

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Hypoglykämien: Ein ernstzunehmendes Problem in der Diabetesbehandlung

Krichbaum M, Kulzer B

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (3), 18-24

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Hypoglykämien: Ein ernstzunehmendes Problem in der Diabetesbehandlung

M. Krichbaum, B. Kulzer

Kurzfassung: In seiner „Claude Bernard Lecture“ 2001 vor der „European Association for the Study of Diabetes“ bezeichnete Philip Cryer Hypoglykämien als den „limitierenden Faktor in der Diabetesbehandlung“. Diese betreffen alle Menschen, die ihren Diabetes mit Insulin oder insulinotropen Medikamenten behandeln, und werden von den Betroffenen sehr oft als eine der größten diabetesbezogenen Belastungen erlebt. Viele Diabetiker entwickeln mit der Zeit zudem Probleme mit Unterzuckerungen. Dazu zählt neben einer schlechten Hypoglykämiewahrnehmung auch das Auftreten von schweren Hypoglykämien, bei denen die Betroffenen auf fremde Hilfe angewiesen sind. Die Entwicklung von Hypoglykämieproblemen steht in direktem Zusammenhang mit dem Therapieziel einer normnahen metabolischen Kontrolle. Bei Patienten mit einer normnahen Blutzuckereinstellung und häufig niedrigen Blutzuckerwerten kommt es im Laufe der Zeit zu Veränderungen der Blutglukosegegenregulation. Diese bilden die physiologische Basis der Konzepte der hypoglykämieassoziierten autonomen Fehlregulation und der Hypoglykämiewahrnehmungs-

störung. Diese Übersicht soll die Relevanz von Hypoglykämieproblemen für die Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus darstellen, das Verständnis für das pathophysiologische Konzept der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung fördern und Möglichkeiten der Behandlung aufzeigen. Der Schwerpunkt liegt auf der Darstellung im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus Typ 1.

Schlüsselwörter: Hypoglykämie, Hypoglykämieprobleme, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, Risikofaktoren, Diagnostik, Behandlung

Abstract: Hypoglycaemia: A Serious Problem in the Management of Diabetes. In the 2001 Claude Bernard Lecture of the European Association for the Study of Diabetes, Philip Cryer named hypoglycaemia “the limiting factor in the glycaemic management of type-1 and type-2 diabetes”. Hypoglycaemia affects all people managing their diabetes with insulin or insulinotropic oral medications. Many experience hypoglycaemia as one of the major

burdens of diabetes treatment. Many diabetic patients develop problems with hypoglycaemia over time, e. g., worsening of hypoglycaemia awareness or the occurrence of severe hypoglycaemia which requires third-party assistance. The development of hypoglycaemia problems is directly associated with the treatment goal of normoglycaemia. In diabetic patients with a near-normoglycaemic control and frequently low blood glucose levels counterregulatory hormonal responses decline over time. These deficiencies are the physiological base of the concepts of hypoglycaemia-associated autonomic failure and hypoglycaemia unawareness. This review describes the relevance of hypoglycaemia problems in the treatment of people with diabetes, increases the understanding of the pathophysiological concept of hypoglycaemia unawareness, and shows options for an effective treatment with the focus on type-1 diabetes. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 18–24.**

Key words: hypoglycaemia, hypoglycaemia-related problems, hypoglycaemia unawareness, risk factors, diagnosis, treatment

■ Einleitung

Zwei „Meilenstein-Studien“ führten zu einem Paradigmenwechsel in der Diabetologie. Diese beiden Studien – das DCCT für den Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) und die UKPDS für den Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) – haben die Bedeutung einer möglichst normnahen Blutzuckereinstellung für die Prognose des Diabetes aufgezeigt. Seither orientiert sich eine moderne Diabetesbehandlung am Therapieziel der Normoglykämie. Eine normnahe Blutglukoseeinstellung unter einer intensivierten Therapie geht aber auch mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien einher. Diese sind potenziell lebensbedrohliche Situationen und stellen für die Betroffenen und deren Angehörige eine große Belastung dar. Zudem sind schwere Hypoglykämien insbesondere in Verbindung mit Notarzteinsätzen bzw. Notaufnahmen sowie der Notwendigkeit stationärer Therapieumstellungen mit hohen Kosten verbunden. Daher stellen Hypoglykämien den limitierenden Faktor

in der Diabetesbehandlung dar. Zur Prävention schwerer Hypoglykämien sind spezielle Behandlungsansätze und eine Sensibilisierung auch der Behandler notwendig.

■ Definition von Hypoglykämien

Schon der Versuch der Definition einer Hypoglykämie birgt Probleme, da es keine allgemein anerkannte Definition von Hypoglykämien gibt. In vielen Veröffentlichungen und selbst in medizinischen Leitlinien wird der Begriff sehr uneinheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit und Interpretation von Studienergebnissen erschwert. Prinzipiell gibt es mehrere Definitionsmöglichkeiten: (1) anhand eines Blutglukosegrenzwerts, (2) anhand einer klinischen Symptomatik oder (3) nach dem klinischen Schweregrad. Diese verschiedenen Arten der Definition haben jeweils ihre positiven Aspekte und bestimmte Schwächen und sie schließen sich auch gegenseitig nicht aus.

Biochemisch definierte Hypoglykämie

Bei Nicht-Diabetikern wird eine Hypoglykämie als ein Blutglukosespiegel (BGS) < 50 mg/dl bei gleichzeitigem Auftreten von Hypoglykämiesymptomen bzw. < 40 mg/dl, auch wenn keine Symptome bestehen, definiert. Bei stoffwechselgesunden Menschen treten niedrige BGS zwischen 60 und 50 mg/dl regelmäßig auch nach längerem Fasten auf. BGS < 40 mg/dl sind immer als pathologisch zu bewerten, auch wenn keine Symptome bestehen.

Eingelangt am 6. August 2010; angenommen nach Revision am 24. November 2010; Pre-Publishing Online am 17. Jänner 2011

Aus dem Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dipl.-Psych. Michael Krichbaum, Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), D-97980 Bad Mergentheim, Theodor-Klotzbücher-Straße 12; E-Mail: krichbaum@diabetes-zentrum.de

Häufig wird als Definition die Whipple-Trias herangezogen, nach der für den Nachweis einer Hypoglykämie folgende Kriterien erfüllt sein müssen:

- Biochemischer Nachweis einer Hypoglykämie
- Gleichzeitiges Bestehen von typischen Anzeichen einer Unterzuckerung
- Rasche Erholung von den Symptomen nach Kohlenhydrataufnahme und Blutzuckeranstieg

Diese Kriterien hatte Whipple ursprünglich zum Nachweis einer nicht diabetesassoziierten Hypoglykämie bei Vorliegen eines Insulinoms aufgestellt [1] und zum biochemischen Nachweis einen BGS < 45 mg/dl festgelegt. Studien, die zur Definition einer Hypoglykämie die Whipple-Trias heranziehen, unterscheiden sich allerdings häufig in den festgelegten Glukosegrenzwerten: Diese reichen von < 60 bis < 40 mg/dl. Ein Problem bei einer biochemischen Hypoglykämiedefinition ergibt sich dadurch, dass asymptomatische Hypoglykämien sowie Unterzuckerungen, bei denen zwar Symptome auftreten, aber der BGS nicht unterschritten wird, *per definitionem* nicht erfasst werden.

Hypoglykämiedefinitionen bzw. Blutglukosegrenzwerte, die sich an Normwerten stoffwechselgesunder Menschen orientieren, sind jedoch auf Menschen mit Diabetes nur bedingt anwendbar. Niedrige BGS zwischen 70 und 50 mg/dl werden bei Nicht-Diabetikern als normoglykämisch eingestuft und nicht als Hypoglykämie, können sich bei Menschen mit Diabetes allerdings durchaus auf die physiologischen Mechanismen der Blutglukosegegenregulation (BGGR) auswirken. Daher ist in der Diabetestherapie eine Hypoglykämiedefinition sinnvoll, welche sich an den glykämischen Schwellen der physiologischen Blutglukoseregulation orientiert [2]. Die BGS unter einer intensivierten Therapie sollten nicht < 60 mg/dl liegen, wobei die „American Diabetes Association“ sogar einen Grenzwert von 70 mg/dl empfiehlt.

Klinische Definitionen von Hypoglykämien

Unter praktischen Gesichtspunkten unterteilt man Hypoglykämien nach ihrem klinischen Bild und Schweregrad, wobei neben der Symptomatik auch die Art der Behandlung in die Beurteilung mit einfließt.

„Leichte Unterzuckerungen“ werden von den Betroffenen anhand der typischen Symptomatik oder bei fehlender Symptomatik aufgrund des gemessenen Blutzuckerwerts selbst erkannt und können durch die Aufnahme schnell resorbierbarer Kohlenhydrate auch selbst behandelt werden.

„Schwere Unterzuckerungen“ zeichnen sich dadurch aus, dass Betroffene aufgrund der neuroglykopenisch bedingten Funktionseinschränkungen zur Behandlung der Hypoglykämie auf die Hilfe Dritter angewiesen sind. Die Funktionseinbußen reichen hierbei von leichten Einschränkungen der kognitiven Funktionen über Handlungsunfähigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit.

In manchen Studien werden schwere Hypoglykämien nochmals nach der Art der Fremdhilfe unterschieden: Bei „einfach

cher Fremdhilfe“ ist eine Behandlung durch die orale Gabe schnell wirkender Kohlenhydrate mit Hilfestellung Dritter, z. B. durch Angehörige, möglich („schwere Hypoglykämie“). Bei „medizinischer Fremdhilfe“ erfolgt die Behandlung aufgrund der Bewusstseinsbeeinträchtigungen durch eine intramuskuläre Glukagoninjektion durch Angehörige oder durch eine intravenöse Glukoseinfusion durch den Notarzt („sehr schwere Hypoglykämie“).

■ Physiologische Steuerung der Blutglukosekonzentration

Im menschlichen Organismus wird die Blutglukosekonzentration durch komplexe Regulationsmechanismen innerhalb enger Grenzen zwischen etwa 60 und 110 mg/dl (bis 160 mg/dl nach Nahrungsaufnahme) konstant gehalten. Die Bedeutung der Glukosehomöostase liegt darin, dass das Gehirn nur geringe Mengen Glukose speichern kann und daher auf eine gleichmäßige Versorgung mit Glukose über den Blutstrom angewiesen ist. Fällt der BGS < 60–50 mg/dl, kommt es aufgrund einer Unterversorgung des Gehirns mit Glukose (Neuroglykopenie) zunächst zu leichten und bei weiter fallenden Glukosewerten zu schweren Funktionsbeeinträchtigungen bzw. -ausfällen. Um die Funktionsfähigkeit des Organismus zu gewährleisten, verfügt der Körper über verschiedene hormonelle Mechanismen, welche den BGS konstant halten (Glukosehomöostase) und einen zu starken Abfall verhindern bzw. bei niedrigem BGS einen Wiederanstieg ermöglichen (Blutglukosegegenregulation). Gleichzeitig verfügt das Gehirn über Mechanismen, um die Energieversorgung auch bei längerer Zeit niedrigen Glukosespiegeln sicherzustellen.

Die BGGR folgt dabei einem hierarchisch geordneten Prinzip: Die stufenweise Abfolge der neuroendokrinen Mechanismen (Abb. 1) beginnt bereits mit der Suppression der körpereigenen Insulinproduktion bei BGS < 80 mg/dl. Fällt der BGS < 70–60 mg/dl, werden in einer ersten Phase Glukagon und Adrenalin ausgeschüttet. Durch die Hemmung der endogenen Insulinproduktion und die hepatische Glukosefreisetzung wird der Blutzuckerabfall gebremst und der BGS wieder angehoben. Fällt der BGS trotzdem weiter ab oder dauert die niedrige Blutglukosekonzentration länger an, werden in einer zweiten

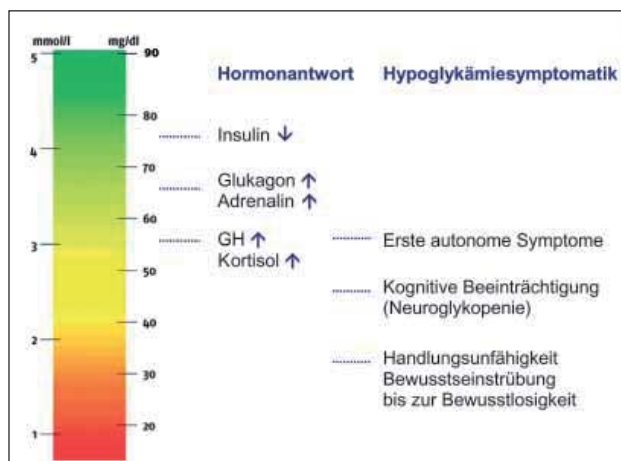


Abbildung 1: Blutglukosegegenregulation: glykämische Schwellen für Hormonantwort und Hypoglykämiesymptomatik. Mit freundlicher Genehmigung von FIDAM GmbH.

Phase Noradrenalin und die kontrainsulinär wirkenden Hormone Kortisol und Wachstumshormon ausgeschüttet, welche die periphere Glukoseaufnahme hemmen (temporäre Insulinresistenz). Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems mit der Entwicklung charakteristischer Warnsymptome. Bei BGS zwischen 60 und 50 mg/dl treten erste, zunächst nur leichte Anzeichen einer Neuroglykopenie auf, die sich verstärken, wenn der Glukosespiegel weiter fällt. Reichen die physiologischen Mechanismen der BGGR nicht aus, um den Blutzuckerabfall zu bremsen und den BGS wieder ansteigen zu lassen, kommt es schließlich aufgrund der Neuroglykopenie zu deutlichen kognitiven Funktionseinbußen bis hin zu Bewusstseinsbeeinträchtigungen und letztendlich zur Bewusstlosigkeit.

■ Pathophysiologie der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Bei langjährigem DM1 – wie auch bei DM2 mit weitgehendem Verlust der Beta-Zellfunktion – fehlt der Mechanismus der endogenen Insulinsuppression. Mit der Zeit kommt es zu einer Reduktion oder gar zum Wegfall der Glukagonsekretion als Reaktion auf fallende BGS [3–5]. Wiederholt auftretende hypoglykämische BGS führen zu einer Verschiebung der glykämischen Schwellen, bei denen Mechanismen der hormonellen BGGR ausgelöst werden [6–8]. Veränderungen in der hierarchischen Abfolge der Hormonantwort und eine verminderte Ausschüttung der Hormone Adrenalin, Glukagon und Kortisol können zu einer Beeinträchtigung der BGGR und der damit einhergehenden Symptomatik führen. Diese Veränderungen bilden die physiologische Basis der Konzepte der hypoglykämieassoziierten autonomen Fehlregulation (HAAF) („hypoglycemia-associated autonomic failure“) und der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (HWS) („hypoglycaemia unawareness“) [9, 10].

Adaptation der glykämischen Schwellen der hormonellen BGGR

Die glykämischen Schwellen, ab denen die hormonelle BGGR ausgelöst wird, sind keine starren unveränderlichen Grenzwerte. Vielmehr passt sich der Organismus an regelmäßig niedrige (oder auch hohe) BGS an. Das Auslösen der Mechanismen der BGGR ist dabei abhängig von der durchschnittlichen Stoffwechseleinstellung, dem Ausgangsglukosewert und der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls.

So können bei über längere Zeit schlecht eingestellten Diabetikern durch Adaptation an hyperglykämische BGS die glykämischen Schwellen erhöht sein [11, 12]. In einer klinischen Studie von Boyle et al. [13] lagen die Schwellen für die Freisetzung gegenregulatorischer Hormone und für das Auftreten erster Hypoglykämiesymptome bei schlecht eingestellten Diabetikern signifikant höher als bei Stoffwechselgesunden. Die hormonelle BGGR wird dann schon bei eigentlich normoglykämischen BGS ausgelöst und auch klinische Symptome einer Hypoglykämie können bei normoglykämischen oder gar erhöhten BGS auftreten [14]. Andererseits kann bei Diabetikern mit einer stark normnahen Stoffwechseleinstellung und häufig normoglykämisch-niedrigen BGS die hormonelle BGGR abgeschwächt sein und Hypoglykämiesymptome treten

erst bei sehr niedrigen BGS auf. Diese Effekte einer normoglykämisch orientierten Diabetestherapie zeigen sich sowohl bei DM1 [15, 16] als auch DM2 [17].

Zudem reagiert der Hypothalamus mit der Ausschüttung von Katecholaminen in erster Linie auf die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls. Dies bedeutet einerseits, dass bei einem sehr schnellen Abfall eine autonome Aktivierung und die daraus resultierende adrenerge Symptomatik auch schon bei normoglykämischen BGS ausgelöst werden können. Andererseits können bei einer sehr langsamen Blutglukoseabsenkung die Hormonantwort und die damit einhergehende autonome Symptomatik so schwach ausfallen, dass die Hypoglykämie asymptomatisch verläuft und/oder nicht erkannt wird.

Adaptation des zerebralen Glukosemetabolismus

Neben den glykämischen Schwellen der hormonellen BGGR unterliegen auch die Schwellen für eine Neuroglykopenie einem Anpassungsprozess. Bei Patienten mit stark reduzierter oder gar fehlender Hypoglykämiewahrnehmung (HW) verschieben sich auch die Schwellen für eine Neuroglykopenie hin zu tieferen Glukosewerten. Ein Grund hierfür ist ein veränderter Glukosemetabolismus des Gehirns. Die Arbeitsgruppe um Boyle konnte zeigen, dass das Gehirn über Adaptationsmechanismen verfügt, um sich weiterhin gleichmäßig mit Energie zu versorgen, wenn die BGS längere Zeit im hypoglykämischen Bereich liegen [18]. Dieser Adaptationsprozess wird über einen erhöhten zerebralen Blutfluss, die vermehrte Speicherung von Glukose in den Astrozyten sowie die Bereitstellung von Laktat und Ketonkörpern als alternative Energieträger gesteuert. Dadurch wird die Energieversorgung des Gehirns gewährleistet, eine autonome Aktivierung erfolgt erst bei sehr niedrigen BGS.

Circulus vitiosus der Hypoglykämiewahrnehmung

Diese Adaptationsmechanismen an niedrige Glukosespiegel bilden die Ursache für die Entstehung von Hypoglykämiewahrnehmungsproblemen (HWP). Aufgrund einer fehlenden oder eingeschränkten Glukagonantwort nach langjähriger Diabetesdauer ist der Organismus zur Stabilisierung des Blutzuckers bei fallenden BGS auf die autonome Aktivierung angewiesen. Durch die Verschiebung der glykämischen Schwellen erfolgt diese jedoch erst, wenn schon eine Neuroglykopenie eingetreten ist. Die kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Konzentrations- und Wahrnehmungsprobleme) erschweren es den Betroffenen, die häufig nur abgeschwächt auftretenden adrenergen Hypoglykämiewarnsymptome (z. B. Schwitzen, Zittern) