

**Schwere Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit
Diabetes mellitus Typ 1:
Einfluß auf die körperliche und psychomentale Entwicklung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Claudia Runde, geb. Dölfel
aus München

Gießen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Leiter: Prof. Dr. L. Gortner
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Kiess

Gutachter: Prof. Dr. Bretzel

Tag der Disputation: 22. Januar 2002

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

0.0 INHALTSVERZEICHNIS

0.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

0.2 TABELLENVERZEICHNIS

0.3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Diabetes mellitus (Definition und Klassifikation)	1
1.2 Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen	2
1.3 Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes mellitus	3
1.3.1 Allgemeines zu Hypoglykämien	3
1.3.2 Schwere Hypoglykämien	5
1.4 Neurologische Aspekte bei Typ-1-Diabetes mellitus	6
1.4.1 Einfluß von Diabetes und Hypoglykämien auf das Gehirn	6
1.4.2 Elektroenzephalographische Untersuchungen (EEG)	7
1.5 Psychologische Aspekte bei Kindern mit Diabetes mellitus	8
1.5.1 Krankheitsbewältigung	8
1.5.2 Kognitive Fähigkeiten	9
1.6 Fragestellung	10

2	PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	11
2.1	Patienten	11
2.1.1	Auswahl der Patienten	11
2.1.2	Gruppeneinteilung	11
2.2	Untersuchungsmethoden	12
2.2.1	Anamnese	12
2.2.1.1	Allgemeine Daten	12
2.2.1.2	Neurologische und soziale Anamnese	12
2.2.1.3	Diabetes-bezogene Anamnese	13
2.2.2	Neurologische Untersuchung	14
2.2.2.1	Allgemeines	14
2.2.2.2	Mitbewegungen (= „mirror movements“ bzw. „assozierte Reaktionen“)	15
2.2.2.3	Oberflächensensibilität	16
2.2.3	Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)	16
2.2.4	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE)	17
2.3	Untersuchungsablauf	18
2.4	Statistische Analyseverfahren	18
3	ERGEBNISSE	19
3.1	Überprüfung der Strukturgleichheit der drei Probandengruppen	19
3.2	Klinische und anamnestische Daten der Kinder und Jugendlichen	20
3.2.1	Auxologische Daten	20
3.2.2	Diabetes-bezogene Daten	22
3.2.3	Weitere anamnestische Daten der Kinder und Jugendlichen	25
3.3	Ergebnisse der neurologischen Untersuchung	26
3.3.1	Allgemeine Ergebnisse	26
3.3.2	Mitbewegungen (= „mirror movements“ bzw. „assozierte Reaktionen“)	26
3.3.3	Oberflächensensibilität	28
3.4	Ergebnisse beim Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)	30
3.5	Ergebnisse beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE)	33

4 DISKUSSION	35
4.1 Methodik	35
4.2 Anamnestische und psychosoziale Ergebnisse	35
4.2.1 Auxologische Daten	35
4.2.2 Diabetes-bezogene Daten	36
4.2.3 Weitere anamnestische Daten der Kinder und Jugendlichen	40
4.3 Ergebnisse der neurologischen und psychologischen Untersuchungen	41
4.3.1 Neurologische Befunde	41
4.3.1.1 Mitbewegungen	41
4.3.1.2 Oberflächensensibilität	43
4.3.2 Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)	44
4.3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE)	46
4.4 Weiterführende Überlegungen	50
5 ZUSAMMENFASSUNG	51
6 SUMMARY (ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG)	53
7 LITERATURVERZEICHNIS	55
8 ANHANG	76
9 LEBENS LAUF	94
10 DANKSAGUNGEN	95

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	Body-Mass-Index
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
EEG	Elektroenzephalogramm
EM	Erstmanifestation des Diabetes mellitus
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HbA1c	glykolisiertes Hämoglobin
IQ	Intelligenzquotient
KTK	Körper-Koordinationstest für Kinder
MRT	Magnetresonanztomographie
MQ	Motorikquotient
NART	The National Adult Reading Test
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SH	schwere Hypoglykämie
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
<u>Tabelle 1:</u> Gruppeneinteilung der untersuchten Kinder und Jugendlichen	12
<u>Tabelle 2:</u> Überprüfung der Strukturgleichheit der Probandengruppen	20
<u>Tabelle 3a:</u> Auxologische Daten der untersuchten Kinder und Jugendlichen	21
<u>Tabelle 3b:</u> SDS-Werte für Größe, Body-Mass-Index und Kopfumfang der untersuchten Kinder und Jugendlichen	21
<u>Tabelle 4:</u> Diabetes-bezogene Daten der untersuchten Kinder und Jugendlichen	22
<u>Tabelle 5:</u> HbA1c-Werte der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus im Verhältnis zu Diabetesdauer und Alter	22
<u>Tabelle 6:</u> Hypoglykämie-Häufigkeit und HbA1c-Werte der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus	23
<u>Tabelle 7:</u> Anzahl der Mitbewegungen unter Berücksichtigung einer möglichen frühkindlichen Vorschädigung der Kinder	27
<u>Tabelle 8:</u> Ergebnisse beim Ziffern-Erkennen in den drei Probandengruppen	28
<u>Tabelle 9:</u> Hypoglykämie-Häufigkeit, HbA1c-Werte und Ergebnisse beim Ziffern-Erkennen	29
<u>Tabelle 10:</u> Klassifikation der motorischen Leistung im Körper-Koordinationstest für Kinder	30
<u>Tabelle 11:</u> Leistungen der untersuchten Kinder und Jugendlichen beim Körper-Koordinationstest für Kinder	30
<u>Tabelle 12:</u> Leistungen beim Körper-Koordinationstest für Kinder unter Berücksichtigung der Diabetesdauer	31
<u>Tabelle 13:</u> Umrechnung der IQ-Werte in Standardabweichungen vom Mittelwert und Prozentränge	33
<u>Tabelle 14:</u> Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ der untersuchten Kinder und Jugendlichen	34

<u>Tabelle A1:</u> Variablen, die keinen pathologischen Zusammenhang mit der Anzahl der Mitbewegungen zeigten	76
<u>Tabelle A2:</u> Variablen, die keinen pathologischen Zusammenhang mit den Ergebnissen beim Ziffern-Erkennen zeigten	76
<u>Tabelle A3:</u> Ergebnisse der Untertests beim Körper-Koordinationstest für Kinder in den Probandengruppen	77
<u>Tabelle A4:</u> Motorikquotient und sportlicher Trainingszustand	77
<u>Tabelle A5:</u> Ergebnisse der Intelligenz-Untertests in den Probandengruppen (HAWIK und HAWIE zusammengefasst)	78
<u>Tabelle A6:</u> Variablen, die keinen pathologischen Zusammenhang mit dem Intelligenzquotienten zeigten	79

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
<u>Abbildung 1:</u> Gestillt-Werden bei Kindern mit und ohne Diabetes mellitus	25
<u>Abbildung 2:</u> Anzahl der Mitbewegungen in Abhängigkeit vom Alter der Kinder	26
<u>Abbildung 3:</u> Motorikquotient in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert	32

1 EINLEITUNG

1.1 Diabetes mellitus (Definition und Klassifikation)

Diabetes mellitus ist ein heterogenes klinisches Syndrom, das mit einer Hyperglykämie aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels einhergeht. 1997 wurde von einer internationalen Expertengruppe unter Federführung der American Diabetes Association eine neue Klassifikation des Diabetes mellitus erarbeitet. Danach werden, unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Pathogenese, folgende Formen unterschieden (14):

1. Typ-1-Diabetes mellitus mit absoluter Insulinabhängigkeit aufgrund einer B-Zell-Zerstörung. Diese für die Kindheit typische Störung manifestiert sich meist vor dem 30. Lebensjahr.
2. Typ-2-Diabetes mellitus mit Insulinresistenz und/oder Defekt der B-Zell-Sekretion. Diese häufigste Form des Diabetes mellitus ist oft assoziiert mit Übergewicht und tritt meist im Erwachsenenalter auf.
3. Andere Formen des Diabetes mellitus, die mit verschiedenen Erkrankungen oder Bedingungen in Zusammenhang stehen (z.B. exokrine Pankreaserkrankungen, durch Medikamente oder Chemikalien induzierte Formen, Endokrinopathien, genetische Defekte u.a.).
4. Schwangerschaftsdiabetes mellitus, der durch das erstmalige Auftreten während einer Schwangerschaft charakterisiert ist und reversibel sein oder in andere Formen übergehen kann.

Darüberhinaus unterscheidet man noch eine pathologische Glucosetoleranz und eine gestörte Nüchtern-glucose. Diese Störungen können sich zu einem Diabetes mellitus entwickeln, stabil bleiben oder sich im Verlauf normalisieren.

Die vorliegende Untersuchung befasst sich mit Kindern und Jugendlichen, die an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt sind. Falls nicht ausdrücklich anders vermerkt, wird im folgenden mit der Bezeichnung „Diabetes“ immer Typ-1-Diabetes mellitus gemeint.

1.2 Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

Die Inzidenzrate des Typ-1-Diabetes mellitus weist starke geographische Unterschiede auf. In Europa schwankt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen zwischen 5,2/100 000 Einwohner in Rumänien und 42,8/100 000 in Finnland. In Deutschland beträgt sie derzeit etwa 12/100 000 (177). Dabei ist allgemein eine steigende Tendenz mit einer auffälligen Zunahme im Kleinkindesalter zu beobachten (50). Nach Schätzungen sind in Deutschland derzeit etwa 20 000 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren an Diabetes erkrankt (89). Ätiologisch handelt es sich beim Typ-1-Diabetes um eine organspezifische Autoimmunerkrankung, die durch Zerstörung der β -Zellen des Pankreas zum Insulinmangel führt. Eine genetische Prädisposition gilt als Voraussetzung. Weiterhin werden verschiedene Umweltfaktoren für die Auslösung eines Diabetes diskutiert, unter anderem Ernährungsgewohnheiten, sozioökonomische Gegebenheiten und Infektionen (177). Pathophysiologisch kommt es beim Diabetes aufgrund des Insulinmangels zur Hyperglykämie durch ungebremste hepatische Glukoseproduktion und erniedrigte Glukoseutilisierung in der Peripherie. Nachfolgend resultieren Glukosurie, Proteolyse und Lipolyse mit möglicher Ketoazidose. Ein ketoazidotisches Koma wird heute bei der Erstmanifestation des Diabetes mellitus nur noch selten gesehen. Meist führen klassische Symptome vorher zur Diagnose: Polydipsie, Polyurie und evtl. Enuresis, Gewichtsabnahme, Übelkeit und Erbrechen, Mattigkeit und Schwäche (88). Ein Diabetes mellitus gilt als gesichert, wenn bei der typischen Symptomatik eine Blutglukosekonzentration von mindestens 200 mg/dl vorliegt. Ebenso beweisend sind zwei Nüchternblutzuckerwerte über 140 mg/dl und zugleich zwei orale Glukosetoleranztests mit jeweils dem 2-Stunden-Wert und einem Zwischenwert von über 200 mg/dl (3). Nach Normalisierung der initialen Stoffwechsellage stützt sich die weitere Therapie auf eine der Ernährung angepasste subkutane Insulinsubstitution mit regelmäßigen Blutzuckerkontrollen, sportliche Aktivität und vor allem praktische und theoretische Schulung der Patienten und ihrer Familien. Daneben spielt die psychische Betreuung bei dieser chronischen Erkrankung, die mit zahlreichen Belastungen einhergeht, ebenfalls eine wichtige Rolle (88). Eine kausale Therapie des Diabetes mellitus wäre durch eine Inselzelltransplantation denkbar, die jedoch eine lebenslange immunsuppressive Therapie nach sich ziehen würde. Diese Methode befindet sich noch in der Erforschung und hat ihre Indikation derzeit fast nur bei Typ-1-Diabetikern mit chronischer Niereninsuffizienz (29).

Im Verlauf des Diabetes mellitus können verschiedene Komplikationen auftreten. Akute Probleme ergeben sich aus Stoffwechsellageisungen zum Beispiel bei interkurrenten Infekten sowie aus Hypoglykämien, auf die in dieser Arbeit noch ausführlich eingegangen wird. Langfristig entwickeln viele Patienten diabetische Spätschäden. Auf der Basis der chronischen Hyperglykämie entstehen eine Mikro- und Makroangiopathie, Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie. Die Manifestation dieser diabetischen Spät komplikationen beginnt am Ende der zweiten oder in der dritten Lebensdekade und kann durch eine optimale Stoffwechsellageinstellung entscheidend hinausgezögert oder sogar verhindert werden (88).

1.3 Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes mellitus

1.3.1 Allgemeines zu Hypoglykämien

Hypoglykämien stellen die häufigste akute Stoffwechsellageisung bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes dar (32). Sie sind definiert durch eine zu niedrige Blutzuckerkonzentration (unter 50 mg/dl) (90). Die Ursache liegt in einem akuten Mißverhältnis in Form von Insulinüberschuß und/oder Glucosemangel. Häufige Gründe hierfür sind das Vergessen von Mahlzeiten, starke körperliche Anstrengung ohne Insulindosisreduzierung oder zusätzliche Kalorienzufuhr, versehentliche Insulininjektion intramuskulär oder intravasal, Fehler in der Berechnung von Insulindosis und/oder Kohlenhydratmenge und Insulingabe ohne vorherige Blutzuckermessung. Bei gesunden Menschen wird ein zu starkes Absinken der Blutzuckerkonzentration durch verschiedene Gegenregulationsmechanismen verhindert: Reduktion der endogenen Insulinsekretion sowie vermehrte Ausschüttung von Glucagon, Adrenalin, Cortisol, somatotropem Hormon und pankreatischem Polypeptid. Hierdurch wird die hepatische Glucoseproduktion stimuliert und die Glucose-Utilisation durch periphere Gewebe reduziert. Außerdem tritt assoziiert mit der neurohumoralen Reaktion ein Symptomenkomplex auf, der das Individuum warnt und zur Nahrungsaufnahme stimuliert (6). Allgemein werden autonome und neuroglykopenische Warnsymptome unterschieden. Zu den autonomen Symptomen zählen unter anderem Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Angst, Hunger und Aggressivität. Zu den neuroglykopenischen Symptomen gehören Schwindel, Verwirrtheit, Müdigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Parästhesien, Sehstörung und im Extremfall Bewußtlosigkeit und

Krampfanfälle. Studien mit insulininduzierter Hypoglykämie bei gesunden Erwachsenen zur Feststellung der Blutglukoseschwellen für Gegenregulation und Symptome zeigten eine festgelegte Hierarchie der Reaktionen. Die hormonelle Gegenregulation begann bei einem Blutzuckerwert von etwa 65 mg/dl (53, 113). Die autonomen Symptome traten bei etwa 55 mg/dl kurz vor den neuroglykopenischen Symptomen (113) bzw. gleichzeitig mit diesen (53) auf. Bei Patienten mit Diabetes mellitus liegen grundsätzlich andere Bedingungen vor. Die einmal zugeführte Insulinmenge kann nachträglich nicht mehr beeinflusst werden. Zusätzlich fehlt die Glucagon-Sekretion bei den meisten Patienten bereits nach kurzer Diabetesdauer (36). Sind die übrigen Gegenregulationsmechanismen, insbesondere die Adrenalin-Ausschüttung, noch intakt, treten Warnsymptome auf und die Patienten können durch Kalorienzufuhr den Blutzuckerspiegel wieder normalisieren. Die einzelnen Symptome können bei verschiedenen Patienten unterschiedlich ausgeprägt sein (89). Es ist äußerst wichtig, daß sowohl die Patienten als auch die Personen in ihrer Umgebung in der Erkennung und Behandlung von Hypoglykämien geschult werden. Vor allem bei kleineren Kindern droht die Gefahr einer Fehleinschätzung der Symptomatik, zum Beispiel als Ungehorsam oder Launenhaftigkeit (33). Bei einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Typ-1-Diabetikern entwickelt sich im Verlauf eine gestörte Wahrnehmungsfähigkeit für Hypoglykämien und damit eine erhebliche Gefährdung für schwere Unterzuckerungen. Ohne vorangehende autonome Warnsymptome treten neuroglykopenische Symptome auf, die es dem Patienten unmöglich machen können, sich selbst zu helfen (168). Dieses Phänomen ist Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten (15, 35, 54, 62, 64, 112, 120, 167, 168). Die Glukose-Aufnahme in das Gehirn erfolgt durch zwei Transportproteine (GLUT 1 und GLUT 3). Die Transportkapazität dieser Proteine kann infolge häufiger Hypoglykämien erhöht werden. Dies hat zur Folge, daß der Blutzuckerspiegel peripher absinken kann, während im Gehirn noch normale Werte vorliegen, wodurch eine hormonelle Gegenregulation verhindert wird (26, 28). Dieser Umstand könnte erklären, warum Patienten mit einer intensivierten Therapie und/oder häufigen Hypoglykämien erst bei niedrigeren Blutzuckerwerten mit Gegenregulation und Symptomen reagieren (78, 105, 173, 178). Sogar bei Gesunden ohne Diabetes mellitus wurde bereits nach dreitägiger leichter Hypoglykämie eine adaptierte erhöhte Glukoseaufnahme ins Gehirn nachgewiesen (27). Andererseits kann durch konsequentes Vermeiden von Hypoglykämien die Fähigkeit ihrer Wahrnehmung wiederhergestellt werden (35, 54, 55). Ein weiterer Gegenstand der Forschung ist die Frage, ob das Gehirn während einer Hypoglykämie statt Glukose andere Substrate verstoffwechseln könnte, insbesondere Ketonkörper und Laktat. Dieses Thema wird in der

Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren fanden bei gesunden Versuchspersonen unter Infusion von Laktat (104) bzw. β -Hydroxybutyrat und Laktat (166) eine geringere hormonelle Gegenregulation sowie weniger Symptome und weniger kognitive Beeinträchtigung durch die Hypoglykämie. Dies werteten sie als Hinweis auf eine Verarbeitung der oben genannten Substrate durch das Gehirn. In einer anderen Untersuchung wurde diese Theorie verneint (52).

1.3.2 Schwere Hypoglykämien

Hypoglykämien sind eine tägliche Bedrohung für viele Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und können die Lebensqualität entscheidend verschlechtern (102). Die Patienten befinden sich in einem Dilemma zwischen der Notwendigkeit einer möglichst guten Stoffwechseleinstellung zur Vermeidung von Spätkomplikationen (119) und dem damit einhergehenden erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien (115, 134, 162). Eine Studie von 1998 zeigte, daß die Erfahrung einer schweren Hypoglykämie die nachfolgende Stoffwechseleinstellung verschlechtern kann. Bei 14 von 33 betroffenen Patienten wurde von den behandelnden Ärzten anschließend die Insulindosis verringert, obwohl nachweislich andere Gründe als eine Insulinüberdosierung zu der schweren Hypoglykämie geführt hatten (165). Neben der Angst vor der akuten Gefährdung besteht bei schweren Hypoglykämien die Frage nach möglichen langfristigen Schädigungen, mit der sich die vorliegende Arbeit beschäftigt. Die Definition einer „schweren“ Hypoglykämie wird in der Literatur unterschiedlich gehandhabt, was den Vergleich verschiedener Arbeiten erschwert (34). Einige Autoren berücksichtigen nur Ereignisse, bei denen der Patient bewußtlos war oder krampfte (20, 169), bei anderen ist die Gabe von Glukagon oder intravenöser Glukose entscheidend (25). In der DCCT-Studie war die Notwendigkeit, Hilfe von einer anderen Person in Anspruch zu nehmen, das definierende Kriterium, da hierbei „alle Episoden eingeschlossen werden, bei denen eine so schwere Beeinträchtigung bestand, daß Selbsthilfe unmöglich war und daher Gefahr für den Patienten oder andere bestand“ (161). Diese Definition wurde auch für die vorliegende Arbeit übernommen. Aus den oben ausgeführten Gründen ist eine Angabe über die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien nur eingeschränkt zu treffen. Nach einer Übersichtsarbeit wird die Inzidenz bei Kindern mit Diabetes von den meisten Autoren mit 0,1-0,2 Episoden pro Patientenjahr angegeben (156). Dabei scheint es Patienten zu geben, die besonders gefährdet für wiederholte schwere Hypoglykämien sind (20). Als Risikofaktoren für schwere

Hypoglykämien werden unter anderem diskutiert: jüngeres Alter, niedrigere HbA1c-Werte (39), größere Anzahl vorausgegangener Hypoglykämien (19), längere Diabetesdauer (38), höhere Insulindosis sowie eine schwere Hypoglykämie in der Vorgeschichte (169).

1.4 Neurologische Aspekte bei Typ-1-Diabetes mellitus

1.4.1 Einfluß von Diabetes und Hypoglykämien auf das Gehirn

Neben dem peripheren Nervensystem als bekanntem Manifestationsort für diabetische Spätkomplikationen ist auch das zentrale Nervensystem als „Zielorgan“ für Schädigungen durch Diabetes mellitus zu sehen (21, 109, 123). Bei Ratten wurde nach einjährigem Streptozocin-induziertem Diabetes eine signifikante Hirnatrophie beobachtet (77). Eine Untersuchung an 10 jungen Diabetikern (Alter 19-30 Jahre) mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte bei 7 Patienten Zeichen von cerebraler Atrophie, während sich bei 10 gesunden Kontrollpersonen keinerlei MRT-Auffälligkeiten fanden. Die klinische Relevanz dieser Hirnatrophie ist unklar. Eine Korrelation der Veränderungen zu Stoffwechselkontrolle, Diabetesdauer, Hypoglykämien oder anderen Komplikationen ließ sich nicht feststellen (103). Dagegen fand eine weitere MRT-Studie eine signifikante Assoziation von wiederholten schweren Hypoglykämien und kortikaler Atrophie bei erwachsenen Typ-1-Diabetikern (122). Andere Autoren weisen darauf hin, daß schwere Hypoglykämien nicht unbedingt eine Hirnschädigung nach sich ziehen müssen. Ein Vergleich von 9 Patienten mit einer Vorgeschichte von jeweils mindestens 10 hypoglykämischen Komata (Dauer unter einer Stunde) mit 6 Patienten ohne schwere Hypoglykämien ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Schädel-MRT, cerebralem Sauerstoffverbrauch und neuropsychologischen Tests (30).

Klinisch offensichtliche neurologische Defizite als bleibender Schaden nach schwerer Hypoglykämie sind sicher selten. In der Literatur werden vereinzelt Fälle beschrieben: Bereits 1967 wurde nach Hypoglykämien im Kindesalter gehäuft Ataxie beobachtet (75). Neuere Fallberichte erwähnen eine schwere Amnesie (31) und eine chronische pontine Dysfunktion (124) jeweils nach hypoglykämischem Koma. Transiente neurologische Defizite, zum Beispiel eine Hemiparese oder Aphasie, werden bei diabetischen Kindern im Rahmen einer

Hypoglykämie nicht so selten beobachtet. Als Ursache hierfür wird auch ein vorausgegangener Krampfanfall bei der Hypoglykämie diskutiert (171).

Neuropathologische Untersuchungen bei Ratten nach schweren Hypoglykämien konnten eine Hirnschädigung in Form von Zellnekrosen nachweisen (9, 10, 82). Licht- und elektronenmikroskopisch sind diese Veränderungen von solchen durch Anoxie bzw. Ischämie zu unterscheiden, was auf eine unterschiedliche Pathogenese hindeutet (2, 81). Entscheidend für den Eintritt einer nekrotischen Hirnschädigung bei den Ratten war dabei nicht der Blutzuckerwert, sondern die Isoelektrizität im EEG (11, 12). Einige Hirnregionen scheinen von schweren Hypoglykämien besonders betroffen zu sein. Hierzu zählen Cortex, Hippocampus, Nucleus caudatus und Putamen (9, 10, 11, 82). In diesen Arealen wurden auch bei Menschen nach hypoglykämischem Koma nekrotisierende Schädigungen nachgewiesen (83). Andere Autoren fanden bei vier Patienten, die nach einem hypoglykämischen Koma verstorben waren, auch in untypischen Regionen neuropathologische Veränderungen, zum Beispiel im Hirnstamm, Thalamus und Cerebellum. Sie führten dies auf Begleitumstände wie Krampfanfälle und kardiorespiratorische Beeinträchtigung der Patienten zurück (121). Der pathogenetische Mechanismus der Zellschädigung bei schweren Hypoglykämien beruht auf der Bildung von Excitotoxinen, also Neurotoxinen mit excitatorischen Eigenschaften (12), die als Aspartat und Glutamat identifiziert wurden. Diese Aminosäuren werden bei einer Hypoglykämie vermehrt gebildet. Sie stimulieren NMDA-Rezeptoren der Neuronen (NMDA: N-methyl-D-aspartate), was zu einer verlängerten Zell-Depolarisation und zu einem Calcium-Einstrom in die Zelle führt. Es erfolgt eine Aktivierung von Lipasen und Proteasen und schließlich eine Zellschädigung (13). Die Dichte der NMDA-Rezeptoren verändert sich mit dem Alter. Dies könnte die unterschiedliche Vulnerabilität des Gehirns für Hypoglykämien während der Kindheit erklären (13). Vor dem oben ausgeführten pathogenetischen Hintergrund wurden bei Ratten Versuche durchgeführt, die hypoglykämische Hirnschädigung durch Gabe des Calcium-Antagonisten Nimodipin zu beeinflussen. Es zeigte sich jedoch kein Nutzen, eher im Gegenteil eine Verstärkung der Schädigung (8).

1.4.2 Elektroenzephalographische Untersuchungen (EEG)

Bereits vor Jahrzehnten wurden EEG-Untersuchungen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes durchgeführt. Immer wieder wurde dabei von einem deutlich erhöhten Anteil pathologischer

Befunde im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet, sowohl bei Kindern (47, 51, 59) als auch bei erwachsenen Patienten mit langer Diabetesdauer (69). Ein Zusammenhang mit schweren Hypoglykämien wurde von mehreren Autoren gefunden (46, 66, 149, 151). Einige neuere Untersuchungen bestätigten diese Befunde (155, 179). Generell ist ein Vergleich der Studien problematisch, da pathologische Stadien im EEG von verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt werden (155). Eine akute Hypoglykämie führt im EEG zu einer allgemeinen Verlangsamung mit Abnahme von Alpha-Aktivität und Zunahme niedrigfrequenter Aktivität in Form von Theta- und Delta-Wellen (4, 127, 158, 164). Pramming et al. (127) fanden als Schwelle für das Auftreten von akuten EEG-Veränderungen einen medianen Blutzuckerwert von 36 mg/dl. Andere Autoren sahen bereits bei Werten um 50-60 mg/dl einen Anstieg der Delta- und Theta-Aktivität in lateral-frontalen Hirnregionen (164). Nach Beendigung der hypoglykämischen Episode normalisierte sich das EEG sofort (127, 158). Als Risikofaktoren für chronische EEG-Veränderungen bei Kindern mit Diabetes werden in der Literatur unter anderem genannt: Zustand nach schwerer Hypoglykämie, junges Alter, frühe Diabetes-Erstmanifestation (155) und schlechte Stoffwechselkontrolle (67).

1.5 Psychologische Aspekte bei Kindern mit Diabetes mellitus

1.5.1 Krankheitsbewältigung

Die Manifestation eines Diabetes mellitus bedeutet einschneidende Veränderungen im Leben der betroffenen Kinder und Jugendlichen aber auch ihrer Familien. Sie sehen sich mit einer chronischen Erkrankung bzw. lebenslanger „Gesundheit mit Einschränkungen“ (170) konfrontiert. Im Alltag werden ständige Disziplin und Kontrolle durch regelmäßiges Blutzuckermessen sowie Berechnung und Korrektur von Nahrungsmenge und Insulindosis gefordert. Dazu kommt eine individuell verschieden stark ausgeprägte Belastung durch Angst vor den möglichen Spätfolgen des Diabetes einerseits und die tägliche Bedrohung in Form von Hypoglykämien andererseits. Die Kinder und Jugendlichen sind häufig besonders angepasst, vernünftig und erfolgreich und möchten möglichst „normal“ wirken und keine Sonderstellung einnehmen (150). Langzeitstudien bei jungen Patienten mit Diabetes zeigten, daß sie zum Teil signifikant häufiger höher qualifizierte Schulabschlüsse erreichten als eine Vergleichsgruppe (172), jedoch ein geringeres Selbstwertgefühl hatten (76). Einige Untersuchungen fanden ein

erhöhtes Risiko für depressive Störungen bei Typ-1-Diabetikern (92, 93, 172). Vor diesem Hintergrund wird deutlich, weshalb neben der medizinischen Betreuung der Familien eine psychologische Unterstützung und Begleitung so wichtig ist. Dies kann am besten mit einem multidisziplinären Team aus Ärzten, Diätassistenten, Diabetesberatern, Psychologen, Sozialpädagogen und anderen verwirklicht werden.

1.5.2 Kognitive Fähigkeiten

Das Gehirn kann einerseits von diabetischen Spätkomplikationen betroffen sein (21, 109) und ist andererseits in seiner Funktion abhängig von ausreichenden Blutglukosespiegeln (13). Aus diesen Gründen stellt sich die Frage nach einem möglichen Einfluß des Diabetes bzw. akuter Stoffwechsellstörungen auf die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus.

Die meisten Autoren sind sich einig, daß sich die Intelligenz der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes insgesamt nicht von der der Normalbevölkerung unterscheidet. In einzelnen Bereichen werden jedoch Defizite beschrieben. Diese betreffen sowohl die verbalen (65, 94, 117, 142) als auch die Handlungs-Fähigkeiten (72, 117, 140) der Kinder. Northam et al. (117) postulierten ein erhöhtes Risiko einer leichten neuropsychologischen Dysfunktion für Kinder mit Diabetes mellitus. Möglicherweise sind Kinder mit einer sehr frühen Erstmanifestation (vor dem Alter von 5 Jahren) besonders gefährdet (1, 72, 118, 140, 141). Diese Beobachtung wurde jedoch nicht von allen Autoren bestätigt (80, 116, 145). Der Einfluß von Hypoglykämien findet in der Literatur besondere Beachtung. Es ist bekannt, daß sich während einer Hypoglykämie akut die kognitive Funktion verschlechtert. Dies konnte für gesunde Probanden gezeigt werden (40, 61, 79, 85, 157) und auch für Patienten mit Diabetes (45, 101, 128, 143). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß die Erholung der kognitiven Fähigkeiten mit zeitlicher Verzögerung nach Normalisierung des Blutzuckers und Verschwinden der Symptomatik erfolgen kann (68, 129, 132, 143). Ob schwere Hypoglykämien langfristig einen negativen Einfluß auf Intelligenz und kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit Diabetes ausüben, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige große Studien sprechen dagegen (133, 135, 136, 163), andere Autoren sehen einen Zusammenhang (70, 96, 118, 148, 153). Die vorliegende Arbeit soll unter anderem zur Klärung dieser Frage beitragen.

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll ein möglicher Einfluß schwerer Hypoglykämien auf die körperliche und psychomentale Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus untersucht werden.

Hierzu werden folgende Gesichtspunkte betrachtet:

1. Auxologische Daten
2. Diabetes-bezogene Variablen
3. Neurologische Untersuchungsbefunde
4. Motorische Entwicklung
5. Intelligenz

2 PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.1 Patienten

2.1.1 Auswahl der Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 66 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 6/12 bis 18 3/12 Jahren untersucht: 47 mit Diabetes mellitus Typ 1 und 19 gesunde altersentsprechende Kontrollpersonen. Die Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus wurden im Untersuchungszeitraum Januar-Oktober 1996 in der Diabetesambulanz der Universitäts-Kinderklinik Gießen betreut. Es wurden sowohl Patienten ausgewählt, die schwere Hypoglykämien erlitten hatten, als auch solche ohne schwere Hypoglykämien. 84 Familien wurden in einem Brief gebeten, an den Untersuchungen teilzunehmen (siehe Anlage 1 im Anhang), 46 antworteten mit einer Zusage. Die Gruppe der gesunden Probanden bestand zu einem großen Teil aus Kindern von Angestellten der Universitäts-Kinderklinik Gießen (Krankenschwestern, medizinisch-technische Assistentinnen, Arzthelferinnen). Zwei der Kontrollkinder mußten nachträglich aus der Studie herausgenommen werden, da die Mutter nur ungenaue Angaben zu Geburt und Kleinkindalter machen konnte und eine frühkindliche Schädigung nicht auszuschließen war. Die Kinder und ihre Eltern wurden in einem persönlichen Gespräch über den genauen Ablauf und das Ziel der Untersuchung informiert.

2.1.2 Gruppeneinteilung

Die 47 Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Kinder und Jugendliche, die bisher keine schweren Hypoglykämien durchgemacht hatten.

Gruppe 2: Kinder und Jugendliche, die eine oder mehrere schwere Hypoglykämien erlitten hatten.

Als schwere Hypoglykämie galt, wenn ein Patient Hilfe von anderen in Anspruch nehmen mußte bzw. bewußtlos war und/oder krampfte. Die Einstufung basierte auf Angaben der Eltern und Patienten sowie zur Validierung auf der Auswertung der Krankenakten.

Eine dritte Gruppe bildeten die gesunden Kontrollkinder (Tab.1).

Tabelle 1: Gruppeneinteilung der untersuchten Kinder und Jugendlichen

	Gesamtzahl (n)	Mädchen (n)	Jungen (n)	Alter (Jahre) Median (Range)
Gruppe 1: Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie	22	13	9	11 6/12 (6 6/12 - 17 7/12)
Gruppe 2: Diabetiker mit mindestens einer schweren Hypoglykämie	25	8	17	13 1/12 (6 8/12 - 18 3/12)
Gruppe 3: Gesunde Kontrollkinder	19	13	6	11 7/12 (7 6/12 - 17 2/12)

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Anamnese

Um die Anamneseerhebung im Rahmen der Untersuchung zu vereinfachen, wurden vorher möglichst viele Informationen aus den Krankenblättern entnommen. Von jedem Kind wurde, falls vorhanden, die stationäre Akte ausgewertet, sowie von den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus die Akten aus der Diabetes-Ambulanz. Alle Angaben wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben (Anlagen 2 und 3 im Anhang).

2.2.1.1 Allgemeine Daten

Geburtsdatum und Geschlecht sowie die aktuellen Werte für Größe, Gewicht, Kopfumfang und Body-Mass-Index wurden für alle Kinder und Jugendlichen erfaßt.

2.2.1.2 Neurologische und soziale Anamnese

Prä- und postnatale Anamnese nach den Optimalitätskriterien

Zunächst wurde von der Mutter unter Einsicht in den Mutterpaß und das Vorsorgeheft eine ausführliche Anamnese zu Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenalter erhoben. Dies geschah mittels standardisierter Fragen nach der erweiterten Form der Optimalitätskriterien von Prechtl (110, 111) (Anlage 4 im Anhang).

Entwicklung, Schule, Sport

Als „Meilensteine“ der Entwicklung wurden die Zeitpunkte für Sitzen, Laufen, erste Wörter und Sauberkeit erfaßt. Ferner wurde erfragt, ob die Kinder einen Kindergarten besucht hatten, ob es dabei Probleme gab, und mit welchem Alter sie eingeschult wurden. Die Kinder und Jugendlichen gaben Auskunft über ihr Schuljahr und die Art der besuchten Schule. Sie wurden gebeten, selbst ihre schulischen Leistungen einzuschätzen und die am meisten und am wenigsten geliebten Fächer anzugeben. Außerdem wurden sie nach Art und Zeitumfang ihrer sportlichen Aktivitäten sowie nach weiteren Hobbies gefragt.

Pathologische Ereignisse

Im Hinblick auf eine mögliche Hirnschädigung wurde nach folgenden Ereignissen gefragt: Krampfanfälle (nicht im Rahmen einer Unterzuckerung - diese wurden gesondert erfaßt), Meningitis, Schädel-Hirn-Trauma, Hirnblutung.

Familienanamnese

Bei der Familienanamnese wurde besonderer Wert auf das Vorkommen von Diabetes mellitus (Verwandtschaftsgrad, Typ I/II) und von Krampfleiden in der Familie gelegt. Außerdem wurden Beruf und Ausbildungsstand der Eltern erfragt, um eine Einschätzung der sozialen Schicht vornehmen zu können.

2.2.1.3 Diabetes-bezogene Anamnese

Bei den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus wurden folgende Angaben mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben:

- Alter bei Diabetes-Erstmanifestation, Diabetesdauer
- Insulinart und -dosierung
- HbA1c (letzte vier Werte)
- Hypoglykämien (Anzahl, Schweregrad)
- EEG-Befunde
- Blutdruck
- Cholesterin, Triglyzeride
- Sensibilitätsstörungen, Mikroalbuminurie, Retinopathie

Die Hypoglykämien wurden bei der Anamneseerhebung in drei Schweregrade unterteilt:

Hypoglykämie Typ I: Blutzucker <55 mg/dl, asymptomatisch

Typ II: symptomatisch (z.B. Schwitzen, Zittern, Unruhe, Schwächegefühl),

Patient kann sich noch selbst helfen

Typ III: fremde Hilfe nötig, evtl. Bewußtlosigkeit, evtl. Krampfen.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde nur noch zwischen leichten (Typ I und II) und schweren (Typ III) Hypoglykämien unterschieden.

Zu jeder Typ III-Hypoglykämie wurden nach Möglichkeit folgende Angaben erhoben:

Alter des Patienten, Blutzuckerwert, genaue Umstände (Ursache, Symptome, Ablauf,

Therapie, Dauer), Bewußtseinslage, Krampfen, Lähmungen, Amaurose, stationärer Aufenthalt.

2.2.2 Neurologische Untersuchung

2.2.2.1 Allgemeines

Im Vorfeld dieser Studie erlernte die Untersuchende mit Hilfe von Frau PD Dr. D. Dralle Techniken der neurologischen Untersuchung. Zur Übung wurden vor Beginn der Datensammlung zehn Kinder untersucht, die zu dieser Zeit stationär in der Universitäts-Kinderklinik Gießen behandelt wurden. Die Parameter der standardisierten neurologischen Untersuchung dieser Studie werden in der Anlage 5 im Anhang aufgeführt. Einige Tests sollen im Folgenden näher erläutert werden, da ein Teil der Kinder und Jugendlichen hierbei Auffälligkeiten zeigte.

2.2.2.2 Mitbewegungen (= „mirror movements“ bzw. „assoziierte Reaktionen“)

Vier Übungen wurden zusammengefaßt ausgewertet. Bei ihnen ließen sich jeweils ähnliche Phänomene feststellen: unwillkürliche „Mitbewegungen“, auch bekannt als „mirror movements“ bzw. „assoziierte Reaktionen“.

Es handelt sich um folgende vier Tests:

1. Diadochokinese
2. Finger-Oppositionstest
3. Zehengang
4. Fersengang.

Bei Diadochokinese wurden die Kinder aufgefordert, zunächst mit einer, dann mit der anderen Hand möglichst schnelle Drehbewegungen auszuführen, wie zum Einschrauben einer Glühbirne. Ohne Wissen der Kinder wurde hierbei besonders die jeweils nicht aktive Hand beobachtet, um an dieser ein unwillkürliches Mitdrehen zu erkennen („mirror movements“). Beim Finger-Oppositionstest sollte mit den vier Fingerspitzen einer Hand nacheinander möglichst schnell der Daumen derselben Hand berührt werden. Diese Übung wurde an jeder Hand einzeln fortlaufend mehrere Male hintereinander ausgeführt. Auch hierbei wurde beobachtet, ob sich die Finger der jeweils ruhenden Hand mitbewegten. Minimale Zuckungen der Finger wurden nicht erfaßt, die Mitbewegungen mußten deutlich sichtbar sein. Bei Zehen- und Fersengang wurden die Probanden aufgefordert, drei bis vier Meter auf den Zehenspitzen bzw. den Fersen zu gehen. Jede Übung sollte zuerst vorwärts, dann rückwärts ausgeführt werden. Ohne Ankündigung wurde dabei besonders auf die Hände geachtet. An ihnen können sogenannte assoziierte Reaktionen auffallen: beim Zehengang z.B. starkes Auseinanderspreizen und Strecken der Finger, beim Fersengang eine Dorsalflektion der Hände. Die Hände imitieren dabei unbewußt die Stellung der Füße.

Jeder der vier Tests (Diadochokinese, Finger-Opposition, Zehengang, Fersengang) wurde insgesamt bewertet: mit / ohne Mitbewegung. Es spielte keine Rolle, ob die Mitbewegungen/ assoziierten Reaktionen nur an einer Hand oder beidseits auftraten. In beiden Fällen wurde der Test mit „Mitbewegung ja“ bewertet. In der Endauswertung konnte jeder Proband zwischen 0 und 4 Punkten erhalten. Diese sagten aus, in wie vielen der vier Tests sich bei ihm Mitbewegungen gezeigt hatten.

2.2.2.3 Oberflächensensibilität

Zur Überprüfung der Oberflächensensibilität sollten die Kinder und Jugendlichen mit geschlossenen Augen Ziffern erkennen, die ihnen die Untersuchende mit ihrer Fingerkuppe auf die Haut schrieb. Es wurden an beiden Handflächen, beiden Fußrücken und auf der Stirn jeweils drei verschiedene Ziffern geprüft. Auf Wunsch wurden die einzelnen Ziffern auch wiederholt, falls die Kinder sie beim ersten Mal noch nicht sicher erkannt hatten. Auf der Stirn wurden die Ziffern für die Untersuchende spiegelverkehrt geschrieben, so daß sie für den Probanden richtig herum erschienen.

Für die Prüfung an den fünf Körperstellen (Handflächen, Fußrücken, Stirn) gab es zusammengefaßt nur eine Bewertung: „gut“ oder „schlecht“. Um „schlecht“ zu erhalten, mußten an mindestens zwei der fünf Körperstellen jeweils mindestens zwei der drei Ziffern nicht richtig erkannt worden sein.

2.2.3 Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)

Mit dem Hamm-Marburger Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK) sollen Defizite in der Motorik und Körperbeherrschung erfaßt werden. Er ist eine Weiterentwicklung der 1967 von Hünnekens, Kiphard und Kesselmann veröffentlichten motorischen Funktionsprüfung. Die heutige Form stammt von F. Schilling (91). Es handelt sich um ein standardisiertes Testverfahren, das für Kinder im Alter von 5-15 Jahren anwendbar ist.

Der KTK enthält folgende vier Aufgaben:

1. Balancieren rückwärts
2. Monopedales Überhüpfen
3. Seitliches Hin- und Herspringen
4. Seitliches Umsetzen.

Bei jeder Aufgabe wird zunächst ein Rohwert ermittelt. Dieser wird mit Hilfe von alters- und geschlechtsspezifischen Normtabellen in einen Motorikquotienten (MQ) umgewandelt. Aus den vier einzelnen Motorikquotienten läßt sich dann ein Gesamt-MQ errechnen. Ein Muster des Testprotokolls befindet sich im Anhang (Anlage 6).

Die Durchführung und Bewertung des Tests wurde von der Untersuchenden mit Hilfe von Krankengymnastinnen der Universitäts-Kinderklinik Gießen erlernt und zunächst bei zwei Personen geübt, die nicht an der Studie teilnahmen.

2.2.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE)

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Intelligenztests. Für diese Untersuchung wurden aus folgenden Gründen die Hamburg-Wechsler-Intelligenztests ausgewählt:

1. Es handelt sich um lange bekannte und etablierte Tests.
2. Sie sind international verbreitet. In der Literatur finden sich zahlreiche Anwendungsbeispiele auch im Zusammenhang mit Diabetes mellitus.
3. Die beiden Formen HAWIK (für Kinder von 6-16 Jahren) und HAWIE (für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren) erlauben den Vergleich aller Altersklassen ab dem Schulalter.
4. An der Universitäts-Kinderklinik Gießen bestehen seit vielen Jahren gute Erfahrungen mit diesen Tests.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die revidierten Formen von 1983 (HAWIK-R) (159) und 1991 (HAWIE-R) (160) verwendet. Diese entstanden in enger Anlehnung an die revidierten Formen der Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) bzw. der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-R).

HAWIK und HAWIE bestehen jeweils aus 11 Untertests (6 Verbaltests und 5 Handlungstests). Über Rohpunkte werden mit Hilfe altersspezifischer Normtabellen Wertpunkte ermittelt. Diese werden dann ebenfalls mittels Tabellen in Verbal-IQ, Handlungs-IQ und Gesamt-IQ umgewandelt. Die Untersuchende wurde von einem Diplom-Psychologen der Universitäts-Kinderklinik Gießen, Herrn Dr. Bäcker, in die Durchführung und Bewertung der Tests eingewiesen. Zur Übung wurden vor Beginn der Studie jeweils drei Personen mit dem HAWIK und dem HAWIE getestet, deren Daten nicht in die Untersuchung gingen. Um die verbalen Leistungen vergleichen zu können, wurden in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich deutschsprachig aufwachsende Kinder getestet.

2.3 Untersuchungsablauf

Jedes Kind wurde zweimal einbestellt. Am ersten Tag (mit Mutter) fanden Anamneseerhebung, neurologische Untersuchung und Körper-Koordinationstest statt. Beim zweiten Termin wurde der Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE) durchgeführt. Jede Familie erhielt abschließend einen Brief mit den Untersuchungsergebnissen (Anlage 7 im Anhang). Bei den Kindern und Jugendlichen aus der Diabetesambulanz wurde außerdem nachrichtlich der betreuende Haus- bzw. Kinderarzt informiert.

2.4 Statistische Analyseverfahren

Alle Daten wurden mit „Excel“ (Version 7.0) erfaßt, auf die Richtigkeit überprüft, und in das Statistikprogramm „SAS“ (Version 6.12) übertragen. Da die Probanden nicht zufällig ausgewählt und nicht repräsentativ für eine Grundgesamtheit waren, konnte nur eine explorative Datenanalyse durchgeführt werden. Wegen fehlender Normalverteilung wurden zur Beschreibung der Daten Median und Spannweite (Minimum, Maximum) bzw.

Interquartilbereiche verwendet. Folgende Testverfahren wurden angewandt: Homogenität bezüglich der Verteilung eines nominalskalierten Merkmals in den beiden (bzw. drei) Probandengruppen wurde mit Hilfe des Chi-Square-Tests bzw. Fisher`s-exact-Tests überprüft. Verteilungsunterschiede bezüglich stetiger Merkmale in den zwei (bzw. drei) Gruppen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-2-Sample-Tests bzw. Kruskal-Wallis-Tests überprüft. Da es sich nicht um eine konfirmatorische Fragestellung handelte, sondern um ein exploratives Vorgehen, sind die p-Werte nicht als „signifikant“ im Sinne einer konfirmatorischen Analyse zu interpretieren; sie haben lediglich beschreibenden Charakter. Es wurde für jeden Test der errechnete Wert der Teststatistik und die Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis unter der Annahme, daß kein Unterschied bzw. Zusammenhang besteht, angegeben.

Die Alters- bzw. Zeitangaben wurden für die statistische Auswertung von der in der Pädiatrie üblichen Form in Bruchzahlen in Dezimalzahlen übertragen (z.B. „6,5 Jahre“ statt „6 6/12 Jahre“).

3 ERGEBNISSE

3.1 Überprüfung der Struktureinheit der drei Probandengruppen

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Größen (Motorikquotient, Intelligenzquotient, assoziierte Reaktionen, Oberflächensensibilität) können durch verschiedene exogene Parameter beeinflusst werden (z.B. soziale Schicht). Daher wurden die drei Probandengruppen (Diabetiker ohne/mit schweren Hypoglykämien, gesunde Kontrollkinder) zunächst auf Struktureinheit bezüglich folgender Einflußgrößen überprüft:

Soziale Schicht:

Ausgehend von den Berufen der Eltern erfolgte eine grobe Einteilung in zwei Schichten. Der oberen Schicht wurden diejenigen Kinder zugeordnet, deren Vater und/oder Mutter eine höhere Schule besucht hatten (n=27). Die übrigen Kinder bildeten die untere Schicht (n=39).

Vorschädigung:

Als Anhaltspunkt für eine mögliche frühkindliche Vorschädigung wurde das Laufalter verwendet, da es sich hierbei um einen wichtigen Schritt der Entwicklung handelt, an den sich die meisten Eltern noch gut erinnern können. Andere aussagekräftige Parameter (z.B. Nabelschnur-pH, Apgar-Werte) waren nur bei wenigen Kindern sicher zu erheben und deshalb nicht geeignet. Laufen später als mit 14 Monaten wurde als möglicher Hinweis auf eine frühkindliche Vorschädigung gewertet (n=15).

Body-Mass-Index (=BMI)

Der Body-Mass-Index errechnet sich nach folgender Formel:

Körpergewicht in kg / (Körperlänge in m)². Da der BMI abhängig von Alter und Geschlecht ist, wurden die Werte zusätzlich SDS-transformiert (SDS = standard deviation score). Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 3 a und b zu ersehen.

Sportlicher Trainingszustand:

Es wurde unterschieden zwischen „sportlich trainiert“ (n=46) und „sportlich nicht trainiert“ (n=20). Ab einer regelmäßigen sportlichen Betätigung von mindestens vier Stunden pro Woche galt ein Kind als „sportlich trainiert“.

Für folgende Parameter konnte die Strukturgleichheit nur zwischen den beiden Gruppen mit Diabetes mellitus untersucht werden:

Diabetesdauer

HbA1c-Wert (= Mittelwert der letzten vier gemessenen HbA1c-Werte)

Wie Tabelle 2 zeigt, bestand bezüglich der Diabetesdauer keine Strukturgleichheit zwischen den beiden Gruppen der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus. Der Median der Diabetesdauer betrug für die Gruppe ohne schwere Hypoglykämien 5,04 Jahre, für die Gruppe mit schweren Hypoglykämien 6,92 Jahre. Für alle anderen Einflußgrößen ergab sich kein deutlicher Hinweis auf Unterschiede zwischen den Probandengruppen.

Tab.2: Überprüfung der Strukturgleichheit der Probandengruppen

Merkmal	Stichprobenumfang (n)	Teststatistik	p
Soziale Schicht	66	Chi-Square Test	0,468
Vorschädigung	66	Chi-Square Test	0,669
Body-Mass-Index	66	Kruskal-Wallis Test	0,1812
Sportl. Trainingszustand	66	Chi-Square Test	0,220
Diabetesdauer	47	Wilcoxon 2-Sample Test	0,0606
HbA1c-Werte	47	Wilcoxon 2-Sample Test	0,1271

3.2 Klinische und anamnestische Daten der Kinder und Jugendlichen

3.2.1 Auxologische Daten

Tabelle 3a gibt einen Überblick über die Wachstumsdaten der untersuchten Kinder und Jugendlichen. Die beiden Diabetes-Gruppen wurden zusätzlich zusammengefaßt aufgeführt, um einen Vergleich zwischen den Kindern und Jugendlichen mit und ohne Diabetes mellitus zu ermöglichen.

Tab.3a: Auxologische Daten der untersuchten Kinder und Jugendlichen**(Median, Range)**

	Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=22)	Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=25)	Diabetiker gesamt (n=47)	Gesunde Kontrollkinder (n=19)
Alter (Jahre)	11,5 (6,5 - 17,58)	13,08 (6,67 - 18,25)	12,0 (6,5 - 18,25)	11,58 (7,5 - 17,17)
Größe (cm)	145,5 (118,2 - 175,9)	155,3 (112,0 - 191,0)	152,5 (112,0 - 191,0)	152,0 (120,5 - 172,5)
Gewicht (kg)	39,1 (21,8 - 85,9)	46,7 (15,5 - 87,6)	44,8 (15,5 - 87,6)	37,3 (19,4 - 69,0)
BMI (kg/m²)	18,7 (15,0 - 28,0)	19,9 (12,4 - 26,8)	19,2 (12,4 - 28,0)	19,0 (13,3 - 24,0)
Kopfumfang (cm)	54,5 (50,0 - 58,0)	55,3 (51,0 - 59,5)	55,0 (50,0 - 59,5)	54,0 (50,5 - 56,4)

In Tabelle 3b sind die Wachstumsdaten der Probanden SDS-transformiert dargestellt (SDS = standard deviation score). Die BMI-Werte wurden nach Rolland-Cachera et al. (139) für die Umrechnung logarithmiert. Die SDS-Werte für Größe und Kopfumfang wurden mit Hilfe der Tabellen von Prader et al. (126) berechnet. Eine Umrechnung des Körpergewichts war nicht möglich, da die vorliegenden Normtabellen nur für Kinder bis zum Alter von 10 Jahren anwendbar waren.

Tab.3b: SDS-Werte für Größe, Body-Mass-Index (BMI) und Kopfumfang der untersuchten Kinder und Jugendlichen (Median, Range)

SDS-Werte	Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=22)	Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=25)	Diabetiker gesamt (n=47)	Gesunde Kontrollkinder (n=19)
Größe	-0,20 (-1,62 - 2,18)	0,11 (-2,05 - 2,2)	-0,04 (-2,05 - 2,2)	0,33 (-2,63 - 2,53)
log 10 BMI	0,73 (-1,02 - 4,09)	1,08 (-2,63 - 2,69)	0,94 (-2,63 - 4,09)	0,68 (-2,42 - 3,86)
Kopfumfang	0,32 (-1,37 - 2,81)	0,54 (-1,45 - 3,7)	0,49 (-1,45 - 3,7)	0,58 (-1,08 - 1,99)

[SDS: standard deviation score]

3.2.2 Diabetes-bezogene Daten

Tabelle 4 zeigt Daten der untersuchten Kinder und Jugendlichen bezüglich des Diabetes. Die aufgeführten HbA1c-Werte wurden jeweils als Durchschnitt aus den letzten vier in der Diabetes-Ambulanz gemessenen Werten eines Patienten ermittelt. Die Abkürzung „EM“ steht für „Erstmanifestation des Diabetes mellitus“.

Tabelle 4: Diabetes-bezogene Daten der untersuchten Kinder und Jugendlichen (Median, Range)

	Diabetiker gesamt (n=47)	Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=22)	Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=25)
Alter bei EM (Jahre)	6,00 (1,33 - 12,67)	6,17 (1,33 - 12,67)	5,92 (1,42 - 11,08)
Diabetesdauer (Jahre)	6,67 (1,25 - 16,08)	5,04 (1,25 - 12,33)	6,92 (2,00 - 16,08)
Insulindosis (IE/kg/Tag)	0,9 (0,6 - 1,5)	0,9 (0,6 - 1,2)	0,9 (0,7 - 1,5)
HbA1c (%)	7,5 (5,4 - 9,8)	7,2 (5,4 - 9,8)	7,7 (5,8 - 9,5)

Die Kinder und Jugendlichen mit schwerer Hypoglykämie unterschieden sich von denen ohne schwere Hypoglykämie vor allem in der längeren Diabetesdauer (6,92 Jahre bzw. 5,04 Jahre). Hinsichtlich der HbA1c-Werte fand sich statistisch kein deutlicher Hinweis auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Wilcoxon 2-Sample Test: $p=0,1271$).

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv ließ sich feststellen, daß die HbA1c-Werte mit der Diabetesdauer und dem Alter der Kinder und Jugendlichen anstiegen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: HbA1c-Werte der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus im Verhältnis zu Diabetesdauer und Alter

Diabetesdauer	1-5 Jahre (n=17)	5-10 Jahre (n=22)	10-17 Jahre (n=8)
Alter (Median)	10,08 Jahre	12,71 Jahre	17,25 Jahre
HbA1c (%) (Median, Range)	6,7 (5,4 - 9,5)	7,6 (6,3 - 9,8)	8,2 (7,5 - 9,2)

Im Folgenden soll das Kollektiv der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus noch etwas näher beschrieben werden.

Insulintherapie: 30 Patienten spritzten sich zweimal pro Tag Insulin (Alter 6,5-17,3 Jahre, Median 11,2 Jahre), 17 Patienten führten mehr als zwei Insulininjektionen täglich durch (Alter 11,7-18,3 Jahre, Median 15,7 Jahre). Die HbA1c-Werte dieser beiden Gruppen unterschieden sich nicht (7,4 [5,4-9,8] bzw. 7,7 [6,1-9,3]) (Median [Range]).

Hypoglykämien: Tabelle 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung von Hypoglykämien bei den befragten Kindern und Jugendlichen sowie ihre HbA1c-Werte.

Tabelle 6: Hypoglykämie-Häufigkeit und HbA1c-Werte der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus

Anzahl der Hypoglykämien pro Woche	0	1	2	3	4	5	6	7	> 7
Anzahl der Kinder und Jugendlichen (Mädchen:Jungen)	3 (0:3)	5 (3:2)	11 (5:6)	7 (3:4)	6 (4:2)	1 (1:0)	3 (1:2)	7 (2:5)	4 (2:2)
HbA1c (%) Median (Range)	8,7 (7,3 - 9,8)		7,9 (6,1 - 9,3)		6,9 (5,6 - 8,7)			6,8 (5,4 - 9,3)	

Nur acht Kinder gaben an, keine oder höchstens eine Hypoglykämie pro Woche zu erleben. Elf Patienten hatten nach eigenen Angaben jeden Tag oder sogar mehrmals täglich eine Unterzuckerung. Der Median der HbA1c-Werte sank mit steigender Häufigkeit der Hypoglykämien. Es zeigte sich kein Unterschied der Hypoglykämiehäufigkeit zwischen Mädchen und Jungen.

Bei Aufteilung der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes in zwei Gruppen (ohne/mit schweren Hypoglykämien) fiel ein fast umgekehrtes Geschlechterverhältnis auf:

Gruppe 1 (ohne schwere Hypoglykämien): 13 Mädchen - 9 Jungen;

Gruppe 2 (mit schweren Hypoglykämien): 8 Mädchen - 17 Jungen.

Der Exact Fisher Test ergab $p=0,8$. Damit ließ sich statistisch kein deutlicher Hinweis auf einen Unterschied der beiden Gruppen finden.

Auf die Frage, wie oft sie ihre Hypoglykämien bemerkten, antworteten 34 Kinder mit „fast immer“, 6 sagten „nur manchmal“, 4 gaben an „selten“ und 3 Kinder machten keine Angabe. Die mediane Diabetesdauer betrug bei den Patienten, die ihre Hypoglykämien „fast immer“ bemerkten 5,92 Jahre (Range 1,25-16,08). Bei den Befragten mit der Angabe „nur manchmal“ oder „selten“ war die Diabetesdauer mit 6,96 Jahren im Median (Range 2,25-9,5) um ein Jahr

länger. Von den 34 Kindern mit „fast immer“ hatten 17 Kinder (=50 %) eine schwere Hypoglykämie erlebt, von den 10 Kindern mit „nur manchmal“ oder „selten“ hatten 6 Kinder (=60 %) eine schwere Hypoglykämie durchgemacht. Die Anzahl leichter Hypoglykämien pro Woche unterschied sich kaum. Die Kinder mit der Antwort „fast immer“ gaben im Median 3 Hypoglykämien pro Woche an (Range 0-13), bei den Kindern mit den Antworten „nur manchmal“ oder „selten“ lag der Median bei 3,5 (Range 2-8).

Folgeerkrankungen des Diabetes und zusätzliche Risikofaktoren: Bei keinem der 47 untersuchten Kinder und Jugendlichen ließen sich Sensibilitätsstörungen oder eine diabetische Retinopathie nachweisen. Eine Mikroalbuminurie fiel in einem Fall auf. Ein Kind litt zusätzlich an einem Alport-Syndrom und hatte im Rahmen dessen eine große Proteinurie. Eine Hyperlipidämie fand sich bei fünf Patienten. Zwei der untersuchten Jugendlichen hatten eine arterielle Hypertonie, die in einem Fall bereits medikamentös eingestellt war.

Sport: Bei der Erfassung der derzeitigen sportlichen Aktivitäten wurde auch der Schulsport mitgerechnet. Die Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus übten 1 bis 20 Stunden Sport pro Woche aus, der Median lag bei 4 Stunden. In der Kontrollgruppe ergab sich ein Median von 5 Stunden, die Werte lagen zwischen 2 und 15 Stunden Sport pro Woche. Mitglied eines Sportvereins waren 60% der Kinder mit Diabetes mellitus und 74% der gesunden Kinder.

3.2.3 Weitere anamnestische Daten der Kinder und Jugendlichen

Alle befragten Mütter gaben Auskunft darüber, in welchem Alter ihr Kind laufen konnte. Die Angaben lagen zwischen 9 und 20 Monaten mit einem Median von 13 Monaten. An das Sitzalter konnten sich nur 53 der 66 Mütter erinnern. Hier lag die Spannweite bei 4 bis 12 Monaten, der Median betrug 7 Monate.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, daß die Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus seltener voll gestillt worden waren (11 von 44 Kindern = 25%) als die Kinder der Kontrollgruppe (12 von 19 Kindern = 63%) (siehe Abbildung 1).

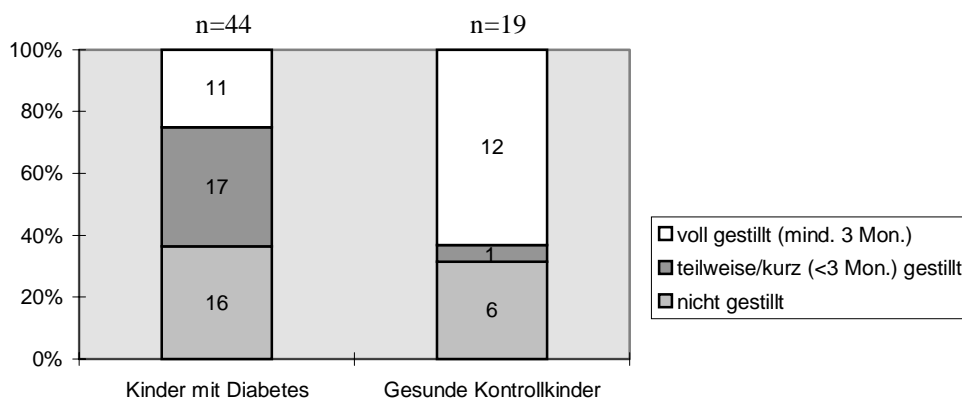


Abbildung 1: Gestillt-Werden bei Kindern mit und ohne Diabetes mellitus

Nach Durchführung des Exact Fisher Tests ergab sich $p=0,005$. Die Odds Ratio betrug 5,14, d.h., das Verhältnis der vollgestillten zu den nicht vollgestillten Kindern war in der Kontrollgruppe etwa fünffach größer als in der Gruppe der Kinder mit Diabetes.

3.3 Ergebnisse der neurologischen Untersuchung

3.3.1 Allgemeine Ergebnisse

In der neurologischen Untersuchung fanden sich bei keinem der 66 Kinder und Jugendlichen gravierende pathologische Befunde, die weiterer Klärung bedurft hätten. Es ließen sich jedoch in mehreren Fällen diskrete Auffälligkeiten in Form von unwillkürlichen Mitbewegungen sowie verminderter Oberflächensensibilität beobachten. Diese werden im Folgenden näher dargestellt.

3.3.2 Mitbewegungen (= „mirror movements“ bzw. „assozierte Reaktionen“)

Unwillkürliche Mitbewegungen waren bei vier Aufgabenstellungen zu beobachten:

Diadochokinese, Finger-Oppositionstest, Zehengang und Fersengang. Für jedes Kind wurde bewertet, bei wie vielen der vier Tests es Mitbewegungen gezeigt hatte. Insgesamt fanden sich bei 27 der 66 untersuchten Probanden in mehr als einem Test Mitbewegungen. In der statistischen Auswertung (Chi-Square-Test: $p=0,849$) ergab sich jedoch kein Hinweis auf Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Mitbewegungen in den drei untersuchten Gruppen (Kinder mit Diabetes mit/ohne schwere Hypoglykämien, gesunde Kontrollgruppe).

Folgende Zusammenhänge konnten in dem untersuchten Kollektiv beobachtet werden:

Jüngere Kinder zeigten mehr Mitbewegungen als ältere Kinder. Abbildung 2 verdeutlicht diese Altersabhängigkeit.

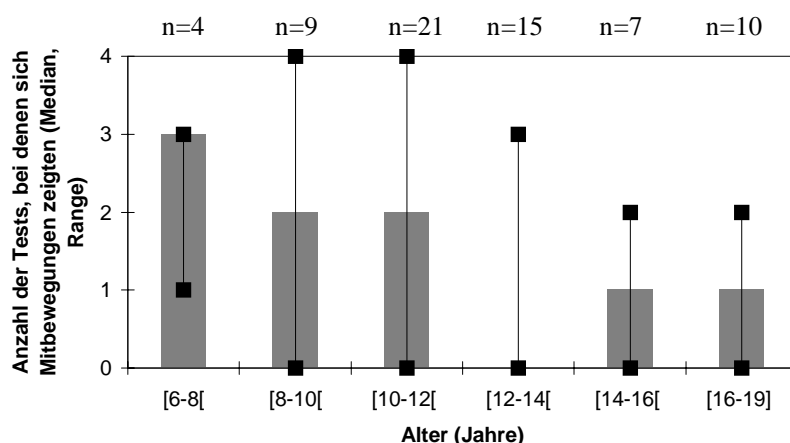


Abbildung 2: Anzahl der Mitbewegungen in Abhängigkeit vom Alter der Kinder (Median (graue Säulen) und Range)

Trotz eines im Median höheren Alters zeigten die Kinder mit möglicher frühkindlicher Vorschädigung etwas mehr Mitbewegungen als die Kinder ohne Vorschädigung (s. Tab.7).

Tab. 7: Anzahl der Mitbewegungen unter Berücksichtigung einer möglichen frühkindlichen Vorschädigung der Kinder

	Kinder ohne Vorschädigung (n=51)	Kinder mit möglicher Vorschädigung (n=15)
Anzahl der Tests, bei denen sich Mitbewegungen zeigten (Median, Range)	1 (0 - 4)	2 (0 - 3)
Alter (Median)	11,92 Jahre	13,08 Jahre

Bei folgenden Variablen wurde kein pathologischer Zusammenhang zur Anzahl der Mitbewegungen gefunden (s. Tab.A1 im Anhang):

- Geschlecht
- sportlicher Trainingszustand
- Diabetesdauer
- Alter bei Diabetes-Erstmanifestation
- Durchschnitt der letzten vier HbA1c-Werte
- Anzahl der Hypoglykämien pro Woche

3.3.3 Oberflächensensibilität

Die Oberflächensensibilität wurde überprüft, indem die Probanden Ziffern erkennen sollten, die ihnen auf die Haut geschrieben wurden. Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Testergebnisse in den drei Probandengruppen.

Tab. 8: Ergebnisse beim Ziffern-Erkennen in den drei Probandengruppen

	Ziffern-Erkennen	
	gut	schlecht
Kinder mit Diabetes ohne schwere Hypoglykämien (n=20)	n=17 (0,85)	n=3 (0,15)
Kinder mit Diabetes mit schweren Hypoglykämien (n=24)	n=17 (0,71)	n=7 (0,29)
Gesunde Kontrollkinder (n=19)	n=18 (0,95)	n=1 (0,05)

Der Anteil der Kinder, die beim Ziffern-Erkennen schlecht waren, lag in den beiden Diabetes-Gruppen deutlich höher als in der Vergleichsgruppe der gesunden Kinder und war bei den Kindern mit schweren Hypoglykämien fast doppelt so hoch wie bei denen ohne schwere Hypoglykämien. Dennoch ließ sich mit statistischen Tests kein sicherer Hinweis auf einen Unterschied zwischen den drei Gruppen finden (Fisher`s Exact Test: $p=0,111$). Von den elf Kindern, die beim Ziffern-Erkennen schlecht abschnitten, hatten zehn Kinder Diabetes mellitus. Sieben der elf Kinder (entspricht 64%) hatten eine oder mehrere schwere Hypoglykämien durchgemacht. Untersucht man in der Gruppe aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus den Zusammenhang zwischen dem Ziffern-Erkennen und der Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien, so ergibt sich folgendes Bild: die 34 „Guten“ beim Ziffern-Erkennen erlebten im Median zwei symptomatische Hypoglykämien pro Woche (Range 0-12), die 10 „Schlechten“ erlitten im Median vier symptomatische Hypoglykämien pro Woche (Range 0-7). Tabelle 9 zeigt denselben Zusammenhang aufgeschlüsselt nach der Häufigkeit der Hypoglykämien unter Einbeziehung der HbA1c-Werte.

Tab 9: Hypoglykämie-Häufigkeit, HbA1c-Werte und Ergebnisse beim Ziffern-Erkennen

Anzahl symptomatischer Hypoglykämien pro Woche	0-3 (n=25)	4 und mehr (n=19)
HbA1c-Werte (Median)	7,8%	6,8%
Ziffern-Erkennen <u>gut</u>	n=22 (0,88)	n=12 (0,63)
Ziffern-Erkennen <u>schlecht</u>	n=3 (0,12)	n=7 (0,37)

Hinsichtlich einer möglichen frühkindlichen Vorschädigung der untersuchten Kinder ließ sich kein sicherer Zusammenhang zu den Ergebnissen beim Ziffern-Erkennen zeigen. Von den 50 Kindern ohne mögliche Vorschädigung waren 42 Kinder beim Ziffern-Erkennen gut (entspricht 84%), 8 Kinder waren schlecht (entspricht 16%); von den 13 Kindern mit möglicher frühkindlicher Vorschädigung waren 10 Kinder gut beim Ziffern-Erkennen (entspricht 77%), 3 Kinder waren schlecht (entspricht 23%). In der Gruppe der Kinder mit möglicher Vorschädigung war jedoch auch der Anteil an Kindern mit Diabetes mellitus etwas höher (10 Kinder, entspricht 77%) als in der Gruppe der Kinder ohne Vorschädigung (34 Kinder, entspricht 68%).

Bei folgenden Variablen ergab sich kein pathologischer Zusammenhang zu den Ergebnissen beim Ziffern-Erkennen (s. Tab. A2 im Anhang):

- Alter
- Geschlecht
- Diabetesdauer
- Alter bei Diabetes-Erstmanifestation

3.4 Ergebnisse beim Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)

Die Leistungen im Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK) werden als Motorik-Quotient (MQ) ausgedrückt. Tabelle 10 zeigt die Bedeutung der MQ-Werte (91).

Tab. 10: Klassifikation der motorischen Leistung im Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK) (MQ: Motorik-Quotient)

MQ-Wert	Klassifikation	Prozentrang	Prozentualanteil
131 - 145	hoch	99 - 100	2
116 - 130	gut	85 - 98	14
86 - 115	normal	17 - 84	68
71 - 85	auffällig	3 - 16	14
56 - 70	gestört	0 - 2	2

Der KTK ist für Kinder im Alter von 5-15 Jahren anwendbar. Bei der vorliegenden Arbeit wurden 51 der 66 teilnehmenden Kinder mit dem KTK getestet, die restlichen 15 Kinder waren älter als 15 Jahre. In Tabelle 11 werden die Ergebnisse des KTK in den verschiedenen Probandengruppen dargestellt. Tabelle A3 im Anhang zeigt die Werte bei den einzelnen KTK-Untertests.

Tab. 11: Leistungen der untersuchten Kinder und Jugendlichen beim Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)

	Motorik-Quotient	
	Median	Range
Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=18)	96	47 - 119
Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=16)	90	67 - 110
Diabetiker gesamt (n=34)	92	47 - 119
Gesunde Kontrollkinder (n=17)	94	81 - 140

Die Medianwerte der Motorikquotienten lagen bei allen Gruppen im Normbereich. Nach Durchführung des Kruskal-Wallis-Tests ergab sich kein sicherer Hinweis auf Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen ($p=0,1958$). Es fiel jedoch auf, daß bei den Kindern, die eine oder mehrere schwere Hypoglykämien durchgemacht hatten, der Median des Motorik-Quotienten niedriger lag als bei den Kindern mit Diabetes, die keine schwere Hypoglykämie erlitten hatten. Beide Gruppen unterschieden sich auch in der Diabetesdauer (Median): Kinder mit schwerer Hypoglykämie 6,58 Jahre, Kinder ohne schwere Hypoglykämie 4,13 Jahre. Tabelle 12 zeigt für die beiden Diabetes-Gruppen getrennt die Ergebnisse beim KTK unter Berücksichtigung der Diabetesdauer.

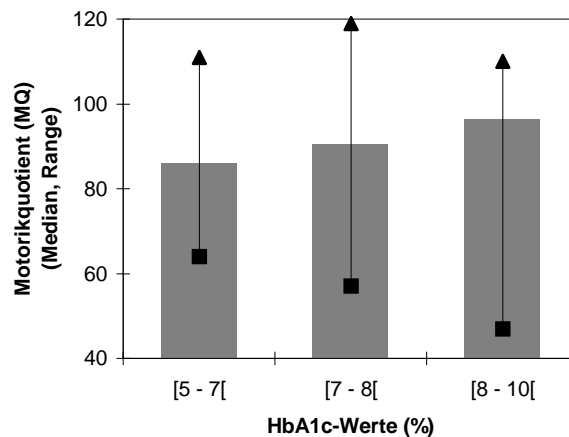
Tab. 12: Leistungen beim Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK) unter Berücksichtigung der Diabetesdauer (MQ=Motorikquotient)

	Kinder <u>ohne</u> schwere Hypoglykämie		Kinder <u>mit</u> schwerer Hypoglykämie	
	Diabetesdauer:		Diabetesdauer:	
	1-5 Jahre (n=10)	5-11 Jahre (n=8)	1-5 Jahre (n=5)	5-11 Jahre (n=11)
MQ Median	101,5	79,5	87	91
MQ Range	64 - 119	47 - 105	69 - 99	67 - 110

Bei nur noch kleinen Fallzahlen zeigte sich in der Gruppe der Kinder ohne schwere Hypoglykämien ein deutlich schlechterer Motorikquotient bei den Kindern mit längerer Diabetesdauer. In der Gruppe der Kinder mit schwerer Hypoglykämie fand sich dieser Unterschied nicht.

Die Kinder mit höheren HbA1c-Werten erbrachten trotz einer im Median längeren Diabetesdauer bessere Leistungen beim KTK als die Kinder mit niedrigen HbA1c-Werten. Dies verdeutlicht Abbildung 3 auf der folgenden Seite.

Anzahl der Kinder:	n=16	n=8	n=10
Diabetesdauer (Median):	3 Jahre	6 Jahre	6 Jahre



**Abbildung 3: Motorikquotient in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert
(Median (graue Säulen) und Range)**

Im Hinblick auf eine mögliche frühkindliche Vorschädigung (die bei einem Laufalter über 14 Monaten angenommen wurde) ergab sich für alle 51 untersuchten Kinder folgende Verteilung der Leistungen im KTK:

41 Kinder ohne Vorschädigung: MQ-Median = 94 (Range 57-140)

10 Kinder mit evtl. Vorschädigung: MQ-Median = 84,5 (Range 47-99).

Teilt man alle untersuchten Kinder nach den Motorikquotienten in zwei Gruppen ein, eine „bessere“ (MQ mindestens 86) und eine „schlechtere“ (MQ < 86), so zeigt sich folgendes Bild:

35 Kinder mit MQ ≥ 86: davon 31 Kinder ohne Vorschädigung (entspricht 88,6%)

4 Kinder mit Vorschädigung (entspricht 11,4%)

16 Kinder mit MQ < 86: davon 10 Kinder ohne Vorschädigung (entspricht 62,5%)

6 Kinder mit Vorschädigung (entspricht 37,5%).

Es ergeben sich Hinweise darauf, daß schlechtere Leistungen beim Körper-Koordinationstest für Kinder mit einer frühkindlichen Vorschädigung zusammenhängen könnten.

Entgegen der Erwartung hatten die Kinder, die als sportlich trainiert eingestuft wurden, im Median keinen besseren Motorikquotienten als die sportlich nicht trainierten Kinder (siehe hierzu Tabelle A4 im Anhang).

3.5 Ergebnisse beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE)

Zur Durchführung des Intelligenztests wurden die Kinder und Jugendlichen an einem zweiten Termin einbestellt. Dieser wurde von 5 Probanden mit Diabetes und einer gesunden Kontrollperson nicht wahrgenommen. Die Zahl der getesteten Personen beträgt daher nur 60 (42 Probanden mit Diabetes und 18 gesunde Kontrollkinder).

Die Ergebnisse der Intelligenztests HAWIK (für ein Alter von 6-16 Jahren) und HAWIE (ab 16 Jahren anwendbar) werden als Intelligenzquotient IQ ausgedrückt. Man unterscheidet Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ. Tabelle 13 zeigt die Bedeutung der IQ-Werte als Standardabweichungen vom Mittelwert und als Prozentränge (159, 160).

Tab. 13: Umrechnung der IQ-Werte in Standardabweichungen vom Mittelwert und Prozentränge

Gesamt-, Verbal- oder Handlungs-IQ	Standardabweichungen vom Mittelwert	Prozentränge
145	3	99,9
140	2 2/3	99,6
135	2 1/3	99
130	2	98
125	1 2/3	95
120	1 1/3	91
115	1	84
110	2/3	75
105	1/3	63
100	0 (Mittelwert)	50
95	- 1/3	37
90	- 2/3	25
85	- 1	16
80	- 1 1/3	9
75	- 1 2/3	5
70	- 2	2
65	- 2 1/3	1
60	- 2 2/3	0,4
55	- 3	0,1

Zwischen den drei untersuchten Probandengruppen (Diabetiker ohne/mit schweren Hypoglykämien, gesunde Kontrollkinder) ließ sich kein Unterschied bezüglich der Intelligenzquotienten feststellen. Tabelle 14 zeigt Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ der drei Gruppen in Median und Range. Die beiden Diabetes-Gruppen wurden zusätzlich zusammengefaßt aufgeführt, um einen Vergleich der Kinder und Jugendlichen mit und ohne Diabetes zu ermöglichen. Auch bei Betrachtung dieser beiden Kollektive zeigte sich kein Unterschied in der Intelligenz.

Tab. 14: Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ der untersuchten Kinder und Jugendlichen (Median, Range) (IQ=Intelligenzquotient)

	Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=20)	Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=22)	Diabetiker gesamt (n=42)	Gesunde Kontrollkinder (n=18)
Gesamt-IQ	102 (86-131)	105,5 (73-127)	102 (73-131)	106,5 (69-124)
Verbal-IQ	103 (79-132)	106 (82-125)	105 (79-132)	106,5 (82-130)
Handlungs-IQ	105,5 (86-126)	103,5 (61-125)	104 (61-126)	108,5 (62-127)

Eine Aufschlüsselung der Leistungen nach den verschiedenen Untertests gibt Tabelle A5 im Anhang.

Bei folgenden untersuchten Variablen fand sich kein pathologischer Zusammenhang zu den Intelligenzquotienten (siehe Tabelle A6 im Anhang):

- Geschlecht
- mögliche frühkindliche Vorschädigung
- Alter bei Diabetes-Erstmanifestation
- Diabetesdauer
- Anzahl der Hypoglykämien pro Woche
- Durchschnitt der letzten vier HbA1c-Werte

4 DISKUSSION

4.1 Methodik

Um mögliche Folgen schwerer Hypoglykämien zu erfassen, wurden für diese Arbeit 47 Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sowie 19 gesunde altersentsprechende Kontrollpersonen untersucht. Ein Großteil der erhobenen Daten basiert auf den Angaben der Eltern und Kinder und ist abhängig von deren Erinnerungsvermögen. Bezüglich der Vorgeschichte und bei der neurologischen Untersuchung waren nur wenige „harte“ Daten zu erheben. Beim Körper-Koordinationstest und beim Intelligenztest dagegen wird das Resultat in Punktwerten ausgedrückt. Störende Einflußgrößen könnten hier die mangelnde Mitarbeit der Probanden oder fehlende Ruhe im Untersuchungsraum darstellen. Es wurde versucht, die Bedingungen jeweils zu optimieren.

Weder bei den Kindern mit Diabetes noch bei der Kontrollgruppe handelt es sich um repräsentative Stichproben aus einer Grundgesamtheit. Aus diesem Grund konnte nur deskriptive Statistik angewandt werden. Es kann nicht von „signifikanten“ Ergebnissen gesprochen werden.

4.2 Anamnestische und psychosoziale Ergebnisse

4.2.1 Auxologische Daten

Die auxologischen Daten der untersuchten Kinder und Jugendlichen wurden SDS-transformiert (SDS = standard deviation score). Bei den 19 gesunden Kontrollkindern lag der Median für Größe, Kopfumfang und logarithmierten Body-Mass-Index jeweils oberhalb des Durchschnitts. Das heißt, die untersuchten Kinder waren größer und schwerer als die Population, nach der die Referenztabellen erstellt wurden. Hier wird der „säkulare Trend“ ersichtlich, nach dem die Körperlänge und das Gewicht im Vergleich mit früheren Generationen zugenommen haben. Unter diesem Gesichtspunkt waren die untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes etwas zu klein (Größe im Median $-0,04$ SD) (SD = Standardabweichung). Eine 1996 veröffentlichte Studie über Wachstumsdaten von 163 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus, die an der Universitäts-Kinderklinik Gießen betreut wurden, zeigte ein normales

Längenwachstum dieser Kinder (74). Die früher bekannte Kleinwüchsigkeit von Kindern mit Diabetes mellitus wird heute durch eine verbesserte Stoffwechseleinstellung nicht mehr beobachtet. In der oben erwähnten Studie fand sich eine Neigung der Patienten zu Übergewicht. Dies scheint sich auch in der vorliegenden Arbeit zu bestätigen. Der Median des logarithmierten Body-Mass-Index (BMI) lag bei den Kindern und Jugendlichen mit Diabetes über dem Wert der gesunden Kontrollkinder (0,94 SD gegenüber 0,68 SD). Bei getrennter Betrachtung fiel bei den Diabetikern mit schwerer Hypoglykämie ein deutlich höherer BMI auf (1,08 SD) als bei den Diabetikern ohne schwere Hypoglykämie (0,73 SD). Möglicherweise hängt dies mit einer schlechteren Stoffwechseleinstellung der Kinder, die bereits eine schwere Hypoglykämie durchgemacht haben, zusammen. Übergewicht stellt einen Risikofaktor für vaskuläre Folgeerkrankungen bei Diabetes mellitus dar und sollte daher möglichst verhindert werden.

4.2.2 Diabetes-bezogene Daten

Die Diabetesdauer war bei der Gruppe mit schwerer Hypoglykämie länger (Median 6,92 Jahre) als bei der Gruppe ohne schwere Hypoglykämie (Median 5,04 Jahre). Dies könnte an dem höheren Alter der Kinder mit schwerer Hypoglykämie liegen (im Median 13,08 Jahre gegenüber 11,5 Jahren bei den Kindern ohne schwere Hypoglykämie). Die Literatur hierzu ist kontrovers. Einige Autoren beschrieben einen Zusammenhang zwischen längerer Diabetesdauer und dem Auftreten von schweren Hypoglykämien (17, 38, 100). Als Ursache wird eine defekte hormonelle Gegenregulation nach längerer Diabetesdauer (23) diskutiert. Andererseits fanden Bergada et al. (19) eine erhöhte Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei einer Diabetesdauer unter einem Jahr und führten diese auf die noch mangelnde Erfahrung der Patienten und Eltern im Umgang mit der Krankheit zurück. Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen Davis et al. (39): Im Jahr nach der Diabetes-Erstmanifestation traten signifikant weniger schwere Hypoglykämien auf als in der folgenden Zeit. Die Autoren ziehen hierfür folgende Erklärungen in Betracht: 1) niedrigere Insulindosen bei noch vorhandener Insulinrestresektion, 2) besondere Sorgfalt und Motivation der Patienten in der frühen Krankheitsphase, 3) noch gut funktionierende hormonelle Gegenregulation. Nach dem ersten Jahr war die Inzidenz schwerer Hypoglykämien dann unabhängig von der Diabetesdauer. Auch andere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer und dem Auftreten von schweren

Unterzuckerungen (20, 169). In den beiden letztgenannten Arbeiten war die Definition einer schweren Hypoglykämie jedoch enger gefaßt („Injektion von Glucagon oder Glucose“) als in der vorliegenden und anderen Untersuchungen („Hilfe von außen nötig“), wodurch eventuell weniger Hypoglykämien als „schwer“ eingestuft wurden.

Bezüglich der Insulindosis pro kg Körpergewicht und Tag bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit und ohne schwerer Hypoglykämie. Dies stellten auch andere Autoren fest (20, 100). Dagegen beschrieben Bergada et al. (19) eine höhere Insulindosis zum Zeitpunkt der schweren Hypoglykämie, und in der DCCT-Studie (161) lag bei der Gruppe mit intensivierter Therapie die Insulindosis der Patienten mit schwerer Hypoglykämie signifikant über der Dosis der Patienten ohne schwere Hypoglykämie.

Die medianen HbA1c-Werte der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Diabetes waren in der Gruppe mit schwerer Hypoglykämie etwas höher (7,7%) als in der Gruppe ohne schwere Hypoglykämie (7,2%). Wenngleich sich statistisch kein deutlicher Unterschied der beiden Gruppen nachweisen ließ, erscheint die Differenz doch relevant. Sie gibt einen Hinweis auf eine mögliche schlechtere Stoffwechseleinstellung der Patienten, die bereits eine schwere Hypoglykämie erlitten. Zahlreiche Autoren fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen HbA1c und schweren Hypoglykämien (17, 19, 100, 114, 120, 169). Andererseits zeigte eine große australische Studie eine steigende Inzidenz schwerer Hypoglykämien mit fallenden HbA1c-Werten (39). Mehrere Untersuchungen beschrieben bei intensivierter Diabetestherapie eine deutliche Verbesserung der Stoffwechseleinstellung (niedrigere HbA1c-Werte), jedoch auch ein damit steigendes Risiko für schwere Hypoglykämien (48, 134, 137, 161).

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv stiegen die HbA1c-Werte mit der Diabetesdauer und dem Alter der Kinder an. Dies ist ein bekanntes Phänomen, das unter anderem auf hormonelle Umstellungen während der Pubertät und psychosoziale Probleme in dieser Entwicklungsphase zurückgeführt wird (87). Auch Dorchy et al. (44) fanden einen Zusammenhang zwischen längerer Diabetesdauer und höheren HbA1c-Werten, stellten jedoch keine Verschlechterung der Stoffwechselsituation während der Pubertät fest.

Es ist unbestritten, daß leichte Hypoglykämien ein häufiges Problem der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus sind. Fast alle befragten Kinder dieser Studie erlebten mindestens eine leichte Hypoglykämie pro Woche. 23% (11 Kinder) gaben an, ein- bis mehrmals täglich unterzuckert zu sein. Wie auch von anderen Autoren beschrieben (120), nahm mit sinkenden HbA1c-Werten die Hypoglykämiehäufigkeit zu.

Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich nicht bei der Anzahl der leichten Hypoglykämien. Bezüglich der schweren Hypoglykämien fiel jedoch auf, daß in der Gruppe mit schwerer Hypoglykämie der Knabenanteil deutlich höher war (17 Jungen, 8 Mädchen) als in der Gruppe ohne schwere Hypoglykämie (9 Jungen, 13 Mädchen). Mit statistischen Tests ließ sich kein deutlicher Hinweis auf einen Unterschied der beiden Gruppen nachweisen. Bergada et al. (19) beobachteten ebenfalls eine höhere Inzidenz schwerer Hypoglykämien bei Jungen, die aber keine statistische Signifikanz erreichte. Die meisten Autoren fanden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne schwere Hypoglykämien (20, 39, 100, 169). Interessant erscheint eine amerikanische Studie, bei der eine höhere Insulinsensitivität der männlichen Jugendlichen mit Diabetes gefunden wurde (7): 15 weibliche und 12 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 16 Jahren wurden verglichen. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Pubertätsstadium, Body-Mass-Index, Diabetesdauer, Insulindosis und HbA1c-Werten. Bei einer Hyperinsulinämie unter Euglykämie zeigte sich eine signifikant höhere Glucose-Utilisations-Rate bei den männlichen Probanden. Im Anschluß traten während einer Insulin-induzierten Hypoglykämie bei den Jungen im Vergleich zu den Mädchen ein schnellerer Blutzucker-Abfall, signifikant niedrigere Hypoglykämien und ein langsamerer Wiederanstieg des Blutzuckers auf (bei ähnlichen Plasmakonzentrationen von freiem Insulin). Als Ursache beschrieben die Autoren einen verzögerten und verringerten Anstieg von Growth Hormone bei den männlichen Patienten. Die Werte der übrigen Gegenregulationshormone (Glucagon, Cortisol, Pankreatisches Polypeptid, Adrenalin und Noradrenalin) unterschieden sich nicht in den beiden Gruppen.

Die Fähigkeit, frühe Symptome einer Hypoglykämie wahrzunehmen, ist für Patienten mit Diabetes mellitus überaus wichtig. Sie können selbst reagieren und durch rasche Glucose-Zufuhr den Blutzuckerspiegel normalisieren, so daß gravierende Symptome (z.B. Krampfen oder Koma) verhindert werden. Bei einem nicht unbeträchtlichen Anteil der Kinder ist diese Fähigkeit jedoch gestört. In einer ungarischen Studie an 130 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus gaben 37% der Befragten eine eingeschränkte Hypoglykämie-Wahrnehmung an (15). Bei diesen Kindern war die Inzidenz schwerer Hypoglykämien fast dreifach so hoch wie bei denjenigen mit normaler Hypoglykämie-Wahrnehmungsfähigkeit (62,5 gegenüber 24,4 Episoden / 100 Patientenjahre). Während der einjährigen Dauer dieser prospektiven Studie ereigneten sich 34% der schweren Hypoglykämien ohne vorherige Warnsymptome. Bei gesunden Personen erfolgt als Reaktion auf ein Absinken des Blutzuckerspiegels unter anderem eine Ausschüttung von Glucagon. Dieser Gegenregulationsmechanismus ist bei

Patienten mit Diabetes mellitus mit zunehmender Krankheitsdauer nicht mehr vorhanden (23, 64). Durch die meist noch intakte Freisetzung von Adrenalin und weiteren wichtigen Gegenspielern des Insulins treten jedoch Frühsymptome einer Hypoglykämie (z.B. Zittrigkeit) auf, und schwere Hypoglykämien können in der Regel vermieden werden. Ist auch die „Adrenalinantwort“ gestört, resultiert eine verminderte Wahrnehmungsfähigkeit von Hypoglykämien. Veneman et al. (167) zeigten an 10 gesunden Erwachsenen, daß bereits nach einer einzigen hypoglykämischen Episode die hormonelle Gegenregulation und Symptomatik bei nachfolgenden Hypoglykämien signifikant reduziert waren. Zu demselben Ergebnis kamen Dagogo-Jack et al. (37) bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Andererseits kann durch konsequentes Vermeiden von Hypoglykämien die Fähigkeit ihrer Wahrnehmung wiederhergestellt werden, wie an Insulinom-Patienten gezeigt wurde (112). Dies gilt auch, sogar nach langer Krankheitsdauer, für Patienten mit Diabetes mellitus (35). Einige Studien fanden, daß intensivierete Diabetestherapie mit strenger Stoffwechseleinstellung zu einer Verminderung von Hypoglykämie-Symptomen und zu einer geringeren hormonellen Gegenregulation führt (5, 152). Hierdurch könnte das Risiko für schwere Hypoglykämien ansteigen. Andere Autoren wiesen darauf hin, daß auch bei einer nahe-normalen Stoffwechseleinstellung Hypoglykämien vermeidbar sind. Intensivierte Therapie und normale Wahrnehmung und Gegenregulation von Hypoglykämien müssen sich nicht ausschließen (24, 54, 120). In der vorliegenden Untersuchung berichteten 10 von 44 Kindern (=23%), sie bemerkten ihre Hypoglykämien „nur manchmal“ oder „selten“. Die Anzahl leichter Hypoglykämien pro Woche (Median 3,5) bei diesen Kindern unterschied sich kaum von den Kindern, die ihre Hypoglykämien „fast immer“ bemerkten (Median 3). Auch bezüglich der erlebten schweren Hypoglykämien fand sich kein Unterschied: 6 von den 10 Kindern mit abgeschwächter Hypoglykämiewahrnehmung hatten eine schwere Unterzuckerung durchgemacht, bei den 34 Kindern mit guter Wahrnehmungsfähigkeit waren es 17 Kinder. Diese Ergebnisse erscheinen widersprüchlich zu den oben dargelegten Befunden anderer Autoren, die Zusammenhänge zwischen Hypoglykämien und abgeschwächter Symptomwahrnehmung zeigten. Es fand sich in der vorliegenden Studie jedoch eine unterschiedliche Diabetesdauer der beiden Gruppen. Sie betrug im Median 5,92 Jahre (Range 1,25-16,08) bei den Befragten, die ihre Hypoglykämien „fast immer“ bemerkten, dagegen im Median 6,96 Jahre (Range 2,25-9,5) bei den Kindern mit gestörter Wahrnehmungsfähigkeit für Hypoglykämien. Möglicherweise spielt auch die Anzahl nächtlicher asymptomatischer Hypoglykämien eine wichtige Rolle. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Einige Studien zeigten jedoch eine erhebliche Prävalenz nächtlicher Hypoglykämien, wobei jüngere Kinder besonders gefährdet sind (18, 107). Matyka, Crowne et al. (106) fanden eine sehr lange Dauer der nächtlichen Hypoglykämien (im Mittel 225 Minuten) und postulierten als Ursache unter anderem eine defekte hormonelle Gegenregulation. Letztere könnte durch häufige nächtliche Hypoglykämien weiter verschlechtert werden, wodurch schließlich ein Teufelskreis mit erhöhtem Risiko für schwere Hypoglykämien entstünde.

4.2.3 Weitere anamnestische Daten der Kinder und Jugendlichen

Über das Stillen als möglichen protektiven Faktor hinsichtlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht. In einer Metaanalyse fand Gerstein (58) Hinweise darauf, daß durch frühe Kuhmilch-Exposition bzw. eine Stillzeit unter 3 Monaten das Risiko für Typ 1-Diabetes etwa 1,5 fach erhöht ist. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Theorie von kreuzreagierenden Antikörpern gegen ein Kuhmilch-Protein mit den Beta-Zellen des Pankreas. Diese Hypothese wurde jedoch auch kritisch gesehen (49). Eine neuere retrospektive Studie aus Österreich verglich 114 Patienten mit Diabetes mellitus und 495 gesunde Kontrollkinder (130). Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit und Dauer der Muttermilchernährung zwischen den beiden Gruppen. Die vorliegende Arbeit war nicht auf diese Fragestellung ausgerichtet. Es fiel jedoch auf, daß in der Kontrollgruppe mit gesunden Kindern ein deutlich größerer Anteil mindestens 3 Monate voll gestillt worden war als in der Gruppe mit Diabetes mellitus (63% gegenüber 25% der Kinder). Die Odds Ratio betrug 5,14. Sicherlich ist das Stillen aus vielen Gründen empfehlenswert. Um zu einem abschließenden Urteil über den Zusammenhang zwischen Muttermilchernährung und Diabetes mellitus zu gelangen, erscheinen weitere große Studien erforderlich.

4.3 Ergebnisse der neurologischen und psychologischen Untersuchungen

4.3.1 Neurologische Befunde

Die klassischen Spätkomplikationen bei Diabetes mellitus, zu denen auch die diabetische Neuropathie zählt, werden zumeist erst am Ende der zweiten oder in der dritten Lebensdekade manifest (88). Mit speziellen Untersuchungsmethoden wie Prüfung der Nervenleitgeschwindigkeit oder evozierten Potentialen lassen sich jedoch schon wesentlich früher Schädigungen des Nervensystems nachweisen. Ficicioglu et al. (56) untersuchten 38 Kinder im Alter von 3,5 bis 18 Jahren (mittlere Diabetesdauer 3,1 Jahre). Bei einem Drittel der Patienten fanden sich Zeichen einer subklinischen peripheren Neuropathie. Diese war mit schlechter Stoffwechselkontrolle und der Diabetesdauer korreliert. In einer anderen Studie zeigte sich selbst bei Patienten mit guter Stoffwechselkontrolle und kurzer Diabetesdauer eine früh feststellbare Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems (16). Auch Pozzessere et al. (125) berichteten von neurophysiologischen Anomalitäten bei Patienten mit kurzer Diabetesdauer und unauffälliger klinischer neurologischer Untersuchung, wobei wiederum ein Zusammenhang zu einer schlechten Stoffwechselkontrolle gesehen wurde. Für die vorliegende Arbeit wurden keine elektrophysiologischen Untersuchungen durchgeführt. Bei der klinischen neurologischen Untersuchung fanden sich bei keinem der 66 Kinder und Jugendlichen gravierende Auffälligkeiten oder Hinweise auf eine diabetische Neuropathie. Es fielen jedoch diskrete Befunde in Form von unwillkürlichen Mitbewegungen und verminderter Oberflächensensibilität auf, die im Folgenden diskutiert werden.

4.3.1.1 Mitbewegungen

Unfreiwillige Mitbewegungen waren bei Prüfung der Diadochokinese und beim Finger- Oppositionstest jeweils an der passiven Hand zu beobachten, beim Zehen- und Fersengehen zeigten sie sich an beiden Händen. Es handelt sich hierbei um ein bekanntes Phänomen, das in der Literatur verschieden benannt wird: „mirror movement“, „associated movement“, „motor overflow“, „synkinetic movement“, im deutschen Sprachraum „Spiegelbewegungen“, „Begleitbewegungen“ oder „assoziierte Reaktionen“. Bei jungen Kindern sind diese Mitbewegungen physiologischerweise vorhanden (108). Lazarus und Todor (98) untersuchten 140 Kinder in fünf Altersgruppen von 6 bis 16 Jahren. Die Gruppe der jüngsten Kinder

unterschied sich von allen anderen Altersgruppen durch signifikant stärkere assoziierte Bewegungen, wobei der „Schnitt“ etwa bei 8,5 Jahren lag. Bei größerer Kraftaufwendung für die beabsichtigte Bewegung traten vermehrt Mitbewegungen auf. Die selben Autoren zeigten, daß Mitbewegungen bei gesunden Kindern aller Altersstufen willentlich unterdrückt werden können, wenn die Aufmerksamkeit zum Beispiel durch sensorisches Feedback hierauf gelenkt wird (99). Wolff et al. (175) untersuchten Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren und fanden erhebliche individuelle Unterschiede bezüglich der motorischen Parameter. Im Gegensatz zum chronologischen Alter seien bei Grundschulkindern assoziierte Bewegungen ein zuverlässiger Maßstab für das Entwicklungsalter. Im weiteren Verlauf der Studie wurde ein Zusammenhang zwischen Spiegelbewegungen und seelisch-geistiger Entwicklung der einzelnen Kinder gezeigt (174). Normalerweise verschwinden die Mitbewegungen im Laufe der Entwicklung. Ihre Persistenz kann im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen stehen. Rasmussen (131) beschrieb 17 Kinder und junge Erwachsene mit persistierenden „mirror movements“. 9 der 17 Untersuchten hatten keine weiteren neurologischen Auffälligkeiten. Nach Ansicht des Autors sind Spiegelbewegungen nicht selten und werden vermutlich oft übersehen. Bei den übrigen 8 Patienten fanden sich folgende Störungen: Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsdefizite, Lern- und Sprachprobleme, Epilepsie, Stabismus, motorische Dysfunktion, Kallmann-Syndrom, leichtes Tourette-Syndrom. Mitbewegungen werden auch bei Patienten mit Klippel-Feil-Syndrom oder zentral bedingter Hemiparese beobachtet. Rasmussen (131) fand in etwa der Hälfte der Fälle Hinweise auf hereditäre Faktoren als eine Ursache der persistierenden Mitbewegungen. Außerdem fiel ihm eine gehäufte Linkshändigkeit der Patienten auf. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine Altersabhängigkeit der Mitbewegungen mit Schwerpunkt bei den jüngeren Kindern. Weiterhin fanden sich etwas mehr Mitbewegungen bei den Kindern mit einer möglichen frühkindlichen Vorschädigung. Eine solche wurde angenommen, wenn das Kind älter als 14 Monate war, als es laufen konnte. Hierfür gab es keine objektiven Daten, ausschlaggebend waren die anamnestischen Angaben der Eltern. Das Ziel bestand darin, Folgen möglicher frühkindlicher Schäden von Diabetes- oder Hypoglykämie-Folgen abzugrenzen. Um jedoch genauere Aussagen über mögliche frühkindliche Vorschädigungen machen zu können, wären mehrere gesicherte Daten aus der Perinatalzeit notwendig. Aus diesem Grund muß der obige Zusammenhang von Mitbewegungen und eventueller Vorschädigung kritisch betrachtet werden. Wie Rasmussen (131) zeigte, können Mitbewegungen assoziiert mit neuropsychiatrischen und motorischen Störungen sein. Weitere Untersuchungen in dieser

Richtung erscheinen sinnvoll, um möglicherweise förderungsbedürftige Kinder frühzeitig zu erkennen. Hinsichtlich des Diabetes und schwerer Hypoglykämien fand sich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied in der Häufigkeit von Mitbewegungen verglichen mit den gesunden Kontrollkindern.

4.3.1.2 Oberflächensensibilität

Im Rahmen der klinischen neurologischen Untersuchung wurde die Oberflächensensibilität getestet, indem den Probanden mit der Fingerkuppe Zahlen auf die Haut geschrieben wurden, die sie mit geschlossenen Augen erkennen sollten. Die Prüfung erfolgte jeweils an beiden Handflächen und Fußrücken sowie auf der Stirn. Hierbei fielen Unterschiede zwischen den Kindern mit und ohne Diabetes aber auch innerhalb der Diabetesgruppe auf. Von den 44 Kindern mit Diabetes wurden 10 Kinder (entspricht 23%) mit „schlecht“ bewertet, bei den gesunden Kontrollkindern war es nur eines von 19 Kindern (entspricht 5%). Innerhalb der Gruppe mit Diabetes war der Anteil der „Schlechten“ etwa doppelt so hoch bei denjenigen Kindern, die bereits eine schwere Hypoglykämie erlitten hatten im Vergleich mit den Patienten ohne schwere Hypoglykämie. Wenngleich sich mit statistischen Tests keine sicheren Unterschiede nachweisen ließen, erscheint die Differenz dennoch bemerkenswert. Es könnte sich um Zeichen einer beginnenden peripheren Neuropathie handeln. Von mehreren Autoren wurde beschrieben, daß bei vielen Kindern bereits nach kurzer Diabetesdauer mit Hilfe apparativer Untersuchungsmethoden (z.B. Prüfung der Nervenleitgeschwindigkeit) eine Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems nachweisbar ist. Ein entscheidender Faktor hierfür scheint eine schlechte Stoffwechseleinstellung zu sein (56, 73, 125, 176). Möglicherweise trug auch in der vorliegenden Untersuchung eine weniger gute Stoffwechseleinstellung der Kinder mit schweren Hypoglykämien zu den schlechteren Ergebnissen in dieser Gruppe bei. Allerdings muß erwähnt werden, daß die Prüfung der Zahlen nicht in einer standardisierten Reihenfolge vorgenommen wurde. Manche Ziffern sind aufgrund ihrer eckigen Form leichter zu erkennen (z.B. 1, 4, 7) als andere (z.B. 6, 0, 8). Dieser Umstand könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Konzentrationsfähigkeit und Motivation der Probanden bei dieser Art der Untersuchung. Um genauere Aussagen treffen zu können, wäre eine standardisierte, möglichst objektive Prüfung der Oberflächensensibilität bei einer größeren Anzahl von Probanden hilfreich.

4.3.2 Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK)

Zur Beurteilung der motorischen Entwicklung und Körperbeherrschung wurde der Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK) durchgeführt. Es handelt sich um ein standardisiertes Testverfahren, dessen Ergebnisse als „Motorikquotient“ (MQ) ausgedrückt werden. Bei der vorliegenden Untersuchung lagen die medianen MQ-Werte aller drei getesteten Gruppen (Diabetiker ohne / mit schwerer Hypoglykämie, gesunde Kontrollkinder) im normalen Bereich. Statistisch ließ sich kein sicherer Hinweis auf Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen finden. Auffällig war jedoch eine Differenz der beiden Diabetes-Gruppen: Bei den Kindern mit durchgemachter schwerer Hypoglykämie war der Median des Motorikquotienten um 6 Punkte niedriger als bei den Kindern ohne schwere Hypoglykämie, wobei jedoch beide Werte im Normbereich lagen. Eine Aufschlüsselung nach den einzelnen Untertests des KTK ergab folgendes Bild: Ein Leistungsunterschied innerhalb der Diabetes-Kinder zeigte sich vor allem bei der Aufgabe „Seitliches Umsetzen“. Hierzu werden zwei Holzbrettchen der Größe 25 x 25 cm² nebeneinander auf den Boden gelegt, wobei das Kind auf einem der beiden Brettchen steht. Das andere Brett soll von dem Kind nun möglichst schnell seitlich auf den Boden an der anderen Körperseite umgesetzt werden. Anschließend stellt sich das Kind auf das umgesetzte Brett und beginnt von neuem, so daß eine seitliche Fortbewegung entsteht. Es wird gezählt, wie oft das Brettchen innerhalb von 20 Sekunden umgesetzt wird. Das Kind benötigt hierfür unter anderem motorische Geschicklichkeit, Schnelligkeit, Gleichgewichtsgefühl und körperliche Ausdauer. Der mediane MQ dieser Aufgabe betrug bei den Kindern ohne schwere Hypoglykämie 99. In der Gruppe mit schwerer Hypoglykämie lag er mit 87 gerade noch im unteren Normbereich. Neben dem Definitionskriterium „schwere Hypoglykämie“ unterschieden sich die beiden Diabetes-Gruppen außerdem durch die Diabetesdauer. Sie war bei den Kindern mit schwerer Hypoglykämie im Median 2,5 Jahre länger als bei den Kindern ohne schwere Hypoglykämie. Auch dies könnte eine mögliche Erklärung für den Leistungsunterschied sein. Die Betrachtung des Gesamt-MQ unter Berücksichtigung der Diabetesdauer zeigte in der Gruppe ohne schwere Hypoglykämie einen deutlich schlechteren Wert für die Kinder mit längerer Diabetesdauer. Dieser Unterschied fand sich in der Gruppe mit schwerer Hypoglykämie nicht. Allerdings konnten bei dieser Aufschlüsselung nur noch kleine Fallzahlen verglichen werden, so daß die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt interpretierbar sind. Möglicherweise beeinflussen sowohl schwere Hypoglykämien als auch die Diabetesdauer den Motorikquotienten negativ.

Die Auswertung der einzelnen Untertests des KTK ergab einen weiteren auffälligen Leistungsunterschied bei der Aufgabe „Balancieren rückwärts“. Hier war der MQ-Median aller Diabetiker deutlich niedriger als der der gesunden Kontrollkinder, ohne wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Diabetesgruppen (Kontrollkinder: 99; alle Kinder mit Diabetes: 85; Diabetes mit schw. Hypo: 84; Diabetes ohne schw. Hypo: 87; jeweils medianer MQ). Bei dieser Aufgabe balanciert die Versuchsperson rückwärts auf einem Balken von drei Metern Länge. Der Schwierigkeitsgrad wird stufenweise erhöht durch Reduzierung der Balkenbreite (6 cm, 4,5 cm und 3 cm). Hierbei wird vor allem das Gleichgewichtsgefühl überprüft. Die Ursache für das schlechtere Abschneiden der Kinder mit Diabetes bei dieser Aufgabe bleibt ungeklärt. In der Literatur finden sich keine Arbeiten über den KTK im Zusammenhang mit Diabetes mellitus. Möglicherweise könnte eine von mehreren Autoren beschriebene frühzeitig auftretende subklinische Neuropathie bei einigen Diabetes-Patienten zu einem verminderten Gleichgewichtsgefühl beitragen (56, 125, 176). Für diese Hypothese liegen jedoch keine Beweise vor. Außerdem muß darauf hingewiesen werden, daß die Leistungen beim KTK von vielerlei Faktoren abhängen können. Die Motivation und Anstrengungsbereitschaft des Kindes, Müdigkeit oder Ängstlichkeit, die individuelle körperliche und seelische Verfassung wirken sich auf die Ergebnisse aus und können vom Versuchsleiter nur teilweise beeinflusst werden.

Bei der vorliegenden Untersuchung erbrachten die Kinder mit höheren HbA_{1c}-Werten bessere Gesamtleistungen im KTK (Median) als die Kinder mit niedrigeren HbA_{1c}-Werten. Es ist bekannt, daß mit sinkendem HbA_{1c} die Häufigkeit leichter Hypoglykämien ansteigt (120). Andererseits wirkt eine gute Stoffwechseleinstellung neurologischen Folgeschäden des Diabetes entgegen. Ob es tatsächlich einen Zusammenhang zwischen der Stoffwechseleinstellung und den motorischen Leistungen beim KTK gibt, kann mit den vorliegenden Daten nicht festgestellt werden.

Bei 10 der mit dem KTK getesteten Kinder wurde aufgrund eines Laufalters über 14 Monaten eine mögliche frühkindliche Vorschädigung angenommen. Bei diesen Kindern fand sich auch ein im Median niedrigerer Motorikquotient. Dieses Ergebnis ließe sich mit der angenommenen frühkindlichen Vorschädigung gut vereinbaren. Allerdings ist die Diagnose alleine durch das spätere Laufenlernen keineswegs gesichert und muß daher mit großer Zurückhaltung beurteilt werden.

4.3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIK bzw. HAWIE)

Über die Intelligenzentwicklung und die kognitiven Fähigkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht. Viele Autoren wandten dabei unter anderem die Wechsler-Intelligenzteste an, die auch in der vorliegenden Studie durchgeführt wurden. In der englischsprachigen Literatur entspricht dem HAWIK (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder) die Abkürzung WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), dem HAWIE (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene) entspricht WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale).

Northam et al. (117) untersuchten 123 Kinder mit Diabetes im Alter von 3-14 Jahren kurz nach der Erstmanifestation und erneut zwei Jahre später und verglichen sie mit 129 gesunden Kontrollkindern. Während sich bei der Erstuntersuchung keine Unterschiede fanden, zeigten die Kinder mit Diabetes nach zwei Jahren einen nicht signifikanten Trend zur Verschlechterung im Gesamt-IQ. Hiervon waren vor allem die Probanden mit einer frühen Erstmanifestation vor dem Alter von 5 Jahren betroffen. Außerdem zeigte sich nach zwei Jahren eine langsamere Verarbeitungs- und Lerngeschwindigkeit in der Diabetes-Gruppe. Die Autoren postulierten insgesamt für Kinder mit Diabetes mellitus ein erhöhtes Risiko einer leichten neuropsychologischen Dysfunktion. Die besondere Gefährdung der intellektuellen Entwicklung sogenannter „early-onset“- Patienten mit einer sehr frühen Diabetes-Erstmanifestation wurde bereits vor Jahrzehnten beschrieben (1). Verschiedene Autoren bestätigten danach diese Beobachtung und wiesen vor allem auf Defizite der Kinder beim Handlungs-IQ hin (72, 118, 140, 141). Andere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen schlechteren kognitiven Leistungen der Patienten mit Diabetes und ihrem Alter bei Erstmanifestation der Krankheit (80, 116, 145). Hinsichtlich der Diabetesdauer, die ja teilweise mit dem Alter bei der Erstmanifestation zusammenhängt, gibt es verschiedene Aussagen. Laut Ryan et al. (141) beeinflusst eine längere Diabetesdauer die verbalen Fähigkeiten negativ, andere Autoren fanden eine Assoziation zu einem niedrigeren Handlungs-IQ (72), besonders bei einer schlechten Stoffwechseleinstellung über längere Zeit (146). Manche Untersucher wiesen keinen Zusammenhang zwischen der Diabetesdauer und den Testleistungen nach (57, 94, 142). Bei den meisten Studien erzielten die Patienten mit Diabetes zumindest in Teilbereichen schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollpersonen. Eine Ausnahme bildet eine kanadische Studie (97), die 48 erwachsene Diabetiker mit 40 gesunden Kontrollpersonen verglich. Hier wurden keine signifikanten Intelligenzunterschiede der beiden Gruppen

gefunden. Allerdings lag das Alter bei Diabetes-Erstmanifestation zwischen fünf und 60 Jahren, so daß möglicherweise nicht nur Patienten mit Typ 1-Diabetes untersucht wurden.

Fast alle Autoren betonen, daß die intellektuellen Fähigkeiten der Kinder mit Diabetes insgesamt im durchschnittlichen Bereich liegen und die Unterschiede zu den Kontrollgruppen jeweils nur gering sind, auch wenn sie statistische Signifikanz erreichen. Jedoch könnten sich auch geringe Effekte mit der Zeit summieren und den Kindern Probleme bereiten. Die von Northam et al. (117) bereits nach zweijähriger Diabetesdauer festgestellte langsamere Informationsverarbeitung und Lerngeschwindigkeit unterstreicht die Notwendigkeit, diese Kinder sorgfältig zu beobachten und eventuell frühzeitig zu fördern. Holmes et al. (71) fanden mehr Lernprobleme und mehr Schulversäumnis bei Kindern mit Diabetes im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern. Auch Hagen et al. (65) berichten von Schulschwierigkeiten bei Kindern mit Diabetes mellitus bei insgesamt durchschnittlichen Intelligenzwerten.

Besondere Beachtung findet die Frage, ob schwere Hypoglykämien die Intelligenz und kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit Diabetes mellitus beeinträchtigen können. Einige Untersuchungen verneinen einen Zusammenhang. Hierzu gehört auch die große multizentrische randomisierte DCCT-Studie (163), bei der 1441 Patienten untersucht wurden. Nach neunjährigem follow-up fand sich trotz dreifach erhöhtem Risiko für eine schwere Hypoglykämie in der Gruppe mit intensivierter Therapie keine signifikante kognitive Beeinträchtigung. Auch ein Vergleich der Patienten, die schwere Hypoglykämien erlitten hatten mit denjenigen, bei denen dies nicht der Fall war, zeigte keinen Unterschied. Allerdings war der jüngste Teilnehmer bei Eintritt in die Studie schon 13 Jahre alt, so daß die möglicherweise besonders vulnerable Phase der Hirnentwicklung in der frühen Kindheit bereits beendet war. Außerdem wurden Patienten mit einer Anamnese von häufigen hypoglykämischen Krampf- oder Komazuständen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Die ähnlich konzipierte Stockholm Diabetes Intervention Study mit knapp 100 untersuchten Probanden erbrachte nach insgesamt zehnjähriger Dauer ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und schweren Hypoglykämien (133, 135, 136). Diese Studie blieb jedoch unter anderem wegen ihres methodischen Aufbaus nicht unumstritten (42, 138). Kramer et al. (95) fanden bei erwachsenen Diabetes-Patienten nach im Median drei hypoglykämischen Komata keine schlechtere kognitive Hirnfunktion. Die Diabetes-Erstmanifestation der Patienten lag aber nicht vor dem 16. Geburtstag, und die Autoren warnen davor, diese Ergebnisse auf Kinder zu übertragen. Eine weitere kleine Untersuchung fand bei erwachsenen Typ 1-Diabetikern ohne und mit schweren Hypoglykämien keine Differenzen hinsichtlich der

Aufmerksamkeit (154). In einer neueren amerikanischen Studie bei diabetischen Kindern im Alter von 5-10 Jahren weisen Kaufman et al. (84) auf unterschiedliche Folgen schwerer Hypoglykämien mit und ohne Krampfanfall hin: Bei verschiedenen neurocognitiven Tests schnitten nur diejenigen Kinder schlechter ab, die im Rahmen der Hypoglykämie gekrampft hatten. Golden et al. (63) untersuchten 23 sehr junge Kinder mit Diabetes-Erstmanifestation vor dem Alter von 5 Jahren und fanden neben einer leicht überdurchschnittlichen Intelligenz der Kinder einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit asymptomatischer Hypoglykämien und Problemen bei abstraktem Denken, jedoch keinen Zusammenhang zu schweren Hypoglykämien. Einige Studien weisen auf eine mögliche Beeinträchtigung des Gedächtnisses durch schwere Hypoglykämien sowohl bei Kindern (70, 118) als auch bei Erwachsenen (148) mit Typ 1-Diabetes hin. Andererseits beschrieben Ryan und Williams (146) bei 82 Patienten mit einem mittleren Alter von 33 Jahren und langer Diabetesdauer (im Mittel 26 Jahre) keine schlechteren Leistungen hinsichtlich Gedächtnis und Lernen als bei den gesunden Kontrollpersonen. Auch ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und den Testleistungen wurde von ihnen nicht gefunden. Die Untersuchung einer möglichen Beziehung zwischen schweren Hypoglykämien und schlechteren intellektuellen Fähigkeiten wirft grundsätzlich die Frage nach Ursache und Wirkung auf. Haben die Patienten wegen der erlittenen Hypoglykämien schlechtere Testleistungen? Oder sind die schweren Hypoglykämien durch ein generell niedrigeres Intelligenzniveau dieser Personen mit daraus resultierenden Problemen in der Stoffwechseleinstellung bedingt? Eine Antwort fanden Langan et al. (96) in einer Studie an 100 erwachsenen Typ 1-Diabetikern, die bei der Erstmanifestation mindestens 19 Jahre alt gewesen waren, also ihre vollen kognitiven Fähigkeiten vor Krankheitsbeginn erworben hatten. Mit Hilfe des NART (The National Adult Reading Test) war es nach Angabe der Autoren möglich, das maximal erreichte prämorbid Intelligenzlevel eines jeden Patienten zu bestimmen. Dieses wurde dann mit den aktuellen Testleistungen (u.a. HAWIK) verglichen und in Beziehung zu schweren Hypoglykämien gesetzt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien und einem IQ-Verlust vor allem im Handlungsbereich, wohingegen Gedächtnis und verbale Fähigkeiten unbeeinflusst erschienen. In einer Folgestudie wurden die Patienten mit 100 gesunden Kontrollpersonen verglichen (41). Der prämorbid IQ-Wert (NART) der beiden Gruppen unterschied sich nicht, der Verdacht gehäufte schwerer Hypoglykämien als Hauptfaktor für einen schlechteren Handlungs-IQ der Diabetes-Patienten wurde erneut geäußert. Auch in einer anderen Untersuchung wurde ein Zusammenhang von schweren Hypoglykämien und niedrigerem

Handlungs-IQ gefunden (153). Laut Ryan et al. (144) scheinen rezidivierende schwere Hypoglykämien die kognitive Leistung nicht direkt zu beeinträchtigen. Sie könnten aber bei Patienten mit langer Diabetesdauer in Zusammenhang mit einer Polyneuropathie zu einem größeren Ausmaß des Leistungsverlustes beitragen.

Faßt man den Stand der Literatur zusammen, so ist die Frage, ob schwere Hypoglykämien die kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit Typ 1-Diabetes negativ beeinflussen, nicht eindeutig zu beantworten (43). Einige Studien weisen darauf hin, daß sehr junge Kinder mit früher Erstmanifestation (vor dem 5. Geburtstag) in dieser Hinsicht besonders gefährdet sind (22, 60, 147). Dies ist wichtig, da gerade Vorschulkinder aufgrund verschiedener Umstände (z.B. hohe Insulinsensitivität, stark wechselnde körperliche Aktivität) eher schwere und häufige Hypoglykämien erleben (86).

In der vorliegenden Arbeit bestätigte sich die Beobachtung anderer Autoren, daß die gemessene Intelligenz der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus insgesamt im durchschnittlichen Bereich liegt und sich nicht von derjenigen der gesunden Kontrollkinder unterscheidet. Sowohl der Gesamt-IQ als auch der Verbal- und Handlungs-IQ aller Gruppen lagen im Median geringfügig über der 50. Perzentile. Zwischen den Diabetes-Gruppen mit bzw. ohne schwerer Hypoglykämie fand sich ebenfalls kein Unterschied. Die festgestellten Differenzen von bis zu vier IQ-Punkten (Median) zwischen den Gruppen erscheint zu gering, um daraus Verallgemeinerungen abzuleiten. Auch eine Aufschlüsselung der verschiedenen Untertest-Leistungen zeigte keine auffälligen Abweichungen einer Gruppe. Die vorliegende Arbeit war nicht darauf ausgerichtet, den Einfluß bestimmter Diabetes-Variablen auf die Intelligenz zu untersuchen. Soweit beurteilbar, fanden sich keine pathologischen Zusammenhänge des Intelligenzquotienten mit dem Alter bei Diabetes-Erstmanifestation, der Diabetesdauer, der Häufigkeit leichter Hypoglykämien oder der Stoffwechseleinstellung (gemessen an den HbA1c-Werten).

4.4 Weiterführende Überlegungen

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Hinweis auf gravierende Folgen schwerer Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus gefunden. Die medianen Intelligenz- und Motorik-Quotienten beider Diabetes-Gruppen lagen jeweils im normalen Bereich. Es zeigten sich diskrete Auffälligkeiten hinsichtlich der Oberflächensensibilität und der motorischen Fähigkeiten. Um genauere Aussagen über die Auswirkungen schwerer Hypoglykämien machen zu können, sind weitere Studien erforderlich. Es wäre wünschenswert, eine größere Anzahl zufällig ausgewählter Kinder ab der Diabetes-Erstmanifestation über einen längeren Zeitraum regelmäßig, zum Beispiel alle zwei Jahre, umfassend zu untersuchen und diese mit einer Kontrollgruppe gesunder Kinder zu vergleichen. Eine prospektive Datenerhebung ermöglicht genauere Angaben über Art und Ausmaß der Hypoglykämien, da man hierbei weniger auf das Erinnerungsvermögen der Eltern und Patienten angewiesen ist. Die Untersuchung ab der Erstmanifestation bietet den Vorteil, daß vorbestehende Gruppenunterschiede und die zeitliche Entwicklung eventueller Schädigungen erfaßt werden können. Ein Problem bei regelmäßiger Untersuchung der Kinder mit denselben Tests könnte eine Verfälschung der Ergebnisse durch einen „Übungseffekt“ sein. Dieser würde jedoch alle Gruppen gleichmäßig betreffen und daher die Relation der Ergebnisse nicht verändern. Grundsätzlich muß nach dem Stand der Literatur und den hier erhobenen Ergebnissen keine übermäßige Angst vor Hypoglykämien bestehen. Die Hinweise auf diskrete Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen durch Hypoglykämien sollten jedoch ernst genommen und weiter untersucht werden, um einer möglichen Summation negativer Effekte entgegenwirken zu können. Besondere Vorsicht und eine nicht zu straffe Blutzuckereinstellung erscheinen weiterhin bei sehr jungen Patienten im Vorschulalter geboten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem möglichen Einfluß schwerer Hypoglykämien (SH) auf die körperliche und psychomentele Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus. Hierfür wurden insgesamt 66 Probanden im Alter von 6,5 bis 18,3 Jahren untersucht, die in drei Gruppen eingeteilt wurden:

Gruppe 1: 22 Kinder mit Diabetes mellitus, die noch nie eine schwere Hypoglykämie hatten (Alter im Median 11,5 Jahre)

Gruppe 2: 25 Kinder mit Diabetes mellitus mit mindestens einer schweren Hypoglykämie in der Vorgeschichte (Alter im Median 13,1 Jahre)

Gruppe 3: 19 gesunde Kinder als Kontrollpersonen (Alter im Median 11,6 Jahre).

Eine schwere Hypoglykämie wurde definiert durch die Notwendigkeit, Hilfe von einer anderen Person in Anspruch zu nehmen. Die Einteilung basierte auf den Angaben der Eltern und Patienten sowie der Auswertung der Krankenakten.

Nach einer ausführlichen Anamnese und Erfassung der Wachstumsdaten wurde jedes Kind neurologisch untersucht. Eine Überprüfung der motorischen Entwicklung erfolgte dann mit dem Hamm-Marburger Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK). Als Intelligenztest wurden der HAWIK-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder von 6-16 Jahren, revidierte Form) und HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren, revidierte Form) durchgeführt.

Die statistische Datenanalyse erfolgte explorativ, da die Probanden nicht zufällig ausgewählt und daher nicht repräsentativ für eine Grundgesamtheit waren. Um mögliche andere Einflußfaktoren auszuschließen, wurden die drei Probandengruppen auf Strukturgleichheit hinsichtlich folgender Variablen überprüft: soziale Schichtzugehörigkeit, frühkindliche Vorschädigung, Body-Mass-Index und sportlicher Trainingszustand.

Die beiden Diabetes-Gruppen unterschieden sich statistisch durch die längere mediane Diabetesdauer der Kinder mit SH (6,92 Jahre gegenüber 5,04 Jahren ohne SH), nicht jedoch hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung: HbA1c-Median 7,2 % (ohne SH) bzw. 7,7 % (mit SH). Mit sinkendem HbA1c stieg die Anzahl leichter Hypoglykämien pro Woche. Bezüglich der Wahrnehmungsfähigkeit für Hypoglykämien (nach eigenen Angaben der Kinder) fand sich kein Unterschied zwischen der Gruppe ohne und mit schwerer Hypoglykämie.

Die auxologischen Daten des untersuchten Kollektivs zeigten eine etwas geringere Körperlänge der Kinder mit Diabetes (Median $-0,04$ SD) verglichen mit der Kontrollgruppe

(Median 0,33 SD) sowie eine Tendenz zur Übergewichtigkeit der Diabetiker, insbesondere in der Gruppe mit schwerer Hypoglykämie (medianer logarithmierter Body-Mass-Index: ohne SH 0,73 SD, mit SH 1,08 SD, Kontrollkinder 0,68 SD). Die allgemeine Anamnese ergab, daß die Kinder mit Diabetes seltener voll gestillt worden waren (25 % der Kinder) als die Kinder der Kontrollgruppe (63 %) (Odds Ratio: 5,14).

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung wurde die Oberflächensensibilität überprüft, indem die Kinder mit geschlossenen Augen Ziffern erkennen sollten, die ihnen mit der Fingerspitze auf die Haut geschrieben wurden. Die Kinder mit Diabetes hatten hierbei mehr Probleme als die Kontrollkinder, und innerhalb der Diabetesgruppe schnitten diejenigen mit schwerer Hypoglykämie schlechter ab als diejenigen ohne schwere Hypoglykämie. Mit „schlecht“ bewertet wurden 5 % der Kontrollkinder, 15 % der Diabetiker ohne SH und 29 % der Diabetiker mit SH. Statistisch war ein Unterschied nicht sicher nachweisbar. Eine verallgemeinernde Schlußfolgerung aus der Beobachtung ist aufgrund der nicht standardisierten Untersuchungsmethode und der fehlenden Objektivierbarkeit der Ergebnisse mit den vorliegenden Daten nicht möglich.

Bei der neurologischen Untersuchung fielen außerdem altersabhängige physiologische „assozierte Reaktionen“ auf, die auch in der Literatur beschrieben werden und nicht in Zusammenhang mit Diabetes mellitus oder schweren Hypoglykämien stehen.

Die Ergebnisse des Körperkoordinationstests für Kinder (KTK) werden als Motorikquotient (MQ) ausgedrückt. Dieser lag im Median für alle drei untersuchten Gruppen im Normbereich ohne statistisch nachweisbare Gruppenunterschiede. Es fand sich jedoch ein etwas niedrigerer MQ bei den Kindern mit schwerer Hypoglykämie. Um einen Hinweis auf mögliche diskrete motorische Defizite der Kinder ableiten zu können, sind weitere ausführliche Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

Die Leistungen im Intelligenztest lagen ebenfalls bei allen drei Gruppen im Normbereich. Es wurden der Gesamt-, Verbal- und Handlungs-Intelligenzquotient bestimmt. Anhaltspunkte für Beeinträchtigungen durch schwere Hypoglykämien oder Diabetes mellitus fanden sich nicht.

Zusammenfassend ergaben sich aus der hier vorgelegten Untersuchung keine sicheren Hinweise auf einen schädigenden Einfluß schwerer Hypoglykämien auf die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus. Es zeigten sich diskrete Auffälligkeiten bezüglich der Motorik und der Oberflächensensibilität. Um diese genauer einordnen und bewerten zu können, sind weitere Studien unter standardisierten Bedingungen notwendig.

6 SUMMARY (ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG)

The present study was undertaken to investigate the possible influence of severe hypoglycaemia (SH) on the development of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. The study sample consisted of 66 girls and boys, 6,5-18,3 years of age, who were divided into the following three groups:

Group 1: 22 diabetic children with no history of severe hypoglycaemia
(median age 11,5 years)

Group 2: 25 diabetic children, who had suffered from at least one episode of severe hypoglycaemia (median age 13,1 years)

Group 3: 19 healthy children as control subjects (median age 11,6 years).

Hypoglycaemia was defined as severe, if the patient was not able to help himself and needed assistance from another person. The classification was based on information given by parents and patients as well as evaluation of medical reports.

After a detailed exploration, growth data were collected and every child was examined neurologically. Motor development was then tested by using the Hamm-Marburger Körper-Koordinationstest für Kinder (KTK). Intellectual status was assessed with the German version of WISC-R (Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised, from 6 to 16 years of age) and WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised, feasible from 16 years of age).

Statistical analysis had to be explorative because of subjects had not been selected randomly and therefore could not be called representative. The three study groups were similar with regard to social status, possible impairment in the early childhood, body mass index and state of physical training.

The two diabetic groups were different by a longer median diabetes duration of the children with severe hypoglycaemia (6,92 years contrary to 5,04 years without SH). There was no statistical between-group difference concerning the quality of metabolic control (median HbA1c 7,2 % without SH and 7,7 % with SH). The number of mild hypoglycaemic episodes per week increased with decreasing HbA1c values. The awareness of hypoglycaemia (according to the patients own estimation) was not different between the children with and without history of severe hypoglycaemia.

The growth data of the study sample showed a somewhat smaller height of the diabetic children (median -0,04 SD) compared to the control group (median 0,33 SD) and a trend to obesity in the diabetic children especially in the group with severe hypoglycaemia (median body

mass index logarithm: without SH 0,73 SD, with SH 1,08 SD, control group 0,68 SD). The general exploration exhibited a lower percentage of breast-fed children in the diabetic group (25 %) than in the control group (63 %) (Odds ratio: 5,14).

As part of the neurological examination the surface sensibility was tested by writing with the finger-tip numbers on the subjects skin. The children had to recognize these numbers with closed eyes. On this task, the children with diabetes had more problems than the control children, and in the diabetic group the results of the patients with SH were worse compared to the patients without SH. Poor performance showed 5 % of the control children, 15 % of the diabetic children without SH and 29 % of the diabetic children with SH. However, with statistical methods, a between-group difference could not be shown. As the examination was not standardized and the results can not be substantiated, it is not possible, to draw a general conclusion from the above mentioned findings.

On the occasion of the neurological examination, there were additionally noticed age-dependent physiological „mirror movements“. This phenomenon is in the literature well described. There is no correlation to diabetes mellitus or severe hypoglycaemia.

The results of the Körperkoordinationstest für Kinder (KTK) are expressed as motoricity quotient (MQ). This value was in median in the normal range for all three examined groups with no statistical between-group differences. However, there was a slightly lower MQ in the children with severe hypoglycaemia. This could be an indication to discrete motor impairment of the children. But these findings should be interpreted carefully. Further investigations on larger study samples are needed.

The results of the intelligence testing were in the normal range in all three groups. Full scale IQ, verbal IQ and performance IQ scores were collected. There was no indication to any impairment due to severe hypoglycaemia or diabetes mellitus.

In summary, the present data showed no obvious impairment subsequent to severe hypoglycaemia in children and adolescents with diabetes mellitus. There were discrete problems regarding motor ability and surface sensibility. For a more detailed interpretation of these findings, further standardized investigations are necessary.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Ack M., Miller I., Weil W.B.:
Intelligence of children with diabetes mellitus.
Pediatrics (1961), 28: 764-770
2. Agardh C.-D., Kalimo H., Olsson Y., Siesjö B.K.:
Hypoglycemic brain injury.
Acta Neuropathol. (Berl) (1980), 50: 31-41
3. American Diabetes Association:
Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.
Diabetes Care (1997), 20 (Suppl. 1): S21
4. Amiel S.A., Gale E.:
Physiological responses to hypoglycemia.
Diabetes Care (1993), 16 (Suppl. 3): 48-55
5. Amiel S.A., Tamborlane W.V., Simonson D.C., Sherwin R.S.:
Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. (1987), 316: 1376-1383
6. Amiel S.A.:
Hypoglycaemia in diabetes mellitus - protecting the brain.
Diabetologia (1997), 40: 62-68
7. Arslanian S.A., Heil B.V., Becker D.J., Drash A.L.:
Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1991), 72: 920-926
8. Auer R.N., Anderson L.G.:
Hypoglycaemic brain damage: effect of a dihydropyridine calcium channel antagonist in rats.
Diabetologia (1996), 39: 129-134

9. Auer R.N., Kalimo H., Olsson Y., Siesjö B.K.:
The temporal evolution of hypoglycemic brain damage.
I. Light- and electron-microscopic findings in the rat cerebral cortex.
Acta Neuropathol. (Berl) (1985), 67: 13-24

10. Auer R.N., Kalimo H., Olsson Y., Siesjö B.K.:
The temporal evolution of hypoglycemic brain damage.
II. Light- and electron-microscopic findings in the hippocampal gyrus and subiculum of the rat.
Acta Neuropathol. (Berl) (1985), 67: 25-36

11. Auer R.N., Olsson Y., Siesjö B.K.:
Hypoglycemic brain injury in the rat.
Diabetes (1984), 33: 1090-1098

12. Auer R.N.:
Progress review: hypoglycemic brain damage.
Stroke (1986), 17: 699-708

13. Aynsley-Green A.:
Glucose, the brain and the paediatric endocrinologist.
Horm. Res. (1996), 46: 8-25

14. Kerner W., Fuchs C., Redaelli M., Böhm B.O., Köbberling J., Scherbaum W.A., Tillil H.:
Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus.
Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Bochum (2001)

15. Barkai L., Vámosi I., Lukács K.:
Prospective assessment of severe hypoglycaemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycaemia.
Diabetologia (1998), 41: 898-903

16. Bax G., Lelli S., Grandis U., Cospite A.M., Paolo N., Fedele D.:
Early involvement of central nervous system in type 1 diabetic patients.
Diabetes Care (1995), 18: 559-562

17. Bell D.S.H., Cutter G.:
Characteristics of severe hypoglycemia in the patient with insulin-dependent diabetes.
South. Med. J. (1994), 87: 616-620

18. Beregszászi M., Tubiana-Rufi N., Benali K., Noël M., Bloch J., Czernichow P.:
Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus:
prevalence and risk factors.
J. Pediatr. (1997), 131: 27-33
19. Bergada I., Suissa S., Dufresne J., Schiffrin A.:
Severe hypoglycemia in IDDM children.
Diabetes Care (1989), 12: 239-244
20. Bhatia V., Wolfsdorf J.I.:
Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative
factors.
Pediatrics (1991), 88: 1187-1193
21. Biessels G.J., Kappelle A.C., Bravenboer B., Erkelens D.W., Gispen W.H.:
Cerebral function in diabetes mellitus.
Diabetologia (1994), 37: 643-50
22. Bjørgaas M., Gimse R., Vik T., Sand T.:
Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia.
Acta Paediatr. (1997), 86: 148-153
23. Bolli G., De Feo P., Compagnucci P., Cartechini M.G., Angeletti G., Santeusano F., Brunetti P.,
Gerich J.E.:
Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: Interaction of anti-insulin
antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion.
Diabetes (1983), 32: 134-141
24. Bolli G.B.:
How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1
diabetes.
Diabetes Care (1999), 22 (Suppl.2): B43-B52
25. Bott S., Bott U., Berger M., Mühlhauser I.:
Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia.
Diabetologia (1997), 40: 926-932

26. Boyle P.J., Kempers S.F., O'Connor A.M., Nagy R.J.:
Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. (1995), 333: 1726-1731
27. Boyle P.J., Nagy R.J., O'Connor A.M., Kempers S.F., Yeo R.A., Qualls C.:
Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1994), 91: 9352-9356
28. Boyle P.J.:
Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycaemia in man.
Diabetologia (1997), 40: 69-74
29. Bretzel R.G., Eckhard M., Brendel M.D.:
Inselzelltransplantation bei Typ-1-Diabetes mellitus.
Spiegel der Forschung (1998), 15. Jg., Nr.1: 5-24
30. Chabriat H., Sachon C., Levasseur M., Grimaldi A., Pappata S., Rougemont D., Masure M.C.,
De Recondo A., Samson Y.:
Brain metabolism after recurrent insulin induced hypoglycaemic episodes: a PET study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (1994), 57: 1360-1365
31. Chalmers J., Risk M.T.A., Kean D.M., Grant R., Ashworth B., Campbell I.W.:
Severe amnesia after hypoglycemia.
Diabetes Care (1991), 14: 922-925
32. Chiarelli F., Verrotti A., Catino M., Sabatino G., Pinelli L.:
Hypoglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus.
Acta Paediatr. Suppl. (1999), 427: 31-34
33. Chiarelli F., Verrotti A., di Ricco L., Altobelli E., Morgese G.:
Hypoglycaemic symptoms described by diabetic children and their parents.
Acta Diabetol. (1998), 35: 81-84
34. Clarke W.L., Gonder-Frederick L., Cox D.J.:
The frequency of severe hypoglycaemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus.
Horm. Res. (1996), 45 (Suppl. 1): 48-52

35. Cranston I., Lomas J., Maran A., Macdonald I., Amiel S.A.:
Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes.
Lancet (1994), 344: 283-287
36. Cryer P.E., Gerich J.E.:
Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. (1985), 313: 232-241
37. Dagogo-Jack S.E., Craft S., Cryer P.E.:
Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. (1993), 91: 819-828
38. Daneman D., Frank M., Perlman K., Tamm J., Ehrlich R.:
Severe hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and predisposing factors.
J. Pediatr. (1989), 115: 681-685
39. Davis E.A., Keating B., Byrne G.C., Russell M., Jones T.W.:
Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM.
Diabetes Care (1997), 20: 22-25
40. De Feo P., Gallai V., Mazzotta G., Torlone E., Ventura M.M., De Angelis V., Brunetti P.:
Modest, asymptomatic decreases in arterial plasma glucose already impair brain function and activate hormonal counterregulation in man.
Diabetologia (1987), 30: 512A
41. Deary I.J., Crawford J.R., Hepburn D.A., Langan S.J., Blackmore L.M., Frier B.M.:
Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes.
Diabetes (1993), 42: 341-4
42. Deary I.J., Frier B.M.:
Intensified conventional insulin treatment and neuropsychological impairment. (letter)
Br. Med. J. (1992), 304: 447
43. Deary I.J., Frier B.M.:
Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in diabetes.
Br. Med. J. (1996), 313: 767-768

44. Dorchy H., Roggemans M.-P., Willems D.:
Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age:
a belgian experience.
Diabetes Care (1997), 20: 2-6
45. Draelos M.T., Jacobson A.M., Weinger K., Widom B., Ryan C.M., Finkelstein D.M., Simonson D.C.:
Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and
hypoglycemia.
Am. J. Med. (1995), 98: 135-144
46. Eeg-Olofsson O., Petersén I.:
Childhood diabetic neuropathy.
Acta Paediatr. Scand. (1966), 55: 163-176
47. Eeg-Olofsson O.:
Hypoglycemia and neurological disturbances in children with diabetes mellitus.
Acta Paediatr. Scand. Suppl. (1977), 270: 91-6
48. Egger M., Gschwend S., Smith G.D., Zuppinger K.:
Increasing incidence of hypoglycemic coma in children with IDDM.
Diabetes Care (1991), 14: 1001-1005
49. Ellis T.M., Atkinson M.A.:
Early infant diets and insulin-dependent diabetes.
Lancet (1996), 347: 1464-65
50. EURODIAB ACE Study Group:
Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe.
Lancet (2000), 355: 873-876
51. Eysold R.:
Cerebrale Störungen bei Diabetes mellitus und elektrencephalographische Untersuchungen bei
diabetischen Kindern.
Monatsschr. Kinderheilkd. (1966), 114: 94-101

52. Fanelli C., Di Vincenzo A., Modarelli F., Lepore M., Ciofetta M., Epifano L., Pampanelli S., Brunetti P., Bolli G.B.:
Post-hypoglycaemic hyperketonaemia does not contribute to brain metabolism during insulin-induced hypoglycaemia in humans.
Diabetologia (1993), 36: 1191-1197
53. Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L., Rambotti A.M., Ciofetta M., Modarelli F., Di Vincenzo A., Annibale B., Lepore M., Lalli C., Del Sindaco P., Brunetti P., Bolli G.B.:
Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans.
Diabetologia (1994), 37: 797-807
54. Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L., Rambotti A.M., Di Vincenzo A., Modarelli F., Ciofetta M., Lepore M., Annibale B., Torlone E., Perriello G., De Feo P., Santeusanio F., Brunetti P., Bolli G.B.:
Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM.
Diabetologia (1994), 37: 1265-1276
55. Fanelli C.G., Epifano L., Rambotti A.M., Pampanelli S., Di Vincenzo A., Modarelli F., Lepore M., Annibale B., Ciofetta M., Bottini P., Porcellati F., Scionti L., Santeusanio F., Brunetti P., Bolli G.B.:
Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM.
Diabetes (1993), 42: 1683-89
56. Ficiocioglu C., Aydin A., Haktan M., Kiziltan M.:
Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus.
Turk. J. Pediatr. (1994), 36: 97-104
57. Franceschi M., Cecchetto R., Minicucci F., Smizne S., Baio G., Canal N.:
Cognitive processes in insulin-dependent diabetes.
Diabetes Care (1984), 7: 228-231
58. Gerstein H.C.:
Cow's milk exposure and type 1 diabetes mellitus.
Diabetes Care (1994), 17: 13-19
59. Gilhaus K.H., Daweke H., Lülldorf H.G., Sachsse R., Sachsse B.:
EEG-Veränderungen bei diabetischen Kindern.
Dtsch. Med. Wochenschr. (1973), 98: 1449-1454

60. Gold A.E., Deary I.J., Frier B.M.:
Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type 1 diabetes.
Diabet. Med. (1993), 10: 503-508
61. Gold A.E., Deary I.J., MacLeod K.M., Thomson K.J., Frier B.M.:
Cognitive function during insulin-induced hypoglycemia in humans: short-term cerebral adaptation does not occur.
Psychopharmacology (1995), 119: 325-333
62. Gold A.E., MacLeod K.M., Deary I.J., Frier B.M.:
Hypoglycemia-induced cognitive dysfunction in diabetes mellitus: effect of hypoglycemia unawareness.
Physiol. Behav. (1995), 58: 501-511
63. Golden M.P., Ingersoll G.M., Brack C.J., Russell B.A., Wright J.C., Huberty T.J.:
Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM.
Diabetes Care (1989), 12: 89-93
64. Grimaldi A., Bosquet F., Davidoff P., Digy J.P., Sachon C., Landault C., Thervet F., Zoghbi F., Legrand J.C.:
Unawareness of hypoglycemia by insulin-dependent diabetics.
Horm. Metab. Res. (1990), 22: 90-5
65. Hagen J.W., Barclay C.R., Anderson B.J., Feeman D.J., Segal S.S., Bacon G., Goldstein G.W.:
Intellective functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus.
Child. Dev. (1990), 61: 1714-27
66. Haumont D., Dorchy H., Pelc S.:
EEG abnormalities in diabetic children.
Clin. Pediatr. (1979), 18: 750-753
67. Hauser E., Strohmayer C., Seidl R., Birnbacher R., Lischka A., Schober E.:
Quantitative EEG in young diabetics.
J. Child Neurol. (1995), 10: 330-334
68. Herold K.C., Polonsky K.S., Cohen R.M., Levy J., Douglas F.:
Variable deterioration in cortical function during insulin-induced hypoglycemia.
Diabetes (1985), 34: 677-685

69. Herrlin K.-M., Karlsson B., Sterky G.:
EEG studies on cases of juvenile diabetes mellitus of long duration.
Acta Paediatr. Scand. (1961), Suppl. 130: 57-63
70. Hershey T., Bhargava N., Sadler M., White N.H., Craft S.:
Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes.
Diabetes Care (1999), 22: 1318-1324
71. Holmes C.S., Dunlap W.P., Chen R.S., Cornwell J.M.:
Gender differences in the learning status of diabetic children.
J. Consult. Clin. Psychol. (1992), 60: 698-704
72. Holmes C.S., Richman L.C.:
Cognitive profiles of children with insulin-dependent diabetes.
J. Dev. Behav. Pediatr. (1985), 6: 323-6
73. Hyllienmark L., Brismar T., Ludvigsson J.:
Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM.
Diabetologia (1995), 38: 685-692
74. Imhof C., Butenandt O., Schmitt S., Kapellen T., Dost A., Laue C., Blum W.F., Kiess W.:
Wachstum und somatische Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ I.
Sozialpädiatrie und Kinderärztliche Praxis (1996), 11: 593-594 (Sonderdruck)
75. Ingram T.T.S., Stark G.D., Blackburn I.:
Ataxia and other neurological disorders as sequels of severe hypoglycaemia in childhood.
Brain (1967), 90: 851-862
76. Jacobson A.M., Hauser S.T., Willett J.B., Wolfsdorf J.I., Dvorak R., Herman L., de Groot M.:
Psychological adjustment to IDDM: 10-year follow-up of an onset cohort of child and adolescent patients.
Diabetes Care (1997), 20: 811-818
77. Jakobsen J., Sidenius P., Gundersen H.J.G., Østerby R.:
Quantitative changes of cerebral neocortical structure in insulin-treated long-term streptozocin-induced diabetes in rats.
Diabetes (1987), 36: 597-601

78. Jones T.W., Borg W.P., Borg M.A., Boulware S.D., McCarthy G., Silver D., Tamborlane W.V., Sherwin R.S.:
Resistance to neuroglycopenia: an adaptative response during intensive insulin treatment of diabetes.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1997), 82: 1713-1718
79. Jones T.W., McCarthy G., Tamborlane W. v., Caprio S., Roessler E., Kraemer D., Starick-Zych K., Allison T., Boulware S.D., Sherwin R.S.:
Mild hypoglycemia and impairment of brain stem and cortical evoked potentials in healthy subjects.
Diabetes (1990), 39: 1550-1555
80. Jyothi K., Susheela S., Kodali V.R., Balakrishnan S., Seshaiyah V.:
Poor cognitive task performance of insulin-dependent diabetic children (6-12 years) in India.
Diabetes Res. Clin. Pract. (1993), 20: 209-13
81. Kalimo H., Agardh C.-D., Olsson Y., Siesjö B.K.:
Hypoglycemic brain injury.
Acta Neuropathol. (Berl) (1980), 50: 43-52
82. Kalimo H., Auer R.N., Siesjö B.K.:
The temporal evolution of hypoglycemic brain damage.
III. Light and electron microscopic findings in the rat caudoputamen.
Acta Neuropathol. (Berl) (1985), 67: 37-50
83. Kalimo H., Olsson Y.:
Effects of severe hypoglycemia on the human brain.
Acta Neurol. Scand. (1980), 62: 345-356
84. Kaufman F.R., Epport K., Engilman R., Halvorson M.:
Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years.
J. Diabetes Complications (1999), 13: 31-38
85. Kerr D., Diamond M.P., Tamborlane W.V., Kerr S., Sherwin R.S.:
Influence of counterregulatory hormones, independently of hypoglycaemia, on cognitive function, warning symptoms and glucose kinetics.
Clin. Sci. (1993), 85: 197-202
86. Kiess W., Kapellen T., Siebler T., Deutscher J., Raile K., Dost A., Meyer K., Nietzsche U.:
Practical aspects of managing preschool children with type 1 diabetes.
Acta Paediatr. Suppl. (1998), 425: 67-71

87. Kiess W., Landgraf R.:
Diabetes mellitus in Adoleszenz und Pubertät.
Internist (1994), 35: 226-231
88. Kiess W.:
Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter.
Monatsschr. Kinderheilkd. (1993), 141: 737-754
89. Kiess W.:
Diabetes mellitus im Kindesalter.
In: Kruse K. (Hrsg.): Pädiatrische Endokrinologie. Enke, Stuttgart (1993): 224-259
90. Kiess W.:
Unterzuckerungen: Ursachen und Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen.
Diabetes-Journal (1994), 9: 30-32
91. Kiphard E.J., Schilling F.:
Körperkoordinationstest für Kinder KTK. Manual von F. Schilling.
Beltz Test, Weinheim (1974)
92. Kovacs M., Goldston D., Obrosky D.S., Bonar L.K.:
Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors.
Diabetes Care (1997), 20: 36-44
93. Kovacs M., Iyengar S., Goldston D., Stewart J., Obrosky D.S., Marsh J.:
Psychological functioning of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study.
J. Pediatr. Psychol. (1990), 15: 619-632
94. Kovacs M., Ryan C., Obrosky D.S.:
Verbal intellectual and verbal memory performance of youths with childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Pediatr. Psychol. (1994), 19: 475-483
95. Kramer L., Fasching P., Madl C., Schneider B., Damjancic P., Waldhäusl W., Irsigler K., Grimm G.:
Previous episodes of hypoglycemic coma are not associated with permanent cognitive brain dysfunction in IDDM patients on intensive insulin treatment.
Diabetes (1998), 47: 1909-1914

96. Langan S.J., Deary I.J., Hepburn D.A., Frier B.M.:
Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus.
Diabetologia (1991), 34: 337-44
97. Lawson J.S., Williams Erdahl D.L., Monga T.N., Bird C.E., Donald M.W., Surridge D.H.C., Letemendia F.J.J.:
Neuropsychological function in diabetic patients with neuropathy.
Br. J. Psychiatry (1984), 145: 263-268
98. Lazarus J.-A.C., Todor J.I.:
Age differences in the magnitude of associated movement.
Dev. Med. Child Neurol. (1987), 29: 726-733
99. Lazarus J.-A.C., Todor J.I.:
The role of attention in the regulation of associated movement in children.
Dev. Med. Child Neurol. (1991), 33: 32-39
100. Limbert C., Schwingshandl J., Haas J., Roth R., Borckenstein M.:
Severe hypoglycemia in children and adolescents with IDDM: frequency and associated factors.
J. Diabetes Complications (1993), 7: 216-220
101. Lingenfelser T., Overkamp D., Renn W., Hamster W., Boughey J., Eggstein M., Jakober B.:
Cognitive and psychomotor function during severe insulin-induced hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients.
Neuropsychobiology (1992), 25: 161-165
102. Lloyd C.E., Orchard T.J.:
Physical and psychological well-being in adults with type 1 diabetes.
Diabetes Res. Clin. Pract. (1999), 44: 9-19
103. Lunetta M., Damanti A.R., Fabbri G., Lombardo M., Di Mauro M., Mughini L.:
Evidence by magnetic resonance imaging of cerebral alterations of atrophy type in young insulin-dependent diabetic patients.
J. Endocrinol. Invest. (1994), 17: 241-245

104. Maran A., Cranston I., Lomas J., Macdonald I., Amiel S.A.:
Protection by lactate of cerebral function during hypoglycaemia.
Lancet (1994), 343: 16-20
105. Maran A., Lomas J., Macdonald I.A., Amiel S.A.:
Lack of preservation of higher brain function during hypoglycaemia in patients with intensively-treated IDDM.
Diabetologia (1995), 38: 1412-1418
106. Matyka K.A., Crowne E.C., Havel P.J., Macdonald I.A., Matthews D., Dunger D.B.:
Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes.
Diabetes Care (1999), 22: 1144-1150
107. Matyka K.A., Wigg L., Pramming S., Stores G., Dunger D.B.:
Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes.
Arch. Dis. Child. (1999), 81: 138-142
108. Mayston M.J., Harrison L.M., Stephens J.A.:
A neurophysiological study of mirror movements in adults and children.
Ann. Neurol. (1999), 45: 583-594
109. McCall A.L.:
The impact of diabetes on the CNS.
Diabetes (1992), 41: 557-570
110. Michaelis R., Dopfer R., Gerbig W., Dopfer-Feller P., Rohr M.:
I. Die Erfassung obstetrischer und postnataler Risikofaktoren durch eine Liste optimaler Bedingungen.
Monatsschr. Kinderheilkd. (1979), 127: 149-155
111. Michaelis R., Dopfer-Feller P., Dopfer R., Gerbig W., Rohr M.:
II. Die Verteilung obstetrischer und postnataler Risikofaktoren bei 400 zufällig ausgewählten Neugeborenen.
Monatsschr. Kinderheilkd. (1979), 127: 196-200

112. Mitrakou A., Fanelli C., Veneman T., Perriello G., Calderone S., Platanisiotis D., Rambotti A., Raptis S., Brunetti P., Cryer P., Gerich J., Bolli G.:
Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas.
N. Engl. J. Med. (1993), 329: 834-839
113. Mitrakou A., Ryan C., Veneman T., Mookan M., Jenssen T., Kiss I., Durrant J., Cryer P., Gerich J.:
Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction.
Am. J. Physiol. (1991), 260: E67-74
114. Mühlhauser I., Berger M., Sonnenberg G., Koch J., Jörgens V., Scherthaner G., Scholz V.:
Incidence and management of severe hypoglycemia in 434 adults with insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetes Care (1985), 8: 268-273
115. Mühlhauser I., Overmann H., Bender R., Bott U., Berger M.:
Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with type I diabetes - a prospective population based study.
Diabetologia (1998), 41: 1274-1282
116. Northam E., Bowden S., Anderson V., Court J.:
Neuropsychological functioning in adolescents with diabetes.
J. Clin. Exp. Neuropsychol. (1992), 14: 884-900
117. Northam E.A., Anderson P.J., Werther G.A., Warne G.L., Adler R.G., Andrewes D.:
Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset.
Diabetes Care (1998), 21: 379-384
118. Northam E.A., Anderson P.J., Werther G.A., Warne G.L., Andrewes D.:
Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset.
Diabetes Care (1999), 22: 1438-1444
119. Orchard T.J., Dorman J.S., Maser R.E., Becker D.J., Ellis D., LaPorte R.E., Kuller L.H., Wolfson S.K. Jr., Drash A.L.:
Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM.
Diabetes Care (1990), 13: 741-747

120. Pampanelli S., Fanelli C., Lalli C., Ciofetta M., Del Sindaco P., Lepore M., Modarelli F., Rambotti A.M., Epifano L., Di Vincenzo A., Bartocci L., Annibale B., Brunetti P., Bolli G.B.:
Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effects on HbA_{1c}, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemia.
Diabetologia (1996), 39: 677-686
121. Patrick A.W., Campbell I.W.:
Fatal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes mellitus: clinical features and neuropathological changes.
Diabetic Med. (1990), 7: 349-354
122. Perros P., Deary I.J., Sellar R.J., Best J.J.K., Frier B.M.:
Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia.
Diabetes Care (1997), 20: 1013-1018
123. Perros P., Frier B.M.:
The long-term sequelae of severe hypoglycemia on the brain in insulin-dependent diabetes mellitus.
Horm. Metab. Res. (1997), 29: 197-202
124. Perros P., Sellar R.J., Frier B.M.:
Chronic pontine dysfunction following insulin-induced hypoglycemia in an IDDM patient.
Diabetes Care (1994), 17: 725-727
125. Pozzessere G., Rizzo P.A., Valle E., Mollica M.A., Meccia A., Morano S., Di Mario U., Andreani D., Morocutti C.:
Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM.
Diabetes Care (1988), 11: 473-480
126. Prader A., Largo A.H., Molinari L., Issler R.H.:
Physical growth in swiss children from birth to 20 years of age.
Helv. Paediatr. Acta (1989), 52 (Suppl. 1): 34, 35, 38, 39, 58, 59,
127. Pramming S., Thorsteinsson B., Stigsby B., Binder C.:
Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes.
Br. Med. J. Clin. Res. Ed. (1988), 296: 665-667
128. Pramming S., Thorsteinsson B., Theilgaard A., Pinner E.M., Binder C.:
Cognitive function during hypoglycaemia in type I diabetes mellitus.
Br. Med. J. Clin. Res. Ed. (1986), 292: 647-650

129. Puczynski M.S., Puczynski S.S., Reich J., Kaspar J.C., Emanuele M.A.:
Mental efficiency and hypoglycemia.
J. Dev. Behav. Pediatr. (1990), 11: 170-174
130. Rami B., Schneider U., Imhof A., Waldhör T., Schober E.:
Risk factors for type I diabetes mellitus in children in Austria.
Eur. J. Pediatr. (1999), 158: 362-366
131. Rasmussen P.:
Persistent mirror movements: a clinical study of 17 children, adolescents and young adults.
Dev. Med. Child Neurol. (1993), 35: 699-707
132. Reich J.N., Kaspar J.C., Puczynski M.S., Puczynski S., Cleland J.W., Dell'Angela K., Emanuele M.A.:
Effect of a hypoglycemic episode on neuropsychological functioning in diabetic children.
J. Clin. Exp. Neuropsychol. (1990), 12: 613-626
133. Reichard P., Berglund A., Britz A., Levander S., Rosenqvist U.:
Hypoglycaemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function.
J. Intern. Med. (1991), 229: 9-16
134. Reichard P., Britz A., Cars I., Nilsson B.Y., Sobocinsky-Olsson B., Rosenqvist U.:
The Stockholm diabetes intervention study (SDIS): 18 months' results.
Acta Med. Scand. (1988), 224: 115-122
135. Reichard P., Britz A., Rosenqvist U.:
Intensified conventional insulin treatment and neuropsychological impairment.
Br. Med. J. (1991), 303: 1439-1442
136. Reichard P., Pihl M., Rosenqvist U., Sule J.:
Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up.
Diabetologia (1996), 39: 1483-1488
137. Reichard P., Pihl M.:
Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study.
Diabetes (1994), 43: 313-317

- 138.Reichard P.:
Intensified conventional insulin treatment and neuropsychological impairment. (author`s reply)
Br. Med. J. (1992), 304: 447
- 139.Rolland-Cachera M.F., Sempé M., Guillaud-Bataille M., Patois E., Péquignot-Guggenbuhl F., Fautrad V.:
Adiposity indices in children.
Am. J. Clin. Nutr. (1982), 36: 178-184
- 140.Rovet J.F., Ehrlich R.M., Hoppe M.:
Intellectual deficits associated with early onset of insulin-dependent diabetes mellitus in children.
Diabetes Care (1987), 10: 510-515
- 141.Ryan C., Vega A., Drash A.:
Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life.
Pediatrics (1985), 75: 921-927
- 142.Ryan C., Vega A., Longstreet C., Drash A.:
Neuropsychological changes in adolescents with insulin-dependent diabetes.
J. Consult. Clin. Psychol. (1984), 52: 335-342
- 143.Ryan C.M., Atchison J., Puczynski S., Puczynski M., Arslanian S., Becker D.:
Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus.
J. Pediatr. (1990), 117: 32-38
- 144.Ryan C.M., Williams T.M., Finegold D.N., Orchard T.J.:
Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications.
Diabetologia (1993), 36: 329-34
- 145.Ryan C.M., Williams T.M., Orchard T.J., Finegold D.N.:
Psychomotor slowing is associated with distal symmetrical polyneuropathy in adults with diabetes mellitus.
Diabetes (1992), 41: 107-113
- 146.Ryan C.M., Williams T.M.:
Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults.
J. Clin. Exp. Neuropsychol. (1993), 15: 685-700

147. Ryan C.M.:
Neurobehavioral complications of type I diabetes. Examination of possible risk factors.
Diabetes Care (1988), 11: 86-93
148. Sachon C., Grimaldi A., Digy J.P., Pillon B., Dubois B., Thervet F.:
Cognitive function, insulin-dependent diabetes and hypoglycaemia.
J. Intern. Med. (1992), 231: 471-5
149. Schlack H., Palm D., Jochmus I.:
Der Einfluß rezidivierender Hypoglykämien auf das EEG des diabetischen Kindes.
Monatsschr. Kinderheilkd. (1969), 117: 251-253
150. Schmidt-Mende H.:
Das Selbstbild von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.
Medizinische Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München (1996)
151. Schukowski H., Bruger H., Heinrichs M., Knorr E., Täumler F.:
Die posthypoglykämische Enzephalopathie beim Typ I-Diabetes mellitus im Kindesalter und ihre
Behandlung.
Kinderärztl. Prax. (1990), 58: 431-437
152. Simonson D.C., Tamborlane W.V., De Fronzo R.A., Sherwin R.S.:
Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients
with type I diabetes.
Ann. Intern. Med. (1985), 103: 184-190
153. Skenazy J.A., Bigler E.D.:
Neuropsychological findings in diabetes mellitus.
J. Clin. Psychol. (1984), 40: 246-258
154. Snoek F.J., van der Veer N., Heine R.J., de Haan E.H.F.:
No differences in attentional functioning between type 1 diabetic patients with and without a history of
severe hypoglycemia. (letter)
Diabetes Care (1998), 21: 1568-1569
155. Soltész G., Acsádi G.:
Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities.
Arch. Dis. Child. (1989), 64: 992-996

- 156.Soltész G.:
Hypoglycaemia in the diabetic child.
Baillière's Clin. Endocrinol. Metab. (1993), 7: 741-755
- 157.Stevens A.B., McKane W.R., Bell P.M., Bell P., King D.J., Hayes J.R.:
Psychomotor performance and counterregulatory responses during mild hypoglycemia in healthy volunteers.
Diabetes Care (1989), 12: 12-17
- 158.Tallroth G., Lindgren M., Stenberg G., Rosen I., Agardh C.-D.:
Neurophysiological changes during insulin-induced hypoglycaemia and in the recovery period following glucose infusion in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and in normal man.
Diabetologia (1990), 33: 319-323
- 159.Tewes U. (Hrsg.):
Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder, Revision 1983: HAWIK-R,
Handbuch und Testanweisung.
Hans Huber, Bern, 3., korrigierte Auflage (1985), 2. Nachdruck (1993)
- 160.Tewes U. (Hrsg.):
Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991: HAWIE-R,
Handbuch und Testanweisung.
Hans Huber, Bern, 1. Auflage (1991)
- 161.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:
Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial.
Am. J. Med. (1991), 90: 450-459
- 162.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. (1993), 329: 977-986
- 163.The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:
Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial.
Ann. Intern. Med. (1996), 124: 379-388

164. Tribl G., Howorka K., Heger G., Anderer P., Thoma H., Zeitlhofer J.:
EEG topography during insulin-induced hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Eur. Neurol. (1996), 36: 303-309
165. Tupola S., Rajantie J., Åkerblom H.K.:
Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulin-dependent diabetes mellitus.
Eur. J. Pediatr. (1998), 157: 625-627
166. Veneman T., Mitrakou A., Mookan M., Cryer P., Gerich J.:
Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans.
Diabetes (1994), 43: 1311-1317
167. Veneman T., Mitrakou A., Mookan M., Cryer P., Gerich J.:
Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia.
Diabetes (1993), 42: 1233-1237
168. Veneman T.F., van Haeften T.W.:
Hypoglycaemia unawareness in insulin-dependent diabetes mellitus.
Eur. J. Clin. Invest. (1994), 24: 785-93
169. Verrotti A., Chiarelli F., Blasetti A., Bruni E., Morgese G.:
Severe hypoglycemia in insulin-dependent diabetic children treated by multiple injection insulin regimen.
Acta Diabetol. (1996), 33: 53-57
170. Waadt S., Strian F.:
Psychosoziale Aspekte und Krankheitsbewältigung.
In: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart, 4. Auflage (1999): 616-624
171. Wayne E.A., Dean H.J., Booth F., Tenenbein M.:
Focal neurologic deficits associated with hypoglycemia in children with diabetes.
J. Pediatr. (1990), 117: 575-577

172. Weyhreter H., Holl R.W.:
Was wird aus Kindern mit Diabetes mellitus im Erwachsenenalter?
Diab. Stoffw. (1996), 5: 56-62
173. Widom B., Simonson D.C.:
Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Ann. Intern. Med. (1990), 112: 904-912
174. Wolff P.H., Gunnoe C., Cohen C.:
Neuromotor maturation and psychological performance: a developmental study.
Dev. Med. Child Neurol. (1985), 27: 344-354
175. Wolff P.H., Gunnoe C.E., Cohen C.:
Associated movements as a measure of developmental age.
Dev. Med. Child Neurol. (1983), 25: 417-429
176. Young R.J., Ewing D.J., Clarke B.F.:
Nerve function and metabolic control in teenage diabetics.
Diabetes (1983), 32: 142-147
177. Ziegler A.-G., Scherbaum W.A.:
Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes.
In: Mehnert H., Standl E., Usadel K.-H. (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart, 4. Auflage (1999): 40-52
178. Ziegler D., Hübinger A., Mühlen H., Gries F.A.:
Effects of previous glycaemic control on the onset and magnitude of cognitive dysfunction during hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients.
Diabetologia (1992), 35: 828-834
179. Zuppinger K.:
Hypoglykämien bei Diabetes im Kindesalter.
Schweiz. med. Wschr. (1990), 120: 61-65

8 ANHANG

Tab. A1: Variablen, die keinen pathologischen Zusammenhang mit der Anzahl der Mitbewegungen zeigten

Variable	Ausprägung	Anzahl der Tests, bei denen sich Mitbewegungen zeigten (Median, Range)	
		Median	Range
Geschlecht	männlich (n=32)	1	(0 - 3)
	weiblich (n=34)	1	(0 - 4)
Sportlicher Trainingszustand	nicht sportl. trainiert (n=20)	1	(0 - 4)
	sportlich trainiert (n=46)	1	(0 - 4)
Diabetesdauer	1-5 Jahre (n=17)	2	(0 - 3)
	5-10 Jahre (n=22)	1	(0 - 4)
	10-16 Jahre (n=8)	1	(0 - 2)
Alter bei Diabetes-Erstmanifestation	1-6 Jahre (n=23)	1	(0 - 4)
	6-13 Jahre (n=24)	1	(0 - 3)
Durchschnitt der letzten vier HbA1c-Werte	5 - 7,5 % (n=22)	1	(0 - 3)
	7,5 - 10 % (n=25)	1	(0 - 4)
Anzahl der Hypoglykämien / Woche	0-1 (n=8)	1,5	(0 - 3)
	2-3 (n=18)	1	(0 - 4)
	4-6 (n=10)	1	(0 - 2)
	7 od. mehr (n=11)	1	(0 - 3)

Tab. A2: Variablen, die keinen pathologischen Zusammenhang mit den Ergebnissen beim Ziffern-Erkennen zeigten

Variable	Ausprägung	Ergebnis beim Ziffern-Erkennen (Anzahl der Kinder absolut u. prozentual)	
		<u>gut</u>	<u>schlecht</u>
Alter	6-12 Jahre (n=31)	n=26 (0,84)	n=5 (0,16)
	12-19 Jahre (n=32)	n=26 (0,81)	n=6 (0,19)
Geschlecht	männlich (n=32)	n=26 (0,81)	n=6 (0,19)
	weiblich (n=31)	n=26 (0,84)	n=5 (0,16)
Diabetesdauer	1-5 Jahre (n=15)	n=11 (0,73)	n=4 (0,27)
	5-10 Jahre (n=21)	n=15 (0,71)	n=6 (0,29)
	10-16 Jahre (n=8)	n=8 (1,0)	n=0
Alter bei Diabetes-Erstmanifestation	1-6 Jahre (n=20)	n=16 (0,8)	n=4 (0,2)
	6-13 Jahre (n=24)	n=18 (0,75)	n=6 (0,25)

Tab. A3: Ergebnisse der Untertests beim Körper-Koordinationstest für Kinder in den Probandengruppen

Motorik-Quotient (MQ) Median (Range)	Balancieren rückwärts	Monopedales Überhüpfen	Seitl. Hin- u. Herspringen	Seitliches Umsetzen	Gesamt-MQ
Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=18)	87 (44 - 117)	101 (53 - 116)	97 (53 - 137)	99 (64 - 113)	96 (47 - 119)
Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=16)	84 (53 - 105)	95 (59 - 113)	95 (74 - 110)	87 (63 - 124)	90 (67 - 110)
Diabetiker gesamt (n=34)	85 (44 - 117)	98 (53 - 116)	95 (53 - 137)	91 (63 - 124)	92 (47 - 119)
Gesunde Kontrollkinder (n=17)	99 (70 - 126)	99 (63 - 120)	101 (85 - 134)	103 (68 - 144)	94 (81 - 140)

Tab. A4: Motorikquotient (MQ) und sportlicher Trainingszustand

	sportlich trainiert (n=36)	nicht sportlich trainiert (n=15)
MQ Median	92	93
MQ Range	67 - 140	47 - 110

Tab. A5: Ergebnisse der Intelligenz-Untertests in den Probandengruppen (HAWIK und HAWIE zusammengefasst) (jeweils Median und Range der Wertpunkte)

	Diabetiker ohne schwere Hypoglykämie (n=20)	Diabetiker mit schwerer Hypoglykämie (n=22)	Diabetiker gesamt (n=42)	Gesunde Kontrollkinder (n=18)
<u>Verbaltests</u>				
Allgemeines Wissen	9,5 (5-15)	10 (7-14)	10 (5-15)	10 (7-13)
Allgemeines Verständnis	10,5 (7-14)	9,5 (6-15)	10 (6-15)	11 (7-14)
Rechnerisches Denken	11 (6-17)	11 (6-17)	11 (6-17)	12 (6-15)
Gemeinsamkeitenfinden	9 (5-19)	11 (6-17)	10,5 (5-19)	11 (7-14)
Wortschatz-Test	11 (6-16)	10 (7-17)	10,5 (6-17)	11,5 (6-19)
Zahlennachsprechen	11 (4-15)	10,5 (5-15)	11 (4-15)	10,5 (7-16)
<u>Handlungstests</u>				
Zahlen-Symbol-Test	13 (7-18)	10,5 (8-15)	11 (7-18)	11,5 (8-18)
Bilderergänzen	9,5 (1-15)	9 (1-15)	9,5 (1-15)	9,5 (1-12)
Bilderordnen	11 (2-15)	11 (3-18)	11 (2-18)	11 (1-15)
Mosaik-Test	10,5 (7-16)	11 (2-14)	11 (2-16)	12 (2-17)
Figurenlegen	10 (6-15)	11,5 (7-17)	10,5 (6-17)	11 (6-15)

Tab. A6: Variablen, die keinen pathologischen Zusammenhang mit dem Intelligenzquotienten (IQ) zeigten

Variable	Ausprägung	Gesamt-IQ (Median, Range)	Verbal-IQ (Median, Range)	Handlungs-IQ (Median, Range)
Geschlecht	männlich (n=30) weiblich (n=30)	106,5 (80-124) 103 (69-131)	108 (79-123) 104,5 (82-132)	101,5 (80-127) 107,5 (61-126)
mögliche frühkindliche Vorschädigung	nein (n=48) ja (n=12)	105 (69-131) 101,5 (73-124)	105,5 (82-132) 102,5 (79-130)	107 (62-127) 102 (61-120)
Alter bei Diabetes- Erstmanifestation	1-6 Jahre (n=19) 6-13 Jahre (n=23)	102 (77-124) 105 (73-131)	104 (82-119) 109 (79-132)	104 (76-126) 108 (61-125)
Diabetesdauer	1-5 Jahre (n=15) 5-10 Jahre (n=19) 10-16 Jahre (n=8)	102 (86-127) 106 (73-131) 106 (89-124)	103 (84-125) 106 (79-132) 103 (92-119)	100 (86-125) 104 (61-122) 107 (82-126)
Anzahl der Hypoglykämien / Woche	0-2 (n=16) 3-5 (n=12) 6 u. mehr (n=14)	101,5 (77-127) 104 (86-131) 107,5 (73-124)	98 (79-123) 106 (84-132) 107 (90-123)	103,5 (76-125) 105 (82-126) 106 (61-120)
Durchschnitt der letzten vier HbA1c-Werte	<7 % (n=14) 7-7,9 % (n=13) 8 u. >8 % (n=15)	109 (86-124) 101 (80-131) 108 (73-127)	110,5 (84-125) 100 (84-132) 108 (79-123)	107,5 (86-120) 104 (80-122) 100 (61-126)

Anlage 1

Familie Mustermann
Musterstr. 2
10111 Musterdorf

Datum

Liebe Susanne, liebe Familie Mustermann,

im Rahmen der Betreuung in unserer Diabetes-Ambulanz möchten wir Ihnen heute ein zusätzliches Angebot machen.

Wir bieten an, bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus eine neurologische Untersuchung, eine Überprüfung der Bewegungskoordination sowie einen Test der Leistungsfähigkeit durchzuführen.

Die erhobenen Daten sollen, außer zu Ihrer Information, anonym für eine wissenschaftliche Auswertung (Doktorarbeit) verwendet werden.

Wir bitten Dich, Susanne, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Sie tut nicht weh und ist völlig ungefährlich. Es wird kein Blut abgenommen.

Der Zeitaufwand beträgt zweimal ca. 1½ Stunden.

Bitte wenden Sie sich für Terminvereinbarungen an Claudia Dölfel (Tel. 0641/75855).

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Priv. Doz. Dr. W. Kiess
Priv. Doz. Dr. D. Dralle

Diabetesteam
Dr. S. Schmitt
Dr. A. Dost
Frau C. Laue

Frau C. Dölfel, cand. med.

Anlage 2

Entwicklung:

Sitzen:

Erste Wörter:

Laufen:

Erste 2-Wort-Sätze:

Sauber werden:

Kindergarten (Probleme):

Einschulungsalter:

Vorschule: ja ... nein ...

Schuljahr:

Schulart:

Schulleistungen: sehr gut – gut – mittel – schlecht

Wiederholungen:

Rückstufungen:

Lieblingsfächer:

Unliebste Fächer:

Sonstiges (Freunde, Hobby):

Pathologische Ereignisse:

Krampfanfälle:

Fieberkrämpfe (Zahnkrämpfe):

EEG-Vorbefunde:

Meningitis:

SHT (Commotio – Contusio – Schädelfraktur):

Dauer der Bewußtlosigkeit:

Hirnblutungen:

Familienanamnese:

Diabetes:

Krampfanfälle /Epilepsien:

Geistige Retardierung:

Beruf und Ausbildungsstand des Vaters:

Beruf und Ausbildungsstand der Mutter:

Anlage 4

Optimalitätskriterien

Mütterliche Anamnese

1. Jetzige Schwangerschaft: 1. – 4.
2. Berufstätigkeit während der Schwangerschaft: keine – teilweise
3. Soziale Stellung: mittlere oder gehobene
4. Familienstand: Verheiratet – stabile Partnerbeziehung
5. Alter: Erstpara: 18 – 30 J., Mehrpara: 20 – 30 J.
6. Bei früherer SS: Keine Früh-, Fehl-, Totgeburten, keine Abruptio
7. Bei früherer SS und Geburt: Keine Sectio, Zange, VE, Placentaanomalie, Nabelschnuranomalie, Gestose, small for date, Mißbildung, ex in 14 Tg.
8. Becken o. B. - Körpergröße über 160 cm
9. unerwünschte Sterilität: nicht über 2 J., keine Ovulationsauslösung
10. letzte SS: vor weniger als 5 J.
11. schwere chronische Erkrankungen: kein Diabetes, Schilddrüsenfunktionsstörungen u.a.
12. ärztliche Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig: 9-15
13. Gestose: keine (RR bis 140/90 mmHg, keine Ödeme, kein Eiweiß im Urin)
14. Anämie: keine, Gewichtszunahme 8 bis 15 kg
15. Vaginale Blutungen: keine
16. Drohende Fehlgeburt: keine Bettruhe, Tokolyse, Cerclage
17. Schwere Infektionen: keine
18. Schwere Erkrankungen mit stat. Behandlungen: keine
19. Im 1. Trimenon keine Medikamente, Rö.- oder andere Strahlen
20. Rauchen, Alkohol, Medikamente in der SS.: keine
21. Schwere psychische Belastungen: keine
22. Intrauteriner Streß: keine Amniocentese, Rh - Sens., CTG oder Sono path.

Geburtsanamnese

23. Mehrlinge: keine
24. Blasensprung nicht länger als 12 Std. vor der Geburt
25. Hydramnion: keines, nicht mehr als 2 l
26. Fruchtwasser: klar

27. Geburt: spontan, kein Wehentropf, Blasensprengung, Instrumente
28. Eröffnungsphase kürzer als 12 Std.
29. Austreibungsphase 10 - 60 Minuten
30. Primäre oder sekundäre Wehenschwäche: keine
31. Medikamente unter der Geburt: keine Analgetika, Sedativa
32. Gefährdung des Kindes unter der Geburt: keine Decel.

Postpartale kindliche Anamnese

33. SS Dauer 38 - 41 Wochen
34. Geburtsgewicht 10. bis 90. Percentile
35. HHL. keine Einstellungsanomalie
36. Plazenta: Sitz und Lösung normal
37. Plazenta: keine Anomalie in Größe, Gewicht, Aussehen
38. Nabelschnur: keine Verschlingung, Knoten, Verfärbung
39. APGAR: 1.Min.: 7 – 10 , 5.Min.: 8 – 10
40. Künstliche Beatmung oder Intubation: keine nach der Geburt
41. Medizinische Behandlung einer Asphyxie/Acidose: keine sofort

Neonatale Anamnese:

42. Körpertemperatur: kein Abfall unter 36 Grad postpartal
43. Hypoxie: keine, die medikamentöse oder maschinelle Therapie erfordert
44. Auffälliges Verhalten: keine (Koma, Apathie, Bewegungsunruhe)
45. Apnoen und/oder Bradykardien: keine
46. Krampfanfälle: keine
47. Geburtstraumatische Schäden: keine (außer Kephahämatom)
48. Hämatokrit nicht über 69%
49. Nahrungsaufnahme normal, Gewichtsverlauf normal
50. Hyperbilirubinämie: keine (1. Tg. bis 5, 2. Tg. bis 10 mg%)
51. Blutchemische Werte o.B.
52. Lebensgefährdende Erkrankungen: keine Sepsis, Pneumonie u. a.

Anlage 5

Neurologischer Untersuchungsbogen für Kleinkinder bis Schulalter

Name: Geb.Datum: Alter: J. Mon.

Vorname: Untersuchungsdatum:

(+:positiv; Ø:negativ; %: nicht geprüft)

Hirnnerven:

Pupillen re: eng mittel weit entrundet

li: eng mittel weit entrundet

Reaktion auf Licht in das

re Auge: prompt träge keine li konsensuell

li Auge: prompt träge keine re konsensuell

Blick nach oben: re li

nach unten: re li

nach rechts: re li

nach links: re li

zur Nasenwurzel: re li

zur Nasenspitze: re li

Nystagmus:

Ptose: re li

Lachen: re li

Weinen: re li

Stirne krausen: re li

Augenzukneifen: re li

Beißen: re li

Zähne zeigen: re li

Backen aufblasen: re li

Zunge rausstrecken: Abweichung nach re li

A-Sagen: Gaumensegel re li

Würgreflex: vorderes mittleres hinteres Zungendrittel

Dauer:

Kopf drehen nach re: nach li:

Schulter heben re: li:

Aufsetzen aus dem Liegen:

Arme seitlich:

Arme hinter dem Kopf:

Langsitz:

Seitsitz:

re

li

<u>Finger-Nase-Versuch:</u>	Intentionstremor	re	/	li
	Plateauphänomen	re	/	li

Diadochokinese:

„Glühbirne“	re	li
Finger-Opposition	re	li

Schriftprobe:

<u>Barany-Zeigerversuch:</u>	Abweichung	re Finger nach	re	/	li
		li Finger nach	re	/	li
<u>Romberg:</u>	Falltendenz nach	re	/	li	
	Pronationstendenz	re	/	li	
	Absinktendenz	re	/	li	

Finger-Boden-Abstand: cm

Gelenkbeweglichkeit:

Schulter	re:	Hüfte:	re:
	li:		li:
Ellenbogen	re:	Knie:	re:
	li:		li:
Hand:	re:	Sprunggelenk	re:
	li:		li:

Liegestütz:

Schädel: Kopfschräghaltung nach re / li
Asymmetrien und Besonderheiten:
Meningismus:

Knie-Hackenversuch: Intentionstremor re / li
Plateauphänomen re / li

Spontaner Tremor:

Myoklonien:

Athetoide Bewegungen:

<u>Muskeltonus:</u> normoton	re Arm	Bein	li Arm	Bein
hypoton	re Arm	Bein	li Arm	Bein
hyperton	re Arm	Bein	li Arm	Bein
Rigor	re Arm	Bein	li Arm	Bein

Muskeleigenreflexe, Fremdreflexe und Pyramidenbahnzeichen:

Massetterreflex:

Deltoidreflex:	re	li
TSR:	re	li
BSR:	re	li
RPR:	re	li
Trömner:	re	li
BHR:	re	li
BDR:	re	li
PSR:	re	li
ASR:	re	li
Babinski:	re	li
Oppenheim:	re	li
Gordon:	re	li

Kloni:

Muskulatur: Isolierte Muskelatrophien oder Pseudohypertrophien:
Fasciculationen:

Sensibilität:

Zahlenschrift:	Stirn:		
	Handflächen:	re	li
	Fußrücken:	re	li
spitz/stumpf:	Stirn:		
	Arm:	re	li
	Bein:	re	li
Vibrationsempfinden:	Hand:	re	li
	Fuß:	re	li
Lageempfinden	Finger:	re	li
	Großzehe:	re	li

Skelettsystem im Stehen:

Schulterhochstand		re	li
Beckenhochstand		re	li
Skoliose der BWS	nach	re	li
der LWS	nach	re	li
Lordose		BWS	LWS
Kyphose		BWS	LWS

Hockstellung: Fersen am Boden re li

Blinder Stuhlsitz: langsam:
platschend:

<u>Einbeinstand:</u>		re	li
<u>Einbeinhüpfen:</u>		re	li
<u>Grätschhüpfen:</u>		re	li
<u>Schreithüpfen:</u>		re	li

Freies Laufen:

Zehengang: vorwärts re
li

rückwärts re
li

Fersengang: vorwärts re
li

rückwärts re
li

Assoziierte Reaktionen:

Strichgang: Abweichung nach re / li

Psychische und soziale Reaktionen:

Verhalten: normal apathisch hyperaktiv
ängstlich autistisch sonstiges

Kooperation:

Kurze Zusammenfassung pathologischer Befunde:

Anlage 6

Testprotokoll

Körperkoordinationstest für Kinder (KTK)

Name: _____ Geschlecht: _____ geb.: _____
 Vorname: _____ Größe: _____ Datum: _____
 VL: _____ Gewicht: _____ Alter: _____

1. Rückwärts Balancieren (RB)

Versuchsdurchgang

Balkenbreite	1	2	3	Summe
6,0 cm				
4,5 cm				
3,0 cm				
Gesamt:				

Vorübung: pro Balken
 je 1x vorwärts und
 1 x rückwärts

RW MQ₁

2. Monopedaales Überhüpfen (MÜ)

Vorübung: je 2x re u. li
 bis 5 – 6 J. = 0cm Höhe
 ab 7 J. = 5cm Höhe

Anfangshöhen nach gelungener

Vorübung: 5 – 6 J = 5 cm
 7 – 8 J = 15cm
 9 – 10 J = 25 cm
 10 – 14 J = 35 cm

Höhe cm	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	Summe
re														
li														
Gesamt														

RW MQ₂

3. Seitliches Hin- und Herspringen (SH)

Versuchsdurchgang	1	2	Summe
Sprünge/15 sec			

Vorübung:
 5x seitlich hin- und
 herspringen

RW MQ₃

4. Seitliches Umsetzen (SU)

Versuchsdurchgang	1	2	Summe
Umsetzer/20sec			

Vorübung:
 5x umsetzen

RW MQ₄

Gesamt-MQ

Summe MQ₁ bis MQ₄ : _____

Anlage 7

Familie Mustermann
Musterstr. 2
10111 Musterdorf

nachrichtlich an:

Datum

Herrn
Dr. med. D. Lustig
Kinderarzt
Musterstr. 55
10111 Musterdorf

Liebe Susanne, liebe Familie Mustermann,

zunächst möchten wir uns noch einmal ganz herzlich dafür bedanken, daß Sie am 30.05.96 und am 12.06.96 an unseren Untersuchungen teilgenommen haben!

Heute berichten wir Ihnen von den Ergebnissen:

Erfreulicherweise konnten wir bei Susanne in der neurologischen Untersuchung keine Auffälligkeiten feststellen.

Bei der Koordinationsprüfung KTK (Balancieren über Balken usw.) lag Susannes Leistung im Normbereich für ihre Altersgruppe (MQ 105). Dies ist bemerkenswert gut, denn die Aufgaben sind schwierig und werden äußerst streng bewertet.

Bei den Aufgaben vom zweiten Termin lassen sich Sprach- und Handlungstests unterscheiden. Susanne schnitt in den Sprachtests etwas besser ab als in den Handlungstests (HAWIK 100/94).

Besonders gut war sie beim Zahlennachsprechen und beim Zahlen-Symbol-Test.

Es ergibt sich zur Zeit keine Notwendigkeit für weitere Untersuchungen.

Falls Sie noch Fragen zu den Ergebnissen haben, können Sie sich gerne an Claudia Dölfel (Tel. 0641 / 75855) wenden!

Mit freundlichen Grüßen

Priv. Doz. Dr. W. Kiess

Priv. Doz. Dr. D. Dralle

Frau C. Dölfel, cand. med.

9 LEBENSLAUF

Name: Claudia Runde, geb. Dölfel
Geburtsdatum: 20.10.1970
Geburtsort: München
Familienstand: verheiratet
Eltern: Dr. Hedda Dölfel, geb. Loeschke
Dr. Gerhard Dölfel
1977 – 1981: Besuch der Grundschule Dießen a. A.
1981 – 1990: Besuch des Gymnasiums Weilheim i. OB
1990: Abitur
1990 – 1991: Halbes Freiwilliges Soziales Jahr am Krankenhaus Weilheim i. OB
1991: Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-Universität Gießen
1993: Ärztliche Vorprüfung
1994: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1997 – 1998: Praktisches Jahr: Pädiatrie an der Universitätskinderklinik Gießen,
Innere Medizin und Chirurgie am Klinikum Wetzlar
1998: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1998 – 1999: Tätigkeit als Ärztin im Praktikum an der Kinderklinik St. Annastift,
Ludwigshafen
2000: Erhalt der Approbation als Ärztin

10 DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. W. Kiess danke ich sehr für die Überlassung des Themas, für seine Geduld und die stets freundliche und ermutigende Betreuung.

Frau PD Dr. D. Dralle hat die Arbeit über weite Strecken begleitet. Ihr danke ich für viele konstruktive Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt allen Kindern und Eltern, die bereit waren, an der Untersuchung teilzunehmen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. Bödeker und Frau Mann vom Institut für Medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen danke ich für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Die Mitarbeiterinnen der Krankengymnastik-Abteilung an der Universitätskinderklinik Gießen haben mich in die Durchführung des Körperkoordinationstests für Kinder eingewiesen und mir das nötige Material zur Verfügung gestellt, wofür ich mich herzlich bedanken möchte.

Herrn Dipl.-Psych. Dr. Bäcker danke ich für die Einweisung in die Hamburg-Wechsler-Intelligenztests und für die Überlassung des Testmaterials.