lenken. Damit können bestimmte Körpersignale selektiv besser wahrgenommen werden, während andere Symptome weniger beachtet werden.

Subjektive Erwartungen im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hypoglykämien sind das Ergebnis von Erfahrungen und Lernprozessen. Beispielsweise berichten Typ-1-Diabetiker in der klinischen Praxis von Hypoglykämieepisoden, die regelmäßig in bestimmten Zeiten und Situationen des Alltags gehäuft auftreten können (etwa am späten Vormittag, wenn die Einnahme von Kohlenhydraten mehrere Stunden zurückliegt). Auf dem Hintergrund dieser Erfahrungen schätzen Betroffene in spezifischen situativen Kontexten das Hypoglykämierisiko höher ein, was zu einer verstärkten Introspektion auf mögliche Symptome motivieren kann.

Pennebaker (1981) postuliert unter Verweis auf eine frühe Untersuchung mit $n = 30$ insulinbehandelten Diabetikern, dass Erfahrungen zu auftretenden Hypoglykämiesymptomen in stabilen subjektiven Annahmen über individuelle Symptommuster organisiert werden. Allerdings kann sowohl die Qualität als auch die Intensität von Hypoglykämiesymptomen intraindividuell variieren (Frier, 2007). Nach den Befunden von Pennebaker neigen Betroffene dazu, subjektive Annahmen zu individuellen Symptommustern beizubehalten, auch wenn sich das Symptommuster, z.B. infolge einer Modifikation der Insulintherapie verändert. Die praktische Bedeutung dieses Befundes liegt darin, dass Betroffene aufgrund ihrer Erfahrung „Herzklopfen = erstes Hypoglykämieanzeichen“ (Beispiel) auch dann noch „Herzklopfen“ als erstes Symptom erwarten, wenn dieses Anzeichen infolge eines veränderten Symptommusters erst bei tieferen Blutglukosewerten oder gar nicht mehr auftritt.

2.3.3. Interozeption und situativer Kontext

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Cox et al. (1985) ergaben, dass insulinbehandelte Diabetiker die Höhe der aktuellen Blutglukosekonzentration unter Alltagsbedingungen genauer einschätzen konnten als unter Laborbedingungen. Während unter Laborbedingungen nur eine schwache Korrelation von $r = .22$ zwischen geschätzten und gemessenen Blutglukosewerten ermittelt wurde, lässt eine Korrelation von $r = .62$ im Feld darauf schließen, dass es Probanden im Alltag gelingt, aus den situativ verfügbaren Informationen eine zuverlässigere Schätzung zu generieren (Cox, Clarke, Gonder-Frederick, Pohl et al., 1985). Dieser Befund mag zunächst verwundern, da Hypoglykämien unter Alltagsbedingungen meist unerwartet auftreten und die Aufmerksamkeit in geringerem Maße auf die Entdeckung von Hypoglykämien ausgerichtet ist als unter Laborbedingungen. Entsprechend der „competition of cues“-Hypothese (Pennebaker, 1982) müssten Betroffene aufgrund der Annahme einer begrenzten Verarbeitungskapazität externer und interner Signale unter Alltagsbedingungen weniger in der Lage sein, Hypoglykämiesymptome zuverlässig wahrzunehmen.

Als Erklärung für diese Diskrepanz könnten Befunde dienen, wonach Personen eintreffende externe und interne Signale nicht nur passiv verarbeiten, sondern gleichzeitig die Umwelt aktiv nach Informationen absuchen, deren Integration eine genauere Einschätzung der körperlich-psychischen Verfassung erlaubt. Beispielsweise kann eine Person mit Typ-1-Diabetes in einer definierten Alltagssituation ihren Blutglukosespiegel besser als unter Laborbedingungen einschätzen, weil sie für diese Situation auf Erfahrungen mit der Höhe der Blutglukose in früheren, gleichgelagerten Alltagssituationen zurückgreifen kann und darüber hinaus kontextuelle Informationen (z.B. gemessene Nüchternglukose, aufgenommene Kohlenhydratmenge, Intensität körperlicher Bewegung, injizierte Insulinmenge), aber auch externe Signale von Personen in der Umgebung nutzen kann, um zu einer aktuellen Einschätzung der Höhe der Blutglukose zu gelangen (Ehlert, 2003, Hermanns, 2003).

2.3.4. Ebenen der Hypoglykämiewahrnehmung

Der Vorgang der Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome bis zur erfolgreichen Hypoglykämiebehandlung setzt sich aus einer Reihe von Teilleistungen zusammen, deren Qualität von einer Reihe von Faktoren beeinflusst wird.

- Physiologische Aktivierung

Auf der ersten Stufe löst ein Absinken der Blutglukosekonzentration komplexe physiologische Aktivierungsvorgänge aus, deren Intensität vom Ausmaß des Blutglukoseabfalls sowie der aktuellen glykämischen Kontrolle moduliert wird. Weiterhin können Unterzuckerungen, die kurze Zeit zurückliegen, die Prozesse der physiologischen Aktivierung und der hormonellen Gegenregulation bei nachfolgenden Hypoglykämien abschwächen, was die Wahrnehmbarkeit von Symptomen erheblich erschweren kann (Frier, 2007, vgl. Abb. 11). Darüber hinaus zeigen Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Turner et al. (2001), dass sich auch nach dem Konsum von Alkohol die Prozesse der hormonellen Gegenregulation abschwächen können. Die Reduktion von Gegenregulationsprozessen wird vor allem durch Suppression der Wachstumshormonfreisetzung in den Nachtstunden vermittelt, was die vermehrten nächtlichen Hypoglykämien nach Alkoholkonsum erklären könnte (Turner, Jenkins, Kerr, Sherwin & Cavan, 2001).

- Entstehung von Hypoglykämiesymptomen

Auf der zweiten Stufe entstehen im Falle einer intakten physiologischen Aktivierung bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen diverse autonome und neuroglukopenische Symptome sowie Anzeichen eines reduzierten Wohlbefindens (vgl. 2.2.). Vorausgegangene Hypoglykämien können im Zuge einer Abschwächung der physiologischen Aktivierungs- und Gegenregulationsprozesse die Intensität der Hypoglykämiesymptomatik vermindern.

Verschiedene eingenommene Substanzen können die Hypoglykämiesymptomatik modulieren oder maskieren. So scheint Koffein vielfach die Intensität von Hypoglykämiesymptomen zu verstärken (Debrah, Sherwin, Murphy & Kerr, 1996). Beta-Rezeptorenblocker hemmen die aktivierende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin, so dass Medikamente dieser Substanzklasse im Verdacht stehen, die Hypoglykämiesymptomatik abzuschwächen oder zu verzögern.

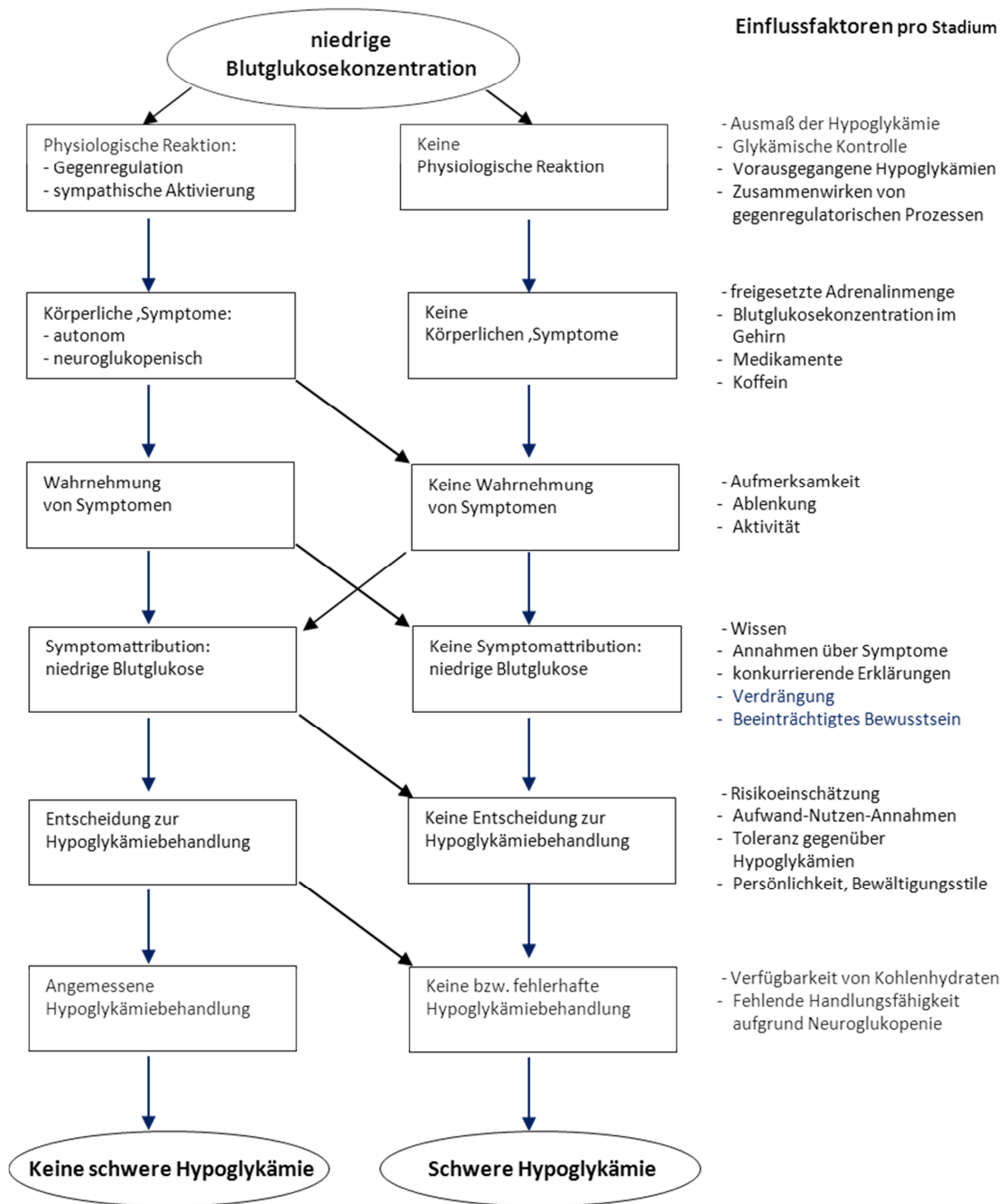


Abbildung 11: Erklärungsmodell für das Auftreten oder die Vermeidung von schweren Hypoglykämien (modifiziert nach Gonder-Frederick et al., 1997)

- Entdeckung von Hypoglykämiesymptomen

Trotz vorhandener Hypoglykämiesymptome kann es vorkommen, dass diese nicht von Betroffenen registriert werden (Gonder-Frederick, Cox, Kovatchev, Schlundt & Clarke, 1997). Als mögliche Einflußfaktoren für das Erkennen von Unterzuckerungsanzeichen gelten beispielsweise das Ausmaß an Aufmerksamkeit gegenüber körperlichen Veränderungen bzw. der Grad an Ablenkung durch andere interne oder externe

Stimuli. Darüber hinaus scheinen Personen, welche definierten Symptomen eine besondere Bedeutung zumessen, diese Symptome zuverlässiger wahrzunehmen (Cox, Gonder-Frederik, Antoun, Cryer & Clarke, 1993). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Typ-1-Diabetiker während konzentrierter geistiger Arbeit Hypoglykämien häufiger bemerken im Vergleich zu Zuständen der Entspannung (McCrimmon, Deary, Gold, Hepburn, McLeod et al., 2003). Eine Laborstudie der Arbeitsgruppe um Ryan et al. (2002), in der $n = 53$ junge Erwachsene einer experimentell induzierten milden Hypoglykämie (ca. 55 - 60 mg/dl, 3.3 mmol/l) ausgesetzt wurden, ergab, dass Personen mit einem hohen Ausmaß an Ängstlichkeit im Zustand der Normoglykämie die Symptome einer darauf folgenden Hypoglykämie besser entdeckten und die aktuelle Höhe der Blutglukosewerte genauer einschätzen konnten (Ryan, Dulay, Suprasongsin & Becker, 2002A).

Da die kognitive Leistungsfähigkeit bereits bei milden Hypoglykämien beeinträchtigt sein kann und diese sich bei sinkenden Blutglukosewerten zunehmend verschlechtert (vgl. 2.2.), kommt neuroglukopenischen Symptomen bei der Entdeckung von Hypoglykämien eine bedeutsame Rolle zu. In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Hepburn et al. (1991) beschrieben Typ-1-Diabetiker neuroglukopenische Symptome in vergleichbarer Häufigkeit wie autonome Symptome (Hepburn, Deary, Frier, Patrick, Quinn et al., 1991).

- Korrekte Attribution von Symptomen als Anzeichen einer Hypoglykämie

Da eine Vielzahl von hypoglykämischen Symptomen auch durch andere körperliche Bedingungen verursacht sein kann, muss eine Person in einem hypoglykämischen Zustand die Unterscheidung treffen, ob es sich bei den akut registrierten Anzeichen um die Symptome einer Hypoglykämie handelt oder ob diese Symptome durch anderweitige Bedingungen verursacht sind. Beispielsweise ist nicht zwingend gewährleistet, dass eine Person mit einer niedrigen Blutglukosekonzentration während einer sozial exponierten Situation (z.B. bei einer Rede vor einem Publikum) das registrierte Herzklopfen einer Hypoglykämie zuschreibt. Eine Untersuchung der Arbeitsgruppe um Gonder-Frederick et al. (1997) ergab, dass Probanden bei 26 % der hypoglykämischen Episoden die entsprechenden Symptome registriert hatten, diese jedoch nicht einer niedrigen Blutglukosekonzentration, sondern anderen Ursachen zuordneten (Gonder-Frederick et al., 1997). Die fehlerhafte Attribution von körperlichen Anzeichen kann zum einen dazu führen, dass hypoglykämiebedingte Symptome anderen Ursachen zugeschrieben und daher die Behandlung einer Unterzuckerung ausbleibt. Andererseits

kann die fehlerhafte Attribution anderweitig verursachter körperlicher Symptome als Anzeichen einer Hypoglykämie eine nicht bedarfsgerechte Aufnahme von Kohlenhydraten nach sich ziehen.

Eine notwendige Bedingung für eine korrekte Attribution von Hypoglykämiesymptomen stellt das Wissen über Symptome dar, die im Zuge einer Hypoglykämie auftreten können. Wissensmängel oder fehlerhafte Annahmen ("symptom beliefs") zu Hypoglykämiesymptomen können dazu beitragen, dass registrierte körperliche Symptome nicht als Anzeichen einer Hypoglykämie erkannt werden.

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass Typ-1-Diabetiker neben interozeptiven Signalen auch äußere Hinweisreize (z.B. Ergebnis einer Selbstkontrollmessung oder die Information eines Angehörigen) nutzen, um körperliche Symptome zu registrieren und als Anzeichen einer Hypoglykämie zu erkennen (Deary, 2007, vgl. 2.3.3.).

- Entscheidung zur Behandlung bei registrierten Hypoglykämiesymptomen

Bei einer Entscheidung zur Hypoglykämiebehandlung sind bei genauerer Betrachtung eine ganze Reihe von untergeordneten Entscheidungen zu treffen (Gonder-Frederick et al., 1997). Beispielsweise nehmen Betroffene eine Abwägung der antizipierten Risiken zwischen einer sofortigen oder aufgeschobenen Behandlung vor. Gleichzeitig treffen sie die Entscheidung, eine laufende Handlung zugunsten der Hypoglykämiebehandlung zu unterbrechen (z.B. Anhalten bei einer Autofahrt). Weiterhin entscheiden Betroffene über Art und Menge zugeführter Kohlenhydrate und legen das Prozedere der Behandlung fest (z.B. Durchführung einer Sicherheitsmessung nach der Behandlung). Vielfach beschließen Betroffene bei erkannten Hypoglykämieanzeichen, die Unterzuckerung nicht sofort, sondern verzögert oder gar nicht durch die Aufnahme rasch resorbierbarer Kohlenhydrate zu behandeln. Mögliche Gründe sind eine Unterschätzung des Hypoglykämierisikos und der damit verbundenen Folgen, aber auch eine Überschätzung der individuellen Handlungsfähigkeit im Zustand einer Unterzuckerung. Darüber hinaus kann eine Person in einer definierten Situation (z.B. am Arbeitsplatz) zur Entscheidung gelangen, die Unterzuckerung später zu behandeln, wenn aus Sicht des Betroffenen die negativen Konsequenzen einer sofortigen Behandlung (z.B. Reaktion des Vorgesetzten) schwerer wiegen als die antizipierten Vorteile. Weitere Faktoren, welche den Entscheidungsprozess zur Hypoglykämiebehandlung modulieren können, sind zeitlich überdauernde Einstellungen (z.B. generelle Ablehnung

schnell resorbierbarer Kohlenhydrate), Bewältigungsstile und Persönlichkeitsfaktoren (z.B. Grad der Risikobereitschaft, „sensation seeking“)

- Angemessene Behandlung von Hypoglykämien

Mögliche Ursachen für Behandlungsfehler sind mangelndes Wissen (z.B. über Art und Menge geeigneter Kohlenhydrate), aber auch eine situativ fehlende Verfügbarkeit von geeigneten Kohlenhydraten. Insgesamt kann eine Neuroglukopenie alle Prozesse und Leistungen der Hypoglykämiewahrnehmung, von der Symptomwahrnehmung bis zur Initialisierung der Behandlung beeinträchtigen. Damit ereignen sich Behandlungsfehler vielfach als unmittelbare Folge eines Glukosemangels im Gehirn (Kubiak, 2002). Verbreitete Auswirkungen der Neuroglukopenie bei der Hypoglykämiebehandlung sind z.B.

- | | |
|----------------------------|--|
| - Handlungsrigidität | z.B. rigides Fortsetzen einer laufenden Handlung |
| - Unkontrollierte Handlung | z.B. unkontrollierte Aufnahme von Kohlenhydraten aufgrund einer hypoglykämiebedingten Essattacke |
| - Handlungsunfähigkeit | z.B. Patient kann aufgrund der Neuroglukopenie ein Glas Orangensaft nicht mehr greifen und zum Mund führen |
| - Emotionale Barriere | z.B. Panikattacke mit daraus resultierender Handlungsunfähigkeit im Rahmen einer Hypoglykämie |

2.4. Beeinträchtigte hormonelle Gegenregulation

In der 1993 publizierte DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial, vgl. 1.4.4.4.) konnte gezeigt werden, dass eine Intensivierung der Insulintherapie und die daraus resultierende, verbesserte glykämische Kontrolle mit einem dreifach erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert war (DCCT Research Group, 1993). Gleichzeitig konnte bei den Probanden mit einer intensivierter Insulintherapie eine Subgruppe von 22 % der Teilnehmer ermittelt werden, bei denen in einem

mittleren Beobachtungszeitraum von ca. 6.5 Jahren 55 % der sehr schweren Unterzuckerungen auftraten (vgl. 1.6.3).

Wenngleich bereits Lawrence (1941) Veränderungen des Erscheinungsbilds bei wiederholt auftretenden Hypoglykämien beschrieb, gaben die Ergebnisse der DCCT-Studie weiteren Anlass, die Forschungsbemühungen zur Erklärung des erhöhten Hypoglykämierisikos bei normnaher glykämischer Kontrolle zu intensivieren. Eine Reihe von Arbeiten beschreibt als eine der möglichen Ursachen für das erhöhte Hypoglykämierisiko Beeinträchtigungen verschiedener gegenregulatorischer Prozesse bei sinkenden Blutglukosekonzentrationen, deren Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind (Kerr & Richardson, 2007). Dazu zählen eine verminderte Freisetzung von Glukagon, Adrenalin, Cortisol und Wachstumshormonen als Antwort auf sinkende Blutglukosekonzentrationen.

2.4.1. Verminderte Glukagonfreisetzung

Bei absinkenden Blutglukosewerten kommt es bei Typ-1-Diabetikern im Gegensatz zu Stoffwechselgesunden im Zuge eines therapeutisch verursachten Insulinüberschusses nicht zu einer Abnahme der Insulinkonzentration im Blut. Diese Entkopplung des ersten Gegenregulationsmechanismus ist eine direkte Folge des β -Zellverlusts bei Typ-1-Diabetikern. Dieser zieht in der weiteren Konsequenz den Verlust des zweiten Gegenregulationsmechanismus nach sich, der sich in einem Ausbleiben einer gesteigerten Glukagonsekretion bei sinkenden Blutglukosewerten manifestiert.

Bereits zu Beginn des Typ-1-Diabetes kann bei einer Hypoglykämie eine Verminderung der Glukagonfreisetzung beobachtet werden, die sich in den folgenden Jahren weiter abschwächt. Allerdings zeigt sich die verminderte Glukagonsekretion ausschließlich nur im Zusammenhang mit sinkenden Blutglukosekonzentrationen, während Glukagon bei sonstigen kontextuellen Bedingungen weiterhin freigesetzt wird, beispielsweise bei körperlicher Aktivität oder bei erlebter psychischer Anspannung (Gerich & Bolli, 1993). Aufgrund der verminderten Glukagonfreisetzung kann das extern zugeführte Insulin seine inhibitorische Wirkung der hepatischen Glukoseproduktion in stärkerem Maße entfalten. Übersteigt die Glukoseaufnahme durch die Körperzelle die Menge der zugeführten bzw. der hepatisch freigesetzten Glukose, so kann dies schwere und protrahierte Hypoglykämien nach sich ziehen (Kerr & Richardson, 2007). Die genauen Mechanismen der beeinträchtigten Glukagonsekretion sind noch nicht voll-

ständig geklärt. Neben toxischen Effekten der chronischen Hyperglykämie auf die Funktion der α -Zellen werden ausbleibende viszerale Signale an die α -Zellen als Ursache für die Verminderung der Glukagonsekretion vermutet (Samols, Tyler & Marks, 1972).

2.4.2. Verminderte Adrenalinfreisetzung

Nach dem Wegfall der ersten beiden Gegenregulationsmechanismen steht Menschen mit Typ-1-Diabetes mit der Aktivierung des autonomen Nervensystems und einer vermehrte Freisetzung von Adrenalin, Cortisol und Wachstumshormonen zunächst nur der dritte Gegenregulationsmechanismus zur Verfügung.

Kommt es im weiteren Verlauf des Typ-1-Diabetes zu einer Abschwächung der Adrenalinfreisetzung aus der Nebennierenrinde, entwickelt sich mit dem Wegfall dieses dritten Gegenregulationsmechanismus das klinische Syndrom der beeinträchtigten Gegenregulation, das mit einem 25-fach erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien assoziiert ist (White, Skor, Cryer, Levandoski et al., 1983). Wie bei der Glukagonfreisetzung tritt eine verminderte Adrenalinfreisetzung nach einigen Jahren als spezifische Reaktion auf eine Hypoglykämie auf. Im Unterschied zur verminderten Glukagonsekretion erfolgt die Freisetzung von Adrenalin erst bei einer niedrigen Blutglukosekonzentration (Dagogo-Jack, Craft & Cryer, 1993). Insgesamt stellt eine verminderte Adrenalinfreisetzung einen Marker für eine beeinträchtigte Reaktionsfähigkeit des sympathischen Nervensystems dar, die als Hauptursache für das Syndrom der gestörten Hypoglykämiewahrnehmung gilt (Cryer, 2008).

2.4.3. Verminderte Freisetzung von Cortisol und Wachstumshormonen

Die Freisetzung von Cortisol und Wachstumshormonen nimmt im Vergleich zur Glukagon- und Adrenalinsekretion nur eine nachrangige Bedeutung ein. Allerdings spielt sie eine bedeutsame Rolle bei protrahierten Hypoglykämien, die länger als ca. eine Stunde andauern (Kerr & Richardson, 2007). Eine verminderte Freisetzung von Cortisol und Wachstumshormonen schwächt die hepatische Glukoseproduktion und -freisetzung ab. Sie führt weiterhin zu einer stärkeren insulinvermittelten Glukoseaufnahme der Körperzellen. Die verminderte Freisetzung von Cortisol und Wachstumshormonen kann bei etwa 25 % aller Typ-1-Diabetiker mit einer Diabetesdauer von länger als 10 Jahren beobachtet werden (Kerr & Richardson, 2007).

2.4.4. Mediatoren von beeinträchtigten Gegenregulationsprozessen

Die Beeinträchtigungen der Gegenregulationsmechanismen erfolgen nicht nach dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip“, vielmehr werden diese durch eine Reihe von Einflussfaktoren (z.B. lange Diabetesdauer oder verbesserte glykämische Kontrolle) moduliert. Das Auftreten einer Hypoglykämie kann insgesamt als Ergebnis eines therapeutisch verursachten Hyperinsulinismus und einem komplexen Zusammenwirken defizitärer Gegenregulationsmechanismen verstanden werden (Cryer, 2008). Die Mechanismen für die Beeinträchtigungen der unterschiedlichen Gegenregulationsprozesse sind noch nicht vollständig geklärt. Widersprüchliche Befunde existieren beispielsweise zur Annahme, dass es nach einer vorausgegangenen Hypoglykämie im Zuge einer nachfolgenden Unterzuckerung zu einem Abfall der peripheren Blutglukosekonzentration kommt, während das Gehirn weiterhin mit ausreichend Blutglukose versorgt wird, so dass die hormonelle Gegenregulation abgeschwächt wird (Boyle, Kempers, O'Connor & Nagy, 1995). Die Arbeitsgruppe um Segel et al. (2001) konnte in einer Untersuchung von n = 17 Typ-1-Diabetikern unter Verwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) diese Hypothese nicht bestätigen (Segel, Fanelli, Dence, Markham, Videen et al., 2001).

Andere Erklärungsansätze nehmen an, dass eine wiederholte vorausgehende Hypoglykämie die Stoffwechsel- und signalgebenden Prozesse im Gehirn verändern (Cryer, 2005).

2.5. Pathogenese der beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung

Nach übereinstimmenden Schätzungen mehrerer Untersuchungen sind etwa 25 % aller insulinbehandelten Menschen mit Diabetes vom Problem einer abgeschwächten oder fehlenden Hypoglykämiesymptomatik betroffen (Kerr & Richardson, 2007). Etwa 50 % aller Patienten, die den Diabetes seit mehr als 25 Jahren mit Insulin behandeln, berichten von ausbleibenden Symptomen bei sinkenden Blutglukosekonzentrationen (Pramong, Thorsteinsson, Bendtson & Binder, 1991). Die Arbeitsgruppe um Kubiak et al. (2004) beobachtete in einer Studie mit n = 20 Typ-1-Diabetikern unter Verwendung der kontinuierlichen Glukosemessung signifikant häufigere, unentdeckte Hypoglykämien bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsproblemen im Vergleich zu Patienten mit intakter Hypoglykämiewahrnehmung (Kubiak, Hermanns, Schreckling, Kulzer & Haak, 2004). Prospektive Untersuchungen ergaben ein 6-fach erhöhtes Risi-

ko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung (Gold, MacLeod & Frier, 1994).

2.5.1. Veränderte glykämische Schwellen für Hypoglykämie-symptome

Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Sussman et al. (1963) und Hepburn et al. (1991) konnten zeigen, dass bei Typ-1-Diabetikern mit einer selbstberichteten Hypoglykämiewahrnehmungsstörung („unawareness of hypoglycaemia“) autonome Unterzuckerungsanzeichen bei tieferen Blutglukosekonzentrationen auftreten, verglichen mit Patienten mit einer intakten Hypoglykämiewahrnehmung. Darüber hinaus traten bei Patienten mit einer „hypoglycaemia unawareness“ bei sinkenden Blutglukosewerten die neuroglukopenischen Symptome überwiegend als erste Anzeichen auf, während Betroffene die autonomen Symptome erst bei tieferen Blutglukosekonzentrationen als zusätzliche Symptome bemerkten (Sussman, Crout & Marble, 1963; Hepburn, Patrick, Brash & Frier, 1991). Weitere Studien konnten bei Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie und einer verbesserten glykämischen Kontrolle einerseits eine Verzögerung der hormonellen Gegenregulation, andererseits ein Absinken der glykämischen Schwellen für autonome, wie auch für neuroglukopenische Symptome bestätigen (Mokan, Mitrakou, Veneman, Ryan, Koytkowski et al., 1994, vgl. Abb. 12).

Als Folge dieser veränderten Abfolge der Hypoglykämieanzeichen erschweren vorausgehende kognitive Beeinträchtigungen die Wahrnehmung und Erkennung von später auftretenden Hypoglykämiesymptomen. Gleichzeitig stellen die Auswirkungen der Neuroglukopenie eine Barriere dar, die erkannten Hypoglykämieanzeichen als Hinweisreiz für die Initialisierung der Behandlung einer Unterzuckerung zu nutzen und diese schließlich angemessen auszuführen.

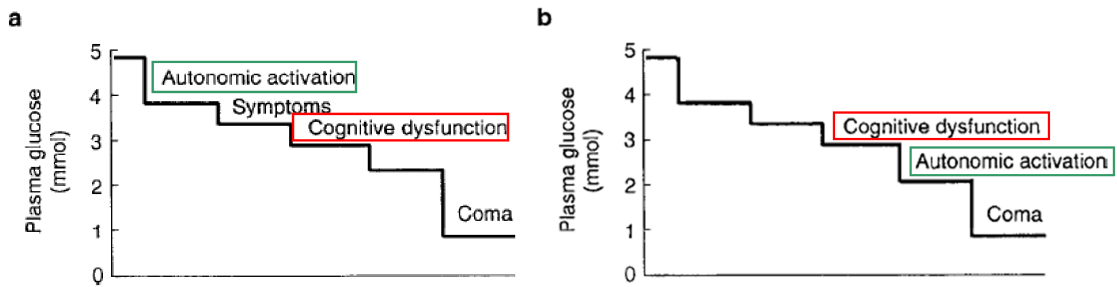


Abbildung 12: Veränderung der glykämischen Schwellen für autonome Symptome und Veränderung der Abfolge von Hypoglykämieanzeichen, (a) vor und (b) nach einer Intensivierung der Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern (modifiziert nach Amiel, 2007)

Die Arbeitsgruppe um Mokan et al. (1994) fand, entgegen der Darstellung in der obigen Abbildung 10, bei Typ-1-Diabetikern mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung eine herabgesetzte glykämische Schwelle auch für neuroglukopenische Symptome im Vergleich zu Patienten mit einer intakten Hypoglykämiewahrnehmung. Betroffene Patienten beschrieben sich auch bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen als uneingeschränkt kognitiv leistungsfähig (Mokan et al., 1994). Es ist jedoch denkbar, dass der Prozess der Selbstbeurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Neuroglukopenie beeinträchtigt sein kann und Betroffene damit ihre kognitive Leistungsfähigkeit bei hypoglykämischen Blutglukosekonzentrationen überschätzen (Kubiak, 2002).

Insgesamt führen herabgesetzte Schwellen für das Einsetzen der hormonellen Gegenregulation sowie Veränderungen in der Hierarchie glykämischer Schwellen für autonome und neuroglukopenische Symptome dazu, dass erste Warnanzeichen erst bei tiefen Blutglukosekonzentrationen wahrgenommen werden.

Auf diese Weise verkleinert sich bei einer verbesserten glykämischen Kontrolle das „Zeitfenster“ für eine rechtzeitige und wirksame Hypoglykämiebehandlung (vgl. Abb. 13). Mit dem verkleinerten Zeitfenster erhöht sich gleichzeitig das Risiko für wiederholte schwere Hypoglykämien.

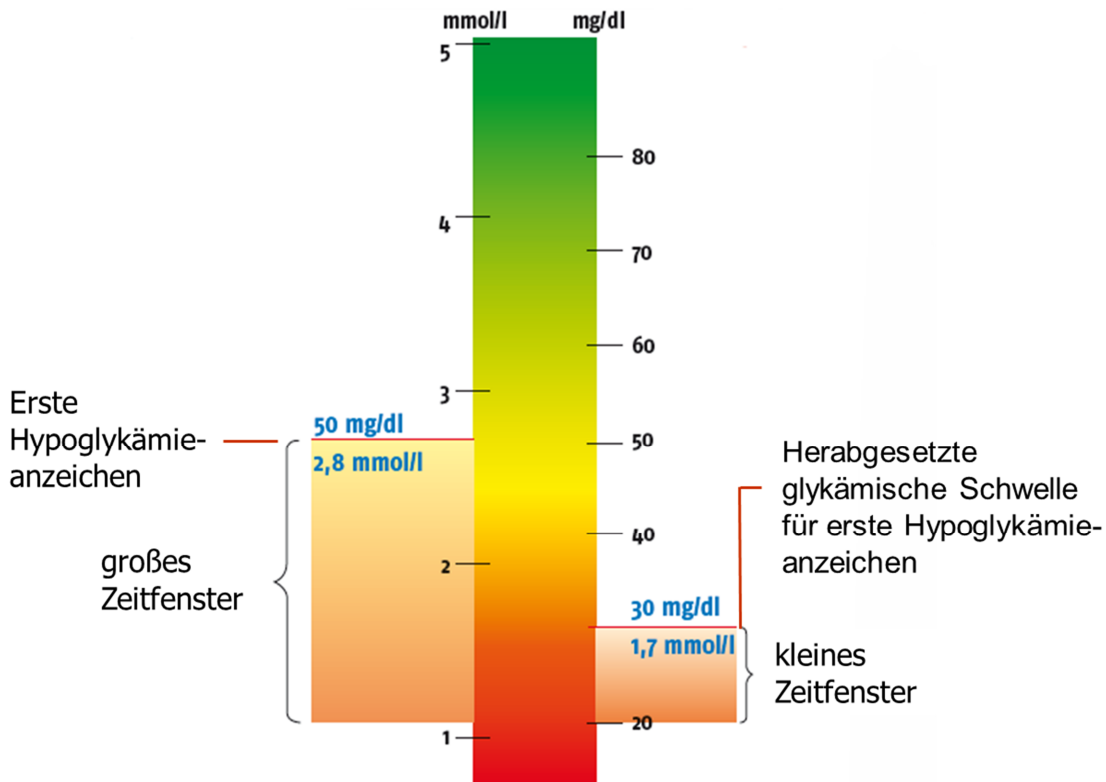


Abbildung 13: Herabgesetzte glykämische Schwellen für erste Hypoglykämieanzeichen bei strikter glykämischer Kontrolle: Verkleinerung des „Zeitfensters“ zur Hypoglykämiewahrnehmung und -behandlung (modifiziert nach Kulzer, Herrmanns, Kubiak, Krichbaum & Haak, 2006)

2.5.2. Hypoglykämie-assoziiertes autonomes Versagen

Es wird angenommen, dass die Verminderung der hormonellen Gegenregulation und die Beeinträchtigung der Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome auf gemeinsamen pathogenetischen Mechanismen basieren. Eine Vielzahl von Befunden unterstützt die Annahme, dass wiederholte Hypoglykämien die Ursache für Veränderungen der physiologischen Aktivierungsvorgänge und der Verschiebung glykämischer Schwellen für autonome und neuroglukopenische Symptome darstellen. Demnach beeinflusst eine vorausgehende Hypoglykämie die Art und das Ausmaß der Symptomatik sowie die gegenregulatorischen Prozesse einer ca. 24 - 48 Stunden später erfolgenden Hypoglykämie (Frier, 2007).

Vielfach handelt es sich bei den vorausgehenden Hypoglykämien um asymptomatische, nächtliche Hypoglykämien, die von Betroffenen nicht bemerkt werden. Sie erklären vielfach die Pathogenese einer verminderten Gegenregulation und die Entwicklung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (Heller, 2007; Veneman, Mitrakou, Mokan, Cryer & Gerich, 1993).

Im Zuge einer strikten glykämischen Kontrolle und wiederholt auftretender Hypoglykämien wird damit ein *circulus vitiosus* eines „Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens“ („hypoglycaemia associated autonomic failure“, Cryer, 1992) in Gang gesetzt, der aufgrund der chronifizierten Abschwächung der hormonellen Gegenregulation und Symptomatik das Auftreten weiterer schwerer Hypoglykämien begünstigt (vgl. Abb. 14).

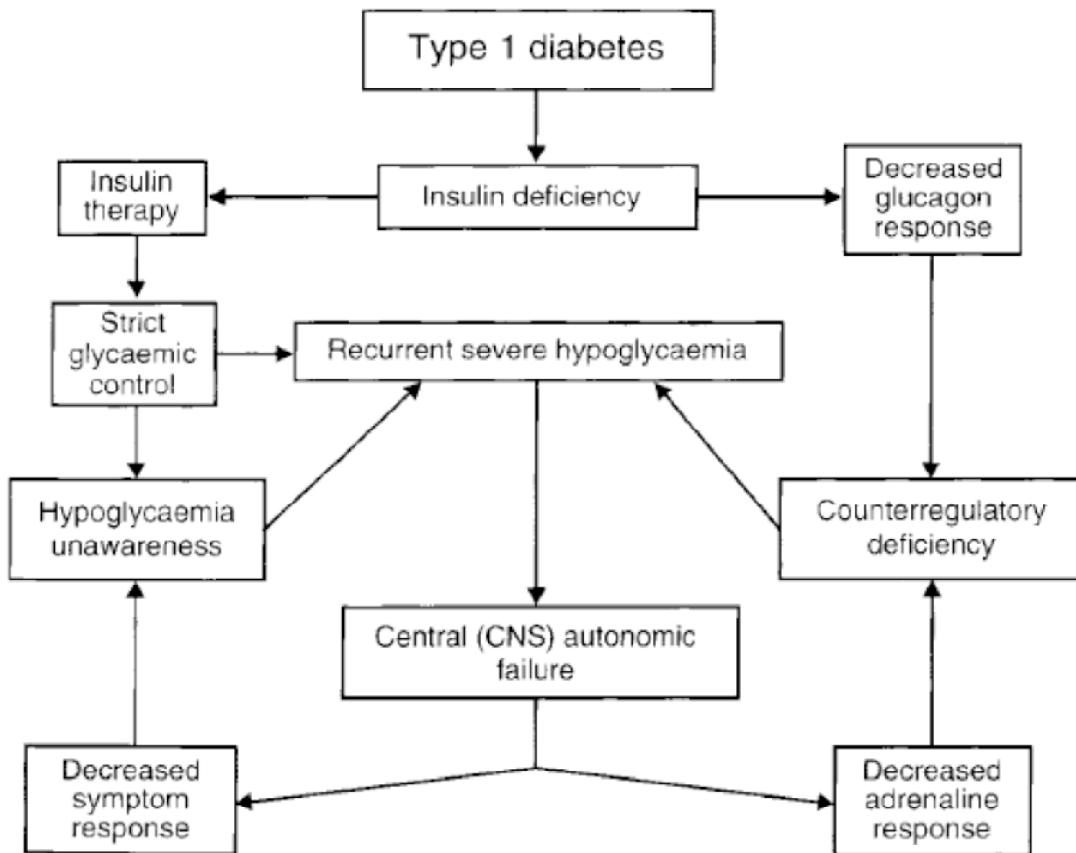


Abbildung 14: Entstehung und Aufrechterhaltung eines *circulus vitiosus* des Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens („hypoglycaemia associated autonomic failure“, modifiziert nach Cryer, 1992)

Die Annahme des Phänomens der „hypoglycaemia associated autonomic failure“ wird weiterhin durch Befunde verschiedener Arbeitsgruppen unterstützt, die übereinstimmend beobachten konnten, dass eine konsequente Vermeidung von Hypoglykämien über einen Zeitraum von 2 - 3 Wochen in der Lage ist, die reduzierte Adrenalinfreisetzung bei niedrigen Blutglukosekonzentrationen zu steigern und die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome zu verbessern (Fanelli, Pampanelli, Epifano, Rambotti, Di Vincenzo et al., 1994; Dagago-Jack, Rattarasarn, & Cryer, 1994).

2.5.3. Adaptation des ZNS bei wiederkehrenden Hypoglykämien

Verschiedene Untersuchungen sowohl im Tiermodell, bei Stoffwechselgesunden, als auch bei Typ-1-Diabetikern stützen die Annahme, dass verschiedene pathogenetische Mechanismen die Entstehung und Aufrechterhaltung des Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens vermitteln. In einer Untersuchung der Arbeitsgruppe um Boyle et al. (1994) wurden $n = 12$ stoffwechselgesunde Probanden mit Hilfe eines Glukose-Clamps einer 56 Stunden andauernden künstlichen Hypoglykämie (< 45 mg/dl oder 2.5 mmol/l) ausgesetzt. Zu Beginn der Hypoglykämie verminderte sich die Glukoseaufnahme im Gehirn ab einer Blutglukoseschwelle von ca. 65 mg/dl (3.6 mmol/l). Nach 56 Stunden blieb die Glukoseaufnahme bei absinkenden Blutzuckerwerten im Gegensatz zum ersten Durchgang auf einem stabil hohen Niveau, während erwartungsgemäß eine Absenkung der glykämischen Schwellen für die hormonelle Gegenregulation und für eintretende kognitive Beeinträchtigungen beobachtet werden konnte (Boyle, Nagy, O'Connor, Kempers & Yeo et al., 1994, vgl. Abb. 15).

Diese Befunde konnten Boyle et al. auch bei einem Vergleich von $n = 24$ Typ-1-Diabetikern bestätigen, die nach der Höhe des HbA1c in drei Subgruppen stratifiziert wurden (7.2 ± 0.5 % vs 8.5 ± 0.4 % vs 10.2 ± 1.3 %). Es konnte gezeigt werden, dass bei Typ-1-Diabetikern mit normnahen- im Vergleich zu Probanden mit erhöhten HbA1c-Werten die Glukoseaufnahme im Gehirn aufrechterhalten blieb, während die Symptomwahrnehmung reduziert war (Boyle, Kempers, O'Connor & Nagy, 1995).

Nach Frier (2007) kann die Stabilisierung der cerebralen Glukoseaufnahme bei wiederkehrenden Hypoglykämien als protektiver Mechanismus verstanden werden, der die Glukoseversorgung von vital bedeutsamen Gehirnstrukturen sicherstellt. Gleichzeitig unterdrückt dieser Mechanismus die frühzeitige physiologische Aktivierung und das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen, was wiederum zu einem erhöhten Risiko für häufigere und ausgeprägte Hypoglykämien beiträgt (Frier, 2007).

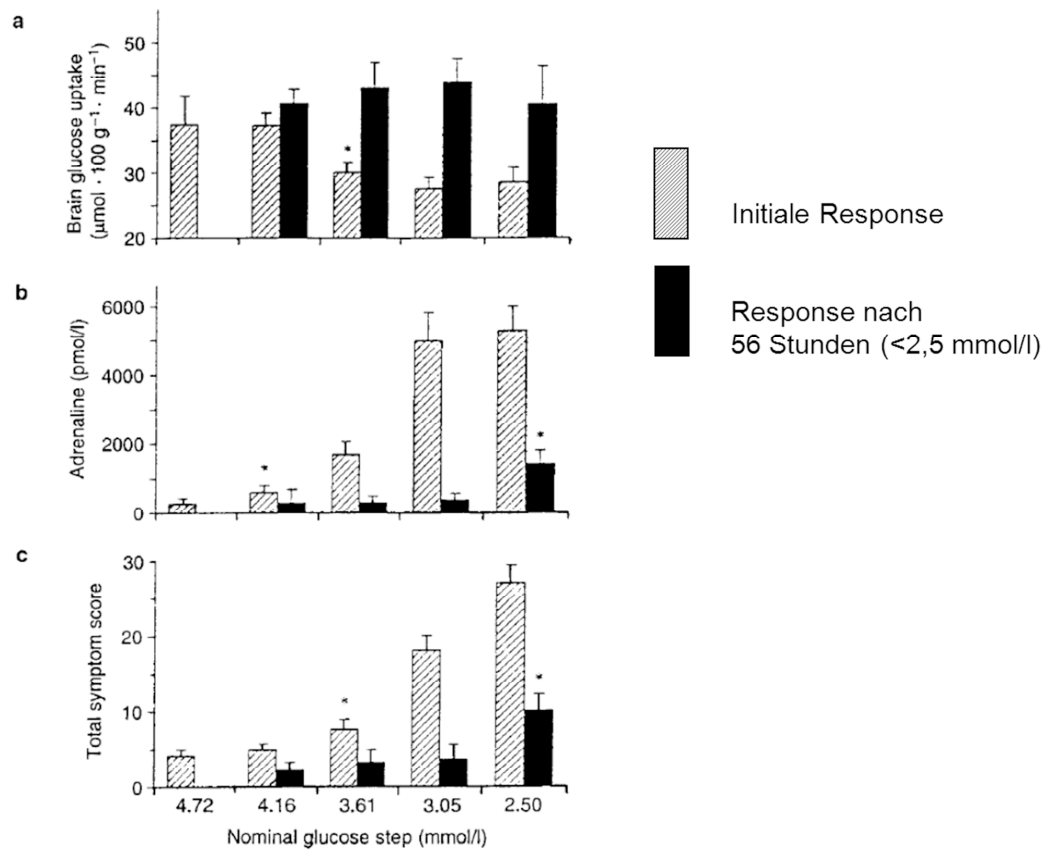


Abbildung 15: Zentralnervöse Adaptation während einer 56 Stunden andauernden Hypoglykämie ($< 45 \text{ mg/dl}$ oder 2.5 mmol/l) bei $n = 12$ Stoffwechselgesunden.

(a): Glukoseaufnahme im Gehirn (initiale- vs Response nach 56 Stunden)

(b): Adrenalinsekretion

(c): Aufsummierter Score wahrgenommener Symptome (modifiziert nach Boyle et al., 1994)

Die Arbeitsgruppe um MacLeod et al. (1994) konnte in einer Untersuchung von $n = 20$ Typ-1-Diabetikern mit Hilfe bildgebender Verfahren zeigen, dass es bei Patienten mit zurückliegenden häufigen schweren Hypoglykämien zu einer dauerhaften Erhöhung des cerebralen Blutflusses in Bereichen des frontalen Cortex kommt (MacLeod, Hepburn, Deary, Goodwin, Dougall et al., 1994). Frier (2007) nimmt weiterhin an, dass wiederholte Hypoglykämien möglicherweise die Sensorik für die Registrierung niedriger Blutglukosekonzentrationen nachhaltig beeinträchtigt. Sowohl die Umverteilung des cerebralen Blutflusses als auch die Beeinträchtigung der zentralnervösen, hypoglykämiespezifischen Sensoren könnten die Chronifizierung der Adaptation des ZNS bei wiederkehrenden Hypoglykämien erklären (Frier, 2007).

2.6. Psychologische Determinanten von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen

In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich das vermehrte Auftreten von schweren Hypoglykämien nicht ausschließlich durch eine verminderte hormonelle Gegenregulation und eine Beeinträchtigung der Hypoglykämiewahrnehmung erklären lässt. In der DCCT-Studie (1993, vgl. 1.4.4.4.) konnten die wichtigsten Prädiktorvariablen für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Insulindosis, vorangegangene schwere Unterzuckerungen, Diabetesdauer, HbA1c) lediglich 8.5 % der schweren Hypoglykämien voraussagen (DCCT Research Group, 1993). In einer prospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Clarke et al. (1995) mit n = 78 Typ-1-Diabetikern traten im Zeitraum von 12 Monaten bei Probanden mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen erwartungsgemäß häufiger schwere Unterzuckerungen auf. Allerdings berichten die Autoren auch, dass bei 16 % der Probanden mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung keine schweren Unterzuckerungen auftraten, während sich bei 26 % der Probanden mit intakter Hypoglykämiewahrnehmung schwere Unterzuckerungen ereigneten (Clarke, Cox, Gonder-Frederick, Schlundt & Polonsky, 1995). Gonder-Frederick et al. (1997) postulierten in einem biopsychobehavioralen Modell für das Auftreten schwerer Hypoglykämien, dass neben den dargestellten somatischen und therapiebezogenen Faktoren auch eine Reihe von psychologischen und behavioralen Prozessen die Hypoglykämiewahrnehmung determinieren (Gonder-Frederick, Cox, Kovatchev, Schlundt & Clarke, 1997).

2.6.1. Wahrnehmung und Zuordnung von körperlichen Symptomen

Die Wahrnehmung von körperlichen Symptomen ist nicht nur von der Qualität und Intensität, sondern auch vom Ausmaß der Vigilanz sowie von der Ablenkung oder Konzentration auf körperliche Vorgänge abhängig (Howorka et al., 2000; Kulzer et al., 2004). Darüber hinaus spielen Erfahrungen mit zurückliegenden Unterzuckerungen, erworbenes Wissen über Hypoglykämiesymptome, aber auch situative Erwartungen eine Rolle, inwieweit wahrgenommene körperliche Veränderungen als Anzeichen einer Hypoglykämie interpretiert werden (Kulzer et al., 2004). Wie bereits dargestellt, üben die subjektive Bedeutung, die Betroffene Symptomen beimessen (Cox, Gonder-Frederick, Antoun, Cryer & Clarke, 1993), aber auch das Ausmaß an allgemeiner oder situativer Angst einen Einfluß auf die Zuverlässigkeit der Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen aus (Ehlert, 2003, vgl. 2.3.4.).

2.6.2. Therapieverhalten

In der oben erwähnten prospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Clarke et al. (1995) mit n = 78 Typ-1-Diabetikern konnte mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse gezeigt werden, dass 85.7 % der hypoglykämischen Episoden (< 70 mg/dl oder 3.9 mmol/l) durch vorangegangene Änderungen in der Selbstbehandlungsroutine vorhergesagt werden konnten. Dazu zählen beispielsweise die außerplanmäßige Gabe von Insulin zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte, eine reduzierte Zufuhr von Kohlenhydraten oder vermehrte körperliche Bewegung (Clarke, Cox, Gonder-Frederick, Schlundt & Polonsky, 1995). Aufgrund der limitierten Aussagekraft der retrospektiv erhobenen Selbstauskünfte zum Selbstbehandlungsverhaltens konnten in einer zweiten Studie (Clarke et al., 1999) n = 93 Typ-1-Diabetiker rekrutiert werden, die über einen Zeitraum von drei Wochen jeweils 70 Blutglukosewerte erhoben und begleitend mit Hilfe eines Handheld-Computers Änderungen im Selbstbehandlungsverhalten registrierten. Sowohl die Gabe zusätzlichen Insulins, als auch eine reduzierte Kohlenhydrataufnahme und vermehrte körperliche Bewegung konnten als signifikante Prädiktoren 61 % der hypoglykämischen Episoden (< 70 mg/dl oder 3.9 mmol/l) vorhersagen. Allerdings konnten bei Probanden mit und ohne Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen keine Unterschiede in der Häufigkeit der drei hypoglykämiebegünstigenden Therapieverhaltensweisen gefunden werden. Nach der Schlussfolgerung der Autoren ist dennoch denkbar, dass sich die Probanden mit und ohne Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen hinsichtlich des quantitativen Ausmaßes der Therapieänderungen durchaus unterscheiden lassen (Clarke, Cox, Gonder-Frederick, Julian, Kovatchev et al., 1999).

Eine Studie der Arbeitsgruppe um Smith et al. (2009) untersuchte bei n = 50 stationär behandelten Typ-1-Diabetikern die Beziehung der Medikamenten-Adhärenz mit dem Ausmaß der Hypoglykämiewahrnehmung. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen im Vergleich zu Patienten mit intakter Unterzuckerungswahrnehmung im Beobachtungszeitraum von drei Monaten häufiger dazu tendierten, die ärztlichen Empfehlungen zur Insulintherapie nicht angemessen umzusetzen (Smith, Choudhary, Pernet, Hopkins & Amiel, 2009).

2.6.3. Gesundheitsbezogene Einstellungen

Bislang gibt es kaum Untersuchungen zum Einfluss von gesundheitsbezogenen Einstellungen, dem Grad der Diabetesakzeptanz, präferierten Therapiezielen und Bewältigungsstilen auf die Häufigkeiten von Hypoglykämien und die Entstehung von

Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. Eine vergleichsweise ausführlich beschriebene Variable ist das Ausmaß der Angst vor Hypoglykämien (Irvine, Cox & Gonder-Frederick, 1994). Sie ist definiert als der Grad an Besorgtheit bezüglich des Auftretens und der möglichen Konsequenzen von Hypoglykämien, aber auch das Ausmaß an Vermeidungs- und Sicherheitsverhalten zur Reduktion des Risikos von Unterzuckerungen und deren Folgen. Betrachtet man das Merkmal „Hypoglykämie-Angst“ als Kontinuum zwischen den Extrempolen „Starke, dysfunktionale Angst vor Hypoglykämien“ und „Sorglosigkeit bezüglich Hypoglykämien“, so könnte sich Sorglosigkeit auf unterschiedliche Weise auf die Wahrnehmung und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hypoglykämien auswirken. So ist denkbar, dass „sorglose“ Patienten über weniger Erfahrungen und Wissen über Hypoglykämien und deren Behandlung verfügen. Weiterhin kann angenommen werden, dass „sorglose“ Patienten den Anzeichen einer Unterzuckerung eine geringere Bedeutung beimessen, den Symptomen weniger Aufmerksamkeit entgegenbringen und sie dadurch später entdecken, aber auch aufgrund einer höheren Risikobereitschaft die Entscheidung zur Behandlung verzögern oder die Unterzuckerung unangemessen behandeln. Patienten mit stark ausgeprägten Hypoglykämie-Ängsten wiederum beschreiben häufig Probleme bei der Diskrimination von Angst- und Unterzuckerungssymptomen (Gonder-Frederick et al., 1997).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Angst vor Folgekomplikationen sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern eine bedeutsame diabetesbezogene Belastung darstellt (Snoek et al., 2000; Hermanns, Kulzer, Krichbaum et al., 2006). Bisher ist wenig darüber bekannt, in welcher Beziehung stark ausgeprägte Ängste vor diabetesbezogenen Folgekomplikationen zur Hypoglykämiewahrnehmung stehen. In der klinischen Praxis streben Typ-1-Diabetiker mit ausgeprägter Angst vor Folgeerkrankungen häufig sehr niedrige individuelle Blutglukosezielbereiche an, wobei häufige Hypoglykämien als „Preis“ für eine normnahe glykämische Kontrolle in Kauf genommen werden. Weiterhin tendieren Betroffene vielfach zu einer restriktiven Aufnahme von Kohlenhydraten, einer erhöhten Bereitschaft zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte mit Hilfe zusätzlicher Insulininjektionen oder vermehrter körperlicher Bewegung. Zusammenfassend kann angenommen werden, dass stark ausgeprägte Ängste vor Folgeerkrankungen ein Therapieverhalten begründen, bei dem eine strikte glykämische Kontrolle und die billigende Inkaufnahme von Unterzuckerungen die Entstehung eines Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens begünstigen (vgl. 2.5.2.).

In einer dänischen Studie der Arbeitsgruppe um Jørgensen et al. (2003) wurden die Auswirkungen schwerer Hypoglykämien sowie einer beeinträchtigten Hypoglykämie-

miewahrnehmung auf nahe Angehörige betroffener Typ-1-Diabetiker untersucht. Erwartungsgemäß berichteten Angehörige von Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen von häufigeren schweren Unterzuckerungen als die Betroffenen selbst. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass die zwangsläufige Involvierung von Angehörigen bei schweren Unterzuckerungen zu vermehrten partnerschaftlichen Konflikten führen kann (Jørgensen, Pedersen-Bjergaard, Rasmussen & Borch-Johnson, 2003). Die DAWN-Studie (Alberti, 2002) konnte zeigen, dass ein hoher Druck von Angehörigen auf Betroffene, Hypoglykämien angemessen zu behandeln, sich negativ auf den Umgang Betroffener mit Unterzuckerungen auswirken kann. In konflikthafter Partnerschaften können Betroffene es als Schwäche oder Eingeständnis einer nachlässigen Diabetesbehandlung empfinden, wenn sie von Angehörigen auf eine Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden und zur Behandlung aufgefordert werden. Die Weigerung Betroffener, der Aufforderung zur Hypoglykämiebehandlung durch Angehörige nachzukommen, kann Ausdruck eines ausgeprägten Autonomiestrebens oder ein überdauerndes Verhaltensmuster bei familiären Konflikten darstellen (Gonder-Frederick et al., 1999).

2.7. Psychosoziale Auswirkungen von Hypoglykämieproblemen

Die Angst vor Folgeerkrankungen sowie die Angst vor Hypoglykämien zählen zu den bedeutsamsten krankheitsspezifischen Belastungen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes (Herpertz et al., 2003).

Für eine Vielzahl von Menschen mit Typ-1-Diabetes stellen Hypoglykämien eine alltägliche Erfahrung dar. Neuere Studien, welche mit Hilfe einer kontinuierlichen Glukosemessung den Blutzuckerlauf bei Menschen mit Typ-1-Diabetes untersuchten, ergaben eine mittlere Verweildauer von ca. 2.3 - 2.5 Stunden pro Tag unterhalb einer Blutglukoseschwelle von 70 mg/dl (Bode et al., 2005). Da Unterzuckerungen für Betroffene vielfach unerwartet auftreten und meist mit unangenehmen körperlichen, emotionalen und kognitiven Symptomen (z.B. Zittern, Angstzustände, verminderte Konzentrationsfähigkeit) einhergehen, werden Hypoglykämien von Menschen mit Typ-1-Diabetes meist als aversives Ereignis erlebt. Betroffene beschreiben vielfach Situationen im Alltag (z.B. am Arbeitsplatz), in denen es schwierig ist oder unpassend erscheint, bei ersten Anzeichen einer Hypoglykämie eine laufende Handlung zu unterbrechen und Kohlenhydrate aufzunehmen.

In einer Untersuchung zu erlebten diabetesbezogenen Belastungen bei 411 Typ-1-Diabetikern zeigte sich, dass die Probanden das Risiko schwerer Hypoglykämien in vergleichbarer Weise als belastend beschreiben wie die Gefahr eines drohenden Sehverlusts oder eines Nierenversagens (Pramming et al., 1991).

In einer holländisch-amerikanischen Studie der Arbeitsgruppe um Snoek et al. (2000) zum Ausmaß diabetesbezogener Belastungen konnte demonstriert werden, dass Typ-1-Diabetiker, die in den zurückliegenden sechs Monaten mindestens eine schwere Hypoglykämie (mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe) erlitten hatten, ein höheres Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen beschrieben als Patienten ohne zurückliegende schwere Unterzuckerungen (Snoek, Pouwer, Welch & Polonsky, 2000).

Im Bemühen, einerseits eine normnahe Stoffwechsellage anzustreben, um das Risiko von Folgekomplikationen zu minimieren, andererseits Unterzuckerungen zu vermeiden, wird den Konsequenzen akuter Hypoglykämien häufiger mehr Aufmerksamkeit entgegengebracht als möglichen Risiken für Folgekomplikationen in ferner Zukunft (Frier, 2007). So können bereits milde Hypoglykämien für Menschen mit Typ-1-Diabetes in einem umschriebenen situativen Kontext eine Bedrohung darstellen, wenn Betroffene die negativen Konsequenzen einer Unterzuckerung antizipieren. Befürchtungen bezüglich negativer Konsequenzen sind häufig stark ausgeprägt, wenn Betroffene von mindestens einer schweren Hypoglykämie berichten, die sie als traumatisch erlebt haben (Wild et al., 2007).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine prospektive Studie der Arbeitsgruppe um Gold et al. (1997), in der die Einflussfaktoren auf asymptotische und schwere Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit- und ohne Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen untersucht wurden. Dabei zeigte sich, dass zurückliegende Ereignisse schwerer Hypoglykämien signifikant mit dem Ausmaß an Hypoglykämie-Angst assoziiert waren. Mehr als 25 % der Varianz in der Subskala „Worries“ des Fragebogeninstruments „Hypoglycaemia Fear Survey“ (Cox, Irvine, Gonder-Frederick, Nowacek & Butterfield, 1987) konnten durch zurückliegende schwere Unterzuckerungen erklärt werden (Gold, Frier, MacLeod & Deary, 1997).

Starke Angst vor Unterzuckerungen manifestiert sich auf behavioraler Ebene häufig in aktivem Vermeidungs- und Sicherheitsverhalten. So sind Betroffene mit starken Ängsten bestrebt, das mittlere Blutglukoseniveau vorübergehend oder dauerhaft aktiv anzuheben, um das Risiko künftiger schwerer Hypoglykämien zu vermindern. Angst

vor Hypoglykämien stellt damit eine bedeutsame Barriere für das Therapieziel einer normnahen glykämischen Kontrolle dar.

Es ist anzunehmen, dass Typ-1-Diabetiker, die aufgrund stark ausgeprägter Hypoglykämie-Ängste eine normnahe glykämische Kontrolle vermeiden, in höherem Maße gefährdet sind, diabetische Folgekomplikationen zu entwickeln (Cox, Gonder-Frederick, Antoun, Clarke & Cryer, 1990).

Darüber hinaus halten sich Betroffene vielfach von Situationen fern, in denen sie das Risiko einer Unterzuckerung und deren Konsequenzen als besonders hoch einschätzen (Vermeidungsverhalten). Weiterhin berichten Typ-1-Diabetiker mit starker Hypoglykämie-Angst vielfach von überhäufigen Blutzuckerselbstkontrollen, um einen vermeintlichen Abfall der Blutglukose frühzeitig registrieren zu können. Ferner halten sich viele Betroffene bevorzugt an Plätzen auf, an denen im Falle einer Hypoglykämie rasche Hilfe verfügbar wäre (Kulzer, 1995), oder sie bemühen sich in vermeintlichen Gefahrensituationen um die Begleitung durch eine Vertrauensperson (Sicherheitsverhalten).

In einer eigenen Untersuchung zur Prävalenz, zu Korrelaten und Determinanten von Hypoglykämie-Ängsten bei $n = 99$ Typ-1-Diabetikern zeigte sich, dass Patienten mit stark ausgeprägten Hypoglykämie-Ängsten häufiger Schwierigkeiten bei der Hypoglykämiewahrnehmung beschrieben als Patienten mit einem geringen Ausmaß an Hypoglykämie-Ängsten (Maier, 1997). „Hypoglykämien sind deshalb ein psychologisches und medizinisches Problem, welches gleichermaßen einen Einfluss auf die Lebensqualität des Einzelnen, auf seine Therapieform wie auch auf den Verlauf seiner Erkrankung hat“ (Kulzer, 1992).

Zu den Belastungen durch Hypoglykämien am Arbeitsplatz gibt es nur sehr wenige Untersuchungen. In einer prospektiven Studie von Gold et al. (1994) mit $n = 60$ Typ-1-Diabetikern zeigte sich, dass sich schwere Hypoglykämien überwiegend außerhalb der Arbeitszeit ereigneten (Gold et al., 1994). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine prospektive schottische Studie, die mit $n = 243$ in Vollzeit beschäftigten insulinbehandelten Diabetikern im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten durchgeführt wurde (Leckie, Graham, Grant, Ritchie, & Frier, 2005). Hierbei ereigneten sich lediglich 15 % aller schweren Hypoglykämien während der Arbeitszeit. Die meisten Unterzuckerungen traten als milde Hypoglykämien auf, die in der Regel rasch behandelt werden konnten und zu keinen größeren Unterbrechungen im Arbeitsablauf führten. Die Autoren vermuten, dass Typ-1-Diabetiker am Arbeitsplatz in höherem Maße motiviert sein könnten,

Hypoglykämien zu vermeiden. Ebenso ist denkbar, dass bei den meisten Probanden die körperlichen und psychischen Aktivitäten sowie die Ernährung während der Arbeitszeit in höherem Maße strukturiert sind als in der Freizeit, was zu einem verminderten Hypoglykämierisiko während der Arbeitszeit beitragen könnte (Leckie et al., 2005).

Eine Reihe von Untersuchungen fanden, dass das Hypoglykämie-Risiko auch von Angehörigen von Menschen mit Typ-1-Diabetes als starke Belastung erlebt werden kann (Wild et al., 2007). Der Grad der subjektiven Belastung der befragten Angehörigen korrelierte signifikant mit der Anzahl zurückliegender schwerer Hypoglykämien und dem Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung bei den Betroffenen (Heller, Chapman, McCloud, & Ward, 1995). Dieser Befund kann zum einen durch hypoglykämiebedingte retrograde Amnesien bei Betroffenen erklärt werden. Weiterhin ereignen sich viele schwere Hypoglykämien vor allem nachts in der Anwesenheit von Angehörigen, welche diese dann meist behandeln. Die Hilfe von Angehörigen wird von Betroffenen nicht selten als Eingriff in die persönliche Autonomie erlebt (vgl. 2.6.3.) und kann zu wiederholten Partnerschaftskonflikten führen (Peyrot, McMurry, & Hedges, 1988).

II. PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

3. STUDIENZIEL UND FRAGESTELLUNGEN

Nach dem aktuellen Stand der Forschung zur Pathogenese von Hypoglykämieproblemen ist das Risiko wiederholter schwerer Hypoglykämien nur zum Teil durch das Vorliegen einer verminderten hormonellen Gegenregulation und einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung zu erklären. Neben somatischen und therapiebezogenen Einflussfaktoren determinieren auch eine Reihe von psychologischen und behavioralen Variablen das Auftreten von schweren Hypoglykämien (vgl. 2.6.).

Neben der Optimierung der Insulintherapie stellt daher die Modifikation von hypoglykämiebegünstigenden, psychologischen und behavioralen Faktoren einen integralen Bestandteil in der Behandlung von Hypoglykämieproblemen bei Typ-1-Diabetikern dar. In diesem Zusammenhang konnte die Wirksamkeit von strukturierten Schulungsprogrammen für Patienten mit Hypoglykämieproblemen hinsichtlich einer Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung und der Reduktion der Inzidenz schwerer Hypoglykämien nachgewiesen werden (vgl. 1.4.6.4.).

Das strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS (Hypoglykämie - Positives Selbstmanagement)“, das vom Forschungsinstitut FIDAM der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim entwickelt wurde, stellt einen neuen Ansatz in der Behandlung von Patienten mit Hypoglykämieproblemen dar. Das Schulungsprogramm „HyPOS“ verfolgt mehrere Zielsetzungen:

- die Überprüfung und Optimierung der Insulintherapie
- die Reduktion der Häufigkeit von Hypoglykämien
- die Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung
- die Vermittlung von Informationen zur Entstehung, Behandlung und Vermeidung von Hypoglykämien
- die Optimierung des bisherigen Umgangs mit Unterzuckerungen
- die Veränderung von Einstellungen zu Hypoglykämien und zur Therapie des Typ-1-Diabetes
- die Reduktion von individuellen Belastungen infolge wiederkehrender Hypoglykämien

Die Effekte von „HyPOS“ wurden in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie in einem vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten überprüft (Hermanns et al., 2007). Eine detaillierte Darstellung der Methodik und Ergebnisse der Evaluationsstudie findet sich im 2007 publizierten Beitrag der Arbeitsgruppe um Hermanns et al. in der Zeitschrift „Diabetes/Metabolism Research and Review“.

Die vorliegende Untersuchung greift einige offen gebliebene Fragestellungen auf, die nachfolgend näher erläutert werden sollen.

- (1) Wie lassen sich ambulant behandelte Typ-1-Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen bezüglich erkrankungs- und therapiebezogenen Variablen, diabetesbezogener Belastungen und der Befindlichkeit beschreiben?
- (2) Welche Langzeiteffekte bezüglich der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien können beim ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ ermittelt werden?
- (3) Mit welchen Faktoren lässt sich eine Reduktion sehr schwerer Hypoglykämien im Beobachtungszeitraum präzisieren? Welche Risikofaktoren begünstigen ein fortgesetztes Auftreten schwerer Hypoglykämien?
- (4) Welche Langzeiteffekte hat ein für die Anwendung im stationären Setting modifiziertes Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ bei Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen bezüglich
 - der Inzidenz schwerer Hypoglykämien
 - der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung
 - des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen
 - des Wohlbefindens?

3.1. Charakteristika von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen

Im Kapitel 1.6.4. wurde gezeigt, dass eine Reihe von erkrankungs- und therapie-spezifischen Faktoren mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende schwere Hypoglykämien assoziiert ist. Dazu zählt beispielsweise eine strikte glykämische Kontrolle, eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung oder vorausgehende schwere Hypoglykämien. Darüber hinaus wurden in Kapitel 1.7 Befunde zu vermehrten diabetesbezogenen Belastungen und zu einer erhöhten Prävalenz einer depressiven Symptomatik bei Typ-1-Diabetikern dargestellt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die erkrankungs- und therapiebezogenen Charakteristika der Probanden zu beschreiben, die aufgrund ausgeprägter Hypoglykämieprobleme in die Studie eingeschlossen wurden. Darüber hinaus sollte untersucht werden, in welcher Weise Hypoglykämieprobleme mit dem Ausmaß diabetesbezogener Belastungen und dem Wohlbefinden assoziiert sind.

3.2. Langzeiteffekte des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien

Primäres Ziel der 2007 publizierten Evaluationsstudie zum ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ war die Erfassung von interventionsbedingten Veränderungen der Hypoglykämiewahrnehmung und der Inzidenz schwerer und sehr schwerer Unterzuckerungen bis zum 6-Monats-Follow-up. Dabei zeigte sich eine Reduktion bezüglich der Inzidenz schwerer und sehr schwerer Unterzuckerungen sowohl in der „HyPOS“- als auch in der Kontrollgruppe. Auch wenn die Unterschiede in der „HyPOS“-Gruppe jeweils stärker ausfielen, waren sie im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant, was die Autoren auf den vergleichsweise kurzen Untersuchungszeitraum von nur 6 Monaten zurückführen. In der DCCT-Studie konnte eine Inzidenz von 0.61 schweren Hypoglykämien (mit notwendiger Fremdhilfe) sowie 0.19 sehr schweren Hypoglykämien (mit Bewusstlosigkeit und Krampfanfällen) pro Patient und Jahr in der Studiengruppe mit einer intensivierten Insulintherapie ermittelt werden.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, langfristige interventionsbedingte Veränderungen hinsichtlich der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien in einem verlängerten Beobachtungszeitraum (31-Monats-Follow-up) zu erfassen.

3.3. Prädiktoren für eine Reduktion und für ein fortgesetztes Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien

Ein zentrales Problem bei der Evaluation von psychoedukativen Behandlungsansätzen ist die Konfundierung der Effekte der medizinischen Behandlung und der Wirkung strukturierter Patientenschulungen. Eine Abnahme der Inzidenz von schweren hypoglykämischen Ereignissen kann einerseits auf eine physiologischere Insulinwirkung infolge einer optimierten Insulintherapie und der Verwendung geeigneter Insuline sowie auf eine Anhebung der mittleren Blutglukosekonzentration mit der Vermeidung von Unterzuckerungen (z.B. nachts) zurückzuführen sein. Andererseits können die beobachteten Effekte eine direkte Folge der Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm sein, das auf die Modifikation hypoglykämiebegünstigender, psychologischer und behavioraler Faktoren abzielt.

Darüber hinaus können weitere personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Variablen die Gesamteffekte sowohl der medizinischen Behandlung als auch der Teilnahme an einer strukturierten Patientenschulung modulieren. Als mögliche personenbezogene Moderatorvariablen sind soziodemographische Faktoren wie z.B. der Bildungsstand, das Lebensalter oder Beeinträchtigungen der Hypoglykämiewahrnehmung (vgl. 1.6.4.) denkbar. Als erkrankungs- und therapiebezogene Moderatorvariablen können beispielsweise der HbA1c (vgl. 1.4.4.4.), die Diabetesdauer (vgl. 1.6.4.), die Insulinsensitivität (vgl. 1.6.4.), die Verwendung von Analoginsulinen (vgl. 1.4.4.2.) oder die Insulinpumpentherapie (vgl. 1.4.4.5.) in Betracht gezogen werden.

In einer Reihe von Publikationen konnten eine Vielzahl von Risikofaktoren für das Auftreten wiederholter schwerer Hypoglykämien (Hermanns et al., 2002; Pedersen-Bjergaard et al., 2004) identifiziert werden. Bisher ist nur wenig darüber bekannt, in welcher Weise verschiedene personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Einflussfaktoren das Auftreten wiederholter schwerer Hypoglykämien determinieren.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, zu prüfen, inwieweit sich durch die Teilnahme am Schulungsprogramm „HyPOS“ eine Reduktion des Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien vorhersagen lässt. Die Zielvariable „sehr schwere Hypoglykämien“ ist definiert als Zustand mit Bewusstlosigkeit oder Krampfanfall mit Fremdbehandlung mit Glukose i.v. oder Glukagon. Sie wurde gewählt, da Selbstauskünfte zu sehr schweren Hypoglykämien eine höhere Reliabilität aufweisen im Vergleich zu Angaben hinsichtlich schwerer Hypoglykämien, bei denen Betroffene qua definitionem hilflos sind und der Fremdhilfe bedürfen, jedoch bei Bewusstsein sind. Sehr schwere

Hypoglykämien kommen weniger häufig vor, werden häufig notärztlich behandelt und können von Betroffenen zuverlässiger erinnert werden. Bei Angaben zur Häufigkeit „schweren Hypoglykämien“ finden sich häufig Differenzen zwischen den Aussagen von Betroffenen und Angehörigen, die darauf schließen lassen, dass Angaben zu „schweren Hypoglykämien“ im höheren Maße fehlerbehaftet sind als zu „sehr schweren Hypoglykämien“.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit neben der Teilnahme an „HyPOS“ weitere personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Variablen die Auftrittswahrscheinlichkeit sehr schwerer Hypoglykämien determinieren.

3.4. Effekte von „HyPOS“ in der stationären Versorgung von Patienten mit ausgeprägten Hypoglykämieproblemen

Die derzeit in den regionalen kassenärztlichen Vereinigungen gültigen Disease-Management-Programme (DMPs) zur Behandlung des Typ-1-Diabetes sehen bei definierten Indikationen auch eine stationäre Einweisung von Typ-1-Diabetikern vor. Die Vermeidung von schweren oder rezidivierenden Hypoglykämien stellt nach den gültigen Rahmenverträgen zwischen den Krankenkassen und den regionalen Krankenhausgesellschaften eine Indikation für eine stationäre Behandlung dar. Darüber hinaus gelten diagnostizierte, psychologische Barrieren für eine angemessene Diabetestherapie ebenfalls als eine Indikation für eine stationäre Behandlung, sofern eine ambulante Versorgung nicht möglich oder erfolgreich war.

Die Diabetes-Klinik Bad Mergentheim ist ein vom Land Baden-Württemberg zugelassenes Schwerpunktkrankenhaus zur Versorgung schwer einstellbarer Diabetiker. Nach dem strukturierten Qualitätsbericht (gemäß § 137 SGB V) für das Berichtsjahr 2010 enthält das Gesamtangebot an medizinisch-pflegerischen Leistungen auch ein strukturiertes Hypoglykämiewahrnehmungstraining für Patienten mit ausgeprägten Hypoglykämieproblemen.

Zu diesem Zweck wurde von der Arbeitsgruppe um Hermanns et al. (2007) eine für die stationäre Versorgung adaptierte Variante des Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ entwickelt. Das Schulungsprogramm im Kleingruppensetting (4-10 Personen) umfasst einen Zeitraum von 8 Tagen mit täglichen Gruppensitzungen, in denen Fertigkeiten und Wissen zu den Ursachen, zur besseren Wahrnehmung, Behandlung und dem Umgang mit Hypoglykämien vermittelt werden. Das stationäre Interventionskonzept beinhaltet neben einer ausführlichen, strukturierten Hypoglykämie-

schulung, systematischen Hypoglykämiewahrnehmungsübungen, tägliche Blutzuckerprotokollbesprechungen auch eine sogenannte „Hypoglykämieprovokation“. Dabei wird mit Hilfe der Glucose-Clamp-Technik eine künstliche, milde Hypoglykämie (bis ca. 45 mg/dl oder 2.5 mmol/l) induziert. Unter ärztlicher Aufsicht hat ein Patient die Möglichkeit, unter kontrollierten Bedingungen die Wahrnehmung von Symptomen zu überprüfen, Blutglukoseschwellen für definierte Symptome zu identifizieren und durch die Bearbeitung von kognitiven Leistungstests die individuellen Auswirkungen der Neurolukopenie zu registrieren.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Überprüfung der Effekte eines stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms für Patienten mit Hypoglykämieproblemen. Dabei soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, inwieweit sich bei stationär behandelten Typ-1-Diabetikern, die in besonderem Maße von Hypoglykämieproblemen betroffen sind, vergleichbare Effekte bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien sowie der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung ermitteln lassen.

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass Typ-1-Diabetiker mit zurückliegenden schweren Hypoglykämien ein höheres Ausmaß diabetischer Belastungen (Snoek et al., 2000) und Hypoglykämie-Ängsten (Frier et al., 1997, Maier, 1997) beschreiben. Es sollen deshalb die langfristigen Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms hinsichtlich Veränderungen im Ausmaß diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens untersucht werden.

4. STUDIENDESIGN

Die Fragestellungen der vorliegenden Dissertationsschrift werden in in zwei Studien überprüft:

- Die erste Studie evaluiert die langfristigen Effekte des Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ in der ambulanten fachärztlichen Versorgung. Die Fragestellungen (1) bis (3) werden anhand der Daten aus der ersten Studie untersucht.
- Die zweite Studie überprüft die langfristigen Effekte einer modifizierten Variante von „HyPOS“ bei Patienten, die zur stationären Behandlung in ein Fachkrankenhaus für Diabetiker eingewiesen wurden. Die Fragestellung (4) wird anhand der zweiten Studie beantwortet.

4.1. Langfristige Effekte des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellungen 1 – 3)

Die Fragestellungen (1) bis (3) der vorliegenden Dissertationsschrift untersuchen die langfristigen Effekte des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ für Typ-1-Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen. Die mittelfristigen Effekte von „HyPOS“ (6-Monats-Katamnese) wurden von der Arbeitsgruppe um Hermanns et al. bereits im Rahmen einer randomisierten, prospektiven Studie mit $n = 164$ Typ-1-Diabetikern evaluiert, die in 23 ambulanten Studienzentren rekrutiert wurden. Für die erste Untersuchung der Dissertationsschrift wurde der mittlere Katamnesezeitraum auf 31 Monate nach Beginn der Intervention erweitert.

4.1.1. Messzeitpunkte

Insgesamt wurden Daten zu drei Messzeitpunkten erhoben. Eine Übersicht über die Messzeitpunkte zur Überprüfung der Langzeiteffekte des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ gibt Abbildung 16. Die erste Messung fand als Baselineerhebung (t_0) vor dem Beginn der beiden Interventionen (Schulungsprogramm „HyPOS“ vs Kontrollbedingung) statt. Sechs Monate nach Abschluss der Interventionen erfolgte die erste Nachuntersuchung (t_1), deren Ergebnisse bereits publiziert worden sind. Die entscheidende Abschlussuntersuchung fand im Mittel 31 Monate nach Beginn der Interventionen statt (t_2). In der vorliegenden Arbeit werden vor allem die bisher unpublizierten Daten zu den Erhebungszeitpunkten (t_0) und (t_2) berücksichtigt.

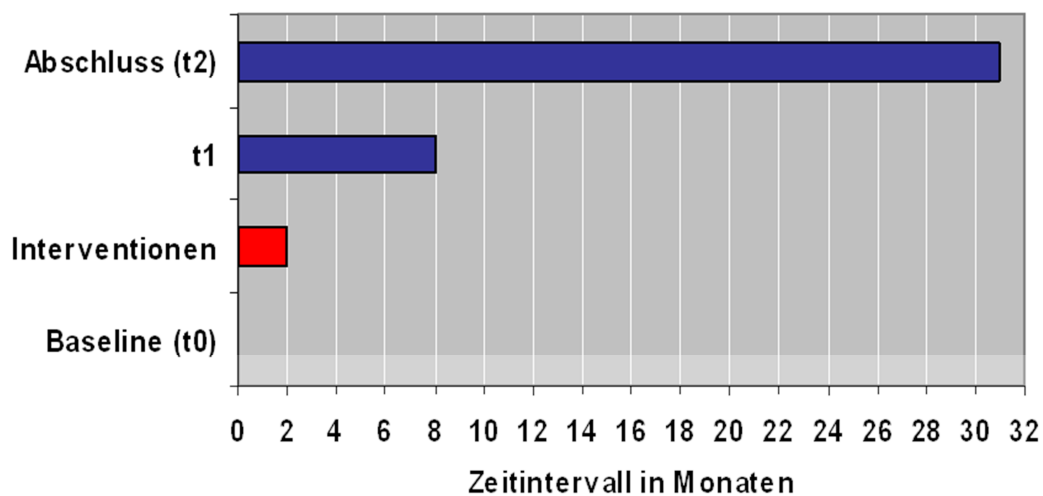


Abbildung 16: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“:
Überblick über die Messzeitpunkte und Untersuchungsintervalle

In Tabelle 5 sind die zu den einzelnen Messzeitpunkten erhobenen Variablen aufgeführt. Zu Beginn und zu allen weiteren Messzeitpunkten wurden das Körpergewicht, die Insulinsensitivität (Insulingesamtmenge pro Tag / kg Körpergewicht), der HbA1c, weitere therapiebezogene Merkmale sowie hypoglykämiebezogene Variablen erfasst. Jeweils zu Beginn der Studie wurden die Teilnehmer nach der Körpergröße, dem Alter sowie zur Schulbildung (Anzahl von Schuljahren) befragt.

Als psychologische Maße wurden zu allen Messzeitpunkten die Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung sowie die Blutglukoseschwelle erster hypoglykämiebedingter Symptome erhoben. Die Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung wurde zu den ersten beiden Messzeitpunkten (t0, t1) erfasst. Zur Beschreibung der Charakteristika von Probanden mit Hypoglykämiewahrnehmungsproblemen wurden darüber hinaus zur Baseline das Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen sowie das Wohlbefinden erfasst.

Tabelle 5: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“:
 Überblick über die zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 erhobenen Variablen

| Langzeiteffekte von „HyPOS“ (ambulant): Variablen | t0 | t1 | t2 |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Anthropometrische Variablen | | | |
| Körpergewicht | X | X | X |
| Körpergröße | X | | |
| Personenbezogene Variablen | | | |
| Geschlecht | X | | |
| Alter | X | | |
| Schulbildung (Anzahl der Schuljahre) | X | | |
| Diabetesbezogene Variablen | | | |
| Diabetesdauer | X | | |
| Insulinbedarf (I.E./kg) | X | X | X |
| Metabolische Variablen | | | |
| HbA1c | X | X | X |
| Therapiebezogene Variablen | | | |
| Art der intensivierten Insulintherapie | X | X | X |
| Anzahl der Insulininjektionen pro Tag | X | X | X |
| Einsatz von Analoginsulinen | X | X | X |
| Basalinsulin: Insulineinheiten pro Tag | X | X | X |
| Bolusinsulin: Insulineinheiten pro Tag | X | X | X |

| Langzeiteffekte von „HyPOS“ (ambulant): Variablen | t0 | t1 | t2 |
|--|----|----|----|
| Hypoglykämiebezogene Variablen | | | |
| Anzahl zurückliegender sehr schwerer Hypoglykämien (Bewusstlosigkeit, Behandlung mit Glukose i.v. oder Glukagon) | X | X | X |
| Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ) | X | X | X |
| Selbsteinschätzung zur Güte der Hypoglykämiewahrnehmung (VAS) | X | X | |
| Maße zu diabetesbezogenen Belastungen und zum Wohlbefinden | | | |
| PAID-Fragebogen (Problem Areas in Diabetes) | X | | |
| WHO-5-Fragebogen (Wohlbefinden) | X | | |

4.1.2. Zielvariable: Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien werden in einer Reihe von Studien als zentraler Indikator für die Qualität der Diabetestherapie und für das Vorliegen von Hypoglykämieproblemen betrachtet. Mit Hilfe eines Längsschnittdesigns untersuchte bereits die DCCT-Studie die Prädiktoren für das Auftreten künftiger schwerer Hypoglykämien (DCCT Research Group, 1993). Ebenfalls konnte mit Hilfe von Längsschnittstudien mehrfach demonstriert werden, dass eine verminderte hormonelle Gegenregulation (Kerr & Richardson, 2007), eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung (Gold et al., 1994) sowie zurückliegende Hypoglykämien (Cox et al., 2007, Kubiak, 2004) bedeutsame Variablen zur Vorhersage schwerer hypoglykämischer Ereignisse darstellen (vgl. 1.6.4.). Nach dem Konzept des Hypoglykämie-assoziierten Versagens sind zurückliegende Hypoglykämien ein pathogenetisch bedeutsamer Faktor für die Entwicklung einer beeinträchtigten Gegenregulation sowie einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung und erhöhen somit das Risiko für weitere schwere hypoglykämische Ereignisse.

In Anlehnung an bereits dargestellte Untersuchungen zu Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien wurde die vorliegende Studie als Längsschnittstudie konzipiert, bei

welcher das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie (mit Bewusstlosigkeit, Glukoseinfusion i.v. oder Behandlung mit Glukagon) als abhängige Variable im gesamten Untersuchungszeitraum t_0 - t_2 festgelegt wurde.

4.1.3. Gewinnung von Prädiktorvariablen

Zur Gewinnung möglicher Prädiktorvariablen für das Auftreten schwerer Hypoglykämien im gesamten Untersuchungszeitraum t_0 - t_2 wurden sowohl Variablen zum Beginn der Intervention (Baselinevariablen), als auch therapiebezogene Variablen zum 6-Monats-Follow-up sowie Variablen zu Veränderungsprozessen (Prozessvariablen) analysiert.

Die Auswahl der Prädiktorvariablen soll nachfolgend in der Tabelle 6 anhand des Kenntnisstands zur Hypoglykämierisikoforschung mit der exemplarischen Angabe von Studien zu den entsprechenden Risikofaktoren begründet werden.

*Tabelle 6: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“:
Überblick über die erhobenen Prädiktorvariablen und Angaben zur empirischen Evidenz der
ausgewählten Variablen*

| Baseline-Prädiktorvariable | Empirische Evidenz |
|--|--|
| Teilnahme am Schulungsprogramm „HyPOS“ | Hermanns, Kulzer, Kubiak, Krichbaum & Haak, 2007 |
| Alter, Diabetesdauer | Geddes, Schopman, Zammit & Frier, 2008 |
| HbA1c | DCCT Research Group, 1993 |
| Insulinpumpentherapie (CSII) | Pickup & Sutton, 2009 |
| Prandiales / basales Analoginsulin | Ferguson, Strachan, Janes & Frier, 2001 |
| Insulinbedarf | DCCT Research Group, 1997 |

Prozess-Prädiktorvariable

Empirische Evidenz

Hypoglykämie-Awareness-Score (HAQ)

Gold, McLeod & Frier, 1994

4.2. Langfristige Effekte des stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellung 4)

Die Fragestellung 4 untersucht die Effekte einer für die stationäre Anwendung adaptierten Version der Schulungsprogramms „HyPOS“. Das stationäre Schulungsprogramm richtet sich an Typ-1-Diabetiker mit einer Vorgeschichte gehäufte schweren Hypoglykämien und ausgeprägter, hypoglykämiebedingter Belastungen. Im Gegensatz zum ambulanten „HyPOS“-Programm, dessen Langzeiteffekte in einer randomisierten kontrollierten Studie ermittelt wurden, handelt es sich bei der vorliegenden Evaluation des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms um eine unkontrollierte Studie mit einem einfachen Prä-Post-Design.

4.2.1. Messzeitpunkte

Analog zur Evaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“ wurden bei der Prüfung einer modifizierten Variante für die stationäre Versorgung ebenfalls Daten zu drei Messzeitpunkten erhoben. Eine Übersicht über die Messzeitpunkte zur Evaluation der Langzeiteffekte des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ gibt Abbildung 17. Die erste Messung (Baselineerhebung t0) fand jeweils zu Beginn der insgesamt sechs stationären Gruppenschulungskurse statt. Die Patienten wurden sechs Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung angeschrieben und gebeten, mit Hilfe von Fragebögen Auskunft über die weitere Entwicklung von Hypoglykämieproblemen zu geben (t1). Zur Erfassung der Langzeiteffekte wurde eine zweite Nacherhebung mit einem durchschnittlichen Katamnesezeitraum zwischen 12 und 24 Monaten (18.4 ± 4.4 ; Median: 20.0) durchgeführt (t2). In der vorliegenden Arbeit werden vor allem die bisher unpublizierten Daten zu den Erhebungszeitpunkten (t0) und (t2) berücksichtigt.

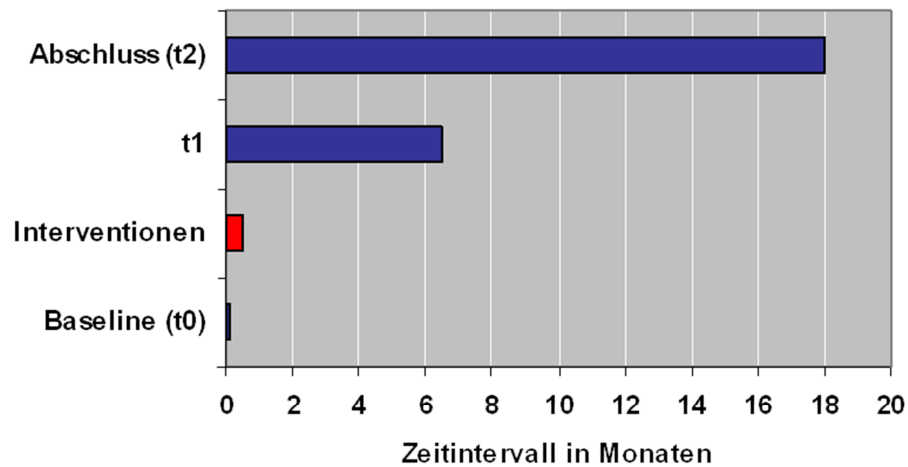


Abbildung 17: Langzeitevaluation des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“:
Überblick über die Messzeitpunkte und Untersuchungsintervalle

In Tabelle 7 sind die zu den einzelnen Messzeitpunkten erhobenen Variablen aufgeführt. Zu Beginn und zu allen weiteren Messzeitpunkten wurden das Körpergewicht, der Insulinbedarf (Insulingesamtmenge pro Tag / kg Körpergewicht), der HbA1c, weitere therapiebezogene Merkmale sowie hypoglykämiebezogene Variablen erfasst. Jeweils zu Beginn der Studie wurden die Teilnehmer nach der Körpergröße, dem Alter und der Diabetesdauer befragt. Als psychologische Maße wurden zu allen Messzeitpunkten die Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung, die Blutglukoseschwelle erster hypoglykämiebedingter Symptome sowie der Hypoglykämiebehandlung, die Beurteilung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung sowie die Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung erhoben. Darüber hinaus bearbeiteten die stationären Patienten zu allen drei Messzeitpunkten der PAID-Fragebogen (Problem Areas in Diabetes) zur Erfassung diabetesbezogener Belastungen sowie der WHO-5-Fragebogen zur Erfassung des Wohlbefindens.

Tabelle 7: Langzeitevaluation des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“:
Überblick über die zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 erhobenen Variablen

| Langzeiteffekte von „HyPOS“ (stationär): Variablen | t0 | t1 | t2 |
|--|----|----|----|
| Anthropometrische Variablen | | | |
| Körpergewicht | X | X | X |
| Körpergröße | X | | |

| Langzeiteffekte von „HyPOS“ (stationär): Variablen | t0 | t1 | t2 |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Personenbezogene Variablen | | | |
| Geschlecht | X | | |
| Alter | X | | |
| Diabetesbezogene Variablen | | | |
| Diabetesdauer | X | | |
| Insulinbedarf (I.E./kg) | X | | |
| Metabolische Variablen | | | |
| HbA1c | X | X | X |
| Therapiebezogene Variablen | | | |
| Art der intensivierten Insulintherapie | X | X | X |
| Anzahl von Insulininjektionen pro Tag | X | X | X |
| Einsatz von Analoginsulinen | X | X | X |
| Hypoglykämiebezogene Variablen | | | |
| Anzahl zurückliegender schwerer Hypoglykämien | X | X | X |
| Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ) | X | X | X |
| Blutglukoseschwelle zur Wahrnehmung von Symptomen (HAQ) | X | X | X |
| Blutglukoseschwelle zur Hypoglykämiebehandlung (HAQ) | X | X | X |
| Selbsteinschätzung zur Güte der Hypoglykämiewahrnehmung (VAS) | X | X | X |
| Fragebogen zu diabetesbezogenen Belastungen und zum Wohlbefinden | | | |
| PAID-Fragebogen (Problem Areas in Diabetes) | X | X | X |
| WHO-5-Fragebogen (Wohlbefinden) | X | X | X |

4.2.2. Zielvariablen

Im Gegensatz zur Evaluation der Langzeiteffekte des ambulanten Schulungsprogramms beschränkt sich die Untersuchung des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms auf einen prä-post-Vergleich definierter Variablen zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up.

Zunächst erfolgt ein Vergleich der Charakteristika der ambulanten und stationären Stichproben hinsichtlich des Alters, des HbA1c, therapiebezogener Variablen, der Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien, Merkmalen der Hypoglykämiewahrnehmung sowie diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens.

Zur Untersuchung der Langzeiteffekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms sollen Veränderungen der Inzidenz schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien bis zum 18-Monats-Follow-up überprüft werden. Weiterhin sollen langfristige Veränderungen der Anteile von Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsproblemen und der Anteile von Patienten mit intakter Wahrnehmung erfasst werden. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich der Höhe glykämischer Schwellen für das Erkennen und für die Behandlung einer entdeckten Unterzuckerung jeweils zur Baseline und zum 18-Monats-Follow-up. Um zu überprüfen, ob Effekte bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien und Veränderungen der Hypoglykämiewahrnehmung auf Veränderungen der Diabetestherapie zurückzuführen sind, sollen der HbA1c sowie therapiebezogene Variablen einem prä-post-Vergleich unterzogen werden.

Abschließend sollen Veränderungen des Ausmaßes an diabetesbezogenen Belastungen sowie des Wohlbefindens innerhalb des 18-monatigen Untersuchungszeitraums überprüft werden.

5. ERHEBUNGS- UND MESSMETHODEN

Bei den Teilnehmern beider Studien wurden die in den Tabellen 5 und 7 zusammengefassten Variablen erhoben. Da in beiden Studien in weiten Teilen identische Variablen ausgewählt wurden, sollen die verwendeten Messinstrumente im vorliegenden Abschnitt für beide Studien gemeinsam beschrieben werden.

5.1. Durchführung der Erhebungen

Sowohl bei der Evaluation der ambulanten als auch der stationären Version des Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ wurden die Datenerhebungen vom Mitarbeiterteam des Forschungsinstituts FIDAM der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim koordiniert.

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Die Untersuchungen bei der Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Programms fanden bundesweit in 23 diabetologischen Schwerpunktpraxen statt. Die für die Datengewinnung verantwortlichen Diabetesberaterinnen der Studienzentren wurden in eigens dafür durchgeführten Informationsveranstaltungen mit der Methodik und den Prozessen bei der Datengewinnung vertraut gemacht. Der HbA1c als Maß der glykämischen Kontrolle wurde zentral durch das Labor des Diabetes Zentrums Mergentheim bestimmt. Das Mitarbeiterteam von FIDAM stand zu jedem der 23 Studienzentren im engen Kontakt, um die Datengewinnung zu koordinieren, auftretende Probleme zu klären und den Rücklauf möglichst vollständiger Datensätze zu gewährleisten.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Die Datenerhebung bei der Evaluation des stationären Schulungs- und Behandlungs- und Behandlungsprogramms wurde vollständig durch Mitarbeiter des Forschungsinstituts FIDAM durchgeführt. Die Baseline-Erhebung (t₀) vor Beginn der Intervention erfolgte in den Räumlichkeiten des Diabetes Zentrums Mergentheim. Zur Baseline-Erhebung wurde der HbA1c durch das Labor des Diabetes Zentrums Mergentheim bestimmt, während die HbA1c-Werte zu den Nachuntersuchungen auf Selbstangaben der Probanden beruhten. Mitarbeiter des Forschungsinstituts FIDAM pflegten den Kontakt zu den stationären Patienten nach deren Entlassung, um bei allen Probanden den Rücklauf vollständiger Datensätze zu den Nachuntersuchungen sicherzustellen.

5.2. Anthropometrie: Gewicht und Körpergröße

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Bei der Evaluation des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ wurden alle Probanden zu allen drei Messzeitpunkten morgens nüchtern in leichter Bekleidung gewogen. Die Gewichtsmessung erfolgte durch die Diabetesberaterinnen der jeweiligen ambulanten Studienzentren. Diese waren instruiert, jeweils zu den einzelnen Messzeitpunkten eine Eichung der Waage vorzunehmen und Kontrollmessungen durchzuführen, um etwaige Abweichungen zu registrieren und einen möglichen Defekt der Waage auszuschließen. Die Körpergröße wurde mittels der in den Studienzentren vorhandenen Stadiometer einmalig zur Baseline-Erhebung gemessen.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Bei der Evaluation des stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ wurden das Gewicht und die Körpergröße im Rahmen der Eingangsdagnostik zu Beginn der stationären Behandlung von den jeweiligen Klinikstationen nach vorgegebenen Studienstandards erhoben und den Patientenakten entnommen. Die Angaben zum Gewicht zu den Katamnesezeitpunkten t1 und t2 beruhten auf Selbstangaben der Patienten, da nach deren Entlassung aus der stationären Behandlung die Durchführung von Nachuntersuchungen am Heimatort der Patienten nicht mehr möglich war.

5.3. Soziographisch-anamnestische Erhebung

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Anamnestisch wurden zur Baseline folgende soziodemographische Variablen erfasst: Alter, Geschlecht, Schulbildung (Anzahl der Schuljahre).

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Als personenbezogenen Variablen wurden das Alter sowie das Geschlecht erhoben.

5.4. Diabetesbezogene Variablen

Als diabetesbezogene Variablen wurden in beiden Studien die Diabetesdauer sowie die Insulinsensitivität erfasst.

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Bei der Baseline-Erhebung gaben die Patienten mit Hilfe eines anamnestischen Fragebogens die Diabetesdauer in Monaten an. Die Angaben wurden von der jeweiligen Schulungskraft der Studienzentren anhand der vorliegenden Krankenakten überprüft.

Zu allen drei Messzeitpunkten wurde die Insulinsensitivität der Teilnehmer erfasst. Diese errechnete sich bei den Teilnehmern mit einer intensivierten Insulintherapie (ICT) aus der täglichen Gesamtmenge der kurz- und langwirksamen Insuline, die durch das individuelle Körpergewicht der Teilnehmer dividiert wurden. Die Teilnehmer wurden jeweils gebeten, aus ihren Blutzuckertagebüchern (sofern vorhanden), die Insulinmengen der beiden zuletzt dokumentierten Tage zu bestimmen und für jedes Insulinpräparat den Mittelwert der durchschnittlich gespritzten Insulinmenge zu bestimmen. Falls keine Selbstkontrolldaten vorhanden waren, entnahmen die Teilnehmer die jeweiligen täglich applizierten Insulinmengen ihrem individuellen Therapieschema. Die Bildung des Quotienten aus der gemittelten Insulingesamtmenge pro Tag und dem Körpergewicht wurde durch das Forschungsinstitut FIDAM im Zuge der statistischen Auswertung vorgenommen.

Analog dokumentierten die Anwender einer Insulinpumpentherapie (CSII) die tägliche Gesamtmenge des kurzwirksamen Insulins als Durchschnitt der Basal- und Bolusrate der letzten beiden Tage. Als Datenquellen dienten hierzu das Insulinpumpenprotokoll oder die in der Insulinpumpe abgespeicherten Werte zu den abgegebenen Insulinmengen.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Bei der Baseline-Erhebung wurden Angaben zur Diabetesdauer (in Monaten) anhand der vorliegenden Krankenakten gewonnen.

Analog zur ambulanten „HyPOS“-Studie wurden zu allen drei Messzeitpunkten Daten erfasst, um die Insulinsensitivität der Teilnehmer zu bestimmen. Die Insulinmengen der jeweiligen Insulinpräparate wurden zur Baselineerhebung den jeweiligen Krankenakten entnommen. Bei den Nacherhebungen (t1 und t2) wurden die Teilnehmer mit einer intensivierten Insulintherapie gebeten, die mittleren Mengen des injizierten kurz- und langwirksamen Insulins der letzten beiden Tage anzugeben. Die Anwender der Insulinpumpentherapie gaben jeweils die mittlere Basalrate und die mittlere Bolusgabe

der letzten beiden Tage an. Analog zur ambulanten „HyPOS“-Studie wurde die Bildung des Quotienten aus der gemittelten Insulingesamtmenge pro Tag und dem Körpergewicht durch das Forschungsinstitut FIDAM vorgenommen.

5.5. Metabolische Variablen: Hämoglobin A1c (HbA1c)

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Der Langzeitzuckerwert (HbA1c) wurde über die Bestimmung der Gesamtglykierung des Hämoglobins (GHb) gemessen. Diese Messung gibt Auskunft über die durchschnittlichen Blutglukosewerte der letzten 8 - 12 Wochen. Zur Bestimmung des glykierten Hämoglobins wurde von den 23 Studienzentren von allen Teilnehmern zu den Messzeitpunkten t0 und t1 venöses Blut in EDTA-Röhrchen abgenommen und ins Zentrallabor des Diabetes Zentrums Mergentheim geschickt. Die laborgestützte Auswertung beruhte auf der HPLC-Methode (High Performance Liquid Chromatographie) mit einem HbA1c-Referenzbereich bei Stoffwechselgesunden von 4.1 – 6.1 %. Bei der 31-Monatskatamnese (t2) wurden die Studienzentren gebeten, jeweils die Höhe und Messzeitpunkte der letzten beiden HbA1c-Werte jedes Teilnehmers anzugeben.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Zur Baseline wurde der HbA1c-Wert jedes Teilnehmers im Rahmen der stationären Eingangsdagnostik vom Zentrallabor des Diabetes Zentrums Mergentheim bestimmt. Bei den Nacherhebungen (t1 und t2) wurden die Patienten gebeten, jeweils die Höhe und Messzeitpunkte der letzten beiden HbA1c-Werte anzugeben.

5.6. Therapiebezogene Variablen

In beiden Studien wurden folgende therapiebezogene Variablen zu allen drei Messzeitpunkten erhoben: Art der Insulintherapie (intensivierte Insulintherapie mit täglichen Mehrfachinjektionen, Insulinpumpentherapie), Verwendung von Analoginsulinen, Anzahl von Insulininjektionen pro Tag (bei Teilnehmern mit einer intensivierten Insulintherapie) sowie die durchschnittliche Anzahl der injizierten Insulineinheiten des Basal- und Bolusinsulins der letzten beiden Tage (Insulinpumpentherapie: mittlere Basal- und Bolusgabe).

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Die Teilnehmer wurden gebeten, zu allen drei Messzeitpunkten mit Hilfe eines anamnestischen Fragebogens Auskunft über die oben aufgelisteten Therapiemerkmale zu geben. Zur Baselineerhebung wurden die Teilnehmer zusätzlich zum Jahr der Teilnahme an der letzten Diabetesschulung befragt.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Zur Baselineerhebung wurden Angaben zur Art der Insulintherapie, die Verwendung von Analoginsulinen sowie zu den gemittelten Mengen des injizierten Basal- und Bolusinsulins den jeweiligen Krankenakten entnommen.

Bei den Nacherhebungen (t1 und t2) wurden die Teilnehmer mit einer intensivierten Insulintherapie gebeten, die Anzahl der täglichen Insulininjektionen sowie die gemittelten Mengen des injizierten kurz- und langwirksamen Insulins der letzten beiden Tage in einem Fragebogen anzugeben. Die Anwender der Insulinpumpentherapie gaben jeweils die mittlere Basalrate und die mittlere Bolusgabe der letzten beiden Tage an. Darüber hinaus gaben die Teilnehmer jeweils zu t1 und zu t2 Auskunft über die verwendeten Insulinpräparate, so dass über alle drei Messzeitpunkte Angaben zur Verwendung von Analoginsulinen vorlagen.

5.7. Hypoglykämiebezogene Variablen

5.7.1. Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Zur Baseline-Erhebung führten die Diabetesberaterinnen der beteiligten Studienzentren mit allen Teilnehmern ein strukturiertes Interview durch, in dem die Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien in den zurückliegenden 12 Monaten vor Beginn der Intervention erfragt wurde.

Schwere Hypoglykämien waren definiert als Unterzuckerungen, bei denen Betroffene zur Behandlung Fremdhilfe benötigten, jedoch nicht bewusstlos waren und keine Glukoseinjektion i.v. oder Glukagoninjektion von dritter Seite erhielten. Sehr schwere Hypoglykämien waren definiert als Unterzuckerungen, bei denen Betroffene bewusstlos waren und / oder mit Hilfe einer Glukosegabe i.v. oder Glukagoninjektion von dritter Seite behandelt werden mussten.

Zur Validierung der Patientenangaben zum Auftreten schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien wurden die Teilnehmer von den untersuchenden Diabetesberaterinnen aufgefordert, bei zurückliegenden schweren Unterzuckerungen die begleitenden Umstände (beteiligte Personen, Ort des Geschehens, Folgeereignisse) der Hypoglykämien zu schildern.

Nach Abschluss der Interventionen wurden die Patienten aufgefordert, prospektiv für den Zeitraum bis zum 6-Monats- und zum 31-Monats Follow-up Ereignisse sehr schwerer Hypoglykämien im Blutzuckertagebuch festzuhalten. Zur 6-Monats-Katamnese wurden die Teilnehmer erneut von den Diabetesberaterinnen der beteiligten Studienzentren mit Hilfe eines strukturierten Interviews zum Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien in den zurückliegenden 6 Monaten befragt. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Eingangs- und der Abschlussuntersuchung (t0, t2) wurden die 6-Monats-Häufigkeitsangaben (t1) zu sehr schweren Hypoglykämien auf 12-Monats-Inzidenzraten hochgerechnet.

Bei der 31-Monats-Katamnese wurden die Patienten aufgefordert, die Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien retrospektiv für den Zeitraum zwischen dem 6-Monats- und dem 31-Monats-Follow-up (t1, t2) in einem Fragebogen anzugeben. Zur Verifizierung der Selbstauskünfte zum Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien befragten Mitarbeiter des Forschungsinstituts FIDAM Betroffene mit mindestens einer zurückliegenden schweren Unterzuckerung telefonisch nach den begleitenden Umständen schwerer hypoglykämischer Ereignisse. Die Häufigkeitsangaben zu sehr schweren Hypoglykämien für den Zeitraum zwischen dem 6-Monats- und dem 31-Monats-Follow-up (t1, t2) wurden auf Hypoglykämieereignisse pro Patient und Jahr umgerechnet.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Zur Baseline-Erhebung führten die Mitarbeiter des Forschungsinstituts FIDAM analog zur ambulanten Studie mit allen Teilnehmern ein strukturiertes Interview durch, in dem die Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien in den zurückliegenden 12 Monaten vor Beginn der Intervention erfragt wurde. Zur Validierung der Selbstauskünfte der Patienten wurden deren Daten mit den Angaben aus den Krankenakten verglichen. Analog zur ambulanten Studie wurden die Patienten nach Abschluss der stationären Intervention aufgefordert, prospektiv für den Zeitraum bis zum 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up Ereignisse schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglyämien im Blutzuckertagebuch festzuhalten. Jeweils zum 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up gaben die Patienten mit Hilfe eines Fragebogens Auskunft über die zurückliegenden

schweren bzw. sehr schweren Hypoglykämien. Die Häufigkeitsangaben zu schweren bzw. sehr schweren Hypoglykämien für den Zeitraum bis zur 6-Monatskatamnese (t0, t1) sowie zwischen dem 6-Monats- und dem 18-Monats Follow-up (t1, t2) wurden auf Hypoglykämieereignisse pro Patient und Jahr umgerechnet.

5.7.2. Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ)

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Als Maß für die Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung wurde zu allen drei Messzeitpunkten der von der Arbeitsgruppe um Clarke et al. (1995) entwickelte und ins deutsche übersetzte Fragebogen „Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ)“ eingesetzt (Clarke et al., 1995). Das Messinstrument besteht aus 8 Items und erfasst neben der Häufigkeit schwerer Unterzuckerungen auch das Auftreten milder Unterzuckerungen. Darüber hinaus erfragt der HAQ-Fragebogen auch die Blutglukoseschwelle zur Entdeckung erster Hypoglykämiesymptome sowie zur Behandlung einer entdeckten Unterzuckerung. Nach den Empfehlungen der Autoren wird jedes Item mit einem Score von 0 oder 1 bewertet, so dass der Summenwert zwischen 0 und 7 variieren kann. Ein Summenwert von 0 repräsentiert eine maximale Hypoglykämiewahrnehmung („awareness“), ein Summenwert von 7 ist mit einer vollständig defizitären Hypoglykämiewahrnehmung („unawareness“) gleichzusetzen (Hermanns et al., 2007). Nach den Empfehlungen von Clarke et al. (1995) kann die Hypoglykämiewahrnehmung bei einem Punktwert > 3 als „beeinträchtigt“ kategorisiert werden. Die Validität und Reliabilität des HAQ wurde 2007 von der Arbeitsgruppe um Geddes et al. anhand einer prospektiven vierwöchigen Studie überprüft, bei der n = 80 Typ-1-Diabetiker sowohl täglich mehrmals ihre Blutglukosewerte als auch entdeckte und unentdeckte Hypoglykämien und deren Symptome dokumentierten. Die Autoren empfehlen nach einem Gütevergleich mehrerer Skalen den HAQ-Fragebogen als geeignetes Instrument zur Erfassung der Hypoglykämiewahrnehmung (Geddes, Wright, Zammit, Deary & Frier, 2007).

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Analog zur ambulanten Studie wurde der HAQ-Fragebogen ebenfalls zu allen drei Messzeitpunkten eingesetzt.

5.7.3. Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung von Symptomen

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Zu allen drei Messzeitpunkten beschrieben die Probanden durch das Item 7A des HAQ-Fragebogens die Blutglukoseschwelle (in mg/dl bzw. mmol/l), ab welcher sie erste Symptome wahrnehmen.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Für die Evaluation des stationären „HyPOS“-Programms wurde eine Einzelauswertung des Item 7A des HAQ-Fragebogens zu allen drei Messzeitpunkten vorgenommen.

5.7.4. Blutglukoseschwelle für die Hypoglykämiebehandlung

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Dieses Merkmal wurde für die Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms nicht erhoben.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Zusätzlich zum HAQ-Fragebogen wurden die Teilnehmer zu allen Messzeitpunkten gebeten, die Blutglukoseschwelle anzugeben, bei der sie in der Regel eine Hypoglykämiebehandlung vornehmen.

5.7.5. Selbsteinschätzung zur Güte der Hypoglykämiewahrnehmung

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Die Teilnehmer wurden gebeten, zu den ersten beiden Messzeitpunkten (t0 und t1) auf einer visuellen Analogskala die Güte der Hypoglykämiewahrnehmung auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) - 10 (sehr gut) einzuschätzen. Die Skala geht auf die Entwicklung durch die Arbeitsgruppe um Gold et al. (1994) zurück. Die Validität und Reliabilität dieser visuellen Analogskala wurde in einer vergleichenden Untersuchung mehrerer Instrumente zur Erfassung der Hypoglykämiewahrnehmung als zufriedenstellend bezeichnet (Geddes et al., 2007).

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Zur Evaluation des stationären „HyPOS“-Programms wurde die visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung zu allen drei Messzeitpunkten ausgewertet.

5.8. Ausmaß diabetesbezogener Belastungen, Wohlbefinden

5.8.1. Fragebogen zum Ausmaß diabetesbezogener Belastungen (PAID)

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Der Fragebogen zu Problembereichen der Diabetesbehandlung (PAID, Problem Areas in Diabetes) wurde von der Arbeitsgruppe um Welch et al. (1997) entwickelt und erfasst mit Hilfe von 20 Items unterschiedliche emotionale Problembereiche und diabetesspezifische Belastungen, darunter auch die Belastung durch Hypoglykämien. Nach den Autoren werden die 20 Itemscores (0 - 4) zu einem Summenscore (0 - 80) addiert und dann mit dem Faktor 1.25 transformiert, so dass die PAID-Scores von 0 bis 100 (höchstes Ausmaß diabetesspezifischer Belastungen) reichen. In einer Arbeit von Polonsky et al. (1995) zeigte sich bei Patienten mit zurückliegenden schweren Hypoglykämien ein signifikant höherer PAID-Summenscore im Vergleich zu Patienten ohne schwere Unterzuckerungen in der Vorgeschichte (Polonsky, Anderson, Lohrer, Welch, Jacobson et al., 1995). Für den PAID-Fragebogen wurde eine sehr zufriedenstellende Reliabilität ermittelt (Cronbach's $\alpha = 0.90$, re-test Reliabilität $r_{tt} = 0.82$, Polonsky et al., 1995). Der PAID-Fragebogen wurde in der ambulanten „HyPOS“-Studie zur Baselineerhebung zur Beschreibung der Stichprobencharakteristika eingesetzt.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Die Patienten der stationären „HyPOS“-Studie füllten den PAID-Fragebogen zu allen drei Messzeitpunkten aus.

5.8.2. Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5)

- Ambulante „HyPOS“-Studie

Der von der Weltgesundheitsorganisation entwickelte WHO-5-Fragebogen erfasst mit Hilfe von 5 Items das aktuelle psychische Wohlbefinden. Die Scores der Einzel-

items werden aufsummiert, wobei der Summenscore zwischen 0 und 25 variieren kann. Nach Kulzer (2011) gilt ein Summenwert <13 als Hinweis für ein eingeschränktes Wohlbefinden. Bei einem Summenwert <10 wird eine weitergehende Depressionsdiagnostik empfohlen. Der WHO-5-Fragebogen hat sich als valides und ökonomisches Messinstrument zur Erfassung des Wohlbefindens erwiesen (Bech, Gudex, Staehr Johansen, 1996). Er ist daher seit 2007 Bestandteil des „Gesundheits-Pass Diabetes“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), mit Hilfe dessen Diabetespatienten gemeinsam mit ihrem Arzt in definierten Intervallen die im Gesundheits-Pass dokumentierten Ergebnisse von Kontrolluntersuchungen bewerten und pro Quartal individuelle Therapieziele festlegen. Diabetespatienten werden einmal im Jahr gebeten, mit Hilfe des WHO-5-Fragebogens eine Selbsteinschätzung zum Wohlbefinden vorzunehmen, welche dann gemeinsam mit dem Arzt und / oder dem Diabetesteam besprochen wird.

Innerhalb der ambulanten „HyPOS“-Studie wurde der WHO-5-Fragebogen zur Baselineerhebung zur Beschreibung der Stichprobencharakteristika eingesetzt.

- Stationäre „HyPOS“-Studie

Die Patienten der stationären „HyPOS“-Studie füllten den WHO-5-Fragebogen zu allen drei Messzeitpunkten aus.

6. STICHPROBENGEWINNUNG

Im Folgenden soll jeweils für die ambulante und anschließend für die stationäre „HyPOS“-Studie die Stichprobengewinnung dargestellt werden (Kap. 6.1. und 6.2.). Abschließend sollen im Kapitel 6.3. die rechtlichen und ethischen Kriterien beider Rekrutierungsprozeduren dargestellt werden.

6.1. Stichprobengewinnung in der ambulanten „HyPOS“-Studie

Die Stichprobengewinnung für die ambulante „HyPOS“-Studie erfolgte bundesweit in 23 Studienzentren, die nach den Kriterien der regionalen Disease-Management-Programme (DMPs) als Diabetologische Schwerpunktpraxen anerkannt waren. Die Anerkennung verlangt in der Regel die Leitung der Praxis durch einen Diabetologen (DDG) sowie die Mitarbeit einer Diabetesberaterin (DDG). Die Auflistung der beteiligten Studienzentren findet sich im Anhang.

6.1.1. Personenauswahl und Stichprobengröße

Insgesamt wurden $n = 164$ Probanden untersucht, die zu Beginn des Vorhabens folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnose „Typ-1-Diabetes“
- Intensivierte Insulintherapie (ICT, pro Tag mehrfache Injektion von kurz- und langwirksamem Insulin oder Insulinpumpentherapie)
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- mindestens eine schwere Hypoglykämie in den zurückliegenden 12 Monaten (mit erforderlicher Fremdhilfe) oder ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien, definiert als gleichzeitiges Vorliegen einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score > 3), einer strikten glykämischen Blutglukosekontrolle ($HbA1c < 6.5\%$) sowie einer Diabetesdauer von mindestens 10 Jahren
- Die Ausschlusskriterien waren:
 - vorliegende Tumor- oder Krebserkrankung, Demenz oder gegenwärtige psychiatrische Erkrankung

- Schwangerschaft

Die notwendige Stichprobengröße wurde mit Hilfe einer Poweranalyse ermittelt. Die Effektstärke der Interventionsgruppe wurde auf der Grundlage einer vorab im stationären Setting durchgeführten Pilotstudie abgeschätzt (Kubiak, Hermanns, Schreckling, Kulzer & Haak, 2006). Als entscheidendes Kriterium wurde ein Unterschied in Urteilen zur Hypoglykämiewahrnehmung, erfasst über Selbstangaben in der visuellen Analogskala (Gold et al., 1994) mit einer Effektstärke von $d = 0.5$ festgelegt. Um einen Effekt dieser Stärke mit einer Power von $1 - \beta = 0.80$ und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ zu entdecken, waren jeweils für die Interventions- und die Kontrollgruppe $n = 64$ Teilnehmer notwendig. Bei einer kalkulierten Drop-out-Rate von 20 % wurde die Größe der Gesamtstichprobe mit $n = 160$ festgesetzt (jeweils $n = 80$ Probanden in der Interventions- und Kontrollgruppe).

6.1.2. Verlauf der Stichprobengewinnung, Drop-out Analyse

Von den $n = 164$ Studienpatienten, die zur Eingangsuntersuchung gewonnen wurden, konnten nach Abschluss des Beobachtungszeitraums von 31 Monaten $n = 140$ Patienten nachuntersucht werden.

Bei einer gesamten Drop-out-Rate von $n = 24$ Patienten (= 14.6 %) gab es keinen signifikanten Drop-out-Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe („HyPOS“: 15.0 %, Kontrollgruppe: 14.3 %, $p = .897$, vgl. Abb. 18).

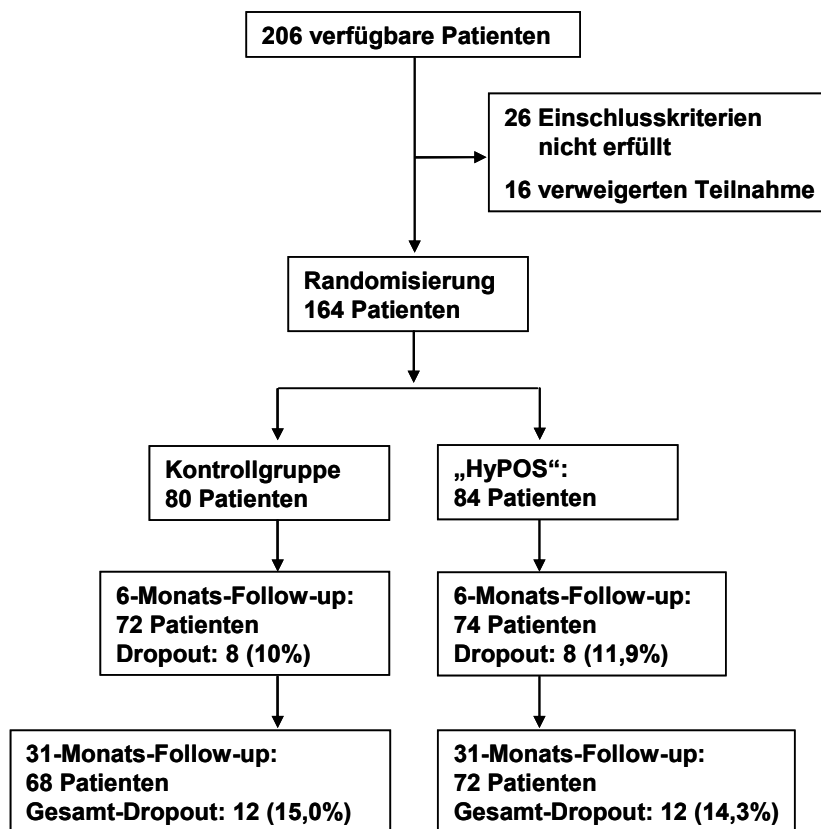


Abbildung 18: Langzeitevaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“:
Consort-Flussdiagramm des Rekrutierungsprozederes

Die Länge des Beobachtungszeitraums war in beiden Bedingungen vergleichbar („HyPOS“: 31.3 ± 2.9 Monate, Kontrollgruppe: 31.2 ± 2.5 Monate).

Eine Drop-out-Analyse zu zentralen erkrankungs-, therapiebezogenen und hypoglykämiebezogenen Variablen der Baseline-Untersuchung ergab keine statistischen Unterschiede zwischen den Probanden, die durchgehend an der Studie teilnahmen im Vergleich zu den nicht nachuntersuchten Probanden. Der Drop-out-Anteil der Gesamtstichprobe kann damit als nicht-selektiv bewertet werden (vgl. Tab. 8).

Tabelle 8: Drop-Out-Analyse

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen I.E. ges / kg: Insulinmenge pro kg Körpergewicht.

| | Kein Drop-out n = 140 | Drop-out n = 24 | p |
|--|--------------------------|--------------------|------|
| Alter (Jahre) | 46.0 (± 12.5) | 45.6 (± 10.3) | .875 |
| Geschlecht (weiblich) | 50.0 % | 41.7 % | .450 |
| Diabetesdauer | 21.4 (± 10.9) | 21.5 (± 10.2) | .987 |
| HbA1c | 7.3 (± 1.0) | 7.7 (± 1.6) | .293 |
| Einheiten Bolusinsulin (I.E.) | 23.3 (± 10.2) | 23.2 (± 11.2) | .972 |
| Einheiten Basalinsulin (I.E.) | 19.1 (± 8.3) | 18.8 (± 6.2) | .878 |
| Insulinsensitivität (I.E. ges/ kg) | 0.55 (± 0.18) | 0.52 (± 0.16) | .511 |
| Insulinpumpentherapie | 40.7 % | 54.2 % | .218 |
| Therapie mit Analoginsulinen | 85.0 % | 66.7 % | .109 |
| Anzahl schwerer Hypoglykämien (in den vergangenen 12 Monaten) | 5.1 (± 10.5) | 3.5 (± 5.2) | .243 |
| Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien (in den vergangenen 12 Monaten) | 0.8 (± 1.3) | 1.2 (± 1.7) | .441 |
| Güte der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ) | 5.0 (± 1.6) | 5.0 (± 2.3) | .897 |
| Selbsteinschätzung zur Güte der Hypoglykämiewahrnehmung (VAS) | 4.3 (± 2.3) | 4.4 (± 2.5) | .911 |

6.1.3. Gewinnung und Kooperation mit den beteiligten Studienzentren

Vor der Initialisierung der Studie informierte das Mitarbeiterteam des Forschungsinstituts FIDAM insgesamt 23 Diabetesteam, bestehend aus einem Diabetologen (DDG) und einer Diabetesberaterin (DDG) im Rahmen von bundesweit durchgeführten Trainingsseminaren über die Zielsetzung und den Ablauf der Evaluationsstudie. Weiterhin wurden den Studienzentren die Inhalte sowie die Didaktik und Methodik des Schulungsprogramms „HyPOS“ vorgestellt. Für die Auswahl der Studienzentren galten folgende Kriterien:

- Vorhandene Expertise in der Durchführung und Evaluation von Diabetes-Schulungsprogrammen unter Studienbedingungen (z.B. bei vorausgegangenen Entwicklungen anderer Schulungsprogramme, z.B. MEDIAS 2 BASIS)
- Bereitschaft zur Übernahme der Rekrutierung von Probanden, Durchführung von Eingangs- und Nachuntersuchungen, Durchführung des „HyPOS“-Schulungsprogramms sowie der Kontrollbedingung, Kooperation mit dem Forschungsinstitut FIDAM
- Homogene regionale Verteilung der involvierten diabetologischen Schwerpunktpraxen

Nach der schriftlichen Bekundung der Studienzentren zur Kooperation wurden diese mit folgenden Studienmaterialien ausgestattet:

- Studienordner (mit Informationen z.B. zu den Ein- und Ausschlusskriterien, Prozedere der Randomisation, Datenerhebung, Organisation der Eingangs- und Nachuntersuchungen, Anamnese- und Patientenfragebogen, Interviewleitfäden, Einverständniserklärungen der Probanden)
- Materialien zum Schulungsprogramm „HyPOS“: Folienordner oder CD zur Präsentation per Overheadprojektor oder Beamer, Hypoglykämie-Tagebücher, Insulinwirkschablonen, Arbeitsblätter
- Materialien zur Kontrollbedingung: Informationsfolien zur intensivierten Insulintherapie und Möglichkeiten zur Erkennung, Vermeidung und Behandlung von Unterzuckerungen, Strategien zur Insulinanpassung

Während der Durchführung der Interventionen erfolgte bei ca. einem Drittel der Studienzentren ein Monitoring vor Ort. Darüber hinaus gab es während der Interventionsphase ein telefonisches Monitoring mit jedem Studienzentrum. Weiterhin wurde eine Telefon-Hotline für die Studienzentren eingerichtet, um die Standardisierung der Bedingungen zu unterstützen und offene Fragen zu klären.

Die Studienzentren wurden anschließend aufgefordert, Typ-1-Diabetiker, welche potentiell die Einschlusskriterien erfüllten, über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie zu informieren und deren schriftliches Einverständnis einzuholen. Sobald die Studienzentren dem Forschungsinstitut FIDAM das Vorhandensein eines Pools von ca. 6-16 Probanden (minimale Gruppengröße: 3) gemeldet hatten, wurden die Studienzentren aufgefordert, die Studienteilnehmer mit Codes zu anonymisieren und die Patientencodes an das Forschungsinstitut FIDAM zu übermitteln. Anschließend legten die Studienzentren jeweils einen Termin für die Eingangsuntersuchung ihres Probandenpools fest.

Der Zeitraum zwischen der Eingangsuntersuchung und dem Beginn der Interventionen war auf maximal vier Wochen begrenzt. Rechtzeitig vor dem Termin der Baseline-Untersuchung wurden die Studienzentren vom Forschungsinstitut FIDAM jeweils mit codierten EDTA-Blutröhrchen, Versandtaschen für die Rücksendung sowie den entsprechenden Anamnese- und Fragebogeninstrumenten ausgestattet.

Nach Abschluss der Baselineerhebung verschickten die Studienzentren die codierten Blutproben zur Bestimmung des HbA1c-Werte, die anonymisierten Anamnese- und Fragebögen sowie der Bestätigung zum Vorliegen eines schriftlichen Probanden-Einverständnisses an das Forschungsinstitut FIDAM. Nach Auswertung der HbA1c-Werte im Zentrallabor des Diabetes Zentrums Mergentheim und der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien führte das Forschungsinstitut FIDAM die Randomisation der anonymisierten Patienten mit Hilfe des Programms SYSTAT 10.2 durch. Daraufhin informierte das Forschungsinstitut FIDAM die jeweiligen Studienzentren über die in Bad Mergentheim ermittelten HbA1c-Werte pro Patient sowie über die Ergebnisse der Randomisation, so dass die Studienzentren die Probanden über den Start ihrer Schulungsbedingung informieren konnten. Weiterhin wurden die Studienzentren über Probanden informiert, welche nicht den Einschlusskriterien genügten.

Während der Durchführung der Interventionen erfolgte ein telefonisches Monitoring der Studienzentren, um die Standardisierung der Bedingungen zu unterstützen und offene Fragen zu klären.

Ca. 6 Monate nach Abschluss der Interventionen und ca. 31 Monate nach der Baselineuntersuchung führten die Studienzentren in Absprache mit dem Forschungsinstitut FIDAM die entsprechenden Nachuntersuchungen durch, zu denen sie mit den jeweils dazu notwendigen Materialien ausgestattet wurden. Jeweils nach der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese wurden die 23 Studienzentren über die zentrumsbezogenen Studienergebnisse informiert. Abschließend wurden alle Studienzentren zu einer Veranstaltung eingeladen, in der sie vom Forschungsinstitut FIDAM aus erster Hand über die Ergebnisse der Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms informiert wurden.

6.2. Stichprobengewinnung in der stationären „HyPOS“-Studie

Nach dem Strukturierten Qualitätsbericht der Diabetes-Klinik Bad Mergentheim gemäß § 137 SGB V sind Hypoglykämieprobleme, definiert als wiederkehrende schwere Hypoglykämien sowie das Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung mögliche Indikationen für die Einweisung in das Fachkrankenhaus. Das Forschungsinstitut FIDAM hat ein für die stationäre Versorgung adaptiertes Schulungsprogramm „HyPOS“ entwickelt, das als Gruppentraining für 8-10 Patienten mit insgesamt 5 Sitzungen umgesetzt wird.

6.2.1. Personenauswahl und Stichprobengröße

Zur Evaluation des stationären „HyPOS“-Programms wurden Teilnehmer aus sechs stationären Hypoglykämiewahrnehmungstrainings mit einer Gruppengröße von jeweils 9 - 10 Patienten rekrutiert. Insgesamt nahmen $n = 58$ Typ-1-Diabetiker am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm teil, von denen 3 Teilnehmer nicht in die Studie einbezogen wurden (1 x massive Beeinträchtigung des Sehvermögens; 2 x Fragebögen nicht ausgefüllt). Für die Evaluation des stationären „HyPOS“-Programms galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

- Diagnose „Typ-1-Diabetes“
- Intensivierte Insulintherapie (ICT, pro Tag mehrfache Injektion von kurz- und langwirksamem Insulin oder Insulinpumpentherapie)
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren

- Hausärztlich diagnostizierte Hypoglykämieprobleme (wiederholte, schwere Hypoglykämien oder Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung), Bestätigung des Befundes im Rahmen der stationären Eingangsdiagnostik
- Die Ausschlusskriterien waren:
 - vorliegende Tumor- oder Krebserkrankung, Demenz oder gegenwärtige psychiatrische Erkrankung
 - Schwangerschaft

Da die Untersuchung als unkontrollierte, deskriptive Studie mit einem prä-post-Design mit drei Messzeitpunkten (Baseline, 6- und 18-Monatskatamnese) konzipiert war, konnte die Untersuchung im Vergleich zur ambulanten „HyPOS“-Studie mit einer wesentlich kleineren Fallzahl durchgeführt werden.

Es wurden $n = 55$ Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen Fragebogendaten zum Zeitpunkt t_0 vorlagen. Drei Teilnehmer (5.4 %) wurden während der Schulung aus familiären Gründen vorzeitig aus der stationären Behandlung entlassen. Zum 6-Monats-Follow-up (t_1) konnten die Daten von 45 Patienten (81.8 %) gewonnen werden. Zur 18-Monats-Katamnese sandten 49 Patienten (89.1 %) die eingesetzten Fragebögen zurück. Die Drop-out-Rate von 10.9 % kann für den mittleren Untersuchungszeitraum von 18 Monaten als akzeptabel betrachtet werden.

6.2.2. Rekrutierung der stationären Probanden

Vor der Einweisung in die stationäre Behandlung wurden Patienten obligatorisch darüber informiert, dass sie sich auf freiwilliger Basis als Probanden für verschiedene Forschungsfragestellungen zur Verfügung stellen konnten.

Nach Abschluss der stationären Eingangsdiagnostik und beim bestätigten Vorliegen von Hypoglykämieproblemen wurden die Patienten zu einer klinikinternen Informationsveranstaltung eingeladen, in der sie über die Zielsetzung und den Ablauf der Studie aufgeklärt wurden. Jeweils zu Beginn der stationären Schulungskurse erklärten die Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Evaluation des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms. Zum Ausschluss von Effekten, die auf die Person des Leiters / der Leiterin zurückzuführen sind, führten drei Diplom-Psychologen der

stationären psychosozialen Abteilung rotierend die stationären „HyPOS“-Schulungen durch.

Die Teilnehmer wurden nach ihrer Entlassung zum 6-Monats- und 18-Monats Follow-up per Telefon oder per Brief an die Nachuntersuchung erinnert und darum gebeten, die ausgefüllten Fragebogen an das Forschungsinstitut FIDAM zurückzuschicken. Gleichzeitig wurden die einweisenden Hausärzte nach der Entlassung im Arztbrief über die Teilnahme ihrer Patienten an der Evaluationsstudie informiert.

6.3. Rechtliche und ethische Kriterien

Beide Studien wurden in Übereinstimmung mit der EU-Deklaration von Helsinki und den verbindlichen methodischen Standards der „Good Clinical Practice“ geplant und durchgeführt. Die Studiendesigns sowohl der ambulanten wie auch der stationären „HyPOS“-Studie wurden durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg geprüft und genehmigt.

Beim Datenschutz wurden die Bestimmungen des Bundesdatenschutzes (§3, §4, §5, §11; Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003) eingehalten. Alle im Rahmen der Studien anfallenden Daten wurden vertraulich behandelt. Die Studienzentren und alle an den Studien beteiligte Personen unterlagen der Schweigepflicht. Bei der ambulanten „HyPOS“-Studie wurden alle Daten mit Hilfe von probandenbezogenen Codes anonymisiert. Die Kodierlisten verblieben jeweils bei den Studienzentren, so dass Rückschlüsse auf personenbezogene Daten ohne Kenntnis des Verschlüsselungscodes nicht möglich waren.

Die Probanden beider Studien wurden ausführlich schriftlich und mündlich über die Studie und deren Ablauf informiert. Sie erhielten Gelegenheit, zu allen Einzelheiten der Probandeninformation Fragen zu stellen. Nach der Aufklärung dokumentierten die Probanden ihr Einverständnis zur Studienteilnahme durch ihre Unterschrift. Jeder Proband konnte seine Zustimmung zur Teilnahme zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. In diesem Falle wurden bereits gewonnene Daten vernichtet bzw. an den Patienten zurückgegeben und die entsprechenden Daten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. War ein Proband wegen einer weiteren Erkrankung in Behandlung, wurde diese von der Studienteilnahme nicht berührt und konnte ohne Einschränkungen fortgeführt werden.

7. INTERVENTIONEN: „HYPOS“ UND KONTROLLGRUPPE

Ziel der vorliegenden Studien war es, zunächst die Langzeiteffekte des Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ für die ambulante Diabetesversorgung im Vergleich zu einer Kontrollintervention zu untersuchen. Darüber hinaus sollte geprüft werden, inwieweit sich die ermittelten Effekte langfristig auch bei Typ-1-Diabetikern mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen bei einer Intervention im stationären Setting finden lassen. Im Folgenden sollen zunächst die Ziele, die Inhalte sowie der Ablauf des ambulanten „HyPOS“-Programms im Überblick dargestellt werden. Anschließend werden die Inhalte und der Ablauf der Kontrollgruppenintervention kurz erläutert. Im letzten Teil des Kapitels werden die Modifikationen des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms skizziert.

7.1. Ambulantes Schulungsprogramm „HyPOS“

7.1.1. Zielgruppe, Umfang und zeitlicher Verlauf

Das Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ wurde für Typ-1-Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen konzipiert. Dazu zählen Personen mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien (vgl. 1.6.4.), mit einer eingeschränkten oder defizitären Hypoglykämiewahrnehmung (vgl. 2.5.), mit rezidivierenden schweren Hypoglykämien in der Vorgeschichte (vgl. 2.5.), mit Problemen im Umgang mit Hypoglykämien im Alltag (vgl. 2.6.2.) sowie mit einem hohen Ausmaß hypoglykämiebedingter und diabetesebezogener Belastungen (vgl. 2.7.).

„HyPOS“ umfasst 5 Kurseinheiten mit jeweils 90 - 120 Minuten. Die Umsetzung erfolgt in einer Kleingruppe von 6 - 8 Patienten. Bei einer Kurssitzung pro Woche ist das Schulungsprogramm „HyPOS“ nach ca. 5 Wochen abgeschlossen. Kursleiterinnen sind in der Regel Schulungskräfte (Diabetesberaterinnen DDG, Diabetesassistentinnen DDG), die sich für die Durchführung des Schulungsprogramms im Rahmen von Trainingsseminaren qualifiziert haben (vgl. 7.1.3.).

7.1.2. Zielsetzungen und Inhalte von „HyPOS“

„HyPOS“ ist ein multimodales Schulungs- und Behandlungsprogramm, das ausgehend von einer biopsychosozialen Perspektive sowohl physiologische Bedingungen

als auch psychologische Faktoren bei der Genese und Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen berücksichtigt (vgl. 1.6.4, 2.6; siehe Abb. 19).

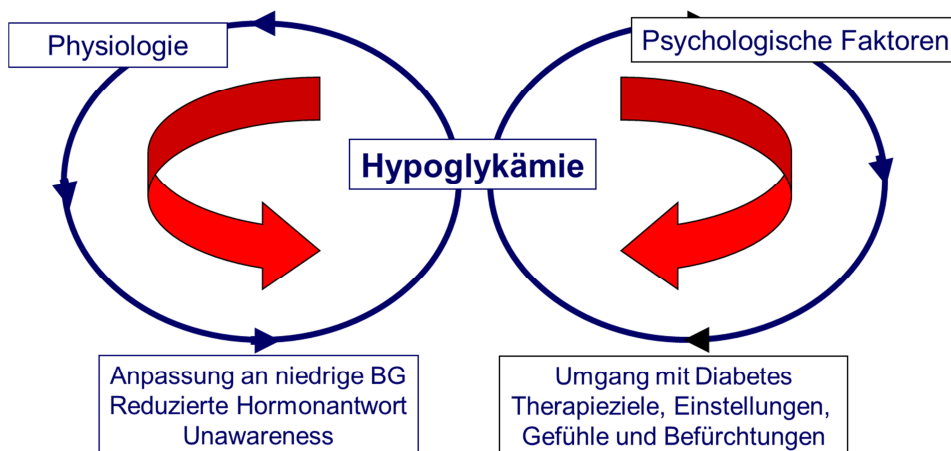


Abbildung 19: Dem Schulungsprogramm „HyPOS“ zugrundeliegendes integratives Modell physiologischer und psychologischer Faktoren zur Genese und Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen

Nachfolgend sollen die multimodalen Zielsetzungen und die entsprechenden Inhalte im Überblick dargestellt werden.

Überprüfung und Optimierung der Insulintherapie

Ein bedeutsames Ziel von „HyPOS“ ist die Überprüfung der aktuellen Insulintherapie zur Ermittlung systematischer Ursachen wiederholter Unterzuckerungen (z.B. eine unphysiologische Verteilung der Basal- und Bolusinsulinversorgung, regelmäßige nächtliche Hypoglykämien). Gegebenenfalls sollte der Diabetologe gemeinsam mit dem Patienten eine Anpassung des jeweiligen Insulinschemas oder ein Wechsel der Therapieform (Verwendung von Analoginsulinen, Insulinpumpentherapie) in Erwägung ziehen. Die enge Verzahnung von Psychoedukation und medizinischer Behandlung begründet die Bezeichnung von „HyPOS“ als Schulungs- und Behandlungsprogramm.

Information über die Entstehung von Hypoglykämieproblemen

Zu Beginn des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms werden Patienten eingehend über mögliche Ursachen von Hypoglykämieproblemen informiert. Neben physiologischen und therapiebezogenen Ursachen werden auch psychologische Einflussfaktoren (z.B. ehrgeizige Therapieziele aufgrund starker Angst vor Folgekomplikationen, Sorglosigkeit bezüglich des Hypoglykämierisikos) thematisiert. Als plausibles Erklärungsmodell für die Entstehung und Aufrechterhaltung des Hypoglykämie-

assozierten Versagens (HAAF, vgl. 2.5.2.) wird ein patientengerechtes und verständliches Modell eines „Teufelskreises“ („Hypos machen Hypos“) vermittelt (vgl. Abb. 20).



Abbildung 20: Plausibles Erklärungsmodell zur Entstehung und Aufrechterhaltung des Hypoglykämie-assoziierten Versagens (HAAF): „Teufelskreismodell“

Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung

Ein zentrales Ziel des „HyPOS“-Schulungsprogramms liegt in der Anhebung der glykämischen Schwellen für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome. Anhand von „Symptom-Checklisten“ sollen bestehende Unterzuckerungsanzeichen hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit bewertet werden und weitere Symptome entdeckt werden, welche Betroffene bisher nicht als Anzeichen einer Unterzuckerung attribuiert hatten. Anhand eines „Hypoglykämie-Tagebuchs“ sammeln die Teilnehmer mit Hilfe einer strukturierten Selbstbeobachtung zunächst für die Dauer des Schulungsprogramms mögliche Hypoglykämiesymptome und erfassen die entsprechenden Blutglukoseschwellen. Innerhalb des Tagebuchs werden die Teilnehmer aufgefordert, mit Hilfe einer „Schätz-Messroutine“ bei leichten, spürbaren, körperlichen Veränderungen oder kognitiven Leistungseinbußen eine Schätzung der aktuellen Blutglukosehöhe vorzunehmen und dann die Güte der Schätzung durch eine Messung mit dem Blutzuckermessgerät zu überprüfen. Auf diese Weise sensibilisieren sich die Teilnehmer für frühe Anzeichen und können zwischen unspezifischen und spezifischen Hypoglykämiesymptomen differenzieren. Die Teilnehmer lernen, geringfügige Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit als frühe und zuverlässige Indikatoren einer Hypoglykämie zu registrieren und sie als Hinweisreize für eine frühzeitige Hypoglykämiebehandlung zu nutzen (vgl. 2.2.). Dazu erproben die Teilnehmer „Hypo-Checks“ als leicht erlern- und

anwendbare Übungen, um Unterzuckerungen auch bei ausbleibender autonomer Symptomatik frühzeitig zu entdecken.

Reduktion der Häufigkeit von Hypoglykämien

Im Sinne des vermittelten „Teufelskreismodells“ zielt das „HyPOS“-Schulungsprogramm darauf ab, die Inzidenz leichter und schwerer Hypoglykämien zu reduzieren, um das Hypoglykämie-assoziierte Versagen zu unterbrechens sowie die hormonelle Gegenregulation und die Wahrnehmung erster Symptome zu verbessern (vgl. 2.5.2.). Aus diesem Grunde befassen sich die Teilnehmer für die gesamte Dauer des Schulungsprogramms eingehend mit den systematischen Ursachen wiederkehrender Hypoglykämien. Dazu identifizieren sie im Rahmen der Selbstbeobachtung bei jeder registrierten Hypoglykämie die möglichen Ursachen (vgl. 1.6.2.) und dokumentieren diese im Hypoglykämietagebuch. Darüber hinaus lernen die Teilnehmer anhand von Insulinwirkschablonen visuell die Wirkverläufe ihrer individuellen Insulininjektionen kennen und erkennen Überlappungen der Wirkprofile mehrerer Insulingaben als mögliche Ursache wiederkehrender Hypoglykämien. Anhand von Fallbeispielen aus vertrauten Alltagssituationen simulieren die Teilnehmer die Ursachen von Hypoglykämien und leiten daraus wirksame Strategien zur Vermeidung von Unterzuckerungen ab. Zur Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien als eine mögliche Ursache von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen werden die Teilnehmer aufgefordert, bei Bedarf nächtliche Kontrollmessungen durchzuführen und in Abstimmung mit dem Arzt mit Hilfe geeigneter Maßnahmen nächtlichen Unterzuckerungen vorzubeugen (z.B. durch die Reduktion der Basalinsulinmenge).

Verbesserung der Behandlung von Hypoglykämien

Ein weiteres Ziel des „HyPOS“-Schulungsprogramms ist das praktische Einüben und Vertiefen von Fertigkeiten zur akuten Hypoglykämiebehandlung. Dazu entwickeln die Teilnehmer geeignete Strategien, bei Verdacht auf eine Unterzuckerung eine laufende Handlung zu unterbrechen und diese mit geeigneten Kohlenhydraten wirksam zu behandeln (z.B. im Straßenverkehr). Gleichzeitig gilt es, die griffbereite Verfügbarkeit einer ausreichenden Kohlenhydratmenge in verschiedenen Alltagssituationen zu verbessern. Anhand von spezifischen „Check-Listen“ werden die Behandlungsabläufe in verschiedenen Alltagssituationen (z.B. bei körperlicher Bewegung) festgelegt und erprobt.

Verbesserung des Umgangs mit Hypoglykämien

Im Rahmen des Schulungsprogramms „HyPOS“ erarbeiten die Teilnehmer geeignete Wege zur Vermeidung und Behandlung von Unterzuckerungen im sozialen Kontext. Hierbei lernen die Teilnehmer, Hinweise der Umgebung auf mögliche Hypoglykämien als externe Signale zu nutzen. Weiterhin beschäftigen sich die Teilnehmer mit geeigneten Strategien des Umgangs mit Unterzuckerungen in der Familie, Partnerschaft und in der Öffentlichkeit. Die Einladung von Angehörigen zur 5. Kurseinheit soll die Teilnehmer motivieren, verbindliche Absprachen mit Vertrauenspersonen über den künftigen Umgang mit Hypoglykämien zu treffen.

Reflexion zur Einstellung zum Typ-1-Diabetes

Das Training in einer Gruppe vermittelt den Teilnehmern die Gelegenheit, bisherige dysfunktionale Einstellungen zum Hypoglykämierisiko (z.B. Sorglosigkeit) zu überdenken und zu modifizieren. Darüber hinaus sollen Einschätzungen bezüglich der Gefährlichkeit von Hypoglykämien überprüft und eine Neubewertung vorgenommen werden. Teilnehmer, die aufgrund verstärkter Ängste vor Folgeerkrankungen nur sehr niedrige Blutglukosezielwerte akzeptieren, befassen sich mit der Bedeutung einer strikten glykämischen Kontrolle für die Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen. Diese Teilnehmer werden angeregt, die Risiken von strikten Blutglukosezielwerten zur Vermeidung von Folgeerkrankungen gegen die Vorteile einer geringfügigen Anhebung der Zielwerte zur Vermeidung von Hypoglykämien abzuwägen.

Reduktion der individuellen Belastungen durch Hypoglykämien

Innerhalb des „HyPOS“-Schulungsprogramms werden die Teilnehmer angeregt, Lösungen für hypoglykämiebedingte Belastungen (z.B. am Arbeitsplatz) zu entwickeln. Die Teilnehmer erhalten die Gelegenheit, die erlebten emotionalen Belastungen, Befürchtungen und Ängste zu artikulieren und geeignete Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Der Einbezug von Angehörigen soll dazu beitragen, hypoglykämiebedingten Konflikten in der Familie und in der Partnerschaft durch gemeinsame Absprachen zum Umgang mit Unterzuckerungen vorzubeugen. Darüber hinaus befassen sich die Teilnehmer auch mit rechtlichen Aspekten zum Berufsleben, zum Umgang mit Hypoglykämien im Straßenverkehr sowie mit der Bedeutung von Hypoglykämien im Schwerbehindertenrecht, um konflikthafte Ereignissen im Berufsleben, dem Verlust des Führerscheins oder rechtlichen Benachteiligungen vorzubeugen.

Im Anhang werden die Inhalte der einzelnen Schulungseinheiten im Detail dargestellt.

7.1.3. Umsetzung von „HyPOS“ in der ambulanten Versorgung

Das ambulante Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ wurde für den Einsatz in diabetologischen Schwerpunktpraxen konzipiert, die neben der medizinischen Behandlung des Diabetes ein umfassendes Angebot an zertifizierten Grund- und problemspezifischen Schulungsprogrammen für verschiedene Zielgruppen von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern bereitstellen (vgl. 1.4.6.4.).

Das Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ wurde 2007 auf Antrag der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) vom Bundesversicherungsamt (BVA) auf Konformität mit der Risikostrukturausgleichsverordnung (RSAV) überprüft. Die RSAV bildet die gesetzliche Grundlage (§ 137 SGB V) für die Disease-Management-Programme (DMPs), die mit dem Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleichs in der gesetzlichen Krankenversicherung im Dezember 2001 eingeführt wurden. Im Januar 2008 wurde „HyPOS“ vom Bundesversicherungsamt für den Einsatz in diabetologischen Schwerpunktpraxen für insulinbehandelte Typ-1- und Typ-2-Diabetiker zugelassen (AZ: V-5623.0-3699/2004). Damit hat das Bundesversicherungsamt die rechtliche Grundlage für die Vergütungsfähigkeit von „HyPOS“ im Rahmen von Disease-Management-Programmen geschaffen. „HyPOS“ ist bisher in den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen Baden-Württemberg, Bayern, Brandenburg, Niedersachsen, Berlin, Sachsen-Anhalt und Schleswig-Holstein abrechnungsfähig (Stand: November 2012). Gemäß den regionalen Disease-Management-Vereinbarungen gilt die Durchführung zugelassener Schulungsprogramme als ärztliche Leistung. Aus diesem Grund müssen sich sowohl der Diabetologe einer Praxis, als auch mindestens eine Schulungskraft (Diabetesberaterin DDG, Diabetesassistentin DDG) für die Umsetzung von „HyPOS“ im Rahmen eines 1-tägigen Trainingsseminars qualifizieren. Die Trainingsseminare werden von Referenten (Diabetologen, Diabetesberaterinnen DDG) geleitet, die Erfahrung in der Umsetzung von „HyPOS“ nachweisen können und vom Forschungsinstitut FIDAM für die Durchführung der Seminare qualifiziert worden sind.

7.1.4. Materialien zum ambulanten Schulungsprogramm „HyPOS“

Die Materialien für Schulungskräfte bestehen aus einem Schulungskoffer mit einem nach Kurseinheiten gegliederten Folienordner (120 Overheadfolien), einer CD zur Präsentation per Beamer, einem Insulinschablonen-Set sowie einem Curriculum. Für Patienten sind bisher ein Hypoglykämie-Tagebuch (vgl. 7.1.2.) sowie Arbeitsblätter verfügbar.

Die Schulungsmaterialien wurden mit Unterstützung der Berlin-Chemie AG (Glienicke Weg 125-127, 12489 Berlin) vom Autorenteam des Forschungsinstituts FIDAM der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim, bestehend aus PD Dr. Bernhard Kulzer, Prof. Dr. Norbert Hermanns, Prof. Dr. Thomas Kubiak, Michael Krichbaum und Prof. Dr. Thomas Haak entwickelt. Der Schulungskoffer, die Insulinschablonen sowie die Hypoglykämie-Tagebücher sind online über den Verlag Kirchheim + Co GmbH (Kaiserstr. 41, 55116 Mainz, www.kirchheim-verlag.de) erhältlich. Die Arbeitsblätter können von Anwendern online von der Homepage des Schulungsprogramms „HyPOS“ heruntergeladen werden (www.hypos.de).

7.1.5. Kontrollgruppenintervention

Die Probanden, die per Randomisation der Kontrollbedingung zugeteilt worden waren, nahmen an vier wöchentlichen Sitzungen (jeweils 90 Minuten) teil. Inhaltliche Schwerpunkte waren die Wiederholung und Vertiefung von Prinzipien der intensivierten Insulintherapie im Hinblick auf die Vermeidung von Hypoglykämien. Dabei beschäftigten sich die Teilnehmer eingehend mit der Aufrechterhaltung der Glukohomöostase unter Berücksichtigung eingenommener Kohlenhydrate, körperlicher Bewegung und der Dosierung der Insulinmenge. Weiterhin wurden geeignete Strategien der flexiblen Insulinanpassung im Alltag zur Vermeidung von Hypoglykämien thematisiert. Nachfolgend sollen die Inhalte der Kontrollgruppenintervention im Überblick aufgelistet werden (Hermanns, 2007).

Kurseinheit 1: Prinzipien der intensivierten Insulintherapie

- Regulation der Blutglukose bei Stoffwechselgesunden
- Prinzipien der Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes
- Prä- und postprandiale Blutglukosezielwerte

Kurseinheit 2: Einflussfaktoren auf die Höhe der Blutglukosewerte

- Spritzstellen
- Art und Menge von Kohlenhydraten

- Auswirkungen von Blutglukosekorrekturen
- Körperliche Bewegung

Kurseinheit 3: Einflussfaktoren auf die Höhe der Blutglukosewerte

- Spritz-Ess-Abstand, Techniken der Insulininjektion
- Aufbewahrung des Insulins, Umgebungstemperatur
- Kalkulation der notwendigen Insulindosis: Fallbeispiele

Kurseinheit 4: Hypoglykämiebehandlung und Insulinanpassung

- Überprüfung von Kohlenhydrat- und Insulinmenge (BE/KE-Faktor)
- Kalkulation der notwendigen Insulindosis: Patientenfallbeispiele
- Offene Fragen bezüglich Hypoglykämien oder der Insulintherapie

Zur Standardisierung der Kontrollgruppenintervention wurden für die Schulungskräfte der beteiligten Studienzentren jeweils ein Set an Overheadfolien sowie ein Curriculum zur Durchführung der Kontrollgruppenintervention bereitgestellt. Darüber hinaus wurden die Schulungskräfte im Rahmen eines vorbereitenden Trainingsseminars (vgl. 6.1.3.) mit den Inhalten und dem Vorgehen in der Kontrollgruppenintervention vertraut gemacht.

7.2. Stationäres Schulungsprogramm „HyPOS“

7.2.1. Zielgruppe, zeitlicher Umfang und Verlauf

Zielgruppe für das stationäre Schulungsprogramm „HyPOS“ sind Typ-1-Diabetiker mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen und stark ausgeprägten hypoglykämiebedingten Belastungen. Dazu zählen Patienten mit

- rezidivierenden, schweren Hypoglykämien mit Notarzteinsatz und / oder Klinikeinweisung und fehlender Möglichkeit einer adäquaten ambulanten Behandlung
- Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen
- bereits aufgetretenen Gefahrensituationen (z.B. im Beruf, im Straßenverkehr, infolge Multimorbidität)
- dysfunktional strikten individuellen Blutglukosezielbereichen, bei denen aus Angst vor Folgeerkrankungen Hypoglykämien in Kauf genommen werden

Das stationäre „HyPOS“-Schulungsprogramm ist als Gruppenschulung für ca. 4 - 6 Patienten konzipiert, die eigens zu dieser Maßnahme in die stationäre Behandlung eingewiesen wurden. Die zeitliche Dauer des Schulungsprogramms, das sich über 8 Tage erstreckt, variiert von 1.5 Stunden pro Tag (Aufnahmetag) bis zu 6.75 Stunden. Kernelemente des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ sind

- eine ausführliche, problemspezifische Eingangsdagnostik
- tägliche, ausführliche Blutzuckerprotokollbesprechungen in der Gruppe
- tägliche Trainingseinheiten zur Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung
- vertiefende Schulungseinheiten zur Handhabung der intensivierten Insulintherapie sowie zu Strategien der flexiblen Insulinanpassung
- Spezifische Informationseinheiten zu sozialrechtlichen Aspekten
- Einüben von Maßnahmen zur Hypoglykämieprophylaxe bei Bewegung
- Hypoglykämieprovokation unter ärztlicher Aufsicht (vgl. 3.4)
- Eine Darstellung des Ablaufs und der Inhalte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms findet sich im Anhang.

7.2.2. Zielsetzungen des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms

Das stationäre Schulungsprogramm „HyPOS“ verfolgt vergleichbare Zielsetzungen wie die ambulante Variante. Auf dem Hintergrund der zeitlich begrenzten Verweildauer und dem besonderen Schweregrad von Hypoglykämieproblemen setzt die Maßnahme jedoch besondere Schwerpunkte bezüglich der Inhalte als auch bei der Durchführung der Maßnahme. So werden im Rahmen der stationären Behandlung besondere Anstrengungen unternommen, mögliche Einflussfaktoren und Ursachen (z.B. Begleitmedikation oder Endokrinopathien) für die Entstehung und die Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen zu ermitteln und entsprechende Behandlungsstrategien zur Hypoglykämievermeidung abzuleiten. Darüber hinaus bietet die stationäre Behandlung einen geschützten Rahmen für die Optimierung der Insulintherapie sowie zur Diagnostik und Behandlung von nächtlichen Hypoglykämien. Gleichzeitig eröffnet die stationäre Behandlung Betroffenen die Möglichkeit, psychologische Strategien zur Bewältigung spezifischer, hypoglykämiebedingter Probleme zu entwickeln, die sich belastend auf das Familienleben, die Partnerschaft, den Beruf und soziale Beziehungen auswirken. Weiterhin erlaubt die Dynamik eines gruppengestützten Trainings sowie die Teilnahme an gemeinsamen Schulungsmaßnahmen und Freizeitaktivitäten den intensiven Erfahrungsaustausch Betroffener untereinander sowie die kritische Auseinandersetzung mit dysfunktionalen Einstellungen zu Hypoglykämien und zur Behandlung des Typ-1-Diabetes. Aus diesem Grund werden die Patienten während der Maßnahme von einem interdisziplinären Team aus Diabetologen, Psychologen, Diabetesberaterinnen und Bewegungstherapeuten betreut.

Insgesamt stehen bei der Umsetzung des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms folgende Zielsetzungen im Vordergrund:

- Konsequente Vermeidung von Hypoglykämien zur Unterbrechung des Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens (HAAF)
- Anhebung bzw. Normalisierung der Blutglukoseschwellen für die Erkennung erster Hypoglykämiesymptome
- Verbesserung der hormonellen Blutglukosegegenregulation
- Training zur Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung

- Erprobung funktionaler Strategien zum Umgang mit Hypoglykämien im Alltag
- Vermittlung von Fertigkeiten zur Vermeidung, Behandlung, Ursachenforschung und Bewältigung von Hypoglykämien
- Entwicklung von Bewältigungsstrategien zur Reduktion von hypoglykämiebedingten Belastungen und zur Verbesserung der Lebensqualität

8. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistischen Analysen der vorliegenden Dissertationsschrift wurden mit dem Programm SYSTAT 10.2 (Systat Software, Inc., 501 Canal Blvd, Suite E, Point Richmond, CA 94804-2028, USA) berechnet.

Bei der Untersuchung der Stichprobencharakteristika (Fragestellung 1) wurden alle Daten durch geeignete Parameter der deskriptiven Statistik (Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Modalwerte, Minima und Maxima sowie relative und absolute Häufigkeiten) ermittelt. Zur Prüfung der zentralen Tendenz bei unabhängigen Stichproben bei intervallskalierten und normalverteilten Variablen wurden t-Tests durchgeführt. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mit Hilfe von nonparametrischen Verfahren (Wilcoxon-Rangsummentest) analysiert, bei dichotomen Variablen wurde der Pearsons χ^2 -Test oder Mantel-Haenszel-Test angewendet.

Bei der interferenzstatistischen Überprüfung der Veränderung der Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 2) wurden zunächst die Teilstichproben auf Ausgangslagenunterschiede überprüft. Bei den normalverteilten Variablen (z.B. Alter, HbA1c) wurden t-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet. Bei schiefverteilten Variablen (z.B. Ereignisse sehr schwerer Hypoglykämien/12 Mon.) wurde als nonparametrisches Verfahren der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dichotome Merkmale (z.B. Insulinpumpentherapie ja/nein) wurden mit Hilfe eines McNemar-Tests überprüft.

Die Überprüfung von prä-post-Veränderungen der Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien innerhalb der Studienbedingungen erfolgte mit Hilfe des McNemar-Tests.

Die Differenzen der Veränderungsraten zwischen den Gruppen wurden jeweils nonparametrisch mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz getestet. Abschließend wurde untersucht, inwieweit sich die Anteile von Teilnehmern mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie zur Baseline und zur 31-Monatskatamnese zwischen den Studienbedingungen unterschieden. Veränderungen der Anteile innerhalb einer Gruppe wurden mittels des McNemar-Tests geprüft, während Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen mit Hilfe des Mantel-Haenszel-Tests auf Signifikanz getestet wurden.

Um einen Selektions-Bias zu minimieren, welcher mögliche Effekte begründen könnte, wurden mehrere intention to treat-Analysen durchgeführt. Da zu beiden

Katamnesezeitpunkten (t_1 , t_2) die Drop-out-Raten zwischen der Interventions- und Kontrollbedingung vergleichbar waren, erfolgte die intention to treat-Analyse nach der konservativen „Baseline-Observation-Carried-Forward“ (BOCF)-Methode (Fergusson, Aaron, Gyatt & Hébert, 2002). Dabei wird angenommen, dass bei den $n = 24$ Drop-outs die zur Baseline gewonnenen Werte bis zum Studienabschluss konstant bleiben.

Bei den Prädiktoranalysen zur Vorhersage von Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 3) wurden die in das Regressionsmodell eingeschlossenen unabhängigen Variablen nach dem aktuellen Stand vorliegender Studien zu Risikofaktoren von schweren Hypoglykämien festgelegt (vgl. 4.1.3.). Multiple Vorhersagen wurden mittels einer schrittweisen linearen Regression aller ausgewählten Variablen vorgenommen. Dabei musste jede aufgenommene Variable einen signifikanten Beitrag ($p < .05$) zur Aufklärung des Kriteriums leisten. Für jedes Regressionsmodell wurden für die ausgewählten Variablen die odd ratios (OR) mit 95 % Konfidenzintervallen errechnet, um das Chancenverhältnis für das Eintreten mindestens eines schweren Hypoglykämie-Ereignisses im gesamten Follow-up-Zeitraum auszudrücken.

Zur Untersuchung der Langzeiteffekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms (Fragestellung 4) wurde unter der konservativen Annahme bei Verletzung der Normalverteilung und Varianzhomogenität jeweils der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei dichotomen Variablen wurde der Pearsons χ^2 -Test gerechnet.

III. ERGEBNISSE

9. CHARAKTERISTIKA VON TYP-1-DIABETIKERN MIT HYPOGLYKÄMIEPROBLEMEN (FRAGESTELLUNG 1)

In der Vergangenheit erschien eine Vielzahl von Studien, die sich mit den Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien, aber auch mit den somatischen Auswirkungen von rezidivierenden Hypoglykämien beschäftigten. Für die ambulante Regelversorgung in diabetologischen Schwerpunktpraxen in Deutschland existieren bisher kaum Daten zu den Charakteristika von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen. Darüber hinaus existieren nur wenige Studien, die sich mit dem Ausmaß diabetesbezogener Belastungen sowie mit den Auswirkungen von Hypoglykämieproblemen auf das Wohlbefinden bei Typ-1-Diabetikern beschäftigen. Nachfolgend sollen sowohl personen-, diabetes- und therapiebezogene Merkmale sowie hypoglykämiebezogene Merkmale dargestellt werden. Weiterhin soll überprüft werden, wie sich die Teilnehmer hinsichtlich des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen sowie des Wohlbefindens beschreiben.

9.1. Personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Charakteristika

Wie in Tabelle 9 dargestellt, waren die $n = 140$ Studienteilnehmer im Durchschnitt 46.0 Jahre alt (± 12.5 Jahre). Mit $n = 70$ Frauen (50 %) waren Frauen und Männer zu denselben Anteilen vertreten. Die Teilnehmer waren im Mittel nahezu normalgewichtig (BMI: $25.4 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$) und wiesen im Durchschnitt eine 11-jährige Schulbildung auf (11.0 ± 2.4 Jahre). Die Teilnehmer hatten mit 21.4 ± 10.9 Jahren eine lange Diabetesdauer, wiesen dennoch vergleichsweise wenige Folgeerkrankungen auf (Median: 0.0; 0.6 ± 1.1 Folgeerkrankungen). Bei den Teilnehmern zeigte sich im Mittel nur eine befriedigende glykämische Kontrolle (HbA1c im Mittel: 7.3 ± 1.0 %). Bei durchschnittlich $4.9 (\pm 1.1)$ Insulininjektionen applizierten die Teilnehmer im Mittel $23.3 (\pm 10.2)$ Insulineinheiten Bolusinsulin sowie $19.1 (\pm 8.3)$ Einheiten Basalinsulin, was einem mittleren Insulinbedarf von 0.54 ± 0.18 Insulineinheiten pro kg Körpergewicht entspricht. Ein vergleichsweise hoher Anteil von Studienteilnehmern wurde mit der Insulinpumpentherapie (CSII, 40.7 %) behandelt. 91.5 % der Teilnehmer behandelten den Typ-1-Diabetes mit mindestens einem Analoginsulin.

Tabelle 9: Personen-, erkrankungs- und therapiebezogene Charakteristika der Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, falls nicht anders indiziert.

| | n = 140 |
|--|------------------------|
| Alter (Jahre) | 46.0 ± 12.5 |
| Geschlecht weiblich, Anteil (%) | 50.0 |
| BMI (kg/m ²) | 25.4 ± 3.7 |
| Schulbildung (Anzahl der Schuljahre) | 11.0 ± 2.4 |
| Diabetesdauer (Jahre) | 21.4 ± 10.9 |
| Anzahl von Folgeerkrankungen | 0.6 ± 1.1; Median: 0.0 |
| HbA1c (%) | 7.3 ± 1.0 |
| Anzahl Insulininjektionen pro Tag | 4.9 ± 1.1 |
| Bolusinsulinmenge pro Tag (I.E.) | 23.3 ± 10.2 |
| Basalinsulinmenge pro Tag (I.E.) | 191 ± 8.3 |
| Insulinbedarf pro kg Körpergewicht (I.E./kg) | 0.54 ± 0.18 |
| Insulinpumpentherapie: Anteil (%) | 40.7 |
| Therapie mit Analoginsulinen: Anteil (%) | 91.5 |

9.2. Hypoglykämiebezogene Charakteristika

90.7 % der Teilnehmer beschrieben im Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ, Clarke et al., 1995) eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung. Nach den Empfehlungen der Autoren ist diese durch einen HAQ-Summenscore >3 definiert. Entsprechend gaben 91.2 % der Teilnehmer an, in den zurückliegenden 12 Monaten mindestens eine schwere Hypoglykämie (Hilflosigkeit, Fremdhilfe) oder eine sehr schwere Hypoglykämie (Bewusstlosigkeit, Glukose i.v., Glukagon) erlitten zu haben. Im Mittel ereigneten sich in den zurückliegenden 12 Monaten nach den Angaben der Teilnehmer 5.09 ± 10.49 (Median: 2.0) schwere Hypoglykämien sowie 0.75 ± 1.25 (Median: 0.0)

sehr schwere Hypoglykämien. Zur Schiefe der Häufigkeitsverteilung trägt im besonderen Maße ein Teilnehmer bei, der von 100 Ereignissen schwerer Hypoglykämien berichtete. Damit erlitten die Studienteilnehmer pro Patientenjahr ca. 8.3 mal so viele schwere und ca. 3.9 mal so viele sehr schwerer Hypoglykämien im Vergleich zu den Teilnehmern der DCCT-Studie (0.61 schwere Hypoglykämien, 0.19 sehr schwere Hypoglykämien pro Patientenjahr, DCCT Research Group, 1997).

Nach der Auswertung des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ) betrug der mittlere Summenscore 5.0 ± 1.6 (Summenscore 0 - 7), was auf eine im Mittel bedeutsam beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung schließen lässt. Auf der visuellen Analogskala (VAS, 1 - 10) zur Selbstbeurteilung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung (Gold et al., 1994) beurteilten die Studienteilnehmer ihre Hypoglykämie Awareness als mäßig beeinträchtigt (4.3 ± 2.3 ; 1 = maximale Unawareness).

In der Tabelle 10 sind die Ergebnisse zu den hypoglykämiebezogenen Charakteristika der Studienteilnehmer abschließend zusammengefasst.

Tabelle 10: Hypoglykämiebezogene Charakteristika der Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung.

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, falls nicht anders indiziert.

| | n = 140 |
|---|---------------------------------|
| Beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score > 3), Anteil (%) | 90.7 |
| Mind. eine schwere / sehr schwere Hypoglykämie (12 Mon.), Anteil (%) | 91.2 |
| Anzahl schwerer Hypoglykämien (12 Mon., mit Hilflosigkeit, ohne Bewusstlosigkeit, Fremdhilfe) | 5.09 ± 10.49 ; Median: 2.00 |
| Anzahl schwerer Hypoglykämien (12 Mon., mit Bewusstlosigkeit, Glukose i.v., Glukagon) | 0.75 ± 1.25 ; Median: 0.00 |
| HAQ-Summenscore (0-7; Clarke et al., 1995) | 5.0 ± 1.6 |
| Selbstbeurteilung Hypoglykämie-Wahrnehmung, VAS-Skala (1-10, Gold et al., 1994) | 4.3 ± 2.3 |

9.3. Diabetesbezogene Belastungen und Wohlbefinden

Die Auswertung des PAID-Fragebogens (Welch et al., 1997) ergab einen mittleren PAID-Summenscore von 26.8 ± 16.2 . Verglichen mit einer amerikanischen Vergleichsstichprobe mit $n = 135$ ambulant behandelten Typ-1-Diabetikern, bei denen ein mittlerer PAID-Wert von 32.9 ± 20.2 ermittelt wurde (Welch et al., 1997), zeigte sich in der vorliegenden Arbeit im Mittel ein mäßiges Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen.

Als stärkste diabetesbezogene Belastungen konnten „Sorgen über die Zukunft und über mögliche ernste Folgeerkrankungen“ (Item 12) sowie „Sorgen über Unterzuckerungen“ (Item 9) ermittelt werden (PAID-Werte 2.4 ± 1.2 ; 2.3 ± 1.1 , vgl. Abb. 21).

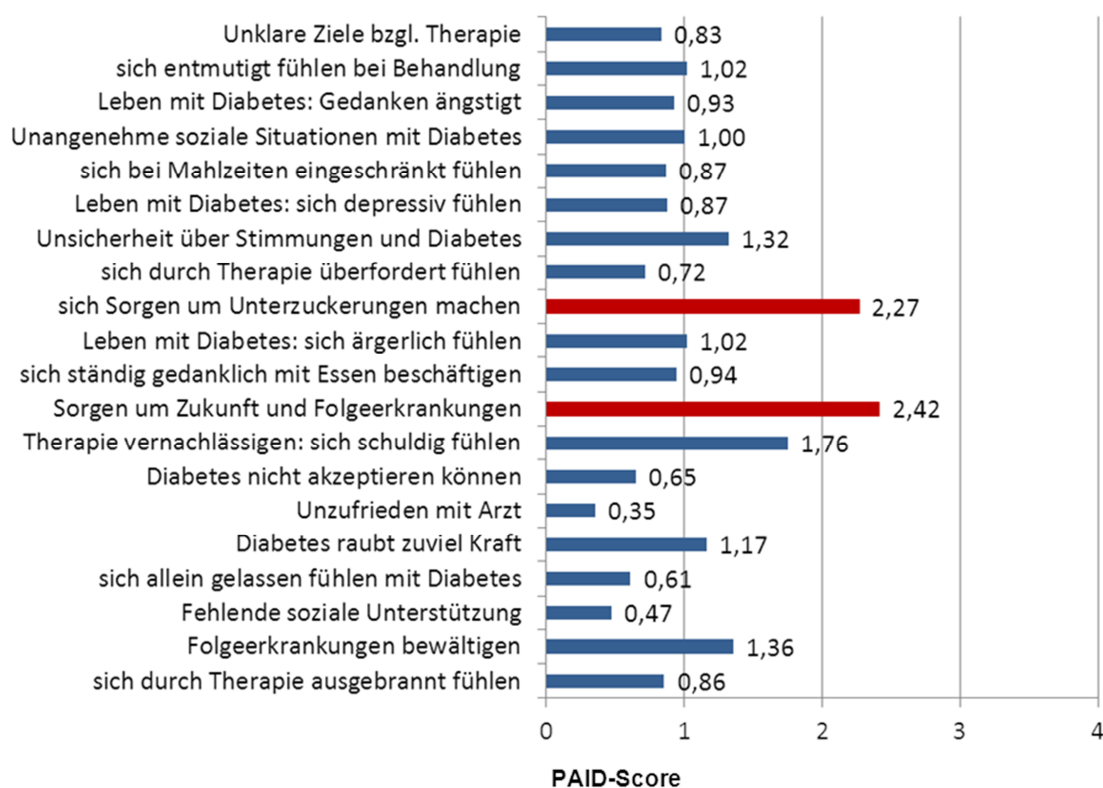


Abbildung 21 : PAID-Fragebogen (Welch et al, 1997): Diabetesbezogene Belastungen der ambulanten Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung

Dargestellt sind die Mittelwerte der 20 Items (PAID-Score 0 - 4).

Nach einer Studie der Arbeitsgruppe um Hermanns et al. (2006), bei welcher die Eigenschaften diverser Methoden für ein Depressionsscreening untersucht wurde, kann bei einem PAID-Score >32 (Sensitivität: 79 %, Spezifität: 76 %) auf das Vorliegen einer depressiven Symptomatik geschlossen werden (Hermanns, Kulzer, Krichbaum

et al., 2006). Nach den ausgewerteten Daten kann bei 43 Teilnehmern (30.9 %) von einem erhöhten Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen und dem Vorliegen einer subklinischen Depressivität ausgegangen werden.

Die Auswertung der Daten des WHO-5-Fragebogens zum Wohlbefinden (Bech, 1996) ergab einen mittleren WHO-5-Summenscore von 14.6 ± 5.7 (25 = maximales Wohlbefinden), was als mittleres Wohlbefinden bewertet werden kann.

Teilnehmer mit reduziertem Wohlbefinden (WHO-5-Score < 13) wiesen eine höhere Anzahl von diabetischen Folgeerkrankungen auf ($p < .05$), beschrieben tendenziell eine schlechtere Hypoglykämiewahrnehmung ($p = .07$) und beschrieben ein signifikant höheres Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen ($p < .005$).

In der nachfolgenden Tabelle 11 sind die Ergebnisse zu Maßen der diabetesbezogenen Belastungen und zum Wohlbefinden der Studienteilnehmer abschließend zusammengefasst.

Tabelle 11: Charakteristika der Studienteilnehmer bezüglich diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens zur Baseline-Untersuchung

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, falls nicht anders indiziert.

| | n = 140 |
|--|-----------------|
| PAID-Summenscore (0 - 100) | 26.8 ± 16.2 |
| PAID-Summenscore > 32: | |
| erhöhte diabetesspezifische Belastungen, subklinische Depressivität, Anteil (%) | 30.9 |
| WHO-5-Summenscore (0 - 25) | 14.6 ± 5.7 |
| WHO-5-Summenscore < 13: | |
| reduziertes Wohlbefinden, Anteil (%) | 34.3 |
| WHO-5-Summenscore < 13: | |
| Anteil unter den Männern (%) | 30.0 |
| Anteil unter den Frauen (%) | 38.6 |

10. LANGFRISTIGE EFFEKTE DES „HYPOS“- SCHULUNGSPROGRAMMS AUF DIE INZIDENZ SEHR SCHWERER HYPOGLYKÄMIEN (FRAGESTELLUNG 2)

Im Folgenden werden die Langzeiteffekte der randomisierten, kontrollierten und prospektiven „HyPOS“-Evaluationsstudie bezüglich der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien dargestellt. Von den $n = 164$ Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen konnten $n = 140$ Probanden (85,6 %) nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 31 Monaten nach der Baselineerhebung nachuntersucht werden (vgl. 6.1.2.).

Nach der Randomisation der eingeschlossenen Studienteilnehmer nahmen in jedem der 23 Studienzentren im Mittel 3.6 Teilnehmer an fünf wöchentlichen Sitzungen des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms teil. An der Kontrollintervention, die ebenfalls parallel zu „HyPOS“ in jedem Studienzentrum durchgeführt wurde, nahmen im Mittel 3.5 Probanden an vier wöchentlichen Sitzungen teil (vgl. 7.2.).

10.1. Vergleich der Charakteristika zwischen Teilnehmern der Kontrollintervention und der „HyPOS“-Schulung

In der Kontrollgruppe ereigneten sich pro Patientenjahr 0.75 ± 1.5 Episoden sehr schwerer Hypoglykämien, während bei Teilnehmern der „HyPOS“-Schulung 0.71 ± 1.0 Episoden pro Patientenjahr auftraten ($p = .84$). Auch bei den übrigen Variablen, die zur Baseline erhoben wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Differenzen bzw. risk ratios (RR) zwischen den beiden Studienbedingungen. Damit waren die Studienbedingungen bereits zur Baseline vergleichbar. In der nachfolgenden Tabelle 12 sind die Ergebnisse zu erkrankungs-, diabetes- und hypoglykämiebezogenen Variablen bei Teilnehmern beider Studienbedingungen vergleichend zusammengefasst.

Tabelle 12: Vergleich der personen-, erkrankungs- und hypoglykämiebezogenen Variablen zwischen Teilnehmern der Kontrollbedingung und der „HyPOS“-Schulung

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, falls nicht anders indiziert.

| | Kontroll- bedingung | HyPOS | p |
|---|--------------------------------|---------------|----------|
| | n = 68 | n = 72 | |
| Alter (Jahre) | 45.7 ± 13.5 | 46.3 ± 11.6 | .75 |
| Geschlecht (weiblich, %) | 50.0 | 50.0 | 1.0 |
| BMI, kg/m ² | 25.6 ± 4.3 | 25.1 ± 2.9 | .40 |
| Schulbildung (Anzahl Schuljahre) | 11.1 ± 2.4 | 10.9 ± 2.3 | .62 |
| Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien (12 Mon.) | 0.75 ± 1.5 | 0.71 ± 1.0 | .84 |
| Anzahl Folgeerkrankungen | 0.66 ± 1.12 | 0.61 ± 0.93 | .78 |
| Diabetesdauer (Jahre) | 21.9 ± 11.3 | 20.9 ± 2.9 | .58 |

Zur Beurteilung der Langzeiteffekte des „HyPOS“-Schulungsprogramms wurden die Studienbedingungen zur 6-Monats- und 31-Monats-Katamnese auf signifikante Unterschiede bezüglich therapierelevanter Variablen überprüft. Dabei zeigten sich bei allen therapierelevanten Variablen während des gesamten Beobachtungszeitraums keine Unterschiede zwischen der „HyPOS“- und der Kontrollbedingung. Damit ist es unwahrscheinlich, dass Merkmale der Diabetestherapie für Effekte bezüglich möglicher Veränderungen der Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien verantwortlich sind.

Allerdings fällt der geringere mittlere Hypoglycaemia Awareness Score in der „HyPOS“-Bedingung auf, der zur 6-Monats-Katamnese signifikant reduziert war (HAQ-Score, $p = .05$) und zum 31-Monats Follow-up jedoch die Signifikanzgrenze knapp verfehlte ($p = .06$).

In der nachfolgenden Tabelle 13 sind die Ergebnisse zu therapiebezogenen Variablen bei den Teilnehmern der Kontrollbedingung und der „HyPOS“-Schulung zu allen drei Messzeitpunkten vergleichend zusammengefasst.

10. Langfristige Effekte des „Hypos“-
Schulungsprogramms auf die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 2)

Tabelle 13: Vergleich von therapie- und hypoglykämiewahrnehmungsbezogenen Variablen zwischen Teilnehmern der Kontrollbedingung und der „HyPOS“-Schulung: Baseline, 6-Monats- und 31-Monatskatamnese.

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, Mittelwertsdifferenzen, relative risks (RR).

| | Kontroll- gruppe n = 68 | HyPOS n = 72 | Gruppendifferenzen oder RR (95% CI) | p |
|--|--|-------------------------|--|----------|
| HbA1c | | | | |
| Baseline | 7.4 ± 1.0 | 7.2 ± 0.9 | 0.2 (-0.1 – 0.5) | .15 |
| 6 Monate | 7.2 ± 0.9 | 7.1 ± 0.8 | 0.1 (-0.2 – 0.4) | .68 |
| 31 Monate | 7.3 ± 1.1 | 7.1 ± 0.9 | 0.2 (-0.1 – 0.5) | .18 |
| Insulindosis (I.E./kg) | | | | |
| Baseline | 0.54 ± 0.19 | 0.55 ± 0.18 | -0.01 (-0.07 – 0.05) | .77 |
| 6 Monate | 0.57 ± 0.20 | 0.56 ± 0.18 | -0.01 (-0.06 – 0.09) | .74 |
| 31 Monate | 0.59 ± 0.22 | 0.59 ± 0.23 | -0.00 (-0.08 – 0.07) | .94 |
| Insulinpumpe (%) | | | | |
| Baseline | 29 (42.6) | 28 (38.9) | 0.86 (0.44 – 1.68) | .65 |
| 6 Monate | 34 (50.0) | 32 (44.0) | 0.80 (0.41 – 1.55) | .51 |
| 31 Monate | 37 (54.4) | 35 (48.6) | 0.79 (0.41 – 1.54) | .49 |
| Anzahl Insulin- injektionen pro Tag | | | | |
| Baseline | 5.00 ± 1.32 | 4.77 ± 0.91 | 0.22 (-0.26 – 0.72) | .37 |
| 6 Monate | 5.15 ± 1.28 | 4.95 ± 1.15 | 0.20 (-0.37 – 0.76) | .49 |
| 31 Monate | 5.00 ± 0.73 | 4.68 ± 0.85 | 0.32 (-0.06 – 0.71) | .10 |

**Prandiales Analog-
insulin, Anzahl
der Patienten (%)**

| | | | | |
|-----------|-----------|-----------|--------------------|-----|
| Baseline | 54 (79.4) | 55 (76.4) | 0.84 (0.38 – 1.87) | .67 |
| 6 Monate | 55 (80.9) | 55 (76.4) | 0.76 (0.34 – 1.72) | .52 |
| 31 Monate | 62 (91.2) | 59 (81.9) | 0.44 (0.16 – 1.23) | .11 |

**Basales Analog-
insulin, Anzahl
der Patienten (%)**

| | | | | |
|-----------|-----------|-----------|--------------------|-----|
| Baseline | 47 (69.1) | 52 (72.2) | 1.16 (0.56 – 2.40) | .67 |
| 6 Monate | 52 (76.5) | 59 (81.9) | 1.39 (0.61 – 3.17) | .52 |
| 31 Monate | 56 (82.4) | 59 (83.3) | 1.07 (0.44 – 2.58) | .11 |

HAQ Awareness Score

| | | | | |
|-----------|-------------|-------------|---------------------|-----|
| Baseline | 4.87 ± 1.58 | 4.79 ± 1.61 | 0.07 (-0.46 – 0.61) | .78 |
| 6 Monate | 2.81 ± 1.93 | 2.18 ± 1.75 | 0.62 (0.01 – 1.24) | .05 |
| 31 Monate | 2.38 ± 1.68 | 1.85 ± 1.67 | 0.53 (-0.03 – 1.10) | .06 |

Bei der Überprüfung von mittelfristigen Effekten des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“ konnte eine um 0.3 Ereignisse pro Patientenjahr höhere Reduktion von sehr schweren Hypoglykämien beim Schulungsprogramm „HyPOS“ beobachtet werden (95 % CI -0.1 - 0.7, Hermanns et al., 2007). Allerdings verfehlte die Differenz zur 6-Monats-Katamnese die Signifikanzgrenze. Gleichwohl konnte beim Schulungsprogramm „HyPOS“ der Anteil von Teilnehmern, die im Beobachtungszeitraum mindestens eine schwere Hypoglykämie erlitten, gegenüber der Kontrollgruppe signifikant um 5.6 % gesenkt werden (Hermanns et al. 2007).

In der Diskussion der Ergebnisse führen die Autoren den Mangel an signifikanten Ergebnissen darauf zurück, dass die Studie nicht auf die Entdeckung von Unterschieden hinsichtlich der Inzidenzraten schwerer Hypoglykämien gepowert war. Desweiteren verweisen die Autoren auf den vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum von

6 Monaten. Bei lediglich 35 Patientenjahren pro Studienbedingung war es kaum möglich, signifikante Wirkunterschiede bezüglich der Reduktion von schweren oder sehr schweren Hypoglykämien zu entdecken.

Daher wurde bei der vorliegenden Untersuchung der Beobachtungszeitraum auf insgesamt 31 Monate ausgedehnt. Da von den ursprünglich $n = 164$ eingeschlossenen Teilnehmern lediglich 140 Teilnehmer zur 31-Monats-Katamnese zur Verfügung standen, gründen sich die nachfolgenden Ergebnisse auf die Daten der 140 Probanden, die während des gesamten Beobachtungszeitraums an der Studie teilnahmen.

Nachfolgend wird zunächst dargestellt, wie sich die Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien im Zeitraum zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese bei den „HyPOS“-Teilnehmern und in der Kontrollgruppe verändert haben. Anschließend sollen die Treatmenteffekte bezüglich des Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien für den gesamten Beobachtungszeitraum von 31 Monaten dargestellt werden.

10.2. Inzidenzratenvergleich sehr schwerer Hypoglykämien zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese

- „HyPOS“-Schulungsprogramm

Im Beobachtungszeitraum zwischen der ersten und zweiten Nacherhebung ($t_1 - t_2$) ereigneten sich nach Angaben der „HyPOS“-Teilnehmer 12 sehr schwere Hypoglykämien. Bei einem mittleren Katamnesezeitraum von 23.8 Monaten ergab sich bei insgesamt 142.9 Patientenjahren eine Inzidenzrate von 0.084 ± 0.24 Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr.

Insgesamt reduzierte sich bei den Teilnehmern des „HyPOS“-Schulungsprogramms die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien von 0.71 ± 1.5 Ereignissen in den 12 Monaten vor Studienbeginn auf 0.084 ± 0.24 Ereignisse pro Patientenjahr im Beobachtungszeitraum zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese.

- Kontrollbedingung

Analog traten im Zeitraum zwischen den beiden Nacherhebungen bei den 68 Probanden der Kontrollbedingung insgesamt 25 sehr schwere Unterzuckerungen auf. Das entspricht bei einem mittleren Katamneszeitraum von 22.1 Monaten insgesamt 125 Patientenjahren und einer Inzidenzrate von 0.2 ± 0.42 Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr.

Damit reduzierte sich in der Kontrollbedingung die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien von 0.75 ± 1.5 Ereignissen in den 12 Monaten vor Studienbeginn auf 0.2 ± 0.42 Ereignisse pro Patientenjahr im Beobachtungszeitraum zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese.

Zusammengefasst ergab sich im Zeitraum zwischen den beiden Nacherhebungen t1 und t2 bei den Teilnehmern des „HyPOS“-Schulungsprogramms eine im Vergleich zur Kontrollgruppe um 0.116 Ereignisse pro Patientenjahr Jahr signifikant geringere Inzidenzrate sehr schwerer Hypoglykämien (95 % CI 0.03 - 0.23, $p = .044$, vgl. Tab. 14).

Tabelle 14: Vergleich der Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien bei der Kontrollgruppe und den Teilnehmern der „HyPOS“-Schulung im Follow-up-Zeitraum zwischen der 6-Monats- und 31-Monatskatamnese

| | Kontroll- gruppe | HyPOS | Δ Kontrollgruppe - HyPOS (95% CI) | p |
|--|-----------------------------|------------------|--|----------|
| | n = 68 | n = 72 | | |
| Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien | 25 | 12 | 13 | |
| Patientenjahre im Follow-up Zeitraum | 125 | 142.9 | -17.9 | |
| Ereignisse sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr | 0.2 ± 0.42 | 0.084 ± 0.24 | $0.116 (0.03 - 0.23)$ | .044 |

Zur Kontrolle eines möglichen selektiven Einflusses der $n = 24$ Drop-outs auf die beobachteten Veränderungen der Inzidenzraten wurde eine intention to treat-Analyse

nach der „baseline observation forward (BOFM)-Methode“ durchgeführt. Dabei werden die Berechnungen unter der Annahme durchgeführt, dass die drop-outs über den gesamten Beobachtungszeitraum die zur Baseline erhobenen Inzidenzraten aufwiesen. Die intention to treat-Analyse konnte den signifikanten Effekt der „HyPOS“-Schulung bestätigen (HyPOS: 0.12 ± 0.32 ; Kontrollgruppe: 0.26 ± 0.51 sehr schwere Hypoglykämien / Patientenjahr; $p = .041$).

10.3. Inzidenzratenvergleich sehr schwerer Hypoglykämien zwischen Baseline und 31-Monats-Katamnese

- „HyPOS“-Schulungsprogramm

Im 31-monatigen Beobachtungszeitraum berichteten die 72 Teilnehmer des „HyPOS“-Schulungsprogramms von 18 sehr schweren Hypoglykämien. Bei einem mittleren Katamnesezeitraum von 31.6 Monaten ergab sich bei insgesamt 189.5 Patientenjahren eine Inzidenzrate von 0.095 ± 0.27 Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientjahr.

Damit verminderte sich bei den Teilnehmern des „HyPOS“-Schulungsprogramms die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien von 0.71 ± 1.5 Ereignissen in den 12 Monaten vor Studienbeginn um 0.6 Ereignisse pro Patientjahr ($0.5 - 0.7$, CI 95 %) im 31-Monats-Beobachtungszeitraum (vgl. Abb. 22).

- Kontrollbedingung

Im Beobachtungszeitraum zwischen der Baseline (t_0) und der 31-Monatskatamnese (t_2) traten bei den 68 Probanden der Kontrollbedingung insgesamt 41 sehr schwere Unterzuckerungen auf. Das entspricht bei einem mittleren Katamnesezeitraum von 30.1 Monaten insgesamt 170.8 Patientenjahren und einer Inzidenzrate von 0.24 ± 0.43 Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientjahr. Damit reduzierte sich in der Kontrollbedingung die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien von 0.75 ± 1.5 Ereignissen in den 12 Monaten vor Studienbeginn um 0.5 Ereignisse pro Patientjahr ($0.4 - 0.6$, CI 95 %) im 31-Monats-Beobachtungszeitraum (vgl. Abb. 22).

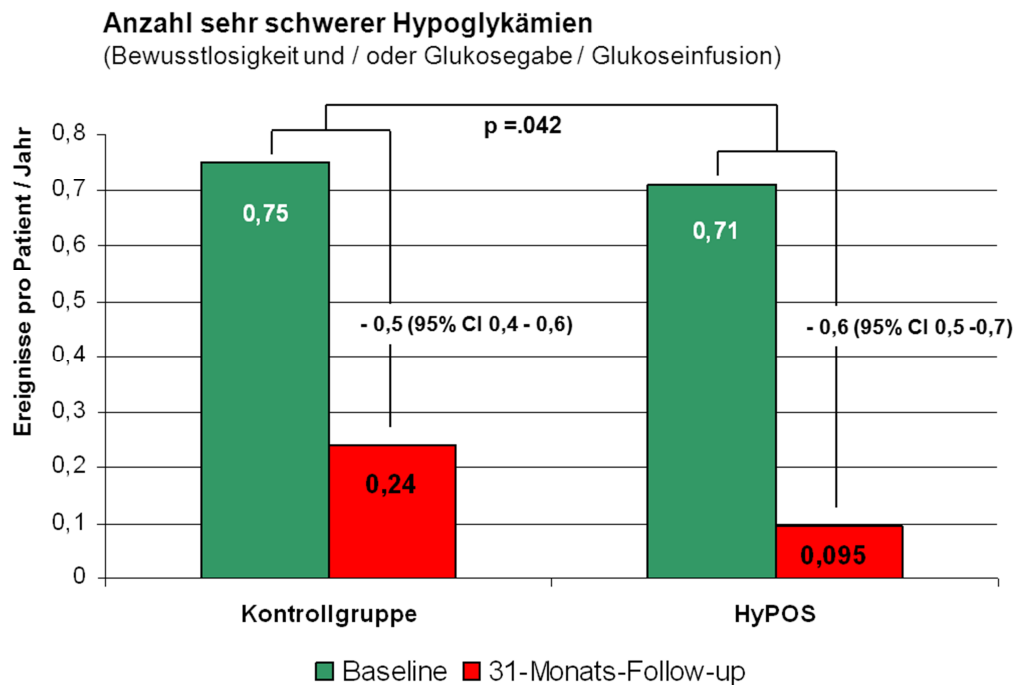


Abbildung 22: Inzidenzraten für sehr schwere Hypoglykämien: Vergleich der Kontrollgruppe und „HyPOS“ zur Baseline und zum 31-Monats-Follow-up

Zusammengefasst konnte bei den Teilnehmern des „HyPOS“-Schulungsprogramms im Vergleich zur Kontrollbedingung nach Durchführung einer Ausgangslagenkorrektur für die Baseline-Unterschiede eine signifikant stärkere Reduktion sehr schwerer Hypoglykämieereignisse pro Patientenzahl beobachtet werden (HyPOS: -0.6 Ereignisse pro Patientenzahl, 95 % CI 0.5 - 0.7; Kontrollgruppe: -0.5 Ereignisse pro Patientenzahl, 95 % CI, 0.4 - 0.6; $p = .042$, vgl. Abb. 22).

Darüber hinaus zeigte sich im gesamten Beobachtungszeitraum von 31 Monaten bei den Teilnehmern der „HyPOS“-Schulung eine signifikant stärkere Reduktion des Anteils von Probanden, die von mindestens einem Ereignis einer sehr schweren Hypoglykämie berichteten. In der Kontrollbedingung gaben zur Baseline $n = 28$ (41.0 %) der Teilnehmer an, mindestens eine schwere Hypoglykämie in den vergangenen 12 Monaten erlebt zu haben. Dieser Anteil verminderte sich zum 31-Monats-Follow-up auf $n = 18$ Probanden (26.5 %, $p < .001$). In der „HyPOS“-Bedingung waren zur Baseline $n = 27$ (37.5 %) Teilnehmer von mindestens einer schweren Hypoglykämie in den vergangenen 12 Monaten betroffen. Dieser Anteil verminderte sich zum 31-Monats-Follow-up auf $n = 9$ Probanden (12.5 %, $p < .001$).

10. Langfristige Effekte des „Hypos“-
Schulungsprogramms auf die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 2)

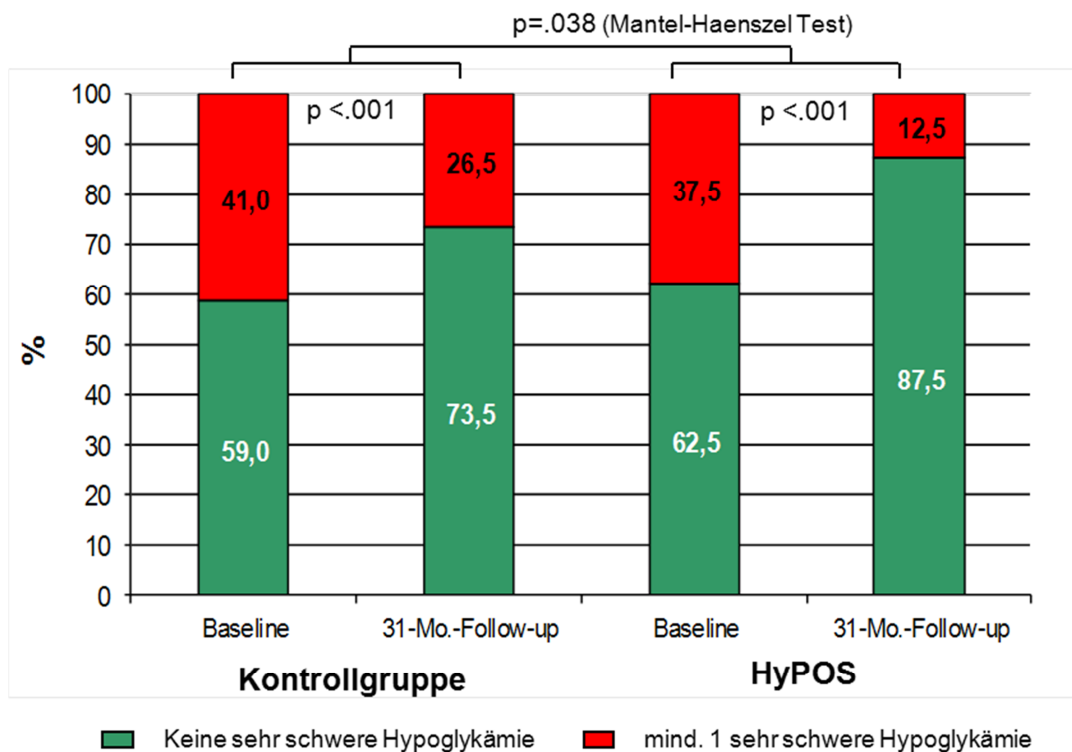


Abbildung 23: Probanden mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie: Prozentuale Anteile in der Kontrollgruppe und „HyPOS“ zur Baseline und zum 31-Monats-Follow-up

Damit zeigte sich in der „HyPOS“-Gruppe im Beobachtungszeitraum eine signifikante, um 10,5 % stärkere Reduktion des Anteils von Probanden, die bis zum Ende der Studie von mindestens einer sehr schweren Unterzuckerung betroffen waren ($p = .038$, vgl. Abb. 23).

Zum Zeitpunkt des 31-Monats-Follow-ups konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der glykämischen Kontrolle zwischen den Bedingungen festgestellt werden (HbA1c: HyPOS: 7.1 % \pm 0.9; Kontrollgruppe: 7.3 % \pm 1.1; $p = .018$). Darüber hinaus konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich therapierelevanter Variablen (Insulingesamtdosis pro Tag, Anzahl von Injektionen pro Tag, Verwendung einer Insulinpumpe, Behandlung mit Analoginsulinen) festgestellt werden, so dass angenommen werden kann, dass der signifikante Unterschied in der Reduktion sehr schwerer Hypoglykämien als Effekt zugunsten des „HyPOS“-Schulungsprogramms gewertet werden kann.

Um aufgrund der $n = 24$ Drop-outs einen selektiven Einfluss auf die beobachteten Effekte auszuschließen, wurde erneut eine intention to treat-Analyse nach der „baseline observation forward (BOFM)-Methode“ durchgeführt. Die intention to treat-Analyse

10. Langfristige Effekte des „Hypos“-
Schulungsprogramms auf die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 2)

konnte den signifikanten Effekt der „HyPOS“-Schulung bestätigen (HyPOS: 0.34 ± 0.83 ; Kontrollgruppe: 0.71 ± 1.2 sehr schwere Hypoglykämien / Patientenjahr; $p = .025$).

11. PRÄDIKTOREN EINES FORTGESETZTEN AUFTRETENS SEHR SCHWERER HYPOGLYKÄMIEN (FRAGESTELLUNG 3)

Zur Überprüfung der langfristigen Effektivität des Schulungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellung 3) wurde eine binäre multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diese Methode geht von der Annahme eines Zusammenhangs zwischen einer dichotomen, abhängigen Variablen und mindestens einer unabhängigen Variablen aus. Der Einfluss der in das Modell aufgenommenen unabhängigen Variablen auf die Eintrittswahrscheinlichkeit einer abhängigen Variablen wird durch den Effektkoeffizienten e^b (oder „odds ratio“) angegeben. Er gibt den Faktor für die Vervielfältigung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses (Ereignis tritt ein vs Ereignis bleibt aus), wenn die unabhängige Variable um eine Einheit (z.B. eine Standardabweichung) erhöht wird.

Bei der vorliegenden Fragestellung wurde als abhängige Variable das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen der Baselineerhebung und der 31-Monats-Katamnese festgelegt. Bei der vorliegenden Fragestellung sollte demnach geprüft werden, welche unabhängigen Variablen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant erhöhen bzw. reduzieren.

11.1. Festlegung von eingeschlossenen Prädiktorvariablen

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die Prädiktorvariablen nicht auf der Basis einer Interkorrelationsmatrix aus den vorliegenden Daten festgelegt. Vielmehr ging es darum, theoriegeleitet den Einfluss jener Variablen auf das Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien zu verifizieren, die bereits in vorangegangenen Studien als Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien identifiziert worden sind. Exemplarische empirische Befunde zu den ausgewählten Risikofaktoren und zu risikomodulierenden Faktoren finden sich im Kapitel 1.6.4.

11.2. Zielvariable „mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie“: Häufigkeiten in den Studienbedingungen

Im gesamten Untersuchungszeitraum von 31 Monaten ereigneten sich bei n = 27 Teilnehmern (19,3 %) mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie, während bei n = 113 Teilnehmern (80,7 %) kein solches Ereignis auftrat.

In der Kontrollbedingung waren n = 18 Teilnehmer (26,5 %), bei den „HyPOS“-Teilnehmern waren n = 9 Probanden (12,5 %) von mindestens einer sehr schweren Unterzuckerung betroffen (vgl. Abb. 24).

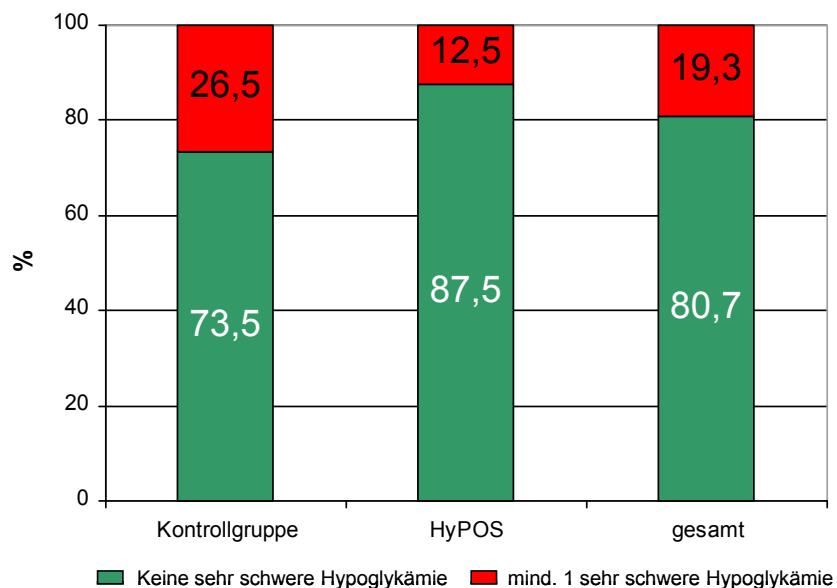


Abbildung 24: Probanden mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie: Prozentuale Anteile in der Kontrollgruppe, in der „HyPOS“-Gruppe und in der Gesamtstichprobe zwischen Baselineerhebung und 31-Monats-Follow-up

11.3. Multivariates logistisches Regressionsmodell

Für die Berechnung der odd ratios bezüglich der abhängigen Variablen „mindestens eine schwere Hypoglykämie im gesamten Beobachtungszeitraum“ wurden zunächst die potentiell bedeutsamen unabhängigen Variablen in drei Blöcke (Block I: Treatmentfaktor: „HyPOS“ vs Kontrollbedingung, Block II: personen-, diabetes-, therapie- und hypoglykämiebezogene Variablen zur Baseline, Block III: therapie- und hypoglykämiebezogene Variablen zum 6-Monats-Follow-up) aufgeteilt. In Tabelle 15 sind die Variablenblöcke im Überblick dargestellt.

Tabelle 15: Multivariates Regressionsmodell: aufgenommene Variablenblöcke

Block I: Treatment

- "HyPOS" vs Kontrollbedingung
-

Block II: Baseline-Charakteristika

- Alter
 - Diabetesdauer
 - HbA1c
 - Insulinpumpentherapie (CSII, ja / nein)
 - Verwendung von kurzwirksamem Analoginsulin (ja/nein)
 - Verwendung von langwirksamem Analoginsulin (ja/nein)
 - Insulinbedarf pro kg Körpergewicht (I.E./kg)
 - Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien (12 Mon.)
 - Hypoglykämie-Unawareness: HAQ-Summenscore
-

Block III: Variablen zur Diabetestherapie und Hypoglykämie-Unawareness zur 6-Monats-Katamnese

- HbA1c
 - Verwendung von kurzwirksamem Analoginsulin (ja/nein)
 - Verwendung von langwirksamem Analoginsulin (ja/nein)
 - Insulinbedarf pro kg Körpergewicht (I.E./kg)
 - Hypoglykämie-Unawareness: HAQ-Summenscore
-

11.4. Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

- Modell I

Im Modell I sank nach Einschluss der Variablen „HyPOS vs. Kontrollbedingung“ (Block I) die odd ratio für das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie auf OR = 0.46 (95 % CI 0.21 - 1.01, p<.05). Die Teilnahme am Schulungsprogramm

„HyPOS“ reduzierte damit das relative Risiko für mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie im Follow-up Zeitraum signifikant um 54 % (vgl. Tab.16).

- Modell II

Zur Kontrolle möglicher, den Effekt vermittelnder konfundierender Variablen wurden Variablen zu Baseline-Charakteristika (Block II) zusätzlich in das Modell II aufgenommen. Bei Konstanthaltung der Baseline-Variablen reduzierte sich die odd ratio für das Eintreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie durch die Teilnahme am „HyPOS“-Schulungsprogramm signifikant weiter um .13 auf OR = 0.33 (95 % CI 0.13 – 0.83, $p < .05$, vgl. Tab. 16).

Bei den Baseline-Charakteristika erwies sich lediglich die „Anzahl zurückliegende schwere Hypoglykämien“ als Merkmal mit einem signifikanten Einfluss auf die odd ratio der abhängigen Variablen. Bei einem Anstieg der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien um eine Standardabweichung ($SD = 1.25$) erhöhte sich das relative Risiko für mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie im Beobachtungszeitraum signifikant auf das 2.04-fache (Anzahl zurückliegender schwerer Hypoglykämien: OR = 2.04, 95 % CI 1.30 - 3.19, $p < .05$). Damit bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die Befunde vorangegangener Studie zur Bedeutung schwerer Hypoglykämien als Risikofaktor für das fortgesetzte Auftreten weiterer schwerer Unterzuckerungen (vgl. Tab. 16).

Bei den übrigen soziodemographischen, diabetes- und therapiebezogenen Variablen, die zur Baseline erhoben wurden, konnte keine signifikante Vervielfachung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses für das Eintreten sehr schwerer Hypoglykämien ermittelt werden. Wie nach vorliegenden Studiendaten zu erwarten war, waren ein höherer HbA1c-Wert zur Baseline, der Einsatz einer Insulinpumpe, die Verwendung eines langwirksamen Analoginsulins sowie ein geringerer Insulinbedarf tendenziell mit einem geringeren Risiko für sehr schwere Hypoglykämien im Follow-up-Zeitraum assoziiert. Darüber hinaus erhöhte in der vorliegenden Stichprobe die Verwendung eines analogen Kurzzeitinsulins das Risiko für sehr schwere Hypoglykämien auf nahezu das Doppelte. Weiterhin stieg bei Erhöhung des HAQ-Unawareness-Scores um eine Standardabweichung das Risiko für sehr schwere Hypoglykämien um das 1.5-fache an, auch wenn dieser Einfluss die Signifikanzschwelle verfehlte (vgl. Tab. 16).

11. Prädiktoren eines fortgesetzten Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 3)

Tabelle 16: Odd ratios für das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie im Zeitraum der Baseline bis zum 31-Monats-Follow-up in Abhängigkeit der aufgeführten Variablenblöcke.

Klammern: Konfidenzintervalle (95 %)

| | Modell I | Modell II | Modell III |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| I Treatment | | | |
| „HyPOS“ | 0.46 (0.21 - 1.01)* | 0.33 (0.13 - 0.83)* | 0.30 (0.14 - 1.07) |
| II Baseline Charakteristika | | | |
| Alter | | 1.16 (0.73 – 1.84) | 1.13 (0.67 - 1.91) |
| Diabetesdauer | | 0.81 (0.51 - 1.29) | 0.65 (0.38 - 1.12) |
| HbA1c | | 0.75 (0.45 - 1.26) | 0.58 (0.25 - 1.37) |
| CSII-Therapie | | 0.79 (0.30 - 2.12) | 0.76 (0.26 - 2.23) |
| Analoginsulin (prandial) | | 1.95 (0.56 - 6.88) | 0.99 (0.14 - 6.80) |
| Analoginsulin (basal) | | 0.82 (0.27 - 2.45) | 0.52 (0.11 - 2.54) |
| Insulinbedarf (I.E./kg) | | 1.39 (0.89 - 2.17) | 1.26 (0.62 - 2.56) |
| Anzahl zurückliegender, sehr schwerer Hypoglykämien | | 2.04 (1.30 - 3.19)* | 1.78 (1.09 - 2.91)* |
| HAQ-Score | | 1.50 (0.86 - 2.62) | 1.13 (0.59 - 2.19) |
| III Therapiemerkmale | | | |
| 6-Monats-Follow-up | | | |
| HbA1c | | | 1.19 (0.58 - 2.45) |
| Analoginsulin (prandial) | | | 1.40 (0.22 - 9.01) |
| Analoginsulin (basal) | | | 1.71 (0.26 – 11.39) |
| Insulinbedarf (I.E./kg) | | | 1.19 (0.53 – 2.67) |
| HAQ-Score | | | 2.61 (1.53 – 4.47)* |

* p <.05

- Modell III

Im letzten Schritt wurde überprüft, ob der Effekt von „HyPOS“ möglicherweise durch Ausprägungen von therapie- und hypoglykämiebezogenen Variablen im ersten Follow-up-Zeitraum (zwischen Baseline und 6-Monats-Follow-up) vermittelt wurde. Daher wurde der Effekt von „HyPOS“ (neben der Aufnahme von Baseline-Variablen) durch die zusätzliche Integration von therapie- und hypoglykämiebezogenen Variablen bis zur 6-Monats-Katamnese kontrolliert (vgl. Tab. 16).

Dabei verfehlte der Treatment-Faktor „HyPOS vs Kontrollbedingung“ erstmals die Signifikanzschwelle. Ebenso konnten bei den therapiebezogenen Variablen zur Baseline (z.B. Diabetesdauer, HbA1c, Insulinpumpentherapie, Einsatz von Analoginsulinen, siehe Block II) kein signifikanter Einfluss auf die Eintrittswahrscheinlichkeit sehr schwerer Hypoglykämien ermittelt werden. Bei den Baseline-Variablen verblieb lediglich das Merkmal „Anzahl zurückliegender sehr schwerer Hypoglykämien“ als signifikanter Prädiktor für das fortgesetzte Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien im gesamten Follow-up-Zeitraum.

Interessanterweise zeigten auch die Ausprägungen von therapiebezogenen Variablen bis zur 6-Monats-Katamnese keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien. Allerdings war das Merkmal „Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung“ zum Zeitpunkt der 6-Monatskatamnese ein signifikanter Prädiktor für Ereignisse sehr schwerer Hypoglykämien. Ein Anstieg des HAQ-Scores um eine Standardabweichung als Indikator für eine Verschlechterung der Hypoglykämiewahrnehmung erhöhte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien auf das 2.6-fache (vgl. Tab. 16).

In der Gesamtbetrachtung der Regressionsanalyse kann aus der zeitlichen Abfolge der integrierten Variablen auf deren Einfluss auf das Hypoglykämierisiko geschlossen werden. Nachdem in den ersten beiden Modellen die Teilnahme am Schulungsprogramm „HyPOS“ die Eintrittswahrscheinlichkeit für das Auftreten sehr schwerer Hypoglykämien signifikant um 54 % (Modell I) und um 67 % (Modell II) reduzierte, verlor nach Beendigung der Interventionen der Treatment-Effekt (Modell III) seine Signifikanz. Gleichzeitig zeigte sich die Variable „Hypoglykämie Unawareness“ (nach Abschluss der Interventionen) als signifikanter Prädiktor für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

11. Prädiktoren eines fortgesetzten Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 3)

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass der Treatment-Effekt (Modelle I und II) möglicherweise durch die Reduktion der Hypoglykämie Unawareness nach Abschluss der „HyPOS“-Schulung (Modell III) vermittelt wurde.

12. LANGFRISTIGE EFFEKTE DES STATIONÄREN SCHULUNGSPROGRAMMS „HYPOS“ (FRAGESTELLUNG 4)

Im Folgenden werden die Langzeiteffekte der nicht-kontrollierten und prospektiven Evaluationsstudie des Schulungsprogramms „HyPOS“ dargestellt, das für die Anwendung im stationären Setting modifiziert wurde (vgl. 7.2.).

Zunächst sollen die Charakteristika der Patientenstichprobe beschrieben und mit den Merkmalen der Probandenstichprobe bei der Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms verglichen werden.

Weiterhin sollen die Langzeiteffekte bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien sowie der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung aufgezeigt werden. Abschließend sollen die Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms auf das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen sowie auf das Wohlbefinden skizziert werden.

12.1. Charakteristika der Probandenstichprobe

Von den 58 Typ-1-Diabetikern, die an insgesamt sechs stationären Hypoglykämiewahrnehmungstrainings teilnahmen, wurden n = 55 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen (vgl. 6.2.1.). Personen- und diabetesbezogene Charakteristika, therapiebezogene Merkmale, hypoglykämiebezogene Eingangsdaten sowie Daten zu diabetesbezogenen Belastungen und zur Befindlichkeit werden nachfolgend dargestellt.

- Personen- und diabetesspezifische Charakteristika

Die Stichprobe setzte sich aus 20 (36.4 %) Männern und 35 (63.6 %) Frauen zusammen. Die Teilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 47.5 ± 11.1 Jahren und waren im Mittel 24.2 ± 13.2 Jahre an Typ-1-Diabetes erkrankt. Der durchschnittliche Insulinbedarf betrug 0.49 ± 0.18 I.E./kg. Die Teilnehmer wiesen mit einem mittleren HbA1c von 6.9 ± 0.7 % eine zufriedenstellende glykämische Kontrolle auf.

- Therapie- und hypoglykämiespezifische Charakteristika

42 (76.4 %) Probanden behandelten den Typ-1-Diabetes mit einer intensivierten Insulintherapie mit 4.6 ± 0.7 Insulininjektionen pro Tag, während 13 Teilnehmer (23.6 %) eine Insulinpumpentherapie (CSII) durchführten. 42 (76.4 %) der Probanden

wurden mit Analoginsulinen behandelt, während 13 Teilnehmer (23.6 %) Humaninsuline einsetzten.

- Hypoglykämiespezifische Charakteristika

Die Teilnehmer berichteten von durchschnittlich 8.5 ± 14.8 schweren und 3.7 ± 13.9 sehr schweren Hypoglykämien in den zurückliegenden 12 Monaten vor der Baselineerhebung. Insgesamt waren 41 (74.5 %) Teilnehmer von mindestens einer schweren und 33 (61.1 %) Teilnehmer von mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie in den vorangegangenen 12 Monaten betroffen.

Die Auswertung des Hypoglycaemia Awareness Questionnaires HAQ (Clarke et al., 1995) ergab einen mittleren Summenscore von 4.6 ± 1.1 (Range 0 - 7), was als eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung bewertet werden kann. Nach dem von den Autoren vorgeschlagenen Cut-off-Wert (HAQ-Score > 3) konnte bei 47 (87.0 %) Teilnehmern eine beeinträchtigte Hypoglykämie-Wahrnehmung festgestellt werden. Bei der subjektiven Beurteilung der Hypoglykämiewahrnehmung mittels einer visuellen Analogskala (VAS, Gold et al., 1994) schätzten die Teilnehmer mit einem mittleren Wert von 3.2 ± 1.6 (Range 1 - 10) ihre Fähigkeit zur Wahrnehmung von Hypoglykämien als bedeutsam beeinträchtigt ein. Die Teilnehmer gaben an, im Mittel die ersten Anzeichen einer Unterzuckerung ab einem Blutglukosewert von 45.4 ± 10.1 mg/dl (2.5 mmol/l) wahrzunehmen. Die Blutglukoseschwelle zur Behandlung einer Hypoglykämie betrug nach Angaben der Teilnehmer im Mittel 59.1 ± 11.0 mg/dl (3.3 mmol/l).

Bei Probanden mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung zeigte sich weder ein erhöhtes Ausmaß diabetesbezogener Belastungen (PAID, $p = .46$), noch ein signifikant stärker beeinträchtigtes Wohlbefinden (WHO-5, $p = .95$).

- Ausmaß diabetespezifischer Belastungen und Wohlbefinden

Die Teilnehmer beschrieben bei einem mittleren PAID-Summenscore von 29.7 ± 17.3 ein mittleres Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen.

Bei der Auswertung der Einzeltitems zeigte sich, dass die Teilnehmer die Sorge um Unterzuckerungen (Item 9) als stärkste diabetesbezogene Belastung angaben (PAID-Wert 2.6 ± 1.0). Als zweitstärkste Belastung erwies sich die Sorge um die Zukunft und über mögliche ernste Folgeerkrankungen (Item 12, PAID-Wert 2.2 ± 1.3 , vgl. Abb. 25).

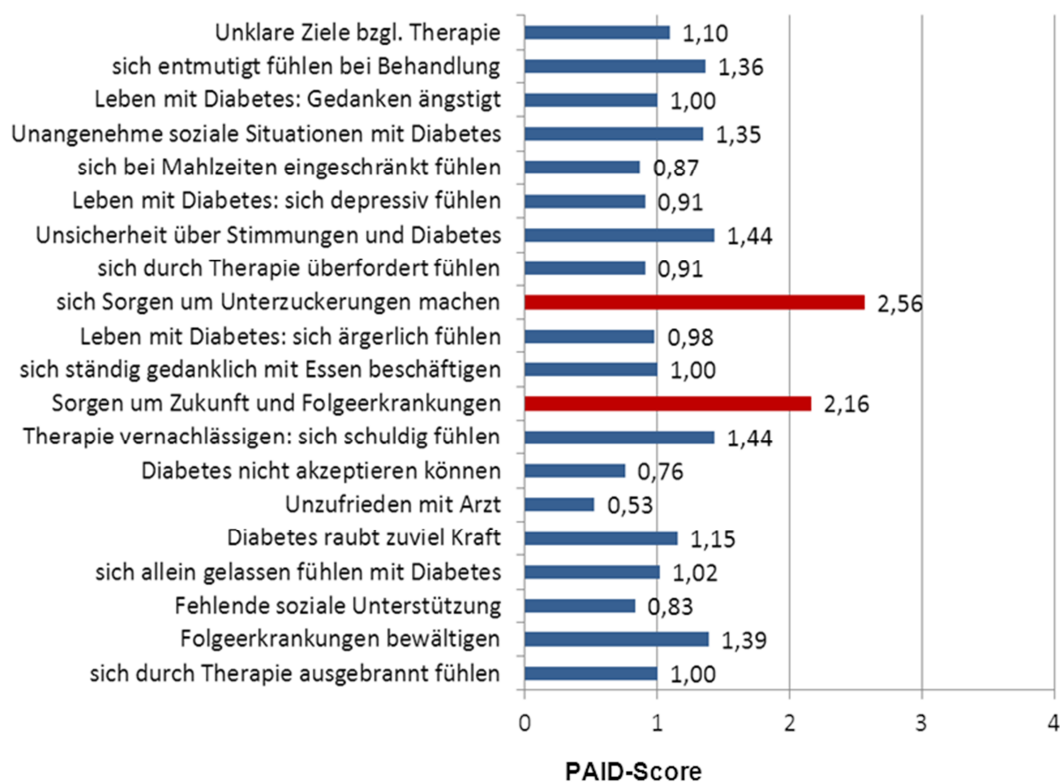


Abbildung 25: PAID-Fragebogen (Welch et al, 1997): Diabetesbezogene Belastungen der stationären Studienteilnehmer zur Baseline-Untersuchung.

Dargestellt sind die Mittelwerte der 20 Items (PAID-Scores 0 - 4).

Bei 13 (23.6 %) Probanden konnte ein erhöhtes Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen (PAID-Score > 32) festgestellt werden. Bei Probanden mit einem erhöhten Ausmaß diabetesbezogener Belastungen zeigte sich jedoch keine signifikant verschlechterte Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ, $p = .60$), keine häufigeren schweren oder sehr schweren Hypoglykämien ($p = .50$ bzw. $p = .46$), jedoch ein signifikant beeinträchtigt Wohlbefinden (WHO-5, $p < .001$). Weiterhin zeigte sich bei den Probanden mit einem mittleren WHO-5-Summenwert von 13.6 ± 5.4 ein mäßiges bis reduziertes Wohlbefinden. Bei 19 (34.5 %) der Teilnehmer konnte ein reduziertes Wohlbefinden (WHO-5 < 13) festgestellt werden. Teilnehmer mit einem reduzierten Wohlbefinden zeigten keine signifikant verschlechterte Hypoglykämiewahrnehmung ($p = .79$) und berichteten auch nicht von häufigeren schweren oder sehr schweren Hypoglykämien ($p = .62$ bzw. $p = .26$). Erwartungsgemäß zeigten Patienten mit einem reduzierten Wohlbefinden ein höheres Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen ($p < .001$).

12.2. Vergleich der stationären und der ambulanten Stichprobe

In der stationären „HyPOS“-Stichprobe waren tendenziell mehr weibliche Teilnehmer vertreten (63.6 vs 50.0 %, $p < .09$). Die stationären Probanden wiesen im Vergleich zu den Probanden der ambulanten Stichprobe eine signifikant striktere glykämische Kontrolle auf (HbA1c: 6.9 ± 0.7 vs 7.3 ± 1.0 %, $p < .001$).

Hinsichtlich therapierelevanter Variablen zeigte sich bei den stationären Teilnehmern eine geringere Anzahl von täglichen Insulininjektionen (4.6 ± 0.7 vs 4.9 ± 1.1 , $p = .056$) bei einer tendenziell höheren Insulinempfindlichkeit (0.49 ± 0.18 vs 0.55 ± 0.18 Insulineinheiten/ kg Körpergewicht, $p = .066$). Darüber hinaus waren in der stationären Stichprobe signifikant weniger Anwender der Insulinpumpentherapie vertreten (23.6 vs 40.7 %, $p < .025$). Weiterhin zeigte sich in der stationären Stichprobe ein signifikant geringerer Anteil von Teilnehmern, die mit Analoginsulinen behandelt wurden (76.5 vs 91.5 %, $p < .005$).

Im Hinblick auf hypoglykämiebezogene Variablen beschrieben die stationären Teilnehmer tendenziell häufigere schwere Hypoglykämien (8.5 ± 14.8 vs 5.1 ± 10.5 Ereignisse pro Patientenjahr, $p < .069$). Desweiteren erlitten die Teilnehmer der stationären „HyPOS“-Studie signifikant mehr sehr schwere Hypoglykämien (3.7 ± 13.9 vs 0.75 ± 1.25 Ereignisse pro Patientenjahr, $p < .002$). Teilnehmer der stationären „HyPOS“-Schulung hatten im Jahr vor ihrem Aufenthalt in der Diabetes-Klinik Bad Mergentheim etwa 14-mal so häufige schwere Unterzuckerungen wie die Teilnehmer der DCCT-Studie (DCCT Research Group, 1997). Verglichen mit einer Düsseldorfer Vergleichsgruppe stationärer Typ-1-Diabetiker (Bott et al., 1997) war die Häufigkeit sehr schwerer Hypoglykämien um nahezu das 22-fache erhöht (vgl. Abb. 26 und 27). Erwartungsgemäß wies die stationäre Stichprobe einen signifikant höheren Anteil an Probanden mit mindestens einer sehr schweren Unterzuckerung in den letzten 12 Monaten auf (61.1 % vs 39.3 %, $p < .007$).

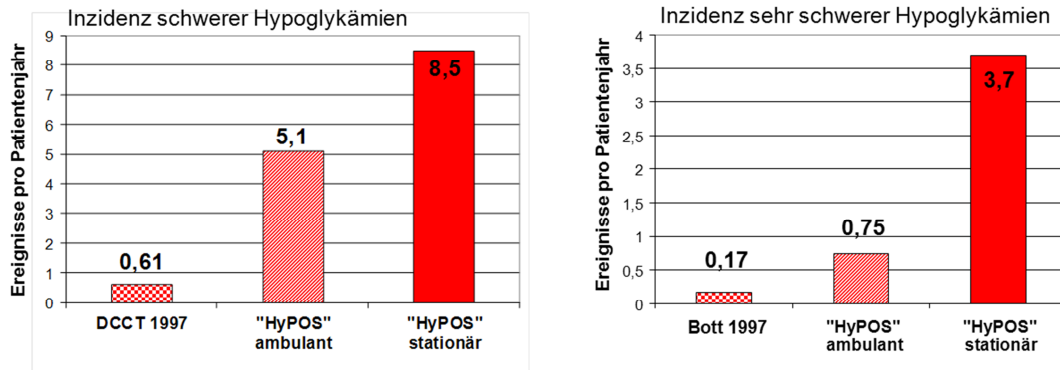


Abbildung 26 und Abbildung 27: Inzidenzraten schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien zur Baseline der stationären „HyPOS“-Studie. Vergleich mit den Inzidenzraten der ambulanten „HyPOS“-Studie und den Daten der DCCT-Studie (1997) bzw. der Düsseldorfer Vergleichsstudie (Bott et al., 1997)

Die Teilnehmer der stationären „HyPOS“-Schulung beschrieben im Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ) überraschend eine tendenziell weniger beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score: 4.6 ± 1.1 vs 5.0 ± 1.6 , $p = .065$). Allerdings bewerteten die stationären Teilnehmer ihre Hypoglykämiewahrnehmung auf der visuellen Analogskala als signifikant stärker beeinträchtigt (VAS: 3.2 ± 1.6 vs 4.3 ± 2.3 , $p < .001$).

Beim Vergleich der diabetesbezogenen Belastungen zeigte sich im PAID-Gesamtscore kein signifikanter Unterschied zwischen der stationären und ambulanten Probandenstichprobe. Allerdings beschrieben sich die stationären Teilnehmer stärker belastet durch das Gefühl, mit dem Diabetes allein gelassen zu werden (PAID-Item 17, $p = .01$) sowie durch eine tendenziell höhere Sorge um Unterzuckerungen (PAID-Item 9, $p < .07$).

Hinsichtlich des Wohlbefindens konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Stichproben festgestellt werden. Tabelle 17 stellt abschließend die Charakteristika der stationären und der ambulanten „HyPOS“-Probanden gegenüber.

12. Langfristige Effekte des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellung 4)

Tabelle 17: Vergleich der Charakteristika der stationären und ambulanten „HyPOS“-Stichproben zu den jeweiligen Baselineerhebungen

| | “HyPOS” stationär n = 55 | „HyPOS“ ambulant n = 140 | p |
|---|---|---|----------|
| Alter (Jahre) | 47.5 ± 11.1 | 46.0 ± 12.5 | .407 |
| Geschlecht männlich: Anteil (%) | 36.3 | 50.0 | .086 |
| Diabetesdauer (Jahre) | 24.2 ± 13.2 | 21.4 ± 10.0 | .166 |
| HbA1c (%) | 6.9 ± 0.7 | 7.3 ± 1.0 | <.001 |
| Insulinpumpentherapie: Anteil (%) | 25,5 | 40.7 | .046 |
| Anzahl Insulininjektionen pro Tag | 4.6 ± 0.7 | 4.9 ± 1.1 | .056 |
| Insulinbedarf (I.E./kg) | 0.49 ± 0.18 | 0.55 ± 0.18 | .066 |
| Therapie mit Analoginsulinen: Anteil (%) | 76.4 | 91.5 | <.005 |
| Schwere Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr | 8.5 ± 14.8 | 5.1 ± 10.5 | .069 |
| Sehr schwere Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr | 3.7 ± 13.9 | 0.75 ± 1.25 | <.002 |
| Mindestens eine schwere Hypoglykämie: Anteil (%) | 74.5 | 77.9 | .615 |
| Mindestens eine sehr schwere Hypogly- kämie: Anteil (%) | 61.1 | 39.3 | <.007 |
| Grad der Hypoglykämie Unawareness: HAQ-Summenscore (0-7) | 4.6 ± 1.1 | 5.0 ± 1.6 | .065 |
| Selbsteinschätzung der Hypoglykämie- wahrnehmung (VAS, 1-10) | 3.2 ± 1.6 | 4.3 ± 2.3 | <.001 |
| Diabetesbezogene Belastungen: PAID-Summenscore (0-100) | 29.7 ± 17.2 | 26.8 ± 16.2 | .294 |
| Wohlbefinden: WHO-5 Score (0-25) | 13.6 ± 5.4 | 14.6 ± 5.7 | .235 |

12.3. Langfristige Effekte des stationären „HyPOS“- Schulungsprogramms bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien

Zur 6-Monats-Katamnese (t1) lagen die Daten von n = 45 Patienten vor (81.8 %), während zur zweiten Katamneseerhebung (t2) die Daten von n = 49 Teilnehmern (89.1 %) gewonnen werden konnten.

Im Folgenden werden zunächst die Veränderungen der Inzidenzraten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien zwischen der Baselineerhebung und der 6-Monatskatamnese (t0 - t1) dargestellt. Anschließend sollen die Veränderungen der Inzidenzraten für den gesamten Beobachtungszeitraum zwischen der Eingangsuntersuchung und der 18-Monats-Katamnese (t0 – t2) aufgezeigt werden.

Dazu wurden die Inzidenzen (Ereignisse pro Patientenjahr) im ersten 6-Monats-Beobachtungszeitraum auf 12 Monate hochgerechnet.

12.3.1. Schwere und sehr schwere Hypoglykämien im 6-Monats-Follow-up

- Schwere Hypoglykämien

Im Zeitraum bis zum 6-Monats-Follow-up konnte die Anzahl schwerer Hypoglykämien signifikant von 8.5 ± 14.8 auf 3.1 ± 4.9 Ereignisse pro Jahr ($p = .002$) gesenkt werden (vgl. Abb. 28).

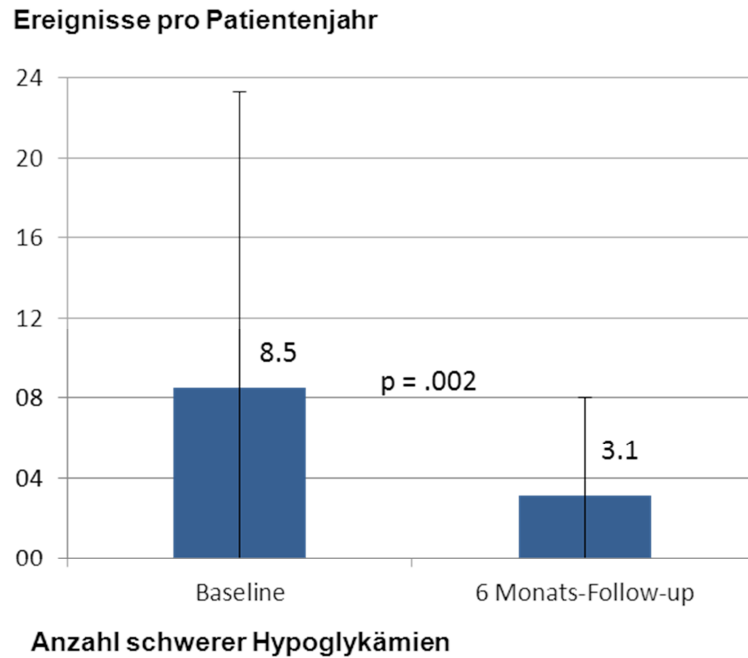


Abbildung 28: Anzahl schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 6-Monats-Follow-up

Der Anteil von Patienten mit schweren Hypoglykämien zur Eingangsuntersuchung (74.5 %, n = 41) reduzierte sich nach 6 Monaten signifikant auf 42.2 % (n = 19, p <.001).

- Sehr schwere Hypoglykämien

Bei den sehr schweren Hypoglykämien konnte eine Abnahme von 3.7 ± 13.9 auf 0.9 ± 3.8 Ereignisse pro Patientenjahr ($p <.001$) ermittelt werden (vgl. Abb. 29).

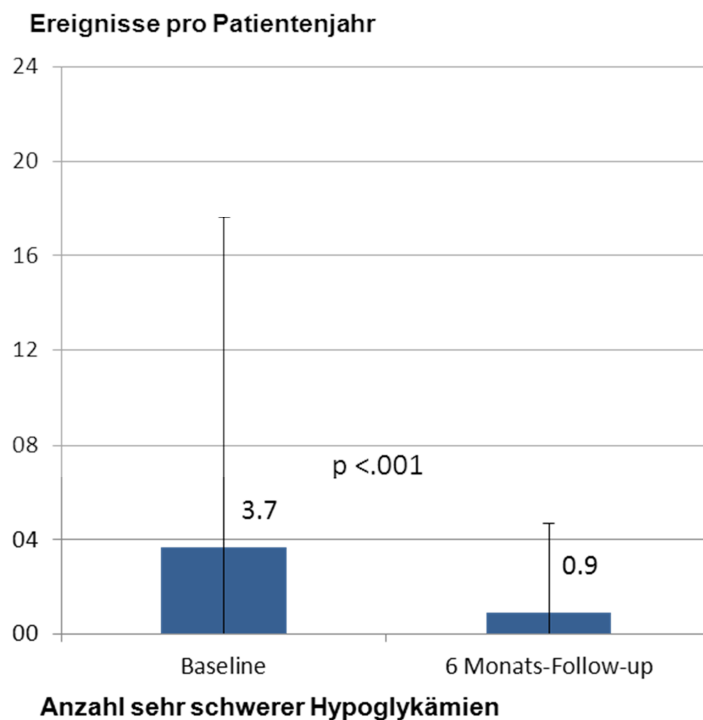


Abbildung 29: Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 6-Monats-Follow-up

Der Anteil von Patienten mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie ging innerhalb von 6 Monaten signifikant von 61.1 % (n = 33) auf 11.1 % (n = 5) zurück (p < .001).

- Intention to treat-Analysen

Um wegen der hohen Drop-out-Rate von 18.2 % (n = 10) einen selektiven Einfluss auf die beobachteten Effekte auszuschließen, wurde eine intention to treat-Analyse nach der „baseline observation forward (BOFM)-Methode“ durchgeführt.

Bei den schweren Hypoglykämien zeigte sich ein signifikanter Rückgang im 6-Monats-Follow-up von 8.5 ± 14.8 auf 4.2 ± 6.6 Ereignisse pro Patientenjahr ($\Delta 4.3 \pm 8.2$ Ereignisse, p = .011). Der Anteil von Patienten mit schweren Hypoglykämien reduzierte sich von 74.5 % (n = 41) signifikant auf 49.1 % (n = 27). Dies entspricht einem Rückgang von 25.4 % (n = 14, p < .001).

Bei den sehr schweren Hypoglykämien konnte innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums eine signifikante Reduktion von 3.7 ± 13.9 auf 1.0 ± 3.6 Ereignisse pro Patientenjahr ermittelt werden ($\Delta 2.7 \pm 10.3$ Ereignisse, p < .001). Der Anteil von

Patienten mit sehr schweren Hypoglykämien ging von 61.1 % (n = 33) auf 20.4 % (n = 11) zurück (Δ 40.7 %, n = 22, p = .003).

12.3.2. Schwere und sehr schwere Hypoglykämien im 18-Monats-Follow-up

- Schwere Hypoglykämien

Bei den schweren Unterzuckerungen konnte im 18-monatigen Beobachtungszeitraum ein Rückgang von 8.5 ± 14.8 auf 3.0 ± 6.0 Ereignisse pro Patientenjahr (p < .001) verzeichnet werden (vgl. Abb. 30).

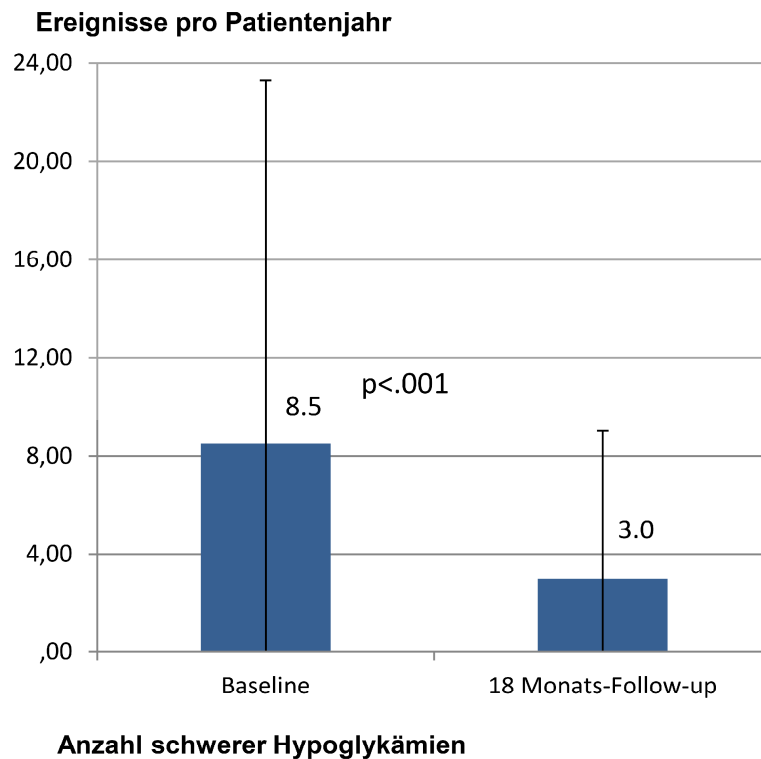


Abbildung 30: Anzahl schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 18-Monats-Follow-up

Der Anteil von Patienten mit schweren Hypoglykämien konnte nach 18 Monaten von 74.5 % (n = 41) signifikant auf 47.9 % (n = 23) gesenkt werden (p < .001).

- Sehr schwere Hypoglykämien

Bis zum 18-Monats-Follow-up nahm die Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien von 3.7 ± 13.9 auf 0.4 ± 0.9 Ereignisse pro Patientenjahr ab (p < .001, vgl. Abb. 31).

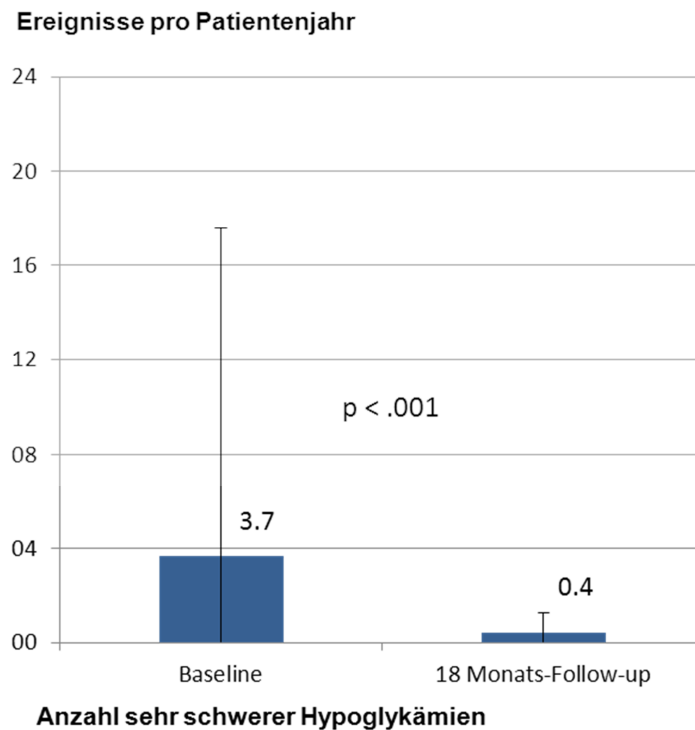


Abbildung 31: Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien: Ereignisse pro Patientenjahr zur Baseline-Erhebung und zum 18-Monats-Follow-up

Innerhalb des gesamten 18-monatigen Beobachtungszeitraums reduzierte sich der Anteil von Patienten mit mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie von 61.1 % (n = 33) auf 28.6 % (n = 14, $p < .001$).

- Intention to treat-Analysen

Um die beobachteten Effekte gegen einen selektiven Einfluss der Drop-out-Rate von 10.9 % (n = 6) abzusichern, wurde auch für den Beobachtungszeitraum von 18 Monaten eine intention to treat-Analyse nach der „baseline observation forward (BOFM)-Methode“ durchgeführt.

Nach der intention to treat-Analyse ergab sich bei den schweren Hypoglykämien ein Rückgang innerhalb von 18 Monaten von 8.5 ± 14.8 auf 3.6 ± 6.6 Ereignisse pro Patientenjahr ($\Delta 4.9 \pm 8.2$ Ereignisse, $p = .004$). Der Anteil von Patienten mit schweren Hypoglykämien ging von 74.5 % (n = 41) signifikant auf 50.9 % (n = 28) zurück. Dies entspricht einer Abnahme von 23.6 % (n = 13, $p < .001$).

Analog zeigte sich bei den sehr schweren Hypoglykämien innerhalb des 18-monatigen Beobachtungszeitraums eine signifikante Reduktion von 3.7 ± 13.9 auf

0.9 ± 3.4 Ereignisse pro Patientenjahr (Δ 2.7 ± 10.4 Ereignisse, $p < .001$). Der Anteil von Patienten mit sehr schweren Hypoglykämien ging von 61.1 % ($n = 33$) auf 32.7 % ($n = 18$) zurück (Δ 28.4 %, $n = 15$, $p < .001$).

12.3.3. Auftreten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien: Überblick über alle drei Messzeitpunkte

Tabelle 18 fasst die Ereignisse schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr über alle drei Messzeitpunkte im Überblick zusammen. Weiterhin ist dargestellt, wie sich die Anteile von Patienten mit mindestens einer schweren bzw. sehr schweren Hypoglykämie in 18 Monaten entwickelt haben.

Tabelle 18: Ereignisse schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr über alle drei Messzeitpunkte innerhalb des Zeitraums von 18 Monaten.

| | t0 (Baseline) | t1 (6 Monate) | t2 (18 Monate) | p | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|---------|---------|
| | | | | t0 - t1 | t0 - t2 |
| Patienten mit schweren Hypoglykämien | 74.5 % (n = 41) | 42.2 % (n = 19) | 47.9 % (n = 23) | <.001 | <.001 |
| Anzahl schwerer Hypoglykämien | 8.5 ± 14.8 | 3.1 ± 4.9 * | 3.0 ± 6.0 | .002 | <.001 |
| Patienten mit sehr schweren Hypoglykämien | 61.1 % (n = 33) | 11.1 % (n = 5) | 28.6 % (n = 14) | <.001 | <.001 |
| Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien | 3.7 ± 13.9 | 0.9 ± 3.8 * | 0.4 ± 0.9 | <.001 | <.001 |

* Die Ereignisse zum Zeitpunkt t1 wurden auf 12 Monate hochgerechnet

12.4. Langfristige Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung

Die Evaluationsergebnisse des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms weisen darauf hin, dass die Reduktion der Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien wahr-

scheinlich durch eine Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung vermittelt wurde (vgl. 11.4.). In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, inwieweit sich bei Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen (vgl. 7.2.1.) qualitative Aspekte der Hypoglykämiewahrnehmung aufgrund der Teilnahme am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm verändern.

Dazu schätzten die Patienten die Qualität ihrer Hypoglykämiewahrnehmung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS, Gold et al., 1994) zu drei Messzeitpunkten ein. Weiterhin wurde der Summenscore des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ, Clarke et al, 1995) als globales Maß zur Beurteilung der Hypoglykämiewahrnehmung herangezogen. Anhand des von den Autoren vorgeschlagenen Cut-off-Werts wurde geprüft, inwieweit sich die Anteile von Patienten mit einer reduzierten Hypoglykämie-Awareness über die drei Messzeitpunkte verändern.

Zusätzlich zur globalen Beurteilung der Hypoglykämiewahrnehmung erfolgte eine Auswertung zweier einzelner Items des HAQ. Zunächst wurden Veränderungen der Blutglukoseschwelle zur Wahrnehmung erster Unterzuckerungssymptome erfasst (Item 7b: „Ab welchem Blutzuckerwert spüren Sie Symptome?“). Anschließend wurde untersucht, wie die Patienten die Zuverlässigkeit der Symptomerkennung zu den drei Messzeitpunkten beurteilen (Item 8: „Wie zuverlässig können Sie durch Ihre Symptome erkennen, daß Ihr Blutzucker niedrig ist?“)

Aufgrund der reduzierten Stichprobengrößen zu den Messzeitpunkten t1 (nach 6 Monaten) und t2 (nach 18 Monaten) wurden abschließend die beobachteten Effekte mit Hilfe einer intention to treat-Analyse nach der „last observation carried forward (LOCF)-Methode“ gegen mögliche selektive Einflüsse der Drop-out-Raten abgesichert. Zur Untersuchung einer möglichen Konfundierung qualitativer Veränderungen der Hypoglykämiewahrnehmung mit Veränderungen der glykämischen Kontrolle wurde der Verlauf der mittleren HbA1c-Werte zu allen drei Messzeitpunkten überprüft.

12.4.1. Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung

12.4.1.1. Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung: VAS-Skala

Nach den Selbsteinschätzungen der Teilnehmer verbesserte sich die Güte der Hypoglykämiewahrnehmung, welche mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen wurde (1 = sehr schlecht, 10 = sehr gut), innerhalb von 6 Monaten signifikant

von 3.2 ± 1.6 (t_0) auf 5.8 ± 2.3 (t_1 , $p < .001$). Die verbesserte Beurteilung der Hypoglykämiewahrnehmung konnte auch 18 Monate nach der Eingangserhebung nachgewiesen werden (t_0 : 3.2 ± 1.6 ; t_2 : 5.6 ± 2.3 , $p < .001$, vgl. Abb. 32).

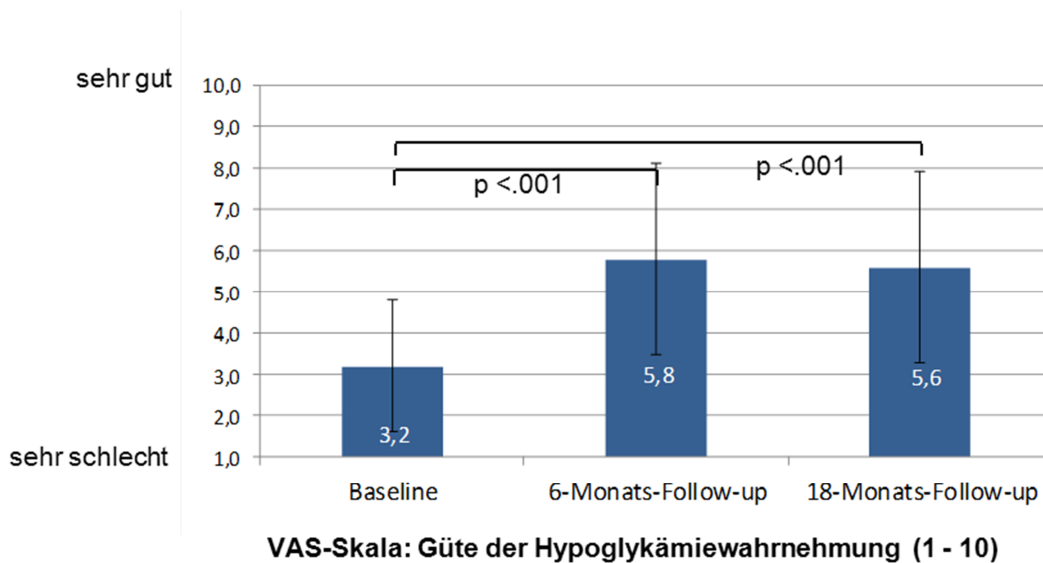


Abbildung 32: Selbsteinschätzung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung: VAS-Skala zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up

Da zum 6-Monats-Follow-up lediglich die Angaben von $n = 44$ Teilnehmern vorlagen (Drop-out-Rate: 20.0 %) und nach 18 Monaten die Beurteilungen von $n = 49$ Patienten gewonnen werden konnten (Drop-out-Rate: 10.9 %), wurde eine intention to treat-Analyse durchgeführt. Hierbei konnten die verbesserten Beurteilungen der Hypoglykämiewahrnehmung bei beiden Nacherhebungen bestätigt werden (VAS-Scores: t_0 : 3.2 ± 1.6 ; t_1 : 5.3 ± 2.4 ; t_2 : 5.3 ± 2.4 ; $t_0 - t_1$: $p < .001$, $t_0 - t_2$: $p < .001$).

12.4.1.2. Globale Einschätzung der Hypoglycaemia unawareness: HAQ-Skala

Analog zu den Selbsteinschätzungen der Teilnehmer zeigte auch sich bei der globalen Einschätzung der Hypoglycaemia unawareness, die mit Hilfe des Summenscores des HAQ-Fragebogens gewonnen wurde (0 = maximale Awareness, 7 = maximale unawareness) nach 6 Monaten eine signifikante Abnahme einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung (t_0 : 4.6 ± 1.1 ; t_1 : 2.8 ± 1.3 , $p < .001$). Der Effekt blieb 18 Monate nach der Eingangserhebung weitgehend erhalten (t_0 : 4.6 ± 1.1 ; t_2 : 3.0 ± 1.4 , $p < .001$, vgl. Abb. 33).

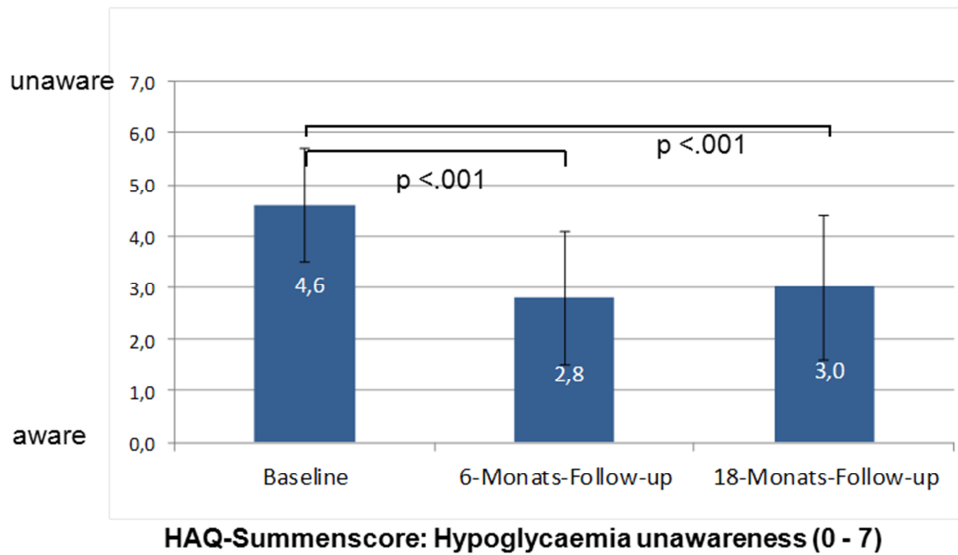


Abbildung 33: Globale Einschätzung der Hypoglycaemia unawareness: HAQ-Skala zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

Aufgrund fehlender Daten von $n = 9$ Patienten beim 6-Monats-Follow-up (Drop-out-Rate: 16.7 %) und von $n = 6$ Teilnehmern beim 18-Monats-Follow-up (Drop-out-Rate: 11.1 %) wurde wiederum eine intention to treat-Analyse nach der LOCF-Methode durchgeführt. Auch hierbei konnten die Effekte bezüglich einer Abnahme der Hypoglycaemia unawareness bei beiden Nacherhebungen bestätigt werden (HAQ-Summscore: $t_0: 4.6 \pm 1.1$; $t_1: 3.1 \pm 1.5$; $t_2: 3.2 \pm 1.5$; $t_0 - t_1: p < .001$, $t_0 - t_2: p < .001$).

12.4.1.3. Anteile von Patienten mit intakter / reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung

Entsprechend des von Clarke et al. (1995) vorgeschlagenen Cut-off-Werts für die Kategorien „aware“ und „unaware“ (HAQ-Score >3) kam es bei beiden Nacherhebungen zu einer signifikanten Abnahme des Anteils von Patienten mit einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung ($t_0: 87,0 \%$, $t_1: 26,7 \%$, $t_2: 29,2 \%$; $t_0 - t_1: p < .001$; $t_0 - t_2: p < .001$, vgl. Abb. 34).

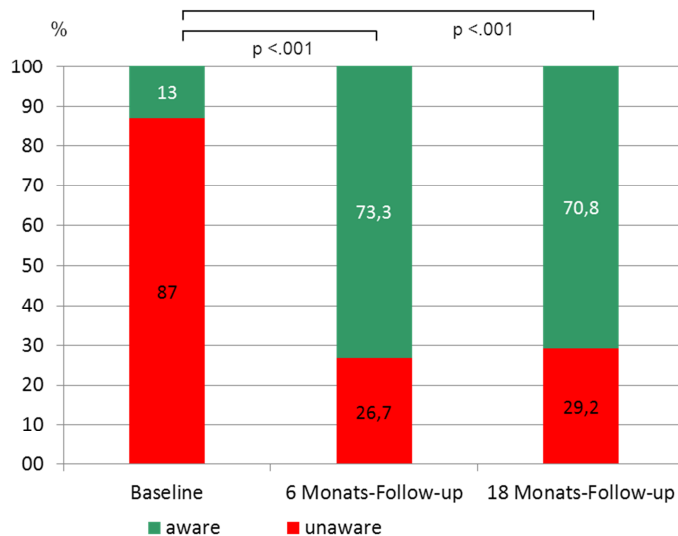


Abbildung 34: Anteile von Patienten mit intakter / reduzierter Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score > 3) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

Auch nach Durchführung einer intention to treat-Analyse aufgrund der Drop-out-Raten zu den Nacherhebungen konnte der signifikante Rückgang von Patienten mit einer reduzierten Hypoglykämiewahrnehmung sowohl beim 6-Monats- als auch beim 18-Monats-Follow-up bestätigt werden (t0: 87,0 %, t1: 33,3 %, t2: 35,2 %; t0 - t1: p < .001; t0 - t2: p < .001).

12.4.2. Veränderungen der Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome

Sowohl die ambulante, als auch die stationäre Variante des „HyPOS“-Schulungsprogramms zielen darauf ab, die Teilnehmer mit Hilfe eines „Hypoglykämietagebuchs“ und der Einübung einer „Schätz-Mess-Routine“ für frühe Anzeichen einer Hypoglykämie zu sensibilisieren (vgl. 7.1.2.). Damit soll erreicht werden, dass Betroffene erste Hypoglykämiesymptome bei höheren Blutglukoseschwellen registrieren und sich auf diese Weise das Zeitfenster für eine adäquate Hypoglykämiebehandlung vergrößert (vgl. 2.5.1.).

Als weiterer Gegenstand der vorliegenden Untersuchung soll deshalb überprüft werden, inwieweit sich die Blutglukoseschwellen für die Wahrnehmung erster Unterzuckerungssymptome nach Ablauf der Intervention veränderten. Dazu erfolgte eine Einzelauswertung des Items 7b („Ab welchem Blutzuckerwert spüren Sie Symptome?“) des Hypoglycaemia Awareness Questionnaires (HAQ) über alle drei Messzeitpunkte.

Erwartungsgemäß erhöhte sich die Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome von 45.4 ± 10.1 mg/dl zur Eingangsuntersuchung signifikant auf 52.4 ± 9.2 mg/dl zum 6-Monats-Follow-up ($p < .001$). Trotz eines leichten Absinkens verblieb die Symptomschwelle nach 18 Monaten auf einem signifikant höheren Blutglukosewert (50.4 ± 10.1 , $p < .022$, vgl. Abb. 35).

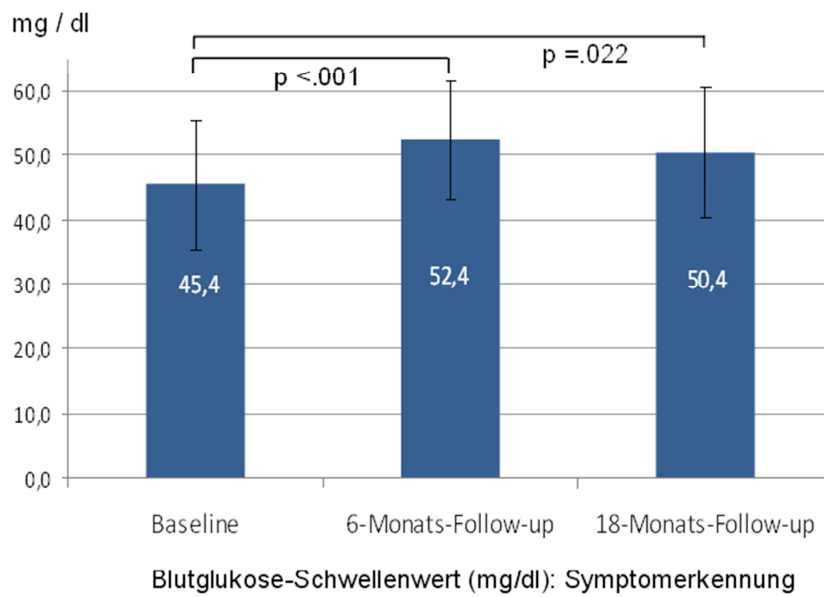


Abbildung 35: Blutglukose-Schwellenwerte für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome (HAQ-Item 7b) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

Aufgrund der geringen Stichprobenumfänge und Drop-out-Raten zu den Nacherhebungen sind die Ergebnisse nur mit Vorbehalt zu interpretieren. Zur Eingangsuntersuchung lagen Angaben von $n = 47$ Patienten vor, während zum 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up lediglich die Daten von 41 bzw. 36 Patienten gewonnen werden konnten. Um die ermittelten Ergebnisse gegen mögliche Drop-out-Effekte abzusichern, wurde eine intention to treat-Analyse nach der LOCF-Methode durchgeführt.

Die intention to treat-Analyse konnte die signifikante Erhöhung der Blutglukoseschwellen für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome zu beiden Nacherhebungen bestätigen ($t_0: 45.4 \pm 10.1$ mg/dl; $t_1: 51.2 \pm 10.2$ mg/dl; $t_2: 49.4 \pm 10.7$ mg/dl; $t_0 - t_1: p = .002$, $t_0 - t_2: p = .046$).

12.4.3. Subjektive Einschätzung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung

Bei wiederholten Erfahrungen mit Unterzuckerungen neigen Betroffene vielfach dazu, anzunehmen, dass die bisher wahrgenommenen Symptome auch bei künftigen Hypoglykämien auftreten (vgl. 2.3.2.). Die zuverlässige Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen wird jedoch durch die intraindividuelle Variabilität der Qualität und Intensität von Unterzuckerungsanzeichen erschwert (Frier, 2007). Im Rahmen des Schulungsprogramms „HyPOS“ lernen die Teilnehmer mit Hilfe der systematischen Selbstbeobachtung, dass sich die ersten Symptome einer Hypoglykämie und die Intensität der Anzeichen verändern können (vgl. 7.1.2.). Weiterhin erlernen die Teilnehmer Fertigkeiten, ihre Aufmerksamkeit verstärkt auf neuroglukopenische Symptome zu fokussieren, die im Vergleich zu den autonomen eine zuverlässigere Wahrnehmung von Unterzuckerungen erlauben.

Bei der vorliegenden Untersuchung sollte daher geprüft werden, inwieweit sich die subjektive Einschätzung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung nach der Teilnahme am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm verbessert. Dazu erfolgte wiederum eine Einzelauswertung des Items 8 des HAQ-Fragebogens: „Wie zuverlässig können Sie anhand Ihrer Symptome erkennen, dass Ihr Blutzucker niedrig ist? (0 = „nie“ bis 4 = „immer“).

Im Vergleich zu den Angaben in der Eingangsuntersuchung beschrieben die Teilnehmer jeweils nach 6 bzw. 18 Monaten jeweils eine signifikant verbesserte Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung (t_0 : 2.0 ± 1.0 ; t_1 : 2.5 ± 0.8 mg/dl; t_2 : 2.6 ± 0.8 ; $t_0 - t_1$: $p = .006$, $t_0 - t_2$: $p < .001$, vgl. Abb. 36).

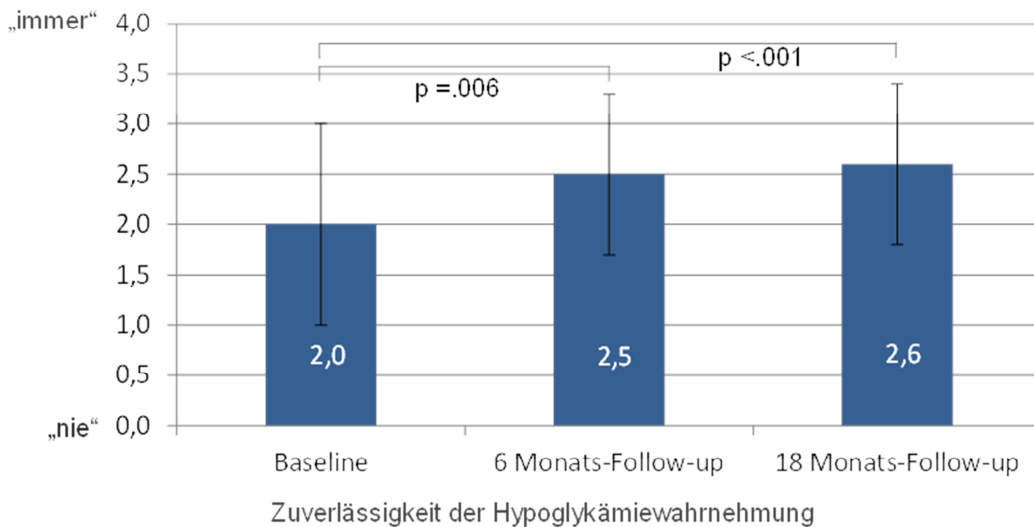


Abbildung 36: Subjektive Einschätzung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Item 8) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

Wegen fehlender Daten von $n = 10$ Patienten beim 6-Monats-Follow-up (Drop-out-Rate: 18.2 %) und von $n = 6$ Teilnehmern beim 18-Monats-Follow-up (Drop-out-Rate: 11.1 %) wurde wiederum eine intention to treat-Analyse nach der LOCF-Methode durchgeführt. Hierbei konnte eine subjektive Verbesserung der Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung bei beiden Nacherhebungen bestätigt werden (HAQ Item 8: $t_0: 2.0 \pm 1.0$; $t_1: 2.4 \pm 0.8$; $t_2: 2.5 \pm 0.9$; $t_0 - t_1: p = .027$, $t_0 - t_2: p = .003$).

12.4.4. HbA1c-Veränderungen zu den Messzeitpunkten

Nach den Einschätzungen der Teilnehmer kam es im 18-monatigen Beobachtungszeitraum zu einer signifikanten Verbesserung der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung, während der HbA1c als Maß der glykämische Kontrolle zu allen drei Messzeitpunkten im Mittel auf einer vergleichbaren Höhe verblieb (HbA1c: $t_0: 6.9 \pm 0.7$; $t_1: 6.7 \pm 0.6$; $t_2: 6.8 \pm 0.6$; $t_0 - t_1: p = .200$, $t_0 - t_2: p = .381$).

Aufgrund der hohen Drop-out-Raten zu den Nacherhebungen ($t_1: 21.8 \%$, $t_2: 32.7 \%$) bedurften diese Daten jedoch einer Überprüfung mit Hilfe einer intention to treat-Analyse. Bei Konstanthaltung des jeweils zuletzt erfassten HbA1c-Werts bestätigte sich die Vergleichbarkeit der glykämischen Kontrolle zu allen drei Messzeitpunkten im Laufe des 18-monatigen Beobachtungszeitraums (HbA1c: $t_0: 6.9 \pm 0.7$; $t_1: 6.8 \pm 0.7$; $t_2: 6.8 \pm 0.6$; $t_0 - t_1: p = .751$, $t_0 - t_2: p = .722$).

12.4.5. Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung: Überblick über alle drei Messzeitpunkte

Tabelle 19 fasst die Veränderungen der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung sowie des HbA1c als Maß der glykämischen Kontrolle über alle drei Messzeitpunkte im Überblick zusammen.

Tabelle 19: Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung und HbA1c-Werte über alle drei Messzeitpunkte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten

| | t0 (Baseline) | t1 (6 Monate) | t2 (18 Monate) | p t0 - t1 | p t0 - t2 |
|--|------------------|------------------|-------------------|--------------|--------------|
| Güte der Hypoglykämiewahrnehmung (VAS-Skala) | 3.2 ± 1.6 | 5.8 ± 2.3 | 5.6 ± 2.3 | <.001 | <.001 |
| Globale Einschätzung der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Summenscore) | 4.6 ± 1.1 | 2.8 ± 1.3 | 3.0 ± 1.4 | .001 | <.001 |
| Blutglukose-Symptomschwelle (mg/dl) (HAQ-Item 7b) | 45.4 ± 10.1 | 52.4 ± 9.2 | 50.4 ± 10.1 | <.001 | .022 |
| Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Item 8) | 2.0 ± 1.0 | 2.5 ± 0.8 | 2.6 ± 0.8 | .006 | <.001 |
| HbA1c (%) | 6.9 ± 0.7 | 6.7 ± 0.6 | 6.8 ± 0.6 | .200 | .381 |

12.5. Langfristige Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms bezüglich des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass das Risiko schwerer Hypoglykämien sowie vorhandene Erlebnisse mit zurückliegenden schweren Unterzuckerungen mit einem erhöhten Ausmaß diabetesbezogener Belastungen assoziiert sein können (Pramong et al., 1991; Snoek, Pouwer, Welch & Polonsky, 2000, vgl. 2.7.).

In der vorliegenden Studie sollte daher untersucht werden, inwieweit sich das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen bei Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen aufgrund der Teilnahme am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten verändert.

Dazu füllten die Teilnehmer zu den Messzeitpunkten t0, t1 und t2 den „Fragebogen zu Problembereichen der Diabetesbehandlung (PAID, Problem Areas in Diabetes)“ aus (Welch et al., 1997, vgl. 5.8.1.). Dabei sollte zum einen das gesamte Ausmaß diabetesspezifischer Belastungen, gemessen über den Summenscore des PAID-Fragebogens, über den Beobachtungszeitraum untersucht werden. Darüber hinaus sollte mit Hilfe einer Auswertung auf Einzelitemebene geprüft werden, welche der 20 unterschiedlichen diabetesspezifischen Problembereiche und -belastungen sich im Zuge der Teilnahme am „HyPOS“-Schulungsprogramm verändern (vgl. 5.8.1.).

Mit der vorliegenden Untersuchung sollte weiterhin überprüft werden, inwieweit sich das Wohlbefinden, gemessen mit Hilfe des WHO-5-Fragebogens (vgl. 5.8.2.) bei Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen mit der Teilnahme am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm im Beobachtungszeitraum verändert. Dazu füllten die Teilnehmer zu allen drei Messzeitpunkten t0, t1 und t2 den Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5) aus.

12.5.1. Diabetesbezogene Belastungen

12.5.1.1. Gesamtes Ausmaß diabetesbezogener Belastungen: PAID-Summenscore

Das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen, gemessen mit Hilfe des Summenscores des PAID-Fragebogens (0 = keine Belastung, 80 = maximale Belastung) reduzierte sich innerhalb von 6 Monaten von 29.66 ± 17.27 (t0) auf 24.50 ± 18.31 (t1). Der Rückgang diabetesspezifischer Belastungen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = .151$). Nach 18 Monaten zeigte sich weiterhin ein geringfügig reduziertes Ausmaß diabetesbezogener Belastungen, dessen Differenz zur Eingangsuntersuchung jedoch die Signifikanzgrenze verfehlte (t0: 29.66 ± 17.27 ; t2: 26.00 ± 17.69 , $p = .289$, vgl. Abb. 37).

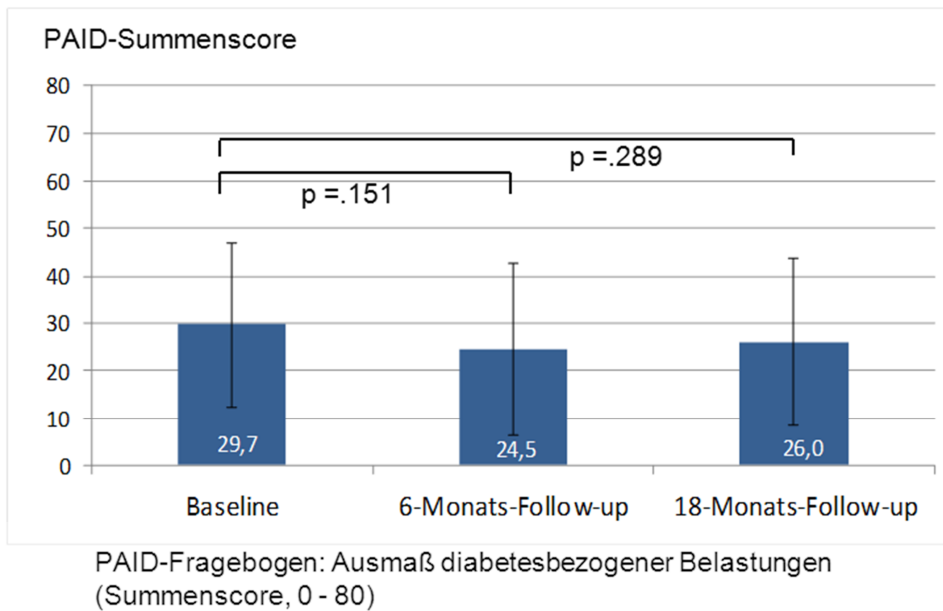


Abbildung 37: Diabetesbezogene Belastungen (Summenscore des PAID-Fragebogens) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

Wegen fehlender Daten von $n = 10$ Patienten beim 6-Monats-Follow-up (Drop-out-Rate: 18.2 %) und von $n = 6$ Teilnehmern beim 18-Monats-Follow-up (Drop-out-Rate: 11.1 %) wurde eine intention to treat-Analyse nach der LOCF-Methode durchgeführt. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine geringfügige, nicht-signifikante Abnahme der diabetesbezogenen Belastungen jeweils zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up (PAID-Summscore: $t_0: 29.66 \pm 17.27$; $t_1: 26.05 \pm 17.86$, $t_2: 25.89 \pm 17.64$; $t_0 - t_1: p = .283$, $t_0 - t_2: p = .260$).

12.5.1.2. Diabetesbezogene Belastungen: Analyse auf Einzelitemebene

Da der PAID-Summscore die subjektive Gesamtbelastung infolge unterschiedlicher emotionaler Problembereiche und krankheitsspezifischer Belastungen abbildet, wurde untersucht, inwieweit sich die Teilnahme am „HyPOS“-Trainingskurs spezifisch auf unterzuckerungsbedingte Belastungen auswirkt. Dazu wurde eine deskriptive Analyse der Kennwerte aller 20 Items zu allen drei Messzeitpunkten durchgeführt. Im Einzelnen wurden dabei die Itemmittelwerte der 6-Monats- bzw. der 18-Monats-Katamnese jeweils mit den Itemmittelwerten der Eingangsuntersuchung verglichen (vgl. Tab. 20).

12. Langfristige Effekte des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellung 4)

Tabelle 20: Itemmittelwerte und Standardabweichungen der Einzelitems des PAID-Fragebogens über alle drei Messzeitpunkte innerhalb des Beobachtungszeitraums von 18 Monaten.

| | t0 | t1 | t2 | p | |
|--|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|
| | (Baseline) | (6 Monate) | (18 Monate) | t0 - t1 | t0 - t2 |
| 1. Unklare Ziele für Diabetestherapie | 1.20 ± 1.10 | 0.76 ± 0.91 | 0.92 ± 0.95 | .029 | .164 |
| 2. sich entmutigt fühlen bei D.-behandlung | 1.36 ± 1.11 | 0.91 ± 1.04 | 0.96 ± 1.06 | .039 | .060 |
| 3. Gedanke ängstigt, mit Diabetes leben zu müssen | 1.00 ± 1.19 | 0.64 ± 0.80 | 0.76 ± 0.86 | .078 | .227 |
| 4. Unangenehme soziale Situationen mit Diabetes | 1.35 ± 1.13 | 0.86 ± 0.96 | 1.08 ± 1.15 | .023 | .241 |
| 5. sich eingeschränkt fühlen bei Essen und Mahlzeiten | 0.87 ± 1.02 | 0.76 ± 1.03 | 1.12 ± 1.13 | .570 | .242 |
| 6. sich depressiv fühlen beim Gedanken, mit Diabetes leben zu müssen | 0.91 ± 1.04 | 0.80 ± 0.89 | 0.98 ± 1.03 | .574 | .730 |
| 7. Unsicherheit über Zusammenhang von Stimmungen und Diabetes | 1.44 ± 1.07 | 1.16 ± 1.00 | 1.35 ± 0.99 | .178 | .659 |
| 8. sich durch Diabetestherapie überfordert fühlen | 0.91 ± 0.91 | 0.71 ± 0.84 | 0.71 ± 0.98 | .262 | .297 |
| 9. sich Sorgen um Unterzuckerungen machen | 2.56 ± 0.98 | 1.74 ± 1.03 | 1.82 ± 1.11 | <.001 | <.001 |

12. Langfristige Effekte des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ (Fragestellung 4)

| | t0 (Baseline) | t1 (6 Monate) | t2 (18 Monate) | p | |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | | | | t0 - t1 | t0 - t2 |
| 10. sich ärgerlich fühlen beim Gedanken, mit Diabetes leben zu müssen | 0.98 ± 1.03 | 0.87 ± 0.97 | 1.02 ± 1.01 | .566 | .847 |
| 11. sich ständig gedanklich mit Essen beschäftigen | 1.00 ± 1.19 | 0.84 ± 0.85 | 0.94 ± 1.05 | .448 | .781 |
| 12. sich Sorgen um Zukunft und Folgeerkrankungen machen | 2.16 ± 1.26 | 1.89 ± 1.10 | 1.83 ± 1.06 | .245 | .151 |
| 13. Therapie vernachlässigen: sich schuldig fühlen | 1.44 ± 1.21 | 1.39 ± 1.10 | 1.42 ± 1.01 | .831 | .928 |
| 14. Diabetes nicht akzeptieren können | 0.76 ± 1.06 | 0.71 ± 0.99 | 0.94 ± 1.08 | .816 | .404 |
| 15. unzufrieden mit Arzt | 0.53 ± 0.89 | 0.67 ± 1.09 | 0.56 ± 0.94 | .497 | .852 |
| 16. Diabetes raubt täglich zuviel Kraft | 1.15 ± 1.13 | 1.18 ± 1.28 | 1.13 ± 1.08 | .914 | .907 |
| 17. sich mit Diabetes allein gelassen fühlen | 1.02 ± 1.01 | 0.78 ± 0.82 | 0.73 ± 0.84 | .192 | .117 |
| 18. Gefühl fehlender Unterstützung bei Therapie | 0.83 ± 0.99 | 0.76 ± 0.88 | 0.81 ± 0.92 | .883 | .912 |
| 19. Schwierigkeiten, Folgeerkrankungen zu bewältigen | 1.39 ± 1.34 | 1.27 ± 1.26 | 1.00 ± 1.20 | .660 | .125 |
| 20. sich durch Therapie ausgebrannt fühlen | 1.00 ± 1.20 | 1.07 ± 1.30 | 0.92 ± 1.05 | .793 | .709 |

Fettgedruckte Angaben: p <.05

Der deskriptive Vergleich der Itemmittelwerte zwischen der Eingangserhebung und dem 6-Monats- bzw. dem 18-Monats-Follow-up ergab folgende Ergebnisse:

- *Item 1:* „Ist es für Sie derzeit ein Problem, dass Sie keine klaren und eindeutigen Ziele für Ihre Diabetesbehandlung haben?“

6 Monate nach Abschluß des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms beschreiben die Teilnehmer eine signifikant geringere Belastung (PAID Item 1: t0: 1.20 ± 1.10 , t1: 0.76 ± 0.91 ; $p = .029$). 18 Monate nach Beendigung der Intervention verfehlte die Reduktion dieser spezifischen Belastung jedoch die Signifikanzgrenze (t0: 1.20 ± 1.10 , t2: 0.92 ± 0.95 ; $p = .164$).

- *Item 2:* „Ist es für Sie derzeit ein Problem, dass Sie sich im Hinblick auf Ihre Diabetesbehandlung entmutigt fühlen?“

Zum 6-Monats-Follow-up beschrieben die Teilnehmer eine signifikant geringere Belastung durch das Gefühl der therapiebedingten Entmutigung (PAID Item 2: t0: 1.36 ± 1.11 , t1: 0.91 ± 1.04 ; $p = .039$). Nach 18 Monaten konnte jedoch nur ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einer Reduktion dieser Belastungsquelle beobachtet werden (t0: 1.36 ± 1.11 , t2: 0.96 ± 1.06 ; $p = .060$).

- *Item 4:* „Ist es für Sie derzeit ein Problem, dass es im Zusammenhang mit Ihrem Diabetes unangenehme soziale Situationen gibt?“

Zur 6-Monats-Katamnese zeigten sich die Teilnehmer signifikant geringer durch dieses Problem belastet (PAID Item 4: t0: 1.35 ± 1.13 , t1: 0.86 ± 0.96 ; $p = .023$). Zum 18-Monats-Follow-up konnte jedoch keine signifikante Reduktion dieser Belastung mehr ermittelt werden (t0: 1.35 ± 1.13 , t2: 1.08 ± 1.15 ; $p = .241$).

- *Item 9:* „Ist es für Sie derzeit ein Problem, dass Sie sich Sorgen über Unterzuckerungen machen?“

Zur Eingangsuntersuchung zeigte sich die Sorge über Unterzuckerungen als die am stärksten ausgeprägte diabetesbezogene Belastung der Teilnehmer. 6 Monate nach Abschluß der Intervention beschrieben die Teilnehmer eine deutliche, signifikant reduzierte Belastung durch die Sorge um mögliche Hypoglykämien (PAID Item 9: t0: 2.56 ± 0.98 ,

t1: 1.74 ± 1.03 ; $p < .001$). 18 Monate nach Beendigung des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms konnte eine anhaltende Reduktion der Belastung durch Hypoglykämien beobachtet werden (t0: 2.56 ± 0.98 , t2: 1.82 ± 1.11 ; $p < .001$).

- Bei den übrigen Items konnte keine signifikante Reduktion diabetesspezifischer Belastungen weder zum 6-Monats- noch zum 18-Monats-Follow-up ermittelt werden.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Teilnahme am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm langfristig mit einer signifikanten Reduktion der Sorge vor Hypoglykämien assoziiert war.

Diese Beobachtung konnte durch eine intention to treat-Analyse bestätigt werden, die aufgrund der fehlenden Daten von $n = 10$ Patienten beim 6-Monats-Follow-up und von $n = 6$ Teilnehmern beim 18-Monats-Follow-up durchgeführt wurde. Bei der intention to treat-Analyse konnte ausschließlich beim Item 9 (Sorge über Unterzuckerungen) eine signifikante Reduktion dieser Belastung über beide Messzeitpunkte ermittelt werden (PAID-Item 9: t0: 2.56 ± 0.98 ; t1: 1.93 ± 1.07 , t2: 1.86 ± 1.08 ; t0 – t1: $p = .001$, t0 – t2: $p < .001$).

12.5.2. Wohlbefinden

Beim Merkmal „Wohlbefinden“, das mit Hilfe des Summenscores des WHO-5-Fragebogens (0 = kein Wohlbefinden, 25 = maximales Wohlbefinden) erfasst wurde, konnte innerhalb von 6 Monaten eine tendenziell leichte Verbesserung beobachtet werden, die jedoch die statistische Signifikanzgrenze verfehlte (WHO-5-Summscore: t0: 13.58 ± 5.41 ; t1: 15.49 ± 5.16 , $p = .075$).

18 Monate nach Abschluß der Intervention zeigte sich ebenfalls kein signifikant verbessertes Wohlbefinden im Vergleich zur Eingangsuntersuchung (WHO-5-Summscore: t0: 13.58 ± 5.41 ; t2: 14.52 ± 5.44 , $p = .372$, vgl. Abb. 38).

In der abschließenden intention to treat-Analyse, die aufgrund der fehlenden Daten von $n = 10$ Patienten bei der 6-Monats-Katamnese und $n = 6$ Teilnehmer bei der 18-Monats-Katamnese durchgeführt wurde, konnten ebenfalls keine signifikanten Verbesserungen des Wohlbefindens bei den Nachuntersuchungen ermittelt werden

(WHO-5-Summenscore: t0: 13.58 ± 5.41; t1: 14.29 ± 5.72; t2: 14.35 ± 5.45; t0 - t1: p = .506, t0 - t2: p = .462).

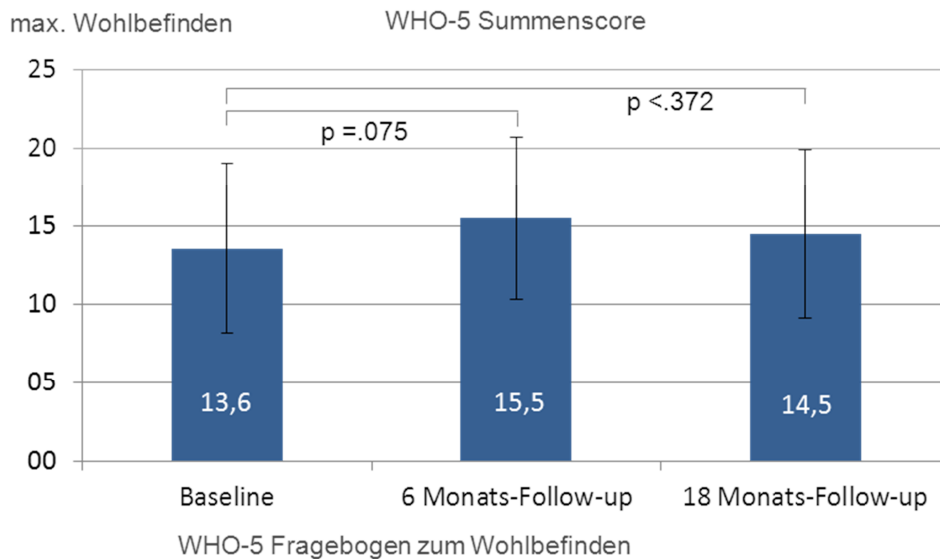


Abbildung 38: Wohlbefinden: WHO-5-Summenscore zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

12.5.3. Diabetesbezogene Belastungen und Wohlbefinden: Überblick über alle drei Messzeitpunkte

Tabelle 21 fasst die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Merkmale „Diabetesbezogene Belastungen“ (PAID-Fragebogen) sowie „Wohlbefinden“ (WHO-Fragebogen) über alle drei Messzeitpunkte im Überblick zusammen.

Tabelle 21: Diabetesbezogene Belastungen (PAID-Summenscore), Belastung durch Sorge über Unterzuckerungen (PAID-Item 9), Wohlbefinden (WHO-5-Fragebogen) zur Baseline-Erhebung, zum 6-Monats- sowie zum 18-Monats-Follow-up

| | t0 (Baseline) | t1 (6 Monate) | t2 (18 Monate) | p t0 - t1 | p t0 - t2 |
|--|------------------|------------------|-------------------|--------------|--------------|
| PAID-Summenscore | 29.7 ± 17.3 | 24.5 ± 18.3 | 26.0 ± 17.7 | .151 | .289 |
| PAID-Item 9: Sorgen über Unterzuckerungen | 2.6 ± 1.0 | 1.7 ± 1.0 | 1.8 ± 1.1 | <.001 | <.001 |
| WHO-5 Summenscore | 13.6 ± 5.4 | 15.5 ± 5.2 | 14.5 ± 5.4 | .075 | .372 |

IV. DISKUSSION UND FAZIT

13. METHODISCHE LIMITATIONEN

Um die Ergebnisse der Untersuchungen angemessen bewerten und zulässige Schlussfolgerungen ziehen zu können, bedarf es zunächst einer kritischen Bestandsaufnahme der Limitationen der vorliegenden Studien.

13.1. Mängel am Studiendesign

Während die Überprüfung des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms mit Hilfe einer randomisierten, kontrollierten Studie erfolgte, wurde die stationäre „HyPOS“-Schulung mit Hilfe eines einfachen prä-post-Designs überprüft. Aus diesem Grunde sollen nachfolgend die Limitationen der beiden Studien differenziert erläutert werden.

13.1.1. Langzeitevaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms: keine Nicht-Intervention in der Kontrollgruppe

Bei den Probanden, die an der ambulanten „HyPOS“-Studie teilnahmen, handelte es sich gemäß den Einschlusskriterien (vgl. 6.1.1.) um Patienten, bei denen sich in den letzten 12 Monaten mindestens eine schwere Hypoglykämie (mit Fremdhilfe) ereignete und / oder bei denen ein definiertes erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien festgestellt wurden. Für alle 140 Probanden lag aufgrund diagnostizierter Hypoglykämieprobleme ein Behandlungsauftrag für die 23 diabetologischen Schwerpunktpraxen vor, die als Studienzentren an der ambulanten „HyPOS“-Studie beteiligt waren. Nach den evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Böhm et al., 2011) „...sollte Menschen mit Typ-1-Diabetes und einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung eine Schulung mit einem hinsichtlich seines Nutzens validierten spezifischen Schulungsprogramm angeboten werden“ (Empfehlung 4 - 19). Aus diesem Grund war es aus ethischen Erwägungen nicht möglich, bei Probanden mit behandlungsbedürftigen Hypoglykämieproblemen das „HyPOS“-Schulungsprogramm gegen eine Nicht-Intervention zu testen.

Sowohl im Zeitraum zwischen der 6-Monats- und der 31-Monatskatamnese als auch im Verlauf des gesamten 31-monatigen Beobachtungszeitraums kam es in der „HyPOS“-Bedingung zu einer stärkeren Reduktion der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien. Gleichwohl konnte auch in der Kontrollgruppe zwischen der Eingangsuntersuchung und dem 31-Monats-Follow-up ein Rückgang um 0.5 Ereignisse

pro Patientenjahr (0.4 - 0.6, CI 95 %) beobachtet werden. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe nahmen an vier wöchentlichen Sitzungen (à 90 Min.) teil, in denen u.a. auch Strategien zur Hypoglykämievermeidung im Alltag thematisiert wurden (vgl. 7.1.5.). Dieses Vorgehen könnte die relative Effektivität der Kontrollbedingung erklären.

13.1.2. Langzeitevaluation des ambulanten „HyPOS“- Schulungsprogramms: fehlende doppelte Verblindung

Bei der Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms war es im Hinblick auf die beteiligten Schulungskräfte, aber auch im Hinblick auf die Probanden nicht möglich, die Interventions- und Kontrollbedingung zu verblinden.

Gemäß dem Studienprotokoll wurden die Diabetesberaterinnen der beteiligten Studienzentren angewiesen, die „HyPOS“-Schulung oder die Kontrollgruppenintervention nach den zugrundeliegenden Curricula umzusetzen.

Die Teilnehmer wurden vorab mit Hilfe von Probandeninformationen über die Ziele der Studie in Kenntnis gesetzt und über die Testung eines „Hypoglykämieschulungsmoduls“ gegenüber einer „Standardschulung“ aufgeklärt. Nach der Randomisation wurden die Teilnehmer über die Zugehörigkeit zur Interventions- oder Kontrollbedingung informiert.

Aufgrund des Fehlens einer doppelten Verblindung ist es daher denkbar, dass die Erwartungshaltung der Schulungskräfte wie auch der Teilnehmer die Ergebnisse systematisch beeinflusst haben.

13.1.3. Langzeitevaluation des stationären „HyPOS“- Schulungsprogramms: fehlende Kontrollgruppe

Die Überprüfung des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms erfolgte mit Hilfe eines prä-post-Designs mit drei Messzeitpunkten. Mit Hilfe von einfachen prä-post-Vergleichen sollten Veränderungen hinsichtlich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien, der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung sowie zum Ausmaß diabetesbezogener Belastungen und dem Wohlbefinden vor und nach der Intervention ermittelt werden.

Das Vorliegen von Hypoglykämieproblemen, bei denen eine ambulante Behandlung nicht erfolgreich war, stellt eine Indikation für die Einweisung von betroffenen Typ-1-Diabetikern in die Diabetes-Klinik Bad Mergentheim dar (Strukturierter Qualitätsbericht nach § 137 SGB V der Diabetes Klinik, 2010). Die Teilnehmer der stationären

„HyPOS“-Studie wurden aufgrund von ausgeprägten Hypoglykämieproblemen jeweils vom behandelnden Arzt in die Diabetes-Klinik Bad Mergentheim überwiesen. Der Behandlungsauftrag für die 55 Studienpatienten beinhaltete neben der Optimierung der Insulintherapie auch die Schulung mit dem stationären „HyPOS“-Konzept. Demzufolge war es aus behandlungstechnischen, aber auch aus ethischen Gründen nicht möglich, der Hälfte der betroffenen Patienten die Teilnahme am stationären „HyPOS“-Schulungsprogramm vorzuenthalten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse des stationären Schulungsprogramms sollte darüber hinaus berücksichtigt werden, dass die stationären gegenüber den ambulanten Probanden eine nahezu 5-fach erhöhte Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien vor Beginn der Intervention sowie eine signifikant stärker beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung aufwiesen (vgl. 12.2.), so dass sich größere prä-post-Differenzen entwickeln können und Behandlungseffekte aufgrund der höheren Ausgangslage wahrscheinlicher sind.

13.1.4. Mögliche Einflüsse der medizinischen Behandlung

Sowohl bei der Evaluation des ambulanten als auch des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms wurde die Insulintherapie jedes Probanden kontinuierlich vom behandelnden Arzt optimiert und angepasst. Entsprechend den Leitlinien zur Therapie des Typ-1-Diabetes verfolgen Veränderungen der Insulintherapie auch das Ziel, das Risiko für hypoglykämische Ereignisse zu minimieren. Demzufolge ist denkbar, dass medizinische Behandlungsmaßnahmen die Effekte des „HyPOS“-Schulungsprogramms mitbeeinflusst haben könnten.

Beim ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramm konnten zu allen Messzeitpunkten jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der glykämischen Kontrolle sowie therapierelevanter Variablen (Insulingesamtdosis pro Tag, Anzahl von Injektionen pro Tag, Verwendung einer Insulinpumpe, Behandlung mit Analoginsulinen) zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

Somit ist ein systematischer Einfluss einer Therapiestrategie auf die Effekte des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms eher unwahrscheinlich.

Bei der Evaluation des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms könnten die Katamnesedaten unspezifische Langzeiteffekte der gesamten stationären Behandlung abbilden. Betrachtet man die metabolischen und therapiebezogenen Daten im Längs-

schnitt, so zeigte sich eine vergleichbare glykämische Kontrolle (vgl. 12.4.4.) sowie eine vergleichbare Insulingesamtdosis zu allen drei Messzeitpunkten. Allerdings stieg die Anzahl von Insulininjektionen von 4.6 ± 0.7 zu Beginn der Intervention auf 5.1 ± 0.9 zur 18-Monats-Katamnese ($p < .002$). Darüber hinaus erhöhte sich der Anteil der Probanden mit einer Insulinpumpentherapie im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant von 25.5 % auf 32.7 % ($p < .01$). Ebenso deuten die Daten auf einer häufigere Verwendung von Analoginsulinen nach 18 Monaten, wenngleich diese Daten aufgrund einer hohen Drop-out-Rate nur mit Vorbehalt interpretiert werden können. Zusammengefasst kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine physiologischere Insulinsubstitution in der poststationären Zeit in die beobachteten Langzeiteffekte der stationären „HyPOS“-Schulung eingeflossen ist.

13.2. Methodische Probleme bei der Datenerhebung

Bei der Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms waren die beauftragten Diabetesberaterinnen der 23 Studienzentren sowohl für die Datenerhebung als auch für die Durchführung der Interventionen vor Ort verantwortlich. In vorbereitenden Treffen wurden die Diabetesberaterinnen mit der Methodik der Datengewinnung vertraut gemacht und instruiert, die Vollständigkeit der Datensätze zu gewährleisten und für Personen, die zu den Messungen nicht erschienen, alternative Untersuchungstermine zu organisieren. Als mögliche Störeinflüsse auf die Datenerhebung sind Unterschiede in der Aufklärung und Unterstützung der Studienpatienten sowie in der Sorgfalt der Datengewinnung denkbar. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass Variablen der therapeutischen Beziehung zwischen den Diabetesberaterinnen und den Studienpatienten die Datengewinnung mitbeeinflusst haben. Aufgrund der zufälligen Verteilung solcher Störeinflüsse ist jedoch davon auszugehen, dass sich diese Effekte gegenseitig aufheben.

Bei der ambulanten „HyPOS“-Evaluation wurden die HbA1c-Werte der Probanden aller 23 Studienzentren einheitlich im Zentrallabor des Diabetes Zentrums Mergentheim bestimmt, um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Bei der 31-Monats-Katamnese beruhen die Daten jedoch auf Angaben der Studienzentren. Daher kann die Qualität der HbA1c-Werte zum 31-Monats-Follow-up (t2) von der Qualität zu den ersten beiden Messzeitpunkten (t0, t1) abweichen.

Bei der stationären „HyPOS“-Evaluation beruhen die HbA1c-Angaben zu dem 6-Monats- und zum 18-Monats-Follow-up ausschließlich auf den Selbstangaben der

Patienten. Die Katamnesedaten zu den HbA1c-Werten müssen unter diesem Gesichtspunkt mit größerer Vorsicht bewertet werden.

Bei der Evaluation sowohl des ambulanten wie auch des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms wurden eine Reihe von diabetesbezogenen und therapiebezogenen Variablen erhoben, z.B. die Menge des applizierten Bolus- oder Basalinsulins. Bei der Mehrzahl der diabetes- und therapiebezogenen Variablen wurden Fragebögen eingesetzt, die von den Probanden ausgefüllt wurden.

Jeweils zur Baseline wurden die diabetes- und behandlungsbezogenen Angaben der Probanden durch den Vergleich mit den Daten aus den Krankenakten validiert. Bei den Nachuntersuchungen beruhten die diabetes- und behandlungsbezogenen Daten jedoch ausschließlich auf den tagebuchgestützten Selbstauskünften der Probanden. Als mögliche Fehlerquellen könnten eine mangelnde Sorgfalt oder Fehler bei der Dokumentation die Qualität der Daten systematisch beeinflusst haben. Bei der Evaluation des ambulanten „HyPOS“-Programms kann angenommen werden, dass sich die Störeinflüsse in gleicher Weise auf die Daten der Interventions- und der Kontrollbedingung auswirkten. Bei der Überprüfung der stationären „HyPOS“-Schulung ist denkbar, dass sich Messfehler bei den Selbstauskunftsdaten gleichmäßig auf alle Messzeitpunkte verteilten.

Eine besondere methodische Herausforderung stellte die Erfassung schwerer Hypoglykämien dar. In der ambulanten „HyPOS“-Langzeitstudie wurde zur Baseline-Erhebung die Häufigkeit schwerer Hypoglyämien im Zeitraum vor der Intervention mit Hilfe eines standardisierten Interviews erfasst. Im Katamnesezeitraum wurden die Probanden aufgefordert, hypoglykämische Ereignisse prospektiv zu dokumentieren und die Anzahl aufgetretener Episoden jeweils beim 6-Monats- und 31-Monats-Follow-up anzugeben. Zur Validierung der Selbstauskünfte erkundigten sich die Projektmitarbeiter bei Probanden mit mindestens einer schweren Hypoglykämie telefonisch nach den Begleitumständen der Episoden.

Bei der stationären „HyPOS“-Langzeitstudie wurden die Baseline-Daten hinsichtlich schwerer Hypoglykämien mit Hilfe der Angaben aus den Krankenakten verifiziert. Die Angaben zu schweren hypoglykämischen Ereignissen zum 6-Monats- und 18-Monats-Follow-up beruhten ausschließlich auf Tagebuchaufzeichnungen der Probanden (vgl. 5.7.1.).

Als Fehlerquellen bei der Quantifizierung schwerer Hypoglykämien können retrograde Anmesien (z.B. bei nächtlichen Unterzuckerungen, vgl. 2.7.) sowie gesundheitsbezogene Einstellungen (Negierung von schweren Hypoglykämien, vgl. 2.6.3.) benannt werden. Pedersen-Bjergaard et al. (2003) konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass ca. 90 % der Probanden korrekte Angaben bezüglich schwerer Hypoglykämien machten, die sich in den zurückliegenden 12 Monaten ereigneten. Allerdings zeigte sich auch, dass Probanden mit besonders häufigen schweren Hypoglykämien die tatsächliche Rate um ca. 15 % unterschätzten (Pedersen-Bjergaard, Pramming & Thorsteinsson, 2003). In der vorliegenden Untersuchung ist daher denkbar, dass Typ-1-Diabetiker mit ausgeprägten Hypoglykämieproblemen in realiter häufigere Ereignisse erlebten als angegeben.

Bei den Fragebogenerhebungen (z.B. Hypoglycaemia Awareness Questionnaire HAQ) handelte es sich um Selbstberichtsverfahren, deren Ergebnisqualität den bekannten Fehlerquellen, z.B. der Präferenz für sozial erwünschte Antwortalternativen unterliegt. Weiterhin waren Verständnisschwierigkeiten auf Seiten der Probanden ebensowenig auszuschließen wie das Übersehen einzelner Fragen. Bei der ambulanten „HyPOS“-Studie ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Störeinflüsse gleichermaßen auf beide Bedingungen verteilten.

Bei der Untersuchung der ambulanten „HyPOS“-Schulung wäre der Einsatz des PAID- und WHO-5-Fragebogen auch zur 31-Monats-Katamnese wünschenswert gewesen. Beide Instrumente wurden zum 31-Monats-Follow-up nicht eingesetzt, um den Aufwand für die Probanden zu begrenzen und eine hohe Rücklaufquote der Fragebögen zu erreichen. Mit dem Einsatz der beiden Fragebögen hätten die langfristigen Auswirkungen der Intervention auf das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen und auf das Wohlbefinden abgeschätzt werden können.

13.3. Drop-out von Probanden

13.3.1. Drop-out von Probanden in der ambulanten „HyPOS“-Studie

Bei der Untersuchung von Langzeiteffekten des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms konnten von $n = 164$ Studienpatienten zu Studienbeginn nach 31 Monaten $n = 140$ Probanden nachuntersucht werden. Die ursprünglich veranschlagte Drop-out-Rate von 20 % konnte in der praktischen Durchführung der Studie mit 14.6 % unterschritten werden. Wie bereits im Kapitel 6.1.2. beschrieben, zeigte die

nach Datenauswertung durchgeführte Drop-out-Analyse keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den auswertbaren Studienteilnehmern und den Drop-out-Probanden. Nach dem Vergleich der Baseline-Variablen erscheint es daher wenig wahrscheinlich, dass die ermittelten Langzeiteffekte des ambulanten „HyPOS“-Schulungsprogramms auf eine spezielle Selektion der auswertbaren Stichprobe zurückgehen.

Es wäre denkbar gewesen, dass gerade diejenigen Probanden, bei denen sich im Beobachtungszeitraum schwere Hypoglykämien ereignet hatten, nicht mehr an der 31-Monats-Katamnese teilnahmen. Bei der Prüfung der Veränderung der Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien (Fragestellung 2, vgl. 10.2., 10.3.) wurden daher die Resultate mit Hilfe der Baseline observation carried forward (BOCF)-Methode gegen mögliche Effekte der $n = 24$ drop-outs abgesichert.

13.3.2. Drop-out von Probanden in der stationären „HyPOS“-Studie

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs von $n = 55$ Patienten war die Untersuchung der Effekte des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms lediglich als deskriptive Prüfung konzipiert. Bereits geringe Häufigkeiten von missing data waren in der Lage, die Aussagekraft ermittelter Resultate einzuschränken. Tatsächlich betrug die Drop-out-Raten je nach Fragestellung und untersuchter Variablen zwischen 10.9 % und 20.0 %. Aus diesem Grunde wurden die ermittelten Effekte der stationären „HyPoS“-Schulung jeweils nach der Last observation carried forward (LOCF)-Methode gegen mögliche Drop-out-Effekte abgesichert.

13.4. Repräsentativität der Stichprobe

13.4.1. Repräsentativität der Stichprobe der ambulanten „HyPOS“-Studie

Bei einem durchschnittlichen Alter von 46 Jahren und einer langen Diabetesdauer von durchschnittlich mehr als 21 Jahren wiesen die Teilnehmer der ambulanten „HyPOS“-Studie im Mittel vergleichsweise wenige (0.6) diabetische Folgeerkrankungen auf. Bei einer befriedigenden mittleren glykämischen Kontrolle (HbA1c: 7.3 %) behandelte ein überdurchschnittlich hoher Anteil der Probanden den Typ-1-Diabetes mit Hilfe einer Insulinpumpe (40.7 %).

90.7 % der Teilnehmer beschrieben eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung, die über einen Summenscore >3 des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire

(HAQ, Clarke et al., 1995) operationalisiert wurde. Die Prävalenz sehr schwerer Hypoglykämien betrug 0.75 Episoden pro Patientenjahr, während die Prävalenz schwerer Unterzuckerungen um das 6.8-fache erhöht war (5.1 Episoden pro Patient pro Jahr).

Die Häufigkeit von Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien bewegte sich im Erwartungsbereich bei Patienten mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung. In einer prospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Gold et al. (1994) ereigneten sich bei „unaware“-Patienten mit vergleichbarer glykämischer Kontrolle und Diabetesdauer im Mittel 0.5 Episoden pro Patient und Jahr. Die Prävalenz schwerer Hypoglykämien fiel in der vorliegenden Untersuchung, verglichen mit der Studie von Gold et al., merklich höher aus (5.1 vs 2.8 Episoden pro Patient und Jahr), wobei die besondere Schiefe der Verteilung (zwei Teilnehmer mit insgesamt 150 schweren Hypoglykämien) berücksichtigt werden muss (Median: 2.0 Ereignisse pro Patientenjahr).

Somit können die Ergebnisse durchaus als repräsentativ für die Problematik einer hypoglycaemia unawareness bei Typ-1-Diabetikern angesehen werden. Die multizentrische Stichprobengewinnung mit 23 Studienzentren unterstützt zusätzlich die Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf die Gesamtpopulation von Typ-1-Diabetikern mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung.

13.4.2. Repräsentativität der Stichprobe der stationären „HyPOS“-Studie

Auf dem Hintergrund der sehr kleinen Stichprobe erscheint eine Generalisierbarkeit der Befunde fraglich, so dass eine deskriptive Bewertung der Ergebnisse geboten ist. Bei der Bewertung der Daten zu den einzelnen Messzeitpunkten sollten insbesondere die hohen Standardabweichungen bei den hypoglykämischen Ereignissen berücksichtigt werden.

Bei Teilnehmern der stationären „HyPOS“-Schulung handelte es sich um Patienten mit besonders stark ausgeprägten Hypoglykämieproblemen, die aus diesem Grund aus der diabetologisch-fachärztlichen Versorgung zur stationären Behandlung eingewiesen wurden. Die besondere Hypoglykämieproblematik der stationären Probanden zeigte sich gegenüber der ambulanten Stichprobe in einer 5-fach erhöhten Prävalenz sehr schwerer Unterzuckerungen sowie der signifikant stärker beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung.

13.5. Limitationen der Prädiktorforschung

Mit der vorliegenden Untersuchung sollten die Langzeiteffekte einer multimodalen Intervention zur Prävention schwerer Hypoglykämien überprüft werden. Multivariate, statistische Analysemethoden sind geeignet, sowohl den relativen Einfluß isolierter Moderator- oder Mediatorvariablen als auch ganzer Gruppen von Variablen auf die Ausprägung einer abhängigen Variable zu bestimmen. Aufgrund der Komplexität und der Vielzahl potentiell wirksamer Einflussfaktoren auf das fortgesetzte Auftreten schwerer Hypoglykämien würde eine sukzessive Überprüfung der Effekte einzelner Variablen zu einer Inflationierung des α -Fehlers führen.

Im Hinblick auf das Ziel, ein praktikables Bedingungsmodell von Risikofaktoren für das fortgesetzte Auftreten schwerer Hypoglykämien zu erstellen, kann es vorkommen, dass potentiell wirksame Variablen nicht in das Regressionsmodell eingeschlossen werden. Bei den vorliegenden Modellen hätte möglicherweise der Low Blood Glucose Index (LBGI) als Parameter für das Ausmaß und die Häufigkeit niedriger Blutzuckerkonzentrationen einen Beitrag zur Prädiktion schwerer Hypoglykämien leisten können (Cox et al., 2007, vgl. 1.6.4). Darüber hinaus konnten in den verwendeten Regressionsmodellen einige relevante psychologische Determinanten für das fortgesetzte Auftreten schwerer Hypoglykämien nicht explizit berücksichtigt werden (z.B. die Intensität der Angst vor Folgeerkrankungen und das Anstreben niedriger Blutzuckerzielwerte, vgl. 2.6.3.).

Bei der vorliegenden Untersuchung füllten die Teilnehmer zu drei Messzeitpunkten das Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ, Clarke et al., 1995) aus. Darüber hinaus gaben die Teilnehmer wiederholt Auskunft über die Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien. Es ist denkbar, dass die Teilnehmer der „HyPOS“-Schulung in stärkerem Maße für das Thema „Hypoglykämiewahrnehmung“ sensibilisiert waren und beim wiederholten Ausfüllen des HAQ-Fragebogens und der Frage nach hypoglykämischen Ereignissen stärker im Sinne der erwarteten Interventionseffekte antworteten.

14. DISKUSSION DER ERGEBNISSE UNTER INHALTLICHEN GESICHTSPUNKTEN UND FAZIT

Nachfolgend sollen die in Kapitel III dargestellten Untersuchungsergebnisse im Hinblick auf die Fragestellungen (vgl. Kap. 3) diskutiert werden. Weiterhin sollen Schlußfolgerungen im Sinne eines Fazits für die Forschung und die Versorgung von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen abgeleitet werden.

14.1. Charakteristika von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen

Die Operationalisierung von „Hypoglykämieproblemen“ orientierte sich in erster Linie an Befunden empirischer Untersuchungen, in denen die Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ermittelt werden konnten (vgl. 1.6.4.).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass Typ-1-Diabetiker mit einer zurückliegenden schweren Hypoglykämie ein größeres Risiko aufwiesen, in den darauffolgenden Wochen und Monaten eine weitere Episode einer schweren Unterzuckerung zu erleben (MacLeod et al., 1993; Bott et al., 1997).

Hinsichtlich der hypoglykämiespezifischen Charakteristika gaben 91.2 % der ambulant geschulten Teilnehmer an, in den zurückliegenden 12 Monaten mindestens eine schwere Hypoglykämie (mit notwendiger Fremdhilfe) erlitten zu haben.

Die ambulanten „HyPOS“-Teilnehmer berichteten von durchschnittlich 5.09 ± 10.49 schweren Hypoglykämien sowie 0.75 ± 1.25 sehr schweren Hypoglykämien, die sich in den 12 Monaten vor der Baseline-Erhebung ereignet hatten.

Allerdings zeigte sich eine extreme Schiefe in der Häufigkeitsverteilung schwerer Hypoglykämien. 39 Teilnehmer (28.7 %) berichteten von fünf oder mehr schweren Unterzuckerungen. 28.7 % der Probanden erlitten 81.2 % ($n = 562$) aller Ereignisse schwerer Hypoglykämien ($n = 693$).

Ebenso ergab sich auch bei den sehr schweren Hypoglykämien eine sehr stark ausgeprägte Schiefe in der Häufigkeitsverteilung. 22 Teilnehmer (16.3 %) berichteten von mindestens zwei sehr schweren Hypoglykämien im zurückliegenden Jahr. Hinsichtlich der absoluten Häufigkeiten erlitten 16.3 % der Teilnehmer 66.1 % ($n = 78$) aller Ereignisse sehr schwerer Hypoglykämien ($n = 118$).

Aus der Gesamtbetrachtung der Inzidenzraten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien resultieren zwei Erkenntnisse: Auffallend ist, dass die ambulanten Studienteilnehmer pro Patientenjahr ca. 8.3 mal so viele schwere und ca. 3.9 mal so viele sehr schwere Hypoglykämien im Vergleich zu den Teilnehmern der DCCT-Studie (0.61 schwere Hypoglykämien, 0.19 sehr schwere Hypoglykämien pro Patientenjahr, DCCT Research Group, 1997) aufwiesen. Die stark angestiegene Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien könnte darauf zurückzuführen sein, dass von vielen Behandlern seit Einführung von evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie des Typ-1-Diabetes und der Implementierung von Disease Management Programmen (DMPs) eine strikte glykämische Kontrolle (HbA1c < 6,5%) favorisiert wurde. Holstein et al. (2012) weisen in der Diskussion der Ergebnisse ihrer Längsschnittstudie zur Inzidenz schwerer Hypoglykämien darauf hin, dass zwischen 1997 und 2010 ein klarer Trend zur Intensivierung der Insulintherapie auch bei Typ-1-Diabetikern zu beobachten war, die zunehmend älter und multimorbider werden (Holstein et al., 2012).

In der klinischen Versorgung sollte daher bei Patienten, die in besonderem Maße von schweren Hypoglykämien betroffen sind, eine sorgfältige Exploration von ursächlichen und aufrechterhaltenden Faktoren erfolgen. Möglicherweise lassen sich die hohen Inzidenzraten schwerer Hypoglykämien durch eine Anhebung der Blutglukosezielwerte und / oder einer Vereinfachung des Therapieregimes vor allem bei älteren und multimorbiden Typ-1-Diabetikern senken.

„Hypoglykämieprobleme“ waren in der vorliegenden ambulanten Untersuchung auch als Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung operationalisiert. Bei 90.7 % der Teilnehmer konnte eine beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung, definiert durch einen Summenscore > 3 des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ, Clarke et al., 1995, vgl. 5.7.2.), ermittelt werden. Nach der Auswertung des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire betrug der mittlere Summenscore 5.0 ± 1.6 (Summenscore 0 - 7), was auf eine im Mittel bedeutsam beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung schließen lässt.

In der vorliegenden Untersuchung erwies sich das Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ) als geeignetes Instrument zur Identifikation von Probanden mit einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung.

In die Einschlusskriterien flossen weiterhin Merkmale ein, die als Risikofaktoren für die Entstehung eines Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens (HAAF, vgl. 2.5.2.) verantwortlich gemacht werden. Dazu zählen zurückliegende Hypoglykämien,

die wiederum gehäuft bei der Behandlung mit einer intensivierten Insulintherapie, bei einer strikten glykämischen Kontrolle sowie bei langer Diabetesdauer auftreten (vgl. 1.6.4.).

Die Teilnehmer, die alle mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurden, waren im Durchschnitt ca. 46 Jahre alt und wiesen mit ca. 21 Jahren eine vergleichsweise lange Diabetesdauer auf. Bei einem durchschnittlichen HbA1c von 7.3 %, der einem mittleren Blutzuckerwert von ca. 155 mg/dl (8.8 mmol/l) entspricht, zeigte sich eine befriedigende, aber keine normnahe glykämische Kontrolle. Die dargestellten Stichprobencharakteristika weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Daten einer prospektiven-populationsbasierten Untersuchung der Arbeitsgruppe um Holstein et al. (2012) auf, in der die Charakteristika von Typ-1-Diabetikern beschrieben wurden, die aufgrund von schweren Hypoglykämien im Zeitraum von 2007-2010 im Raum Detmold notärztlich bzw. stationär versorgt wurden. In dieser Stichprobe waren die Betroffenen im Mittel 47 Jahre alt und durchschnittlich seit 23 Jahren an Typ-1-Diabetes erkrankt. 96 % der beschriebenen Typ-1-Diabetiker behandelten die Erkrankung mit einer intensivierten Insulintherapie. Mit einem mittleren HbA1c von 7.6 % zeigte sich auch in dieser Stichprobe eine mäßige glykämische Kontrolle (Holstein, Patzer, Machalke et al., 2012).

Bei der Betrachtung der therapiebezogenen Charakteristika der ambulanten Studienpatienten ist ein überproportional hoher Anteil der Probanden mit einer Insulinpumpe (40.7 %) festzustellen. Nach dem Jahresbericht 2012 von „WinDiab“, einem Verbund von bundesweit 107 diabetologischen Schwerpunktpraxen, betrug im Jahr 2011 der Anteil von Typ-1-Diabetikern mit einer Insulinpumpe lediglich 20.5 % (n = 20.068 Typ-1-Diabetiker; Jahresbericht 2012: Ergebnisse aus diabetologischen Schwerpunktpraxen aus 2011).

Auffallend ist in der ambulanten Stichprobe die hohe Inzidenz schwerer Hypoglykämien in den zurückliegenden 12 Monaten (5.09 ± 10.49 Episoden) bei einer gleichzeitig mäßigen glykämischen Kontrolle (HbA1c: 7.3 ± 1.0 %) und einem hohen Anteil von Probanden mit einer Insulinpumpe (40.7 %). Mit Hilfe einer strukturierten Hypoglykämie-Anamnese wäre es möglich, individuelle Ursachen für das vermehrte Auftreten schwerer Hypoglykämien zu ermitteln. Ein explorativer Vergleich der am Median gesplitteten Subgruppen (Probanden mit weniger als 2 Ereignissen vs Probanden mit mehr als 2 Ereignissen) ergab keine Unterschiede in Bezug auf personen-, erkrankungs- oder therapiebezogener Merkmale. Allerdings zeigten Probanden mit mehr als

2 Ereignissen schwerer Unterzuckerungen erwartungsgemäß eine stärker beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Gesamtscore, $p < .001$). Weiterhin beschrieben sich diese Probanden im Hinblick auf die Diabetestherapie stärker entmutigt (PAID-Item 2: $p = .031$), erlebten sich durch die Diabetesbehandlung mehr überfordert (PAID-Item 8: $p = .026$) und fühlten sich durch die Anforderungen der Therapie mehr „ausgebrannt“ (PAID-Item 20: $p = .038$).

Als Schlußfolgerung aus den vorliegenden Befunden sollten bei Patienten mit wiederholt schweren Hypoglykämien Probleme in der praktischen Durchführung der Insulinbehandlung sowie das Erleben von Überforderung durch die Diabetestherapie exploriert werden.

In der vorliegenden ambulanten Untersuchung konnte mit Hilfe des PAID-Fragebogens (Welch et al., 1997) im Mittel ein mäßiges Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen ermittelt werden. Jedoch beschreiben 30.9 % der Probanden ein hohes Maß (PAID-Score >32) und 18.0 % der Probanden ein sehr hohes Ausmaß erlebter Belastungen (PAID-Score >39).

Zu den ausgeprägtesten Belastungen zählten die Sorgen um die Zukunft und das Auftreten von Folgeerkrankungen sowie Sorgen um mögliche Hypoglykämien. Dies deckt sich mit der Einschätzung von Petrak (2007), der in einem Übersichtsartikel in der Zeitschrift „Diabetes aktuell“ Hypoglykämie-Ängste und Ängste vor Folgekomplikationen als dominierende Ängste bei Menschen mit Typ-1-Diabetes benannte (Petrak, 2007).

Typ-1-Diabetiker mit starken Hypoglykämie-Ängsten sind vielfach bestrebt, höhere Blutglukosezielwerte anzustreben, um das Risiko für künftige schwere Hypoglykämien zu minimieren (vgl. 2.7.). Tatsächlich ergab eine explorative Datenanalyse, dass Probanden mit ausgeprägten Sorgen vor Hypoglykämien (PAID Item 9 >2.0) einen signifikant höheren HbA1c-Wert aufwiesen als Probanden mit weniger Hypoglykämie-Ängsten (HbA1c: 7.50 ± 1.05 vs 7.13 ± 0.85 %, $p = .03$).

Probanden mit ausgeprägten Ängsten vor Folgeerkrankungen streben vielfach eine strikte glykämische Kontrolle an, was zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko beitragen kann (vgl. 2.7.). In einer explorative Analyse der Daten waren ausgeprägte Sorgen vor Folgeerkrankungen (PAID Item 12 > 2.0) tendenziell mit einer höheren Inzidenz schwerer Hypoglykämien assoziiert (6.7 ± 14.2 vs 3.6 ± 4.6 Ereignisse, $p = .09$).

Bei der Auswertung des WHO-5-Fragebogens beschrieben 34.3 % der ambulant geschulten Probanden ein reduziertes Wohlbefinden (WHO-5-Score <13). Bei 21.4 % der Probanden konnte ein stark eingeschränktes Wohlbefinden (WHO-5-Score <10) ermittelt werden. Ein geringeres Wohlbefinden war signifikant mit einer höheren Anzahl vorhandener Folgekomplikationen ($p < .05$) und einem höheren Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen assoziiert ($p < .005$, vgl. 9.3).

56 der ambulanten Probanden (40.0 %) beschrieben entweder ein sehr hohes Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen (PAID-Score >39) oder ein stark eingeschränktes Wohlbefinden (WHO-5-Score <10). Beide Kriterien können jeweils auf das Vorliegen einer depressiven Symptomatik oder einer behandlungsbedürftigen depressiven Störung hindeuten. In der klinischen Versorgung von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen sollte daher routinemäßig das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen sowie das Wohlbefinden exploriert werden, um gegebenenfalls eine frühzeitige Diagnostik für das Vorliegen einer depressiven Symptomatik oder einer behandlungsbedürftigen depressiven Störung veranlassen zu können.

Fazit:

- Beim Screening von Hypoglykämieproblemen bei Typ-1-Diabetikern sollten routinemäßig zurückliegende schwere Hypoglykämien erfragt, jedoch auch das Risiko für künftige hypoglykämische Ereignisse abgeschätzt werden. Das gleichzeitige Vorliegen einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score >3), einer strikten glykämischen Kontrolle (HbA1c <6,5 %) sowie einer Diabetesdauer von mindestens 10 Jahren haben sich als valide und praktikable Variablen für das Screening von Probanden mit Hypoglykämieproblemen erwiesen.
- Eine Subgruppe von ca. 29 % der ambulant geschulten Teilnehmer erlitten mehr als 80 % aller Episoden schwerer Hypoglykämien. Bei 16 % der Probanden ereigneten sich mehr als zwei Drittel aller sehr schweren Hypoglykämien. Bei dieser Subgruppe von Patienten sollte, gestützt auf eine sorgfältige Hypoglykämie-Anamnese, geprüft werden, ob eine Liberalisierung der HbA1c-Zielwerte und / oder eine Vereinfachung der Insulintherapie zu einer Senkung des Hypoglykämierisikos beitragen könnte.
- Bei einer strukturierten Anamnese von Hypoglykämieproblemen sollten Betroffene routinemäßig zu Problemen bei der praktischen Durchfüh-

rung der Insulinbehandlung sowie zum Erleben von Überforderung durch die Diabetestherapie befragt werden. Eventuell notwendige Modifikationen der Diabetestherapie könnten das Risiko für künftige schwere Hypoglykämien reduzieren und das Erleben von Selbstwirksamkeit bei der täglichen Selbstbehandlung erleichtern.

- Hypoglykämieprobleme gingen bei ca. 40 % der betroffenen Typ-1-Diabetiker entweder mit einem stark erhöhten Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen und / oder einem stark eingeschränkten Wohlbefinden einher. In beiden Fällen sollte eine diagnostische Abklärung auf Vorliegen einer depressiven Verstimmung oder einer behandlungsbedürftigen Depression erfolgen. Beide Variablen sollten in der klinischen Versorgung von Typ-1-Diabetikern, insbesondere beim Vorliegen von Hypoglykämieproblemen, gemeinsam routinemäßig und in regelmäßigen Abständen exploriert werden.

14.2. Langfristige Effekte des „HyPOS“-Schulungsprogramms auf die Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien

Bei der Überprüfung der Effekte des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“ im Zeitraum von 6 Monaten konnte zwar eine um 0.3 Ereignisse stärkere Reduktion von sehr schweren Hypoglykämien pro Patientenjahr in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollbedingung ermittelt werden. Gleichwohl verfehlte die Differenz die Signifikanzgrenze (Hermanns et al., 2007). Laut den Autoren könnte dies unter anderem auch auf den vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zurückzuführen sein. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie der Katamnesezeitraum auf 31 Monate erweitert.

Bei der Auswertung der Inzidenzraten zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese konnte bei den Teilnehmern des „HyPOS“-Schulungsprogramms eine im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 0.116 Ereignisse pro Patientenjahr geringere Inzidenzrate sehr schwerer Hypoglykämien ermittelt werden ($p = .044$, vgl. 10.2.).

Betrachtet man die Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien für den gesamten Untersuchungszeitraum von 31 Monaten, reduzierte sich in der Kontrollgruppe die Anzahl von Ereignissen um 0.5 ± 0.3 sehr schwere Unterzuckerungen pro Patientenjahr, während bei den „HyPOS“-Teilnehmern 0.6 ± 0.3 weniger sehr schwere Hypoglykämien auftraten. Damit konnte beim „HyPOS“-Schulungsprogramm nach 31 Monaten

eine um 0.1 Ereignisse höhere Absenkung sehr schwerer Hypoglykämien erreicht werden ($p = .042$, vgl. 10.3.).

Die Effektivität des „HyPOS“-Schulungsprogramms konnte darüber hinaus auch bei der Auswertung des Anteils von Probanden demonstriert werden, die im gesamten Beobachtungszeitraum von 31 Monaten mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie erlitten. Demnach konnte der Anteil von Probanden mit mindestens einer schweren Unterzuckerung in der Kontrollgruppe gegenüber der Baseline im gesamten Untersuchungszeitraum um 10.5 % gesenkt werden. Hingegen bewirkte die Intervention mit „HyPOS“ eine signifikant höhere Reduktion des Anteil von Probanden mit mindestens einer schweren Hypoglykämie um 25.0 % ($p = .038$).

Sowohl für den Beobachtungszeitraum zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese als auch für den gesamten Untersuchungszeitraum von 31 Monaten wäre ein selektiver Einfluß von $n = 24$ Drop-outs bezüglich der Veränderung der Inzidenzraten denkbar gewesen. Die jeweils durchgeführten intention to treat-Analysen konnten jedoch die signifikanten Effekte der „HyPOS“-Schulung für beide Beobachtungszeiträume bestätigen.

Sowohl zur Baseline-Erhebung, als auch zur 6-Monats- und zur 31-Monats-Katamnese konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Interventionsbedingung bezüglich der glykämischen Kontrolle sowie therapierelevanter Variablen (Insulingesamtdosis pro Tag, Anzahl täglicher Insulininjektionen, Verwendung von Analoginsulinen, Therapie mit der Insulinpumpe) ermittelt werden. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass die signifikant höhere Absenkung der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien in der Interventionsbedingung auf die glykämische Kontrolle sowie auf Charakteristika der Diabetestherapie zurückgeführt werden kann.

Bei der Evaluation des „Blood Glucose Awareness Training III“ (BGAT III, Schachinger et al., 2005) konnte analog zu den vorliegenden Befunden zum 6-Monats-Follow-up keine signifikante Reduktion der Inzidenz schwerer Hypoglykämien (mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe) gegenüber der Kontrollbedingung ermittelt werden. Allerdings berichten die Autoren vom Eintreten eines derartigen Effekts zum 12-Monats-Follow-Up. Die Ergebnisse der BGAT III-Evaluation wie auch die vorliegenden Befunde demonstrieren die langfristige Effektivität eines spezifischen Trainings für Typ-1-Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen hinsichtlich der Reduktion der Anzahl sehr schwerer Unterzuckerungen.

Bei einer Gegenüberstellung der Kosten einer „HyPOS“-Schulung und der Kosten für die Behandlung sehr schwerer Hypoglykämien ist eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz zu erwarten. Nach einer populationsbasierten Studie, bei der in der Region Tayside (Schottland) die Inanspruchnahme des notärztlichen Dienstes erfasst wurde (Leese et al., 2003) betragen die mittleren Kosten für die Behandlung von 428 schweren Hypoglykämien ca. 215 £ (aktuell \approx 273 €). Bei einer Reduktion von 0.71 auf 0.095 Ereignisse pro Patientenjahr infolge einer Teilnahme an „HyPOS“ könnten pro Jahr etwa 164 € pro Patient eingespart werden. Rechnet man die nach den aktuellen DMP-Verträgen anfallenden Kosten von ca. 150 € für eine „HyPOS“-Schulung dagegen, könnten im Zeitraum von 31 Monaten ca. 274 € Behandlungskosten pro Patient eingespart werden.

Fazit:

- Das Schulungsprogramm „HyPOS“ bewirkte sowohl im Zeitraum zwischen der 6-Monats- und der 31-Monats-Katamnese als auch im gesamten Beobachtungszeitraum von 31 Monaten eine signifikant stärkere Reduktion von Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien im Vergleich zur Kontrollbedingung. Da sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe die glykämische Kontrolle sowie therapiebezogene Variablen über alle Messzeitpunkte vergleichbar waren, kann der stärkere Rückgang sehr schwerer Hypoglykämien bei „HyPOS“ als Effekt dieses problemspezifischen Schulungsprogramms bewertet werden.
- Die Wirksamkeit des Schulungsprogramms „HyPOS“ bezüglich der Reduktion der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien konnte nach 6 Monaten tendenziell, nach 31 Monaten dagegen statistisch signifikant belegt werden.
- Bei einer Teilnahme von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen am „HyPOS“-Schulungsprogramm ergibt sich langfristig eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz, wenn man die Einsparungen bei den Kosten für die Behandlung sehr schweren Hypoglykämien den Aufwendungen für einen Schulungskurs gegenüberstellt.

14.3. Prädiktoren eines fortgesetzten Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien

Mit Hilfe einer multivariaten, logistischen Regressionsanalyse sollte der Einfluß der „HyPOS“-Schulung auf das Zielkriterium „mindestens eine sehr schwere Hypoglykämie im gesamten Beobachtungszeitraum“ ermittelt werden. Damit sollte der relative Einfluß der Intervention „HyPOS“ im Vergleich zum Einfluß weiterer personen-, diabetes-, therapie- und hypoglykämiebezogener Variablen abgeschätzt werden. Bei der Wahl des Zielkriteriums kann diese Art der Datenauswertung auch als „Misserfolgsanalyse“ betrachtet werden, da sie Aussagen über Prädiktoren eines fortgesetzten Auftretens sehr schwerer Hypoglykämien erlaubt, die sich trotz der Teilnahme am „HyPOS“-Schulungsprogramm ereigneten.

Im ersten Modell, in welches die Variable „Teilnahme an HyPOS“ als Prädiktorvariable eingeschlossen wurde, konnte gezeigt werden, dass durch die Intervention das relative Risiko für das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie um 54 % gesenkt werden konnte (vgl. 11.4.).

Im zweiten Modell, in welchem personen-, diabetes-, therapie- und hypoglykämiebezogene Baseline-Charakteristika der Probanden kontrolliert wurden, reduzierte sich die Eintrittswahrscheinlichkeit für sehr schwere Hypoglykämien um weitere 13 % auf insgesamt 33 %, wenn die Probanden am Schulungsprogramm „HyPOS“ teilgenommen hatten. Bei den odd ratios möglicher konfundierender, diabetes- und therapiebezogener Baseline-Charakteristika zeigten sich zwar Einflüsse im Sinne einer erwarteten Richtung. Sie konnten jedoch das Zielkriterium aufgrund der großen Konfidenzinterfalle nicht signifikant vorhersagen. Allerdings erwiesen sich sehr schwere Hypoglykämien, die sich vor der Intervention ereigneten, als signifikanter Prädiktor für das Risiko weiterer sehr schwerer Unterzuckerungen. Die Bedeutung zurückliegender schwerer Hypoglykämien als Prädiktor für ein hohes Risiko für künftige Ereignisse konnte bereits in früheren Studien demonstriert werden (MacLeod et al., 1993; Bott et al., 1997; Gold et al., 1997; Mühlhauser et al., 1998).

Zur Ermittlung von Treatment-Effekten wurden im dritten Modell neben den Baseline-Charakteristika zusätzlich therapiebezogene Variablen einbezogen und kontrolliert, die beim ersten 6-Monats-Follow-up erhoben wurden. Dabei konnten weder die glykämische Kontrolle noch therapiebezogene Merkmale im Interventionszeitraum das Risiko künftiger sehr schwerer Hypoglykämien vorhersagen.

Als einzige signifikante Prädiktoren für das Risiko künftiger sehr schwerer Unterzuckerungen konnten die Merkmale „zurückliegende sehr schwere Hypoglykämien“ und der „Hypoglycaemia Awareness Score (HAQ)“ ermittelt werden. Bei einer Erhöhung des HAQ-Scores (höheres Ausmaß an unawareness) zum 6-Monats-Follow-up um eine Standardabweichung ($SD = 1.89$) stieg das Risiko für künftige sehr schwere Hypoglykämien signifikant um das 1.78-fache. Gleichzeitig verlor nach Beendigung der Interventionen die Treatment-Bedingung „HyPOS vs Kontrollgruppe“ seine Signifikanz.

Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse deuten darauf hin, dass die signifikanten Effekte der Treatment-Bedingung „HyPOS vs Kontrollgruppe“ (Modell I und II) durch eine Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung innerhalb der ersten 6 Monate (Modell III) vermittelt wurden. Diese Schlußfolgerung stützt sich auch auf die Befunde der publizierten „HyPOS“-Evaluationsstudie (Hermanns et al., 2006). Hierbei konnte bei den Teilnehmern von „HyPOS“ eine um 0.7 HAQ-Punkte signifikant höhere Absenkung des HAQ-Scores im Vergleich zur Kontrollgruppe (95 % CI 0.1 - 0.2; $p = .024$; Hermanns et al., 2007) festgestellt werden. Damit konnte die Effektivität des Schulungsprogramms „HyPOS“ bezüglich der Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung demonstriert werden.

Da es sich bei „HyPOS“ um ein multimodales Schulungsprogramm handelt, bedarf es weiterer Forschungsbemühungen, um die langfristigen Effekte auch auf die Veränderung psychobehavioraler Determinanten eines erhöhten Hypoglykämierisikos abschätzen zu können.

Im Hinblick auf eine Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung ist denkbar, dass ein vermindertes Auftreten sowohl leichter als auch schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien im gesamten Beobachtungszeitraum zu einer Abschwächung des „Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens (HAAF, vgl. 2.5.2.)“ beitrug.

Nach vorliegenden Studienergebnissen bewirkt eine Vermeidung von Hypoglykämien bereits über einen Zeitraum von 2-3 Wochen eine Verbesserung der Adrenalin-freisetzung bei niedrigen Blutglukosewerten sowie der Wahrnehmung erster Unterzuckerungsanzeichen (Fanelli, Pampanelli, Epifano et al., 1994; Dagogo-Jack, Rattarasarn & Cryer, 1994). Tatsächlich konnten Hermanns et al. (2007) bei der Evaluation des „HyPOS“-Schulungsprogramms eine signifikant stärkere Reduktion auch von leichten Hypoglykämien in der Interventionsbedingung nach 6 Monaten ermitteln. Darüber hinaus konnten die Autoren zum 6-Monats-Follow-up eine signifikant höhere Blutglukoseschwelle bei der Wahrnehmung erster Symptome bei den „HyPOS“-Teilnehmern

nachweisen. Weiterhin beschrieben die „HyPOS“-Teilnehmer nach sechs Monaten ein verbessertes Selbstbehandlungsverhalten bei ersten wahrgenommenen Unterzuckerungsanzeichen.

Ein zentraler Bestandteil eines Hypoglykämiewahrnehmungstrainings stellen Methoden zur Verbesserung der Interozeptionsgenauigkeit dar (vgl. 2.3.). Dazu zählen „Symptom-Checklisten“, die Durchführung einer strukturierten Selbstbeobachtung von Symptomen mit einem „Hypoglykämie-Tagebuch“, der Etablierung einer „Schätz-Mess-Routine“ wie auch die stärkere Fokussierung auf neuroglukopenische Funktionseinbußen mit Hilfe von „Hypo-Checkübungen“. Die Arbeitsgruppe um Cox et al. konnte nachweisen, dass das „Blood Glucose Awareness Training BGAT“, das eine vergleichbare Methodik beinhaltet, zu einer Verbesserung der Genauigkeit bei Blutglukoseschätzungen und zu einer häufigeren Erkennung von Hypoglykämien führte (Cox et al., 1994; 2001).

Inwieweit es künftigen Teilnehmern der „HyPOS“-Schulung gelingt, geeignetere Strategien zum Umgang mit Hypoglykämien in der Familie, Partnerschaft und in der Öffentlichkeit zu erwerben (vgl. 7.1.2.), bleibt Gegenstand weiterer Forschungsbemühungen. Weiterhin kann überprüft werden, inwieweit es Teilnehmern mit starker Angst vor Folgeerkrankungen gelingt, höhere Blutglukosezielwerte zu akzeptieren, um das Risiko für künftige schwere Hypoglykämien zu minimieren.

Fazit:

- Die Teilnahme am Schulungsprogramm „HyPOS“ bewirkte eine signifikante Risikosenkung für das künftige Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie auch bei Kontrolle von personen-, diabetes-, therapie- und hypoglykämiebezogener Probanden-Charakteristika zu Interventionsbeginn.
- Zurückliegende Ereignisse sehr schwerer Hypoglykämien erwiesen sich als signifikanter Prädiktor für das fortgesetzte Auftreten weiterer schwerer Unterzuckerungen im Beobachtungszeitraum.
- Die Senkung des Risikos für das Auftreten fortgesetzter sehr schwerer Hypoglykämien läßt sich möglicherweise auf die Reduktion der hypoglycaemia unawareness nach Abschluss der Intervention zurückführen.

- Es bedarf weiterer Forschungsbemühungen, um die Wirkfaktoren der „HyPOS“-Schulung im Hinblick auf eine langfristige Reduktion sehr schwerer Hypoglykämien zu ermitteln und die Veränderung von psychobehavioralen Determinanten für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko abschätzen zu können.

14.4. Langfristige Effekte des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“

Bei den Teilnehmern des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms handelte es sich um Typ-1-Diabetiker, die aufgrund besonders ausgeprägter Hypoglykämieprobleme aus der fachärztlichen Versorgung aus dem gesamten Bundesgebiet in eine spezialisierte Akutklinik überwiesen wurden. Die stark unterschiedlichen Stichprobenumfänge erlaubten lediglich deskriptive Vergleiche zwischen der Gruppe der ambulanten und der stationären „HyPOS“-Studie.

14.4.1. Charakteristika der stationären Probanden

Die besondere Ausprägung von Hypoglykämieproblemen zeigte sich in der nahezu 5-fach erhöhten Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien bei den stationären Probanden gegenüber der ambulanten „HyPOS“-Stichprobe jeweils zu Beginn der Intervention. Analog beschrieben die stationären „HyPOS“-Teilnehmer eine im Vergleich zur ambulanten Stichprobe noch stärkere Beeinträchtigung der Hypoglykämiewahrnehmung (vgl. 12.2.).

Die hohe Anzahl zurückliegender schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien bei den stationären Teilnehmern ist möglicherweise mit drei Risikofaktoren assoziiert. Zunächst könnten zurückliegende schwere Hypoglykämien zur Entwicklung eines Hypoglykämie-assoziierten Versagens (HAAF, vgl. 2.5.2.) als Hochrisikofaktor für das Auftreten weiterer hypoglykämischer Ereignisse beigetragen haben. Darüber hinaus wiesen die Probanden mit einem mittleren HbA1c von 6.9 % eine signifikant striktere glykämische Kontrolle im Vergleich zur ambulanten „HyPOS“-Stichprobe auf. Gleichzeitig könnte auch eine weniger bedarfsgerechte Insulinsubstitution zu häufigeren milden Unterzuckerungen beigetragen haben. Die weniger physiologischere Therapie zeigte sich durch einen signifikant geringeren Anteil von Anwendern einer Insulinpumpe sowie durch die signifikant geringere Häufigkeit der Behandlung mit Analoginsulinen. Weiterhin applizierten die stationären Teilnehmer die tägliche Insulingesamt-

menge tendenziell mit weniger Insulininjektionen, so dass eine einzelne Insulininjektion möglicherweise eine stärkere Absenkung der Blutglukosewerte bewirkte.

Vor dem Hintergrund erlebter häufiger Ereignisse schwerer Hypoglykämien beschrieben die stationären „HyPOS“-Teilnehmer sowohl ein mittleres Ausmaß an diabetesbezogenen Belastungen sowie ein mäßig beeinträchtigtes Wohlbefinden.

Allerdings erwies sich die Sorge um Unterzuckerungen (PAID-Item 9) als stärkste diabetesbezogene Belastung. Sie war doppelt so hoch ausgeprägt im Vergleich zu den Angaben von n = 739 zufällig ausgewählten niederländischen Typ-1-Diabetikern, die im Rahmen einer niederländisch-amerikanischen Studie zur Validierung des PAID-Fragebogens erhoben wurden (Snoek, Pouwer, Welch & Polonsky, 2000). Die bei den stationären Probanden weiterhin ermittelte hohe Belastung durch die Sorge vor Folgeerkrankungen (PAID-Item 12) vermittelt einen Eindruck davon, dass sich die Probanden in einem anhaltenden Spannungsfeld zwischen der Sorge vor Hypoglykämien einerseits und Befürchtungen bezüglich des Risikos möglicher Folgeerkrankungen erlebten.

14.4.2. Langfristige Effekte der stationären „HyPOS“-Schulung bezüglich der Inzidenz schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien

Sowohl im Zeitraum der ersten 6 Monate wie auch im gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Monaten kam es zu einer signifikanten Abnahme der Inzidenz schwerer Hypoglykämien.

Innerhalb von 18 Monaten sank die Anzahl schwerer Unterzuckerungen von durchschnittlich 8.5 auf 3.0 Ereignisse pro Patientenjahr. Damit gelang es, die Inzidenz schwerer Unterzuckerungen klinisch bedeutsam unter die mittlere Ereignisrate der ambulanten „HyPOS“-Stichprobe (5.1 Ereignisse pro Patientenjahr) zu Beginn der Intervention zu senken. Der prozentuale Anteil von Probanden, die in den zurückliegenden 12 Monaten keine schwere Hypoglykämie erlitten, stieg zwischen der Eingangsuntersuchung und der 18-Monats-Katamnese um mehr als das Doppelte an (von 25.5 % auf 52.1 %).

Bei den Inzidenzraten sehr schwerer Hypoglykämien konnte im Verlauf des Untersuchungszeitraums eine vergleichbare Entwicklung beobachtet werden. Die Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien sank im Mittel von 3.7 Ereignissen auf durchschnittlich 0.4 Ereignisse pro Patientenjahr.

Somit konnte auch bei den sehr schweren Unterzuckerungen eine klinisch bedeutsame Reduktion erreicht werden, die mit der mittleren Ereignisrate in der ambulanten „HyPOS“-Stichprobe zu Beginn der Studie (0.75 Ereignisse pro Patientenjahr) vergleichbar war. Der Anteil von stationären Probanden, die retrospektiv keine sehr schwere Hypoglykämie erlitten, erhöhte sich innerhalb von 18 Monaten um mehr als 30 % (von 38.9 % auf 71.4 %).

Die Absenkung der Inzidenzraten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien erfolgte unabhängig von der Entwicklung der glykämischen Kontrolle der stationären „HyPOS“-Teilnehmer. Die mittleren HbA1c-Werte verblieben im gesamten Beobachtungszeitraum in einem vergleichbaren Bereich (t0: 6.8 %, t1: 6.7 %, t2: 6.8 %). Denkbar ist jedoch, dass poststationär vorgenommene Veränderungen der Insulintherapie im Sinne einer physiologischeren Insulinsubstitution (vgl. 14.4.1.) die Reduktion hypoglykämischer Ereignisse im Katamnesezeitraum begünstigt haben.

14.4.3. Langfristige Effekte der stationären „HyPOS“-Schulung bezüglich der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung

Sowohl im Zeitraum der ersten 6 Monate wie auch im gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Monaten kam es zu einer signifikanten Abnahme der Hypoglycaemia unawareness. Analog beschrieben die Teilnehmer zum 6-Monats-Follow-up eine signifikante Verbesserung ihrer Hypoglykämiewahrnehmung, die sich über den gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Monaten als stabil verbessert erwies (vgl. 12.4.). Der Anteil von Probanden mit einer intakten Hypoglykämiewahrnehmung (HAQ-Score ≤ 3) erhöhte sich signifikant von 13.0 % auf 70.8 % zum 18-Monats-Follow-up.

Erwartungsgemäß erhöhte sich die Blutglukoseschwelle für die Wahrnehmung erster Hypoglykämiesymptome signifikant von 45.1 ± 10.1 mg/dl (Baseline) auf 50.4 ± 10.1 mg/dl nach 18 Monaten.

Darüber hinaus schätzten die Teilnehmer ihre Fähigkeit zur Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen nach 18 Monaten signifikant als zuverlässiger ein.

Die langfristige Abnahme der Hypoglycaemia unawareness bzw. die Verbesserung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung könnte in erster Linie über die Reduktion von schweren Hypoglykämien im gesamten Beobachtungszeitraum vermittelt worden sein (vgl. 2.5.2.). Die damit assoziierte Anhebung der Blutglukoseschwellen zur Entdeckung erster Unterzuckerungsanzeichen erfolgte unabhängig vom Verlauf der

glykämischen Kontrolle (vgl. 14.4.2.). Die langfristige Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung könnte sowohl auf Effekte der „HyPOS“-Schulung, aber auch auf poststationäre Veränderungen der Insulintherapie im Sinne einer physiologischeren Insulinversorgung zurückzuführen sein.

14.4.4. Langfristige Effekte der stationären „HyPOS“-Schulung bezüglich des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens

Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten, aber auch im gesamten Follow-Up-Zeitraum kam es zu einem Rückgang des Ausmaßes diabetespezifischer Belastungen, der jedoch die Signifikanzgrenze verfehlte.

Die Sorge vor Unterzuckerungen (PAID-Item 9) erwies sich als die einzige diabetesbezogene Belastung, die sich sowohl zum 6-Monats- als auch zum 18-Monats-Follow-up signifikant reduzierte. Die Ergebnisse des PAID-Fragebogens zu allen drei Messzeitpunkten demonstrieren, dass es mit Hilfe des stationären „HyPOS“-Trainings gelungen ist, spezifisch die ausgeprägte Belastung durch Hypoglykämien zu reduzieren. Es ist denkbar, dass die Abnahme der Sorge vor Unterzuckerungen durch den Rückgang von Ereignissen schwerer Hypoglykämien, durch das Erleben einer frühzeitigeren und zuverlässigeren Unterzuckerungswahrnehmung und letztlich durch die Verbesserung des Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens (HAAF) vermittelt wurde.

Die Auswertung des WHO-5-Fragebogens zum Wohlbefinden ergab, dass die Abnahme der Sorge vor Hypoglykämien im gesamten Beobachtungszeitraum nicht mit einer signifikanten Verbesserung des Wohlbefindens assoziiert war.

Fazit:

- Die besondere Problematik der stationären „HyPOS“-Teilnehmer zeigte sich in einer im Vergleich zur ambulanten Stichprobe nahezu 5-fach erhöhten Inzidenz zurückliegender sehr schwerer Hypoglykämien, einer stärker beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung sowie eine merklich erhöhten Sorge vor Unterzuckerungen.
- Probanden mit ausgeprägten Hypoglykämieproblemen, die an der stationären „HyPOS“-Schulung teilnahmen, profitierten im Mittel langfristig durch eine signifikante Abnahme von schweren und sehr schweren

Hypoglykämien. Der Rückgang von Ereignissen sehr schwerer Hypoglykämien erwies sich als klinisch bedeutsam.

- Innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es zu einer Abnahme der Hypoglycaemia unawareness und zu einer Verbesserung der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung. Gleichzeitig beschrieben die Teilnehmer eine signifikante Anhebung der Blutglukoseschwelle sowie eine höhere Zuverlässigkeit bei der Wahrnehmung erster Unterzuckerungsanzeichen.
- Der Rückgang der Ereignisse schwerer Hypoglykämien und die Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung erfolgten bei einer vergleichbaren Höhe der glykämischen Kontrolle im 18-monatigen Untersuchungszeitraum. Die therapiebezogenen Daten deuten an, dass die beschriebenen Effekte mit der Wirkung einer physiologischeren Insulinsubstitution nach Entlassung aus der stationären Versorgung konfundiert sein könnten.
- Die Teilnehmer des stationären „HyPOS“-Schulungsprogramms beschrieben eine signifikante und anhaltende Abnahme der Sorge vor Unterzuckerungen, während bei der Summe aller diabetesbezogenen Belastungen kein signifikanter Rückgang beobachtet werden konnte. Weiterhin konnten keine signifikanten Effekte der Intervention in Bezug auf eine Verbesserung des Wohlbefindens ermittelt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

- **Stand der Forschung**

Nach übereinstimmenden Schätzungen mehrerer Untersuchungen sind etwa 25 % aller insulinbehandelten Menschen mit Diabetes vom Problem einer abgeschwächten oder fehlenden Hypoglykämiesymptomatik betroffen, das mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien einhergeht.

Diese Entwicklung beruht nach dem derzeitigen Forschungsstand auf zunehmenden Beeinträchtigungen der körpereigenen Gegenregulationsmechanismen, die sich nach vorliegenden Studiendaten im Mittel nach ca. 5 Jahren manifestieren und durch eine Reihe von Einflussfaktoren (z.B. zurückliegende Hypoglykämien, längere Diabesedauer) moduliert werden.

In einer Vielzahl von Untersuchungen konnten die pathophysiologischen Mechanismen für die Entstehung von Hypoglykämieproblemen identifiziert werden, die unter dem Begriff des „Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens (HAAF)“ zusammengefasst werden. Dazu zählen:

- der Verlust oder die Abschwächung der Glukagonsekretion
- die Absenkung der glykämischen Schwellen für die Blutglukoseregulation
- sowie die damit assoziierte Abschwächung der Hypoglykämiesymptomatik

Aktuelle Befunde machen einen zentralnervös vermittelten Adaptationsprozess der glykämischen Schwellen an niedrige Blutglukosewerte für die Entstehung von Hypoglykämieproblemen verantwortlich. Demnach verstärken fortgesetzt auftretende Hypoglykämien das Absinken der glykämischen Schwellen für die Regulation der Blutglukose und des Auftretens von Hypoglykämiesymptomen, so dass sich ein „Teufelskreis“ aus Hypoglykämien und einer weiteren Downregulation der glykämischen Schwellen entwickelt.

Die Ergebnisse verschiedener Studien konnten zeigen, dass neben physiologischen Prozessen auch psychologische Faktoren die Wahrnehmung von Hypoglykämien determinieren. Als bedeutsame Mediatoren der Hypoglykämiewahrnehmung konnten individuelle Interozeptionsfähigkeiten (z.B. den Grad der Genauigkeit der Wahrnehmung körperinterner Stimuli), der Grad der Konzentration auf Körpervorgän-

ge, das Wissen über das Erscheinungsbild von Hypoglykämiesymptomen sowie Erwartungshaltungen identifiziert werden. Darüber hinaus sind weitere psychologische Faktoren an Entscheidungsprozessen sowie an der Ausführung der Behandlung einer akuten Hypoglykämie beteiligt (z.B. subjektive Risikobewertungen, zurückliegende Behandlungserfahrungen).

Übereinstimmend konnten verschiedene Studien Subgruppen von Typ-1-Diabetikern identifizieren, die in besonderem Maße durch schwere Hypoglykämien gefährdet sind. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Hypoglykämierisiko von vielen Menschen mit Typ-1-Diabetes als bedeutsame emotionale Belastung und Beeinträchtigung des Wohlbefindens erlebt wird.

- **Fragestellungen**

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war die Überprüfung von Langzeiteffekten des Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“, das vom Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM) entwickelt wurde. Zielgruppe der Intervention waren Typ-1-Diabetiker mit ausgeprägten Hypoglykämieproblemen. Diese waren definiert als wiederholtes Auftreten schwerer Unterzuckerungen (mit notwendiger Fremdhilfe) und / oder als hohes Ausmaß der emotionalen Belastung durch Unterzuckerungen und / oder als Vorhandensein ausgeprägter Probleme im Umgang mit Hypoglykämien. „HyPOS“ wurde als multimodales Schulungsprogramm konzipiert und basiert auf einem biopsychosozialen Modell der Bewältigung von Hypoglykämien. In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Langzeiteffekte von „HyPOS“ im Rahmen einer kontrollierten Studie in der ambulanten fachärztlichen Versorgung (Beobachtungszeitraum: 31 Monate) erhoben. Darüber hinaus wurden die Effekte einer für die stationäre Schulung modifizierten Variante von „HyPOS“, an der Typ-1-Diabetiker mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen teilnahmen, im Rahmen einer unkontrollierten prä-post-Erhebung (Beobachtungszeitraum: 18 Monate) überprüft.

Die vorliegende Arbeit beantwortet vier praxisrelevante Fragestellungen:

- (1) Wie lassen sich ambulant behandelte Typ-1-Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen bezüglich erkrankungs- und therapiebezogenen Variablen, diabetesbezogener Belastungen und der Befindlichkeit beschreiben?

- (2) Welche Langzeiteffekte bezüglich der Inzidenz sehr schwerer Hypoglykämien können beim ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramm „HyPOS“ ermittelt werden?
- (3) Mit welchen Variablen lässt sich eine Reduktion sehr schwerer Hypoglykämien im Beobachtungszeitraum präzisieren?
- (4) Welche Langzeiteffekte hat ein für die Anwendung im stationären Setting modifiziertes Schulungsprogramm „HyPOS“ bei Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien, der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung sowie des Ausmaßes diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens?

- **Methodik bei der Evaluation der ambulanten „HyPOS“-Schulung**

Die Evaluation des ambulanten Schulungsprogramms „HyPOS“ erfolgte mit Hilfe von drei Messungen, die in den 23 Studienzentren vor Beginn der Interventions- und Kontrollbedingung (t0), sechs Monate nach Abschluß der Interventionen (t1) sowie 31 Monate nach Beginn der Interventionen (t2) durchgeführt wurden. Insgesamt konnten 140 der 164 randomisierten Teilnehmer zu allen drei Messzeitpunkten untersucht werden.

Zur Eingangserhebung wurden personenbezogene Variablen (Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht, Alter, Schulbildung) sowie metabolische, erkrankungs- und therapiebezogene Charakteristika erhoben (HbA1c, Diabetesdauer, Insulinbedarf, Art der Insulintherapie, Anzahl von Insulininjektionen pro Tag, Verwendung von Analoginsulinen). Darüber hinaus wurde zur Baseline die Anzahl schwerer Hypoglykämien (notwendige Fremdhilfe ohne Bewusstseinsverlust) sowie die Anzahl sehr schwerer Hypoglykämien (mit Bewußtlosigkeit und / oder Krampfanfällen, Glukagongabe oder Glukoseinfusion i.v.) in den zurückliegenden 12 Monaten erfragt. Weiterhin wurden zur Baseline-Erhebung das Ausmaß einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung mit Hilfe des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ, Clarke et al., 1995) und die Selbstbeurteilung der Güte der Hypoglykämiewahrnehmung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Zusätzlich beurteilten die Teilnehmer vor Beginn der Intervention das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen mit Hilfe des PAID-Fragebogens (Problem Areas in Diabetes, Welch et al., 1997) sowie das Wohlbefinden mit Hilfe des WHO-5-Fragebogens (Bech et al., 1996). Jeweils zur 6-Monats-, wie auch zur 31-

Monats-Katamnese wurden metabolische sowie therapiebezogene Variablen erhoben. Darüber hinaus wurden zu beiden Katamnesezeitpunkten die Häufigkeit zurückliegender schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien, das Ausmaß der Hypoglycaemia unawareness sowie die Selbsteinschätzung der Hypoglykämiewahrnehmung erfasst.

Die Stichprobencharakteristika wurden mit geeigneten Parametern der deskriptiven Statistik beschrieben. Bei der interferenzstatistischen Prüfung der Veränderung sehr schwerer Hypoglykämien sowie der Untersuchung von Veränderungen diabetesbezogener Belastungen und des Wohlbefindens wurden entsprechend der Skalen- und Verteilungsvoraussetzungen t-Tests, nonparametrische Mann-Whitney-U-Tests, der Pearson χ^2 -Test oder der Mantel-Haenszel-Test angewendet. Zur Ermittlung der Effekte des „HyPOS“-Schulungsprogramms wurde eine multivariate, schrittweise, logistische Regressionsanalyse durchgeführt, bei welcher das Auftreten mindestens einer sehr schweren Hypoglykämie im 31-monatigen Beobachtungszeitraum als Zielkriterium gewählt wurde. In drei Modellen wurden schrittweise die Variablen „HyPOS“ vs Kontrollbedingung“, Baseline-Charakteristika sowie Variablen der Diabetestherapie und Hypoglykämiewahrnehmung zum 6-Monats-Follow-up in das Regressionsmodell aufgenommen.

- **Methodik bei der Evaluation der stationären „HyPOS“-Schulung**

Die Untersuchung von Langzeiteffekten des stationären Schulungsprogramms „HyPOS“ erfolgte mit Hilfe einer unkontrollierten prä-post-Erhebung mit drei Messzeitpunkten in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 18 Monaten: zu Beginn der Intervention (t0), sechs Monate nach Abschluß der Interventionen (t1) sowie im Mittel 18 Monate nach Beginn der Interventionen (t2).

Von den 58 Probanden, die aufgrund besonders ausgeprägter Hypoglykämieprobleme in die stationäre Behandlung in die Diabetes-Klinik Bad Mergentheim überwiesen wurden, konnten 55 Teilnehmer der „HyPOS“-Schulung in die Studie eingeschlossen werden. Die Eingangserhebung wurde in der Fachklinik durchgeführt, die Katamnese-daten beruhen auf Fragebogendaten (Selbstauskünften) der Probanden.

Bei den Teilnehmern wurden jeweils zur Eingangserhebung personenbezogene Variablen (Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht, Alter) sowie metabolische, erkrankungs- und therapiebezogene Charakteristika erhoben (HbA1c, Diabetesdauer, Insulinbedarf, Art der Insulintherapie, Anzahl von Insulininjektionen pro Tag, Verwendung von Analoginsulinen). Darüber hinaus wurde analog zur ambulanten Studie zur Base-

line die Anzahl schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien in den zurückliegenden 12 Monaten erfragt. Weiterhin wurde zur Baseline-Erhebung das Ausmaß einer beeinträchtigten Hypoglykämiewahrnehmung mit Hilfe des Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ, Clarke et al., 1995) bestimmt. Die im HAQ erfragten Merkmale „Blutglukoseschwelle zur Wahrnehmung von Symptomen“ sowie „Zuverlässigkeit der Hypoglykämiewahrnehmung“ wurden zusätzlich jeweils separat analysiert. Analog zur ambulanten Studie beschrieben die Teilnehmer die Güte der Hypoglykämiewahrnehmung mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS). Zusätzlich beurteilten die Teilnehmer vor Beginn der Intervention das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen mit Hilfe des PAID-Fragebogens sowie das Wohlbefinden mit Hilfe des WHO-5-Fragebogens. Jeweils zur 6-Monats-, wie auch zur 18-Monats-Katamnese wurden metabolische sowie therapiebezogene Variablen erhoben. Darüber hinaus wurden zu beiden Katamnesezeitpunkten die Häufigkeit zurückliegender schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien, das Ausmaß der Hypoglycaemia Unawareness, die Selbsteinschätzung der Hypoglykämiewahrnehmung, das Ausmaß diabetesbezogener Belastungen sowie das Wohlbefinden erfasst.

Bei der Untersuchung wurde aufgrund der limitierten Stichprobe eine deskriptive Auswertung der Daten vorgenommen. Bei Unterschiedsfragestellungen wurden t-Tests sowie nonparametrische Mann-Whitney-U-Tests verwendet.

- **Ergebnisse**

Die Teilnehmer der ambulanten „HyPOS“-Langzeitstudie beschrieben zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ca. 8-mal sowie viele schwere und nahezu 4-mal sowie viele sehr schwere Hypoglykämien im Vergleich zu Teilnehmern der DCCT-Studie (DCCT Research Group, 1997). Bemerkenswert erscheint die kumulative Inzidenz schwerer Hypoglykämien in einer Subgruppe von Teilnehmern (mehr als 80 % der Episoden bei ca. 29 % der Probanden). Die daraus resultierenden Hypoglykämieprobleme gingen bei ca. 40 % der Probanden mit einem stark erhöhten Ausmaß diabetesbezogener Belastungen und / oder einem stark beeinträchtigten Wohlbefinden einher.

Sowohl im Zeitraum zwischen dem 6-Monats- und dem 31-Monats-Follow-up als auch im gesamten Beobachtungszeitraum von 31 Monaten konnte ein signifikant stärkerer Rückgang sehr schwerer Hypoglykämien im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt werden. Aufgrund der Vergleichbarkeit der glykämischen Kontrolle sowie therapiebezogener Variablen in der Interventions- und Kontrollgruppe kann die signifikant stär-

kere Reduktion sehr schwerer hypoglykämischer Ereignisse als Effekt des Schulungsprogramms „HyPOS“ bewertet werden.

Durch die Teilnahme am Schulungsprogramm „HyPOS“ konnte das relative Risiko für das Auftreten mindestens einer schweren Hypoglykämie um 54 % gesenkt werden. Der Interventionseffekt war auch nach Kontrolle von probanden-, therapie- und hypoglykämiebezogenen Eingangskarakteristika nachweisbar. Nach den Ergebnissen der schrittweisen Regressionsanalyse lässt sich die Absenkung des Hypoglykämierisikos möglicherweise auf eine interventionsbedingte Reduktion der Hypoglycaemia unawareness zurückführen.

Die langfristige Effektivität des Schulungsprogramms „HyPOS“ konnte auch bei Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen im Rahmen eines stationären „HyPOS“-Trainings in mehrfacher Hinsicht belegt werden. Bei den Teilnehmern der stationären „HyPOS“-Schulung konnte im 18-monatigen Beobachtungszeitraum eine signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien festgestellt werden. Nach 18 Monaten waren die Inzidenzraten schwerer bzw. sehr schwerer Hypoglykämien mit den Ereignisraten der ambulanten Probandenstichprobe zur Eingangsuntersuchung vergleichbar.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums konnte eine signifikante Abnahme der Hypoglycaemia unawareness sowie eine signifikante Anhebung der glykämischen Schwellen für die Entdeckung erster Hypoglykämiesymptome ermittelt werden. Entsprechend beschrieben die Probanden der stationären „HyPOS“-Schulung eine gesteigerte Zuverlässigkeit bei der Interozeption von Hypoglykämiesymptomen.

Trotz der vergleichbaren mittleren Blutglukoseeinstellung zu den drei Messzeitpunkten weisen die Daten auf eine physiologischere Insulinsubstitution im poststationären Beobachtungszeitraum hin. Die vermehrte Verwendung von Analoginsulinen sowie der Insulinpumpe könnte neben dem „HyPOS“-Training zur einer Reduktion schwerer Hypoglykämien und zu einer Abschwächung des Hypoglykämie-assoziierten Versagens (HAAF) beigetragen haben.

Sorgen um Hypoglykämien erwiesen sich als die stärkste diabetesbezogene Belastung bei den Teilnehmern der stationären „HyPOS“-Schulung. Im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten konnte keine signifikante Reduktion der diabetesbezogenen Gesamtbelastung und des Wohlbefindens festgestellt werden. Bemerkenswert erscheint jedoch die signifikante Abnahme von Sorgen bezüglich Hypoglykämien, - ein Befund,

der die spezifische Effektivität und den Nutzen des Schulungsprogramms „HyPOS“ im Hinblick auf die Erhaltung der Lebensqualität unterstreicht.

- **Schlussfolgerungen**

„HyPOS“ ist das erste Schulungs- und Behandlungsprogramm im deutschsprachigen Raum, das auf eine Verbesserung sowohl physiologischer als auch psychologischer Determinanten von Hypoglykämieproblemen abzielt. „HyPOS“ hat sich sowohl in der ambulanten als auch in der stationären Versorgung von Typ-1-Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen als langfristig effektive Intervention erwiesen. Die Wirksamkeit der „HyPOS“-Schulung zeigte sich in einer langfristigen und klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos für schwere und sehr schwere Hypoglykämien sowie in einer langfristigen Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung. Insbesondere bei stationär behandelten Patienten mit besonders ausgeprägten Hypoglykämieproblemen konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass diese Intervention geeignet ist, Betroffene langfristig von hypoglykämiebedingten Sorgen und Belastungen zu entlasten.

VI. ANHANG

15. ÜBERSICHT

15.1. Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes (vgl. 1.5.)

15.2. Übersicht über die Kurseinheiten des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“

15.3. Ablauf und Inhalte des stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“

15.4. Fragebogeninstrumente

- Selbsteinschätzung der Qualität der Hypoglykämiewahrnehmung (VAS) (Gold et al., 1994)
- Hypoglycaemia Awareness Questionnaire (HAQ)(Clarke et al., 1995)
- PAID-Fragebogen (Problem Areas in Diabetes) (Welch et al., 1997)
- WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (Bech et al., 1996)

15.5. Ambulante „HyPOS“-Studie: Studienzentren

15.1. Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes (vgl. 1.5.)

Diabetische Folgeerkrankungen entwickeln sich sowohl bei Menschen mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes mellitus in unterschiedlichen Organen und Körperregionen. Klinisch bedeutsam sind Schädigungen, die auf Veränderungen der Kapillaren zurückgehen (diabetische Mikroangiopathien). Dazu zählen Komplikationen an Augen, Nieren und Nerven. Darüber hinaus kommt es bei Menschen mit Diabetes gehäuft zu Läsionen der mittleren und großen Arterien (diabetische Makroangiopathien), die auf artherogene Veränderungen zurückzuführen sind.

15.1.1. Diabetische Mikroangiopathien

Die Entwicklung diabetischer Mikroangiopathien ist auf die chemische Reaktion von Glukose mit Proteinen im Extrazellulärraum sowie mit Blutzellen (Glykierung) zurückzuführen. Glykierte Proteine lagern sich im Endothel der Blutgefäße ab, was zu konsekutiven Schädigungen des Gefäßendothels führt. Die Ablagerungen und Schädigungen treten bei einer diabetischen Retinopathie im Bereich der Netzhautkapillaren auf. Bei einer Nephropathie sind die Nierenglomeruli betroffen.

- Diabetische Retinopathie

Bei Typ-1-Diabetikern können nach längerer Diabetesdauer verschiedene Formen einer Retinopathie auftreten, die mit unterschiedlichen Einschränkungen der Sehkraft verbunden sind. Bei einer nichtproliferativen Retinopathie kommt es zunächst zu Ausstülpungen der Netzhautgefäße (Mikroaneurysmen). Im weiteren Verlauf verschließen sich die Netzhautkapillaren. Es treten punktförmige oder flächenhafte Blutungen in der Netzhaut auf. Aus der nichtproliferativen Form geht häufig die proliferative Retinopathie hervor. Hierbei kommt es zur krankhaften Neubildung von Blutgefäßen mit sehr schwachen Wänden, die bei plötzlichen Blutdruckanstiegen reißen und Blutungen ins Augeninnere nach sich ziehen können. Blutungen in den Glaskörper können die Sehschärfe bedeutsam verschlechtern. Im späten Stadium der proliferativen Retinopathie löst sich die Netzhaut vom Untergrund ab, was zum vollständigen Verlust der Sehkraft führen kann.

Darüber hinaus führen Schädigungen der Kapillaren in der Netzhautmitte zu einem kontinuierlichen Verlust der Sehschärfe im Zentrum des Blickfeldes (diabetische Makulopathie), so dass Betroffene z.B. nicht mehr lesen oder Auto fahren können.

- Diabetische Nephropathie

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zunächst zu Verdickungen der Basalmembran der Nierenkörperchen (Glomeruli) und einer Verbreiterung des Bindegewebes zwischen den Kapillarschlingen. Bei weiterem Fortschreiten der Nephropathie entwickelt sich eine zunehmende glomeruläre Vernarbung mit einer gleichzeitigen Abnahme der Filtrationsleistung.

Als frühester Indikator für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gilt die erhöhte Ausscheidung des Proteins Albumin im Urin. Der Nachweis erfolgt in der Regel über die Bestimmung des Albumingehalts im 24 h-Sammelurin oder über die Bildung des Albumin / Kreatinin-Quotienten aus einer Urinprobe. Eine Mikroalbuminurie ist durch einen Albumin / Kreatinin-Quotienten von 30-300 mg/g, eine Makroalbuminurie durch einen Quotienten von mehr als 300 mg/g definiert. Die Filtrationsleistung der Niere kann über Kreatinin-Konzentration im Blutserum über eine Näherungsformel geschätzt werden.

- Diabetische Neuropathie

Bei dieser Folgekomplikation des Diabetes mellitus kommt es aufgrund der chronischen Hyperglykämie zu Veränderungen des Zellstoffwechsels der Neurone, zu histopathologischen Schädigungen der Axone und zu einer gestörten Signalübertragung an den Synapsen. Weiterhin werden Störungen der Blutversorgung der Nervenzellen im Sinne einer beeinträchtigten Mikrozirkulation sowie entzündliche Prozesse als pathogene Faktoren für das Entstehen der diabetischen Neuropathie verantwortlich gemacht. Insgesamt führt die Erkrankung zu Einbußen und zum Verlust der sensorischen Wahrnehmung sowie zu Funktionsstörungen von Organen, die von geschädigten Neuronen innerviert werden.

Bei der peripheren Neuropathie, bei der sensorische und motorische Nervenbahnen betroffen sind, kommt es zunächst vor allem in Ruhephasen im Bereich der äußeren Extremitäten zu Missempfindungen (z.B. Kribbeln), aber auch zu brennenden und stechenden Schmerzen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung setzt ein allmählicher Verlust der Sinnesempfindungen ein, bei dem Betroffene zunehmend Empfindungen von Druck, Schmerz und Temperatur nicht mehr wahrnehmen können. Die sensorische Neuropathie gilt als einer der Risikofaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen (Böhm et al., 2011; Pedersen-Bjergaard, Pramming & Thorsteinsson, 2003; ter Braak et al., 2000).

Schädigungen der motorischen Nerven führen vielfach zu Veränderungen der Koordination der am Gehvorgang beteiligten Muskeln sowie zu Fehlstellungen. Diabetesbedingte Nervenschädigungen und eine verminderte periphere Durchblutung stellen gemeinsam bedeutsame Risikofaktoren für die Entstehung von diabetischen Fußkomplikationen dar.

Bei einer autonomen Neuropathie kommt es zu Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems. Leiterkrankung der autonomen Neuropathie ist die kardiale autonome Neuropathie. In einer prospektiven Studie der Arbeitsgruppe um Gerritsen (2001) konnte bei Vorliegen einer kardialen diabetischen Neuropathie eine Verdoppelung des Mortalitätsrisikos im Zeitraum von neun Jahren ermittelt werden (Gerritsen et al., 2001). Weiterhin können sich im Zuge einer autonomen Neuropathie gastrointestinale Störungen, Miktionsbeschwerden, Sehstörungen, Potenzprobleme oder Störungen der Orthostase (Ohnmacht durch Kreislaufversagen) entwickeln (Abholz et al., 2011).

15.1.2. Diabetische Makroangiopathien

Atherosklerotisch bedingte Komplikationen wie z.B. Herzinfarkt, Apoplex oder die periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) stellen sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes eine sehr häufige Krankheits- und Todesursache dar. Während die histopathologischen Veränderungen an Augen, Nerven und Nieren diabetesspezifische Schädigungen darstellen, sind artherosklerotische Prozesse bei makroangiopathischen Komplikationen mit denen bei Nichtdiabetikern vergleichbar. Die Besonderheit liegt darin, dass Gefäßkomplikationen bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern frühzeitiger, ausgedehnter und mehr in den Extremitäten auftreten (Schleicher, 2006). Die Pathogenese von diabetischen Makroangiopathien wird im Vergleich zu den vorgestellten Mikroangiopathien in stärkerem Maße durch weitere Risikofaktoren wie z.B. erhöhte Blutfettwerte, Hypertonie oder Rauchen begünstigt.

15.1.3. Epidemiologie von Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes

In einem im New England Journal of Medicine publizierten Review stellt Nathan (1993) eine Vielzahl epidemiologischer Daten zu Folgeerkrankungen bei Typ-1-Diabetes vor.

- Diabetische Mikroangiopathien

Nach 10 Jahren Diabetesdauer weisen ca. 50 % aller Menschen mit Typ-1-Diabetes Anzeichen einer Retinopathie auf, nach 20 Jahren beträgt die Prävalenz mehr als 90 % (Nathan, 1993). Bereits fünf Jahre nach Manifestation des Typ-1-Diabetes kommt es gehäuft zu einer Mikroalbuminurie als erstes Anzeichen einer beeinträchtigten Nierenfunktion. Bis zum Auftreten einer Makroalbuminurie (mehr als 300 mg Albumin / 24 h) vergehen nach Manifestation des Typ-1-Diabetes im Durchschnitt 17 - 23 Jahre. Laut Nathan versterben Betroffene mit einer Nephropathie meist jedoch an einer koronaren Herzerkrankung. Typ-1-Diabetiker mit einer Nephropathie weisen ein 30 bis 40-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung auf im Vergleich zu Typ-1-Diabetikern ohne Nephropathie.

Anders als bei der Retinopathie scheint die Prävalenz der Nephropathie nicht mit zunehmender Diabetesdauer anzusteigen. Wenn sich eine Makroalbuminurie nicht ca. 25 - 30 Jahre nach Diabetesmanifestation entwickelt hat, sinkt das Risiko für die Entstehung einer Nephropathie für die verbleibende Lebenszeit.

Die Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Neuropathie beträgt bei Typ-1- oder Typ-2-Diabetikern ca. 30 % (Young, Boulton, MacLeod, Williams & Sonksen, 1993). Bei den meisten Menschen mit Typ-1-Diabetes können nach ca. 5 - 10 Jahren Diabetesdauer erste Veränderungen der Nervenleitgeschwindigkeit bei sensorischen und motorischen Nervenbahnen festgestellt werden (DCCT Research Group, 1988). Ebenso lassen sich nach ca. 5 - 10 Jahren Diabetesdauer erste subklinische Veränderungen der kardialen Nervenfunktionen im Sinne einer verringerten Herzfrequenzvariabilität nachweisen. Potenzstörungen und Impotenz sind weitere Auswirkungen der autonomen Neuropathie. Ihr Vorkommen steigt mit zunehmender Diabetesdauer, ansteigendem Alter und bei Vorliegen weiterer Folgeerkrankungen. Die Prävalenz von Potenzstörungen bei männlichen Typ-1-Diabetikern wird auf ca. 50 % geschätzt (Nathan, 1993).

- Diabetische Makroangiopathien

Zur Inzidenz kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit Typ-1-Diabetes liegen nur wenige Daten vor. Insgesamt sind dauerhaft erhöhte Blutglukosewerte ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung. Das Risiko scheint zu einem großen Anteil durch die Entstehung von Nierenfunktionsstörungen vermittelt zu sein und erhöht sich bei Vorliegen weiterer metaboli-

scher Risikofaktoren (z.B. Bluthochdruck). Insgesamt ist das Risiko für vaskuläre Ereignisse bei Typ-1-Diabetes um das 2 bis 5-fache erhöht, wobei Frauen stärker gefährdet sind als Männer (Nathan, 1993).

15.2. Übersicht über die Kurseinheiten des ambulanten Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“

15.2.1. Kurseinheit 1: Ziele der Teilnehmer, Plausibles Erklärungsmodell

- Vorstellungsrunde und Kennenlernen
- Kursziele und Erwartungen der Teilnehmer
- Plausibles Erklärungsmodell der Hypoglykämiewahrnehmung
 - Wiederholung und Begriffsdefinition
 - Prozessmodell der Hypoglykämiewahrnehmung
 - Beispiel einer eingeschränkten Hypoglykämiewahrnehmung
 - „Zeitfenster“ und „Teufelskreis“
- Überblick über die Kursinhalte, Übungen zur nächsten Kurseinheit

15.2.2. Kurseinheit 2: Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen

- Überblick über die Kurseinheit
- Persönliche Einstellungen und Blutzuckerzielbereiche
- Hypoglykämiewahrnehmung
 - Anzeichen einer Unterzuckerung
 - Wahrnehmung von Unterzuckerungsanzeichen
- Die Hypoglykämiewahrnehmung verbessern
 - Systematische Selbstbeobachtung
 - „Hypo-Checks“
- Übungen zur nächsten Kurseinheit

15.2.3. Kurseinheit 3: Hypoglykämien: Behandlung, Ursachensuche

- Überblick über die Kurseinheit und Besprechung der Übungen
- Behandlung von Unterzuckerungen
- Unterzuckerungen: Ursachensuche
- Die Insulintherapie unter der Lupe
- Übungen zur nächsten Kurseinheit

15.2.4. Kurseinheit 4: Vermeidung von Hypoglykämien, Risikosituationen, Gefährlichkeit, Hypoglykämien im Alltag

- Überblick über die Kurseinheit und Besprechung der Übungen
- Einflussfaktoren kennen
 - Unterzuckerungen vorbeugen
 - Hypoglykämien im Alltag vermeiden lernen
- Risikosituationen: Besonders aufpassen
 - Dem Hypoglykämierisiko vorbeugen
- Gefährlichkeit von Hypoglykämien
- Unterzuckerungen im Alltag besser bewältigen
 - Umgang mit Hypoglykämien in Familie, Partnerschaft und Beruf
- Übungen zur nächsten Kurseinheit

15.2.5. Kurseinheit 5: Einheit für für Angehörige, Erfolgskontrolle, Feedback

- Überblick über die Kurseinheit und Kennenlernen
- Wiederholung der Inhalte der einzelnen Kurseinheiten
 - Grundlagen von Unterzuckerungen (Kurseinheit 1)
 - Wahrnehmung von Unterzuckerungen (Kurseinheit 2)

- Behandlung von Unterzuckerungen (Kurseinheit 3)
- Umgang mit Unterzuckerungen im Alltag (Kurseinheit 4)

- Abschließende Auswertung der Arbeitsblätter und Übungen
 - „Hypo-Tagebuch“, „Hypo-Anzeichen“ und „Hypo-Checks“
 - Arbeitsblatt „Ihre Insulintherapie unter der Lupe“

- Zielerreichung und Feedback

15.3. Ablauf und Inhalte des stationären Schulungs- und Behandlungsprogramms „HyPOS“

| Uhrzeit | Veranstaltung / Thema | Raum |
|--|---|------|
| Dienstag, xx.xx. | | |
| | Aufnahme Psychologe / Arzt - Stationseinweisung | |
| 15:30 – 17:00 | Kennenlernrunde | |
| 17:15 – 18:00 | Teamsitzung | |
| Mittwoch, xx.xx. | | |
| 08:15 – 09:15 | Protokollbesprechung | |
| 09:15 – 10:45 <i>in der Pause: Blutzuckermessen</i> | Hypotraining – Entstehung von Hypoglykämieproblemen <ul style="list-style-type: none"> • Grundlagen von Unterzuckerungen • Wie funktioniert die Unterzuckerwahrnehmung? • Das Hypotagebuch | |
| 10:45 – 11:45 | Therapiegrundlagen Insulintherapie <ul style="list-style-type: none"> • Grundlagen Insulintherapie - Insuline u. Insulinwirkung • Die eigene Insulintherapie besser verstehen | |
| 13:00 – 13:30 | Fortsetzung der Insulinschulung | |
| 14:00 – 14:45 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Therapiegrundlagen Insulintherapie <ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung - BE/KE-Faktoren // Korrekturregeln | |
| Donnerstag, xx.xx. | | |
| 08:15 – 09:15 | Protokollbesprechung | |
| 09:15 – 10:00 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Hypotraining – Persönliche Einstellungen und BZ-Zielbereiche <ul style="list-style-type: none"> • Einstellungen zu Unterzuckerungen | |
| 10:00 – 11:30 | Hypotraining – Hypoglykämiewahrnehmung <ul style="list-style-type: none"> • Anzeichen von Unterzuckerungen • Wahrnehmung von Unterzuckerungen | |
| 13:00 – 13:30 | Sportprogramm - Funktionsgymnastik | |
| 13:45 – 14:45 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Hypotraining – Die Hypowahrnehmung verbessern <ul style="list-style-type: none"> • Schritt 1: sich selbst beobachten • Schritt 2: Hypoanzeichen bewerten • Schritt 3: Hypo-Checks üben | |
| 15:15 – 16:00 | Therapieanpassung im Alltag <ul style="list-style-type: none"> • Grundlagen Ernährung – BE/KE-Kurs • Therapieanpassung bei besonderer Ernährung | |
| <i>am Abend (optional)</i> | Sportprogramm (Schwimmen, Fitness, kleine Wanderung) | |

| Uhrzeit | Veranstaltung / Thema | Raum |
|--|---|------|
| Freitag, xx.xx. | | |
| 08:15 – 09:15 | Protokollbesprechung | |
| 09:15 – 10:00 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Hypotraining • Behandlung von Unterzuckerungen | |
| 10:15 – 11:00 | Hypotraining • Die Hypowahrnehmung trainieren – Üben der Hypochecks | |
| 11:00 – 11:45 | Therapiegrundlagen Insulintherapie • Therapiegrundlagen – Überzucker/Entgleisung | |
| 13:00 – 13:30 | Sportprogramm – Funktionsgymnastik | |
| 13:45 – 14:30 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Therapieanpassung im Alltag • Therapieanpassung bei körperlicher Aktivität | |
| 14:45 – 15:30 | Vorbesprechung: Praxistests am Wochenende | |
| 15:30 – 16:15 | Teamsitzung | |
| Samstag, xx.xx. | | |
| | Möglichkeiten bieten, die Insulinanpassung konkret umzusetzen • Ausschlaftest • Ernährung • Bewegung | |
| Sonntag, xx.xx. | | |
| | Bei Bedarf: Angehörigenstunde | |
| Montag, xx.xx. | | |
| 08:15 – 09:45 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Protokollbesprechung • Besprechung der Blutzuckerprotokolle • Nachbesprechung der Praxistests vom Wochenende | |
| 10:00 – 10:45 | Hypotraining • Die Hypowahrnehmung trainieren – Üben der Hypochecks | |
| 10:45 – 11:45 | Hypotraining • Problemsituationen – nächtliche Hypos / Strassenverkehr • Gefährlichkeit von (schweren) Unterzuckerungen | |
| 13:00 – 13:45 | Therapieanpassung im Alltag • Anpassung Alltag I – Diabetes und Reisen // Urlaub | |
| 13:45 – 14:30 <i>danach: Blutzuckermessen</i> | Therapiegrundlagen – Folgekomplikationen • Vermeidung von und Umgang mit Folgeerkrankungen | |
| 14:45 – 16:30 | Vorbereitung Hypoprovokation | |
| 16:30 – 17:15 | Teamsitzung | |

15.4. Fragebogeninstrumente

Güte der Hypoglykämiewahrnehmung: VAS-Skala (Gold et al., 1994)

| | |
|--|--|
| Evaluationsstudie HyPOS | Visite 0 Baseline (vier Wochen vor Beginn der Schulung) |
| Patienten-Code: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |

Hypoglykämiewahrnehmung

Bitte schätzen Sie im folgenden durch Umkreisen der jeweiligen Ziffer ein, wie gut Ihre Wahrnehmung von Unterzuckerungen ist. Die „1“ steht dabei für eine sehr schlechte, und die „10“ für eine sehr gute Unterzuckerungswahrnehmung.

Meine Unterzuckerungswahrnehmung ist...

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

sehr schlecht sehr gut

**Hypoglycaemia Awareness Questionnaire
(HAQ, Clarke et al., 1995)**

| | |
|---|--|
| Evaluationsstudie HyPOS Patienten-Code: <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> | Visite 0 Baseline (vier Wochen vor Beginn der Schulung) |
|---|--|

0.1.1 Hypoglykämieanamnese (im Anamnesegespräch erfragen)

1. „Wählen Sie die Aussage aus, die Sie am besten beschreibt.“
 - „Ich habe *immer* Symptome, wenn mein Blutzucker niedrig ist“
 - „Ich habe *manchmal* Symptome, wenn mein Blutzucker niedrig ist“
 - „Ich habe *nie* Symptome, wenn mein Blutzucker niedrig ist“

2. „Haben Sie z. Zt. bei niedrigem Blutzucker weniger Symptome als früher?“
 - ja nein

3. „Wie häufig hatten Sie in den letzten zwölf Monaten schwere Hypoglykämien, bei denen Sie hilflos waren, ohne jedoch bewusstlos (d.h. keine Glukagon- oder Glukoseinjektion erforderlich) zu sein?“

Anzahl schwerer Hypogl. (Fremdhilfe): _____

„Wie häufig hatten Sie während der Nacht / des Schlafes in den letzten zwölf Monaten schwere Hypoglykämien, bei denen Sie hilflos waren, ohne jedoch bewusstlos zu sein?“

Anzahl schwerer Hypogl. nachts (Fremdhilfe): _____

4. „Wie häufig hatten Sie in den letzten zwölf Monaten sehr schwere Hypoglykämien, bei denen Sie bewusstlos waren (Glukagon- oder Glukoseinjektion erforderlich) ?“

Anzahl schwerer Hypogl. (Bewusstl.): _____

„Wie häufig hatten Sie während der Nacht / des Schlafes in den letzten zwölf Monaten schwere Hypoglykämien, bei denen Sie bewusstlos waren?“

Anzahl schwerer Hypogl. nachts (Bewusstl.): _____

5. „Wie häufig hatten Sie in den letzten vier Wochen Blutzuckerwerte unter 50 mg/dL (2,7 mmol/L) *mit* Symptomen?“
 - nie
 - 1-3 mal
 - 1 pro Woche
 - 2-3 pro Woche
 - 4-5 pro Woche
 - fast täglich

6. „Wie häufig hatten Sie in den letzten vier Wochen Blutzuckerwerte unter 50 mg/ dL (2,7 mmol/L) *ohne* Symptome?“
 - nie
 - 1-3 mal
 - 1 pro Woche
 - 2-3 pro Woche
 - 4-5 pro Woche
 - fast täglich

7. „Wie tief muss Ihr Blutzucker sinken, damit Sie Symptome wahrnehmen?“
 - 60-70 mg/dL
(3,3-3,9 mmol/L)
 - 50-60 mg/dL
(2,7-3,4 mmol/L)
 - 40-50 mg/dL**
(2,2-2,7 mmol/L)
 - unter 40 mg/dL**
(unter 2,2 mmol/L)

„Ab welchem Blutzuckerwert spüren Sie Symptome?“ _____ mg/dL
(mmol/L)

8. „Wie zuverlässig können Sie durch Ihre Symptome erkennen, dass Ihr Blutzucker niedrig ist?“
 - nie*
 - häufig
 - kaum*
 - immer
 - manchmal*

Jedes angekreuzte fett gedruckte Feld: ein Punkt – zur Erfüllung des Einschlusskriteriums müssen mindestens sechs fett gedruckte Felder angekreuzt bzw. beantwortet werden
Fragen 3/4: im Falle der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien wird eine Anzahl > 0 als ein Punkt gewertet
Fragen 5/6: ein Punkt wird vergeben, wenn die Häufigkeit asymptomatischer Hypogl. (Frage 6) größer ist als die der Hypogl. mit Symptomen (Frage 5)

Erreichte Punktzahl:

Fragebogen zu Problembereichen der Diabetesbehandlung (PAID, Welch et al., 1997)

| | |
|---|--|
| Evaluationsstudie HyPOS Patienten-Code: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> | Visite 0 Baseline (vier Wochen vor Beginn der Schulung) |
|---|--|

PAID

Welche der folgenden Bereiche Ihres Diabetes bzw. Ihrer Diabetesbehandlung sind *derzeit* ein Problem für Sie? Kreisen Sie bitte bei jeder Antwort die Zahl an, die am ehesten für Sie zutrifft. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

| Ist es derzeit für Sie ein Problem, ... | kein Problem | eher geringes Problem | mittleres Problem | eher größeres Problem | großes Problem |
|--|-----------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|
| 1. ... dass Sie keine eindeutigen und klaren Ziele für Ihre Diabetesbehandlung haben ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. ... dass Sie sich im Hinblick auf Ihre Diabetesbehandlung entmutigt fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. ... dass Sie der Gedanke, mit dem Diabetes leben zu müssen, ängstigt? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. ... dass es im Zusammenhang mit Ihrem Diabetes unangenehme soziale Situationen gibt (z.B. wenn Ihnen jemand sagt, was sie essen sollen) ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. ... dass Sie sich im Hinblick auf Nahrungsmittel und Mahlzeiten eingeschränkt fühlen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. ... dass Sie sich beim Gedanken, mit dem Diabetes leben zu müssen, depressiv fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. ... dass Sie sich unsicher sind, inwieweit Ihre Stimmungen und Gefühle mit dem Diabetes zusammenhängen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. ... Sie sich durch die Diabetesbehandlung überfordert fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. ... dass Sie sich Sorgen über Unterzuckerungen machen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. ... dass Sie sich bei dem Gedanken, mit dem Diabetes leben zu müssen, ärgerlich fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. ... dass Sie sich ständig gedanklich mit Essen oder mit Nahrungsmitteln beschäftigen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. ... dass Sie sich Sorgen über die Zukunft und über mögliche ernste Folgeerkrankungen machen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. ... dass Sie sich schuldig oder ängstlich fühlen, wenn Sie Ihre Diabetesbehandlung vernachlässigen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. ... dass Sie Ihren Diabetes nicht akzeptieren können ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. ... dass Sie mit Ihrem behandelnden Arzt unzufrieden sind ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. ... dass Sie das Gefühl haben, dass der Diabetes Ihnen täglich zu viel geistige / körperliche Kraft raubt ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. ... dass Sie sich mit Ihrem Diabetes allein gelassen fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. ... dass Sie sich von Ihren Freunden und Ihrer Familie bei der Diabetesbehandlung nicht genügend unterstützt fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. ... dass Sie Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Folgeerkrankungen haben? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. ... dass Sie sich durch die ständigen Anforderungen der Diabetesbehandlung „ausgebrannt“ fühlen ? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5, Bech et al., 1996)

| | |
|---|--|
| Evaluationsstudie HyPOS | Visite 0 Baseline (vier Wochen vor Beginn der Schulung) |
| Patienten-Code: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |

WHO-5

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

| <i>In den letzten zwei Wochen ...</i> | Die ganze Zeit | Meistens | Etwas mehr als die Hälfte der Zeit | Etwas weniger als die Hälfte der Zeit | Ab und zu | Zu keinem Zeitpunkt |
|---|----------------|----------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------|
| ... war ich froh und guter Laune | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| ... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |

15.5. Ambulante „HyPOS“-Studie: Studienzentren

- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Bergmann, Lampertheim
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dres. Betzholz, Holtappels, Neuss
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Bickel, Pforzheim
- Diabeteszentrum Oschatz, Dr. Bernd Donaubaue, Oschatz
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Drynda, Leipzig
- Diabetes Schwerpunktpraxis Dres. Eberlein, Popp, Durmaz, Beck, Bayreuth
- Praxis Dr. Ferrara, Ludwigshafen
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dres. Hess, Worms
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Kalvelage, Hamburg
- Diabetes-Zentrum Pirna, Dipl.-Med. Kosch, Pirna
- Zentrum für Diabetologie Bergedorf, Dres. Kröger, Rosenboom, Hamburg
- Diabetologische Gemeinschaftspraxis Dres. Lederle, Weber, Stadtlohn
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Lippmann-Grob, Offenburg
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Oser, Bernkastel-Kues
- Gemeinschaftspraxis Dres. Reichert, Hinck, Landau
- Zentrum für Diabetes und Gefäßerkrankungen, Dres. Rose, Pohlmeier, Lammers, Münster
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Rudolph, Langen
- Praxis Dres. Schlotmann, Zavaleta, Hochlenert, Haberstock, Köln
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Schulze-Schleppinghoff, Essen

- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. Segiet, Speyer
- Diabetologische Schwerpunktpraxis Dres. Simonsohn, Götte, Frankfurt/Main
- Praxisgemeinschaft Dres. Vidal, Haak, Ruff, Bad Mergentheim
- Praxis für Innere Medizin Dres. Schramm, Zimmermann, Netzer, Heyd-Schramm, Würzburg

Literaturverzeichnis

- Abholz, H. H., Ellger, B., Gries, F. A., Haller, N., Haslbeck, M., Hübner, P. et al. (2011). Nationale Versorgungsleitlinie "Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter". Langfassung 28. November 2011, Version 1.2. Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf.
- Alberti, K. G. (2002). The Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Pract Diab Int*, 19, 22a-24a.
- 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*, 15, 539-553.
- Alonso, J., Ferrer, M., Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Mosconi, P. et al. (2004). Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res.*, 13, 283-298.
- American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia (2005). Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1245-1249.
- Amiel, S. A. (2007). Risks of Strict Glycaemic Control. In Frier B.M. & Fisher M. (Eds.) *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (Second Edition, pp. 171-189). Chichester: John Wiley & Sons.
- Ammon, H. P. T. (2011). Wechselwirkungen von Antidiabetika mit anderen Arzneistoffen. In Schatz H. (Hrsg.), *Diabetologie kompakt - Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, 326-329). Stuttgart: Thieme
- Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care*, 24, 1069-1078.
- Anderson, R. M., Funnell, M. M., Barr, B. A., Dedrick, R. F., & Davis, W. K. (1991). Learning to empower patients. *Diabetes Care*, 14, 584-590.

- Anderson, R. M. & Funnell, M. M. (2000). Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care. *Diabetes Educ*, 26, 597-604.
- Armario, A., Valles, A., Del-Zotto, S., Marquez, C., & Belda, X. (2004). A single exposure to severe stressors causes long-term desensitisation of the physiological response to the homotypic stressor. *Stress*, 7, 157-172.
- Barsky, A. J. & Wyshak, G. (1990). Hypochondriasis and somatosensory amplification. *The British Journal of Psychiatry*, 157, 404-409.
- Bech, P., Gudex, C., & Staehr Johansen, K. (1996). The WHO Well-Being Index: Validation in Diabetes. *Psychother Psychosom*, 65, 183-190.
- Bechara, A. & Naqvi, N. (2004). Listening to your heart: interoceptive awareness as a gateway to feeling. *Nature Neuroscience*, 7, 102-103.
- Berger, M. & Jörgens, V. (1995). *Praxis der Insulintherapie*. Berlin: Springer.
- Berger, M., Grüsser, M., & Jörgens, V. (2010). *Behandlungs- und Schulungsprogramm für intensivierete Insulintherapie*. Köln: Deutscher Ärzteverlag.
- Bode, B. W., Schwartz, S., & Stubbs, H. A. (2005). Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care*, 28, 2361-2366.
- Bolli G., Feo P., Compagnucci P., Cartecchini M.G., Angeletti G., Santeusanio F. et al. (1983). Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes*, 32, 134-141.
- Bott, S., Bott, U., Berger, M., & Mühlhauser, I. (1997). Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycemia. *Diabetologia*, 40, 926-932.
- Boyle, P. J., Nagy, R. J., O'Connor, A. M., Kempers, S. F., Yeo, R. A., & Qualls, C. (1994). Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycaemia. *Proceedings of National Academy of Science*, 91, 9352-9356.
- 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. *N Engl J Med*, 333, 1726-1731.

- Böhm, B. O., Deyer, M., Fritsche, A., Füchtenbusch, M., Gözl, S., & Martin, S. (2011). Therapie des Typ-1-Diabetes. Danne, T. and Kellerer, M. [S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0 10.02.2011]. Deutsche Diabetes Gesellschaft.
- Brands, A. M., Kessels, R. P., de Haan, E. H., Kappelle, L. J., & Biessels, G. J. (2004). Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *European Journal of Pharmacology*, 490, 159-168.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Bundesdatenschutzgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 14. Januar 2003 (BGBl. I S. 66), zuletzt geändert durch Artikel 15 Abs. 53 des Gesetzes vom 5. Februar 2009 (BGN. I S. 160) neugefasst durch Bek. v. 14. Januar 2003 I 66; zuletzt geändert durch Art. 15 Abs. 53. G V. 05.02.2009 I 160.
- Bundesversicherungsamt BVA. (2012). Nähere Erläuterungen des BVA zu den Anforderungen der RSAV an Schulungsprogramme für Patienten. Bundesversicherungsamt (BVA). Verfügbar unter www.bundesversicherungsamt.de/nn_1046154/DE/DMP/Downloads/Anhang2b,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Anhang2b.pdf.
- Cebulla, U., Kulzer, B., Imhof, P., & Bergis, K. H. (1990). Wie stark ist die Angst von Typ-1-Diabetikern vor Unterzuckerungen? *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel*, 11, 118.
- Chodosh, J., Morton, S. C., Mojica, W., Maglione, M., Suttrop, M. J., Hilton, L. et al. (2005). Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Arch Intern Med*, 143, 427-438.
- Clarke, W. L., Gonder-Frederick, L. A., Julian, D. M., Schlundt, D., & Polonsky, W. H. (1995). Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*, 18, 517-522.
- Clarke, W. L., Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Julian, D. M., Kovatchev, B., & Young-Hyman, D. (1999). Biopsychobehavioral Model of Risk of Severe Hypoglycaemia: Self-management behaviors. *Diabetes Care*, 22, 580-584.

- Couper, J. J., Steele, C., & Beresford, S. e. al. (1999). Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*, *48*, 2145-2149.
- Cox, D. J., Clarke, W. L., Gonder-Frederick, L. A., Pohl, S., Hoover, C., Snyder, A. et al. (1985). Accuracy of perceiving blood glucose in IDDM. *Diabetes Care*, *8*, 529-535.
- Cox, D. J., Irvine, A., Gonder-Frederick, L. A., Nowacek, G., & Butterfield, J. (1987). Fear of Hypoglycemia: Quantification, Validation and Utilization. *Diabetes Care*, *10*, 617-621.
- Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Antoun, B., Clarke, W. L., & Cryer, P. E. (1990). Psychobehavioral Metabolic Parameters of Severe Hypoglycemic Episodes. *Diabetes Care*, *13*, 458-459.
- Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Antoun, B., Cryer, P. E., & Clarke, W. L. (1993). Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care*, *16*, 519-527.
- Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Julian, D. M., & Clarke, W. L. (1994). Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care*, *17*, 1-5.
- Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Kovatchev, B., Julian, D. M., & Clarke, W. L. (2000). Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care*, *23*, 163-170.
- Cox, D., Gonder-Frederick, L., Polonsky, W. et al. (2001). Blood Glucose Awareness Training (BGAT-2): Long term benefits. *Diabetes Care*, *24*: 637-642
- Cox, D. J., Penberthy, J. K., Zrebiec, J., Weinger, K., Aikens, J. E., Frier, B. M. et al. (2003). Diabetes and Driving Mishaps. Frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care*, *26*, 2334.
- Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Ritterband, L. M., Clarke, W. L., & Kovatchev, B. (2007). Prediction of Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*, *30*, 1370-1373.

- Cox, D. J., Ritterband, L. M., Magee, J., Clarke, W. L., & Gonder-Frederick, L. A. (2008). Blood Glucose Awareness Training Delivered Over the Internet. *Diabetes Care*, *31*, 1528.
- Cryer, P. E. (1992). Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious circle. *Diabetes*, *41*, 255-260.
- Cryer, P. E. (2002). Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II Diabetes. *Diabetologia*, *45*, 937-948.
- Cryer, P. E., Davies, S. N., & Sharnoon, H. (2003). Hypoglycemia in Cryer, P. E. (2005). Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes*, *54*, 3592-3601.
- Cryer, P. E. (2008). The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes*, *57*, 3169-3176.
- Dagogo-Jack, S. E., Craft, S., & Cryer, P. E. (1993). Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-independent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, *91*, 819-828.
- Dagogo-Jack, S. E., Rattarasarn, C., & Cryer, P. E. (1994). Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes*, *43*, 1426-1434.
- DCCT Research Group (1988). Factors in development in diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in feasibility phase Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes*, *37*, 476-481.
- DCCT Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, *329*, 977-986.
- DCCT Research Group (1997). Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes*, *46*, 271-286.
- DCCT / EDIC Study Research Group (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*, *356*, 1842-1852.

- de Groot, M., Anderson, R. J., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*, *63*, 619-630.
- Deary, I. J., Hepburn, D. A., MacLeod, A. F., & Frier, B. M. (1993). Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia*, *36*, 771-777.
- Deary, I. J. (2007). Symptoms of Hypoglycaemia and Effects on Mental Performance and Emotions. In B.M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (Second Edition, pp. 25-48). Chichester: John Wiley & Sons.
- Debrah, T., Sherwin, R. S., Murphy, J., & Kerr, D. (1996). Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, *347*, 19-24.
- Delamater, A. M. (2006). Improving Patient Adherence. *Clinical Diabetes*, *24*, 71-77.
- Donga, E., van Dijk, M., van Dijk, J. G., Biermasz, N. R., Lammers, G. J., van Kralingen, K. et al. (2010). Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *33*, 1573-1577.
- Ehlert, U. (2003). *Verhaltensmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, *20*, 1183-1197.
- Fanelli, C. G., Pampanelli, S., Epifano, L., Rambotti, A. M., Di Vincenzo, A. & Modarelli, F. e. al. (1994). Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia*, *37*, 1265-1276.
- Fehm-Wolfsdorf, G., Kerner, W. & Peters, A. (1997). *Blutglukosewahrnehmungstraining für Typ 1 Diabetiker (BGAT, deutsche Version des „Blood Glucose Awareness Training“ von Cox et al.)*. Lübeck: Lübecker Institut für Verhaltensmedizin.

- Ferguson, S. C., Strachan, M. W., Janes, J. M. & Frier, B. M. (2001). Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev*, 17, 285-291.
- Ferguson, S. C., Blane, A., Wardlaw, J., Frier, B. M., Perros, P., McCrimmon, R. J. et al. (2005). Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*, 28, 1437.
- Fergusson, D., Aaron, S. D., Gyatt, G., & Hébert, P. (2002). Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *British Medical Journal*, 325, 652-654.
- Fisher, M. & Heller, S. R. (2007). Mortality, Cardiovascular Morbidity, and Possible Effects of Hypoglycaemia on Diabetic Complications. In B.M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (Second Edition, pp. 265-283). Chichester: John Wiley & Sons.
- Frier, B. M. & Hilsted, J. (1985). Does hypoglycaemia aggravate the complications of diabetes? *Lancet*, 2, 1175-1177.
- Frier, B. M. (2007). Impaired Awareness of Hypoglycaemia. In B.M. Frier & B. M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (Second Edition, pp. 141-170). Chichester: John Wiley and Sons.
- Frier, B. M. (2007). Living with Hypoglycaemia. In B.M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (Second Edition, pp. 309-332). Chichester: John Wiley & Sons.
- Frier, B. M. (2009). Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*, 52, 31-34.
- Fritsche, A., Stefan, N., Haring, H., Gerich, J., & Stumvoll, M. (2001). Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Arch Intern Med*, 134, 729-736.
- Funnell, M. M. (2006). The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) Study. *Clinical Diabetes*, 24, 154-155.

- Garvard, J. A., Lustman, P. J., & Clouse, R. E. (1993). Prevalence of depression in adults with diabetes: an epidemiological evaluation. *Diabetes Care*, *16*, 1167-1178.
- Geddes, J., Schopman, J. E., Zammit, N. N., & Frier, B. M. (2008). Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, *25*, 501-504.
- Geddes, J., Wright, R. J., Zammitt, N. N., Deary, I. J. & Frier, B. M. (2007). An Evaluation of Methods of Assessing Impaired Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, *30*, 1868-1870.
- Gerich, J. E. & Bolli, G. B. (1993). Counterregulatory failure. In B. M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia and Diabetes: Clinical and Physiological Aspects*. (pp. 253-267). London: Edward Arnold.
- Gerittsen, J., Dekker, J. M., TenVoorde, B. J., Kostense, P. J., Heine, R. J., Bouter, L. M. et al. (2001). Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care*, *24*, 1793-1798.
- Giani, G., Janka, H. U., Standl, E., Schiel, R., Neu, A., Rathmann, W. et al. (2004). Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Aktualisierung 05/2004). Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf.
- Gold, A. E., MacLeod, A. F., & Frier, B. M. (1994). Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*, *17*, 697-703.
- Gold, A. E., Frier, B. M., MacLeod, A. F., & Deary, I. J. (1997). A structural equation model for predictors of severe hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*, *14*, 309-315.
- Gold, A. E., Deary, I. J. & Frier, B. M. (1997). Hypoglycemia and non-cognitive aspects of psychological function in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (IDDM). *Diabet Med*, *14*, 111-118.

- Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., Kovatchev, B., Schlundt, D. & Clarke, W. L. (1997). A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 20, 161-169.
- Gonder-Frederick, L. A., Cox, D. J., & Ritterband, L. M. (2002). Diabetes and behavioral medicine: the second decade. *J Consult Clin Psychol*, 70, 611-625.
- Gonzalez, J. S., Peyrot, M., McCarl, L. A., Collins, E. M., Serpa, L., & Mimiaga, M. J. (2008). Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31, 2398-2403.
- Goodall, G., Sarpong, E. M., Hayes, C. & Valentine, W. J. (2009). The consequences of delaying insulin initiation in UK type 2 diabetes patients failing oral hyperglycaemic agents: a modelling study. *BMC Endocrine Disorders* 2009, 9:19 doi:10.1186/1472-6823-9-19.
- Halle, M., Kemmer, F. W., Stumvoll, M., Thurm, U. & Zimmer, P. (2008). Körperliche Aktivität und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Verfügbar unter: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Bewegung_2008.pdf.
- Hauner, H. (2011). Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In diabetesDE (Ed.), *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012* (pp. 8-13). Mainz: Kirchheim.
- Haynes, R. B. (1986). Determinanten der Compliance: Die Krankheit und die Mechanismen der Behandlung. In R.B. Haynes, D. W. Taylor & D. L. Sackett (Eds.), *Compliance-Handbuch* (2. Auflage, pp. 61-76). München: Verlag für Angewandte Wissenschaften.
- Häring, H. U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K. H., & Mehnert, M. (2011). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. (6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage.). Stuttgart: Thieme.
- Heidemann, C., Du, Y., & Scheidt-Nave, C. (2011). Diabetes mellitus in Deutschland. *GBE kompakt*, 1-7. Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/series/gbekompakt/2011-8/PDF/8.pdf>.

- Heller, S. R., Chapman, J., McCloud, J. & Ward, J. (1995). Unreliability of reports of hypoglycaemia by diabetic patients. *British Medical Journal*, 310, 440.
- Heller, S. R. (2007). Nocturnal Hypoglycaemia. In B. M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (Second edition, pp. 83-99). Chichester: John Wiley & Sons.
- Hepburn, D. A., Deary, I. J., Frier, B. M., Patrick, A. W., Quinn, J. D. & Fisher, M. (1991). Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care*, 14, 949-957.
- Hepburn, D. A., Deary, I. J., & Frier, B. M. (1992). Classification of the symptoms of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients using factor-analysis: relationship to hypoglycaemia unawareness. *Diabet Med*, 9, 70-75.
- Herbert, B. M. & Pollatos, O. (2008). Interoceptive Sensitivität, Gefühle und Verhaltensregulation. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 19, 125-137.
- Hermanns, N., Kulzer, B., Maier, B., Kubiak, T. & Haak, T. (2002). Risikoindikatoren für das Auftreten schwerer Unterzuckerungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel*, 11, 145-149.
- Hermanns, N. & Kulzer, B. (2003). Patientenschulung bei Diabetes mellitus: Von der Wissensvermittlung zur Verhaltensmedizin. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation*, 64, 345-351.
- Hermanns, N. (2003). *Selbstregulation als Modell einer modernen Verhaltensmedizin. Eine verhaltensmedizinische Analyse von Hypoglykämieproblemen*. Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Hermanns, N., Kulzer, B., Krichbaum, M., Kubiak, T. & Haak, T. (2005). Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med*, 22, 293-300.

- Hermanns, N., Kulzer, B. & Krichbaum, M. et al. (2006). How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia*, 49, 469-477.
- Hermanns, N., Kulzer, B., Kubiak, T., Krichbaum, M. & Haak, T. (2007). The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 23, 528-538.
- Hermanns, N. & Kulzer, B. (2008). Diabetesschulung - ein kritischer Überblick. *Der Diabetologe*, 4, 209-226.
- Hermanns, N., Kulzer, B. & Krichbaum, M. (2008). Problemspezifische Patientenschulung. *Der Diabetologe*, 4, 361-367.
- Hermanns, N., Kulzer, B., & Gulde, C. (2009). Short-term effects on patient satisfaction of continuous glucose monitoring with the GlucoDay with real-time and retrospective access to glucose values: a crossover study. *Diabetes Technol Ther*, 11, 275-281.
- Hermanns, N., Krichbaum, M. & Kulzer, B. (2009). Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. *Diabetologie*, 4, R95-R108.
- Herpertz, S., Petrak, F., Albus, C., Hirsch, A., Kruse, J. & Kulzer, B. (2003). Psychosoziales und Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabetes und Stoffwechsel*, 12, 35-58.
- Ho, P. M., Magid, D. J., Masoudi, F. A., McClure, D. L. & Rumsfeld, J. S. (2006). Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 6, 48
- Holstein, A., Patzer, O. M., Machalke, K., Holstein, J. H., Stumvoll, M. & Kovacs P. (2012). Substantial Increase in Incidence of Severe Hypoglycemia Between 1997-2000 and 2007-2010. A German longitudinal population-based study. *Diabetes Care*, 35, 972-975

- Howorka, K., Pumpila, J., Saletu, B., Anderer, P., Krieger, M. & Schabmann, A. (2000). Decrease of vigilance assessed by EEG-mapping in type 1 diabetic patients with history of recurrent severe hypoglycaemia. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 85-105.
- Hürter, P., Jastram, H. U. & Regling, B. et al. (1997). *Diabetes-Buch für Kinder: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm*. Mainz: Kirchheim.
- International Diabetes Federation: Diabetes Atlas - 2nd Edition* (2003).
Brüssel: International Diabetes Federation.
- IQWiG (2007). *Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A05-02Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
- Irvine, A., Cox, D. J. & Gonder-Frederick, L. A. (1994). The Fear of Hypoglycaemia Scale. In C. Bradley (Ed.), *Handbook of Psychology and Diabetes* (pp. 133-155). Chur: Harwood Academic.
- Jacobson, A. M., Musen, G., Ryan, C. M., Silvers, N., Cleary, P., Waberski, B. et al. (2007). Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*, 356, 1842-1852.
- Jahresbericht 2012: Ergebnisse von diabetologischen Schwerpunktpraxen aus 2011.
Verfügbar unter: <http://www.windiab.com/files/windiabjahres-bericht-2012.pdf>.
- Jeitler, K., Horvath, K., Berghold, A., Gratzner, T. W., Neeser, K., Pieber, T. R. et al. (2008). Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 51, 941-951.
- Jørgensen, H. V., Pedersen-Bjergaard, U., Rasmussen, A. K. & Borch-Johnson, K. (2003). The Impact of Severe Hypoglycemia and Impaired Awareness of Hypoglycemia on Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 26, 1106-1109.
- Kanfer, F. H., Reinecker, H. & Schmelzer, D. (2000). *Selbstmanagement-Therapie*. Berlin: Springer.

- Karjalainen, J., Martin, J. H. & Knip, M. et. al. (1992). A bovine albumin peptide as possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 327, 302.
- Kerner, W. & Brückel, J. (2011). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetes und Stoffwechsel Supplement, Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft*, S105-S206.
- Kerr, D. & Richardson, T. (2007). Counterregulatory Deficiencies in Diabetes. In B. M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (2 nd Edition, pp. 121-140). Chichester: Wiley & Sons.
- Kovatchev, B., Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Young-Hyman, D., Schlundt, D. & Clarke, W. L. (1998). Assessing the risk of severe hypoglycemia among adults with IDDM. *Diabetes Care*, 21, 1870-1875.
- Köllner, V. (2005). Grundlagen. In V. Köllner & M. Broda (Hrsg.). *Praktische Verhaltensmedizin* (3-16). Stuttgart: Thieme.
- Köster, I., Huppertz, G., Hauner, H. & Schubert, I. (2011). Direct costs of diabetes mellitus in Germany – CoDiM 2000–2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119, 377-385.
- Krolewski, A. S., Warram, J. H., Christlieb, A. R., Busick, E. J. & Kahn, C. R. (1985). The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med*, 78, 785-794.
- Kubiak, T. (2002). *Entwicklung und erste empirische Erprobung eines stationären Interventionskonzepts zur Behandlung von Typ 1 Diabetikern mit Hypoglykämieproblemen*. Frankfurt am Main: Peter Lang.
- Kubiak, T., Hermanns, N., Schreckling, H. J., Kulzer, B. & Haak, T. (2004). Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med*, 21, 487-490.
- Kubiak, T., Hermanns, N., Schreckling, H. J., Kulzer, B. & Haak, T. (2006). Evaluation of a self-management-based patient education program for the treatment and prevention of hypoglycemia-related problems in type 1 diabetes. *Patient Education and Counseling*, 60, 228-234.

- Kulzer, B. (1992). Psychologische Interventionskonzepte bei Diabetes mellitus. In Weber-Falkensammer, H. (Eds.), *Psychologische Therapieansätze in der Rehabilitation* (pp. 104-162). Stuttgart: Gustav Fischer.
- Kulzer, B. (1995). Angst vor Unterzuckerungen: das „Hypoglykämie-Angstinventar“. In B. Kulzer & C. W. Kohlmann (Eds.), *Diabetes und Psychologie - Diagnostische Ansätze* (pp. 64-82). Bern: Huber.
- Kulzer, B., Frank, M., Gastes, U., Grüsser, M. & Haak, T. et. al. (2002). Qualitätsrichtlinien und Qualitätskontrolle von strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen entsprechend den Empfehlungen der DDG. *Diabetes und Stoffwechsel, 11*, 109-112.
- Kulzer, B., Hermanns, N., Kubiak, T. & Haak, T. (2004). Hypoglykämieprobleme bei Diabetes mellitus - Ätiologie, Diagnostik und Behandlung. *Diabetes und Stoffwechsel, 13*, 139-151.
- Kulzer, B., Hermanns, N., Kubiak, T., Krichbaum, M. & Haak, T. (2006). *Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen*. Mainz: Kirchheim.
- Kulzer, B., Krichbaum, M. & Hermanns, N. (2008). Diabetesschulung - was ist zeitgemäß, was ist gesichert? *Der Diabetologe, 4*, 337-347.
- Kulzer, B., Krichbaum, M., Kruse, J. & Haak, T. (2010). Patientenschulung bei Diabetes - Von der Complianceförderung zum Selbstmanagement. *Ärztliche Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, 2*, 89-94.
- Kulzer, B., Albus, C., Herpertz, S., Kruse, J., Lange, K., Lederbogen, F. et al. (2011). Psychosoziales und Diabetes mellitus. Supplement: Empfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetes und Stoffwechsel, Supplement 2*, S105-S206.
- Kulzer, B. & Hermanns, N. (2011). Diabetes als verhaltensmedizinische Erkrankung. In H. U. Häring, B. Gallwitz, D. Müller-Wieland, K. H. Usadel, & M. Mehnert (Eds.), *Diabetologie in Klinik und Praxis* (6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage pp. 268-282). Stuttgart: Thieme.

- Laing, S. P., Swerdlow, A. J., Slater, S. D., Botha, J. L., Burden, A. C., Waugh, N. R. et al. (1999). The British Diabetes Association Cohort Study II. Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*, 16, 466-471.
- Langan, S. 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.
- Lange, K. (2006). Förderung der eigenverantwortlichen Therapie bei Typ-2-Diabetes: Subjektive Einschätzungen, Risikomanagement und Verhaltensänderung. *Der Diabetologe*, 6, 484-492.
- Lange, K., Burger, W., Holl, R., Hürter, P., Saßmann, H., von Schütz, W. et al. (2009). *Diabetes bei Jugendlichen: ein Behandlungs- und Schulungsprogramm*. (2. überarbeitete und aktualisierte Auflage) Mainz: Kirchheim.
- Lawrence, R. D. (1941). Insulin hypoglycaemia. Changes in nervous manifestations. *Lancet*, 2, 602.
- Leckie, A. M., Graham, M. K., Grant, J. B., Ritchie, P. J. & Frier, B. M. (2005). Frequency, severity, and morbidity of hypoglycemia occurring in the workplace in people with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1333-1338.
- Leese, G.P., Wang, J., Broomhall J. et al. (2003). Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*, 26 (4), 1176-1180.
- Macdonald, I. A. & King, P. (2007). Normal Glucose Metabolism and Responses to Hypoglycaemia. In B. M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (2 nd Edition, pp. 1-24). Chichester: John Wiley & Sons.
- MacLeod, K. M., Hepburn, D. A., Deary, I. J., Goodwin, G. M., Dougall, N., Ebmeier, K. P. et al. (1994). Regional cerebral blood flow in IDDM patients: effects of diabetes and of recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetologia*, 37, 257-263.
- Maier, B. (1997). *Hypoglykämie-Angst bei Typ-1-Diabetikern: Prävalenz, Korrelate und Einflussfaktoren*. Unveröffentlichte Diplomarbeit. Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

- Margraf, J. & Schneider, S. (1990). *Panik: Angstanfälle und ihre Behandlung*. Berlin: Springer.
- Marienfeld, S., Hummel, S., Ziegler, A. G. & Hummel, M. (2007). Frühkindliche Ernährung und Typ-1-Diabetes. *Deutsches Ärzteblatt*, 104, A 570-A 575.
- Martin, S., Schloot, N. C. & Kolb, H. (2006). Immunpathogenese, Immunintervention und Immunprävention. In H. Schatz (Ed.), *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, pp. 49-55). Stuttgart: Thieme.
- Martin, S., Schloot, N. C. & Kolb, H. (2011). Immunpathogenese, Immunintervention und Immunprävention. In H. Schatz (Ed.), *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, pp. 49-55). Stuttgart: Thieme.
- McAuley, V., Deary, I. J. & Frier, B. M. (2001). Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med*, 18, 690-705.
- McCall, A. L. (1992). The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes*, 41, 570.
- McCrimmon, R. J., Deary, I. J., Gold, A. E., Hepburn, D. A., MacLeod, K. M., Ewing, F. M. E. et al. (2003). Symptoms reported during experimental hypoglycaemia: effect of method of induction of hypoglycaemia and of diabetes *per se*. *Diabetic Medicine*, 20, 507-509.
- Mitrakou, A., Ryan, C. M., Veneman, T., Mookan, M., Jenssen, T. & Kiss, I. et al. (1991). Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormonal secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *American Journal of Endocrinology*, 260, E67-74.
- Mookan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., Ryan, C. M., Korytkowski, M., Cryer, P. E. et al. (1994). Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*, 17, 1397-1403.
- Moussavi, S., Chatterij, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V. & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370, 851-858.

- Mühlhauser, I., Bruckner, I., Berger, M., Cheta, D. & Jörgens, V. e. al. (1987). Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia*, 30, 690.
- Müller, U. A., Köhler, S., Femerling, M., Risse, A., Schuhman, M. & Use, G. (2000). HbA1c und schwere Hypoglykämien nach intensivierter Behandlung und Schulung von Typ 1 Patienten als klinische Routine: Ergebnisse eines landesweiten Qualitätszirkels (ASD) 1992 - 1999. *Diabetes und Stoffwechsel*, 9, 67-81.
- Nathan, D. M. (1993). Long-Term Complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 328, 1676-1685.
- Nathan, D. M., Zinman, B., Cleary, P. A., Backlund, J. Y., Genuth, S., Miller, R. et al. (2009). Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*, 169, 1307-1316.
- Norris, J. M., Beaty, B. & Klingensmith, G. e. al. (1996). Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA*, 276, 609-614.
- Norris, J. M., Barriaga, K. & Klingensmith, G. e. al. (2003). Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 290, 1720.
- Pedersen-Bjergaard, U., Agerholm-Larsen, B., Pramming, S., Hougaard, P. & Thorsteinsson, B. (2001). Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 357, 1248-1253.
- Pedersen-Bjergaard, U., Pramming, S. & Thorsteinsson, B. (2003). Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 19, 232-240.
- Pedersen-Bjergaard, U., Pramming, S., Heller, S. R., Wallace, T. M., Rasmussen, A. K., Jorgensen, H. V. et al. (2004). Severe hypoglycemia in 1076 adult patients with Type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev*, 20, 479-486.

- Pennebaker, J. W., Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A., Wunsch, M. G., Evans, W. S. & Pohl, S. (1981). Physical symptoms related to blood glucose in insulin-dependent diabetics. *Psychosomatic Medicine*, 43, 489-500.
- Pennebaker, J. W. (1982). *The Psychology of Physical Symptoms*. New York, Heidelberg, Berlin: Springer.
- Perros, P. & Deary, I. J. (2007). Long-term Effects of Hypoglycaemia on Cognitive Function and the Brain in Diabetes. In B. M. Frier & M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes* (2 nd Edition, pp. 285-307). Chichester: John Wiley & Sons.
- Petrak, F., Hardt, J., Wittchen, H. U., Kulzer, B., Hirsch, A., Hentzelt, F. et al. (2003). Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 19, 216-222.
- Petrak, F. (2004). *Krankheitsbewältigung und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen. Synopsis zur kumulativen Habilitation*. Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften Eberhardt-Karls-Universität Tübingen.
- Petrak, F. (2007). Diabetes und Angst. Haben Patienten mit Diabetes zu viel oder zu wenig Angst? *Diabetes Aktuell*, 5 (6): 259.
- Peyrot, M., McMurry, J. F. & Hedges, R. (1988). Marital adjustment to adult diabetes: interpersonal congruence and spouse satisfaction. *J Marriage Fam*, 50, 363-376.
- Peyrot, M., Rubin, R. R., Lauritzen, T., Snoek, F. J., Matthews, D. R. & Skovlund, S. E. (2005). Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med*, 22, 1379-1385.
- Pfeiffer, A. F. H. (2011). Die verschiedenen Formen der Zuckerkrankheit und deren Genetik. In H. Schatz (Ed.), *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, pp. 17-22). Stuttgart: Thieme.

- Pfohl, M. & Behre, A. (2011). Erstmanifestation, klinisches Bild und Therapie des Typ-1-Diabetes. In H. Schatz (Ed.), *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, pp. 55-63). Stuttgart: Thieme.
- Pfohl, M. & Reinsch, B. (2011). Coma diabeticum. In H. Schatz (Ed.), *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, pp. 290-294). Stuttgart: Thieme.
- Pickup, J. C. & Sutton, A. J. (2009). Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: metaanalysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*, 25, 765-774.
- Pirart, J. (1977). Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Metab*, 3, 97-107.
- Pitsillides, A. N., Anderson, S. M. & Kovatchev, B. (2011). Hypoglycemia risk and glucose variability indices derived from routine self-monitoring of blood glucose are related to laboratory measures of insulin sensitivity and epinephrine counterregulation. *Diabetes Technol Ther*, 13, 11-17.
- Plack, K., Herpertz, S. & Petrak, F. (2010). Behavioral medicine interventions in diabetes. *Curr Opin Psychiatry*, 23, 131-138.
- Polonsky, W. H., Anderson, B. J., Lohrer, P. A., Welch, G. W., Jacobson, A. M., Apon-
te, J. E. et al. (1995). Assessment of Diabetes-Related Distress. *Diabetes Care*, 18, 754-760.
- Pouwer, F., Geelhoed-Duijvestijn, P. H., Tack, C. J., Bazelmans, E., Beekman, A. J., Heine, R. J. et al. (2010). Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med*, 27, 217-224.
- Pramming, S., Thorsteinsson, B., Bendtson, I. & Binder, C. (1991). Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*, 8, 217-222.

- Rathmann, C., Strassburger, K., Heier, M., Holle, R., Thorand, B., Giani, G. et al. (2009). Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors. KORA S4/F4 Cohort study. *Diabet Med*, 26, 1212-1219.
- Rathmann, W., Haastert, B., Icks, A., Lowel, H., Meisinger, C., Holle, R. et al. (2003). High prevalence of undiagnosed diabetes efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*, 46, 182-189.
- Reichard, P., Britz, A., Cars, I., Nilsson, B. Y. & Rosenqvist, U. (1991). Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Intervention Diabetes Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med*, 230, 101-108.
- Roney, L. (1999). Sweet invisible Body. Reflections on a Life with Diabetes. New York, Henry Holt, p. xvii
- Rotter, J. B. (1975). Some problems and misconceptions related to the construct of internal versus external control of reinforcement. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 43, 56-67.
- Ryan, C. M., Dulay, D., Suprasongsin, C. & Becker, D. J. (2002). Detection of symptoms by adolescents and young adults with type 1 diabetes during experimental induction of mild hypoglycemia: role of hormonal and psychological variables. *Diabetes Care*, 25, 852-858.
- Samols, E., Tyler, J. & Marks, V. (1972). Glucagon-insulin interrelationships. In P. Lefebvre & R. H. Unger (Eds.), *Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications*. (pp. 151-174). Elmsford, New York: Pergamon.
- Sartor, G. & Dahlquist, G. (1995). Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med*, 12, 607-611.
- Sämann, A., Mühlhauser, I., Bender, R., Kloos, C. & Müller, U. A. (2005). Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*, 48, 1965-1970.

- Schaechinger, H., Hegar, K., Hermanns, N., Straumann, M., Keller, U., Fehm-Wolfsdorf, G. et al. (2005). Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med*, 28, 587-594.
- Schandry, R. & Bestler, M. (1995). The association between parameters of cardiovascular function and heartbeat perception. In D. Vaitl & R. Schandry (Eds.), *From the heart to the brain: The psychophysiology of circulation - brain interaction*. Frankfurt am Main: Peter Lang.
- Schatz, H. (2006). *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Scherenberg, V. (2003). *Patientenorientierung: Compliance und Disease-Management-Programme - Praxisbeispiel Diabetes Mellitus Typ 2*. Köln: Verlag für Wissenschaft und Kultur.
- Schiel, R. & Müller, U. A. (2003). Die Stoffwechselqualität von insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus einer mitteldeutschen Stadt 1989/90 bis 1999 / 2000. Die JEVIN-Studie. *Medizinische Klinik*, 98, 303-312.
- Schleicher, E. (2006). Pathobiochemie der Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie. In H. Schatz (Ed.), *Diabetologie kompakt – Grundlagen und Praxis* (4. erweiterte und aktualisierte Auflage, pp. 222-227). Stuttgart: Thieme.
- Schwarzer, R. (1994). Optimism, vulnerability and self-beliefs as health-related cognitions: A systematic overview. *Psychology and Health*, 9, 161-180.
- Segel, S. A., Fanelli, C. G., Dence, C. S., Markham, J., Videen, T. O., Paramore, D. S. et al. (2001). Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia. *Diabetes*, 50, 1911-1917.
- Shapiro, A. K. (1997). *The Powerful Placebo*. London, Baltimore: The John Hopkins University Press.
- Skrivarhaug, T., Bangstad, H. J., Stene, L. C., Sandvik, L., Hanssen, K. F. & Joner, G. (2006). Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*, 49, 298-305.

- Smith, C. B., Choudhary, P., Pernet, A., Hopkins, D., & Amiel, S. A. (2009). Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *32*, 1196-1198.
- Snoek, F. J., Pouwer, F., Welch, G. W. & Polonsky, W. H. (2000). Diabetes-related emotional distress in Dutch and U.S. diabetic patients: cross-cultural validity of the problem areas in diabetes scale. *Diabetes Care*, *23*, 1305-1309.
- Starke, A. A. R. (1995). Pathophysiologie und Pathobiochemie des Insulinmangels beim Typ-1-Diabetes. In M. Berger (Ed.), *Diabetes mellitus* (pp. 215-225). München: Urban & Schwarzenberg.
- Steed, L., Cooke, D. & Newman, S. (2003). A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Education and Counseling*, *51*, 15.
- Sussman, K. E., Crout, J. R. & Marble, A. (1963). Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions. *Diabetes*, *12*, 38-45.
- Tattersal, R. B. & Gill, G. V. (1991). Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*, *8*, 49-58.
- Tattersal, R. B. (1999). Frequencies and causes of hypoglycemia. In B. M. Frier & B. M. Fisher (Eds.), *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. (pp. 55-87). New York: Wiley & Sons.
- ter Braak, T. W., Appelman, A. M., van de Laak, M., Stolk, R. P., van Haefen, T. W. & Erkelens, D. W. (2000). Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, *23*, 1467-1471.
- Thodarson, H. & Sovik, O. (1995). Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabetic Medicine*, *12*, 782-787.
- Thomas, M., Sherwin, R., Murphy, J. & Kerr, D. (1997). Importance of cerebral blood flow on recognition of and physiological responses to hypoglycemia. *Diabetes*, *46*, 829-833.
- Turner, B. C., Jenkins, E., Kerr, D., Sherwin, R. S. & Cavan, D. A. (2001). The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, *24*, 1888-1893.

- UK Hypoglycaemia Study Group (2007). Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*, 50: 1140-1147
- UK Prospektive Diabetes Study Group (1998). Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 352, 837-853.
- Vaitl, D. (1996). Interoception. *Biological Psychology*, 42, 1-27
- Veneman, T., Mitrakou, A., Mokan, M., Cryer, P. E. & Gerich, J. (1993). Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes*, 42, 1233-1237.
- Wang, P. H., Lau, J. & Chalmers, T. C. (1993). Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*, 341, 1306-1309.
- Welch, G. W., Jacobson, A. M. & Polonsky, W. H. (1997). The Problem Areas in Diabetes Scale. *Diabetes Care*, 20, 760-766.
- Whipple, A. O. (1938). The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir*, 3, 276.
- White, N. H., Skor, D. A., Cryer, P. E., Levandoski, L. A., Bier, D. M. & Santiago, J. V. (1983). Identification of type 1 diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*, 308, 485-491.
- Wild, D., von Maltzahn, R., Brohan, E., Christensen, T., Clauson, P. & Gonder-Frederick, L. A. (2007). A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Education and Counseling*, 68, 10-15.
- Young, M. J., Boulton, A. J., MacLeod, A. F., Williams, D. R. & Sonksen, P. H. (1993). A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36, 150-154.
- Zammit, N. N., Geddes, J., Warren, R. E., Marioni, R., Ashby, J. P. & Frier, B. M. (2007). Serum angiotensin-enzyme and frequency of severe hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 24, 1449-1454.

Zentrale für Unterrichtsmedien im Internet e.V. (2011). Die Regulation des Blutzuckerspiegels als kybernetischer Regelkreis . Zentrale für Unterrichtsmedien im Internet e.V. Verfügbar unter http://wikis.zum.de/rmg/images/7/76/220_Reg_BZ_ABML.pdf.

Zhang, X., Norris, S. L., & Gregg, E. W. et. al. (2005). Depressive symptoms and mortality among person with and without diabetes. *Am J Epidemiol*, 161, 652-660.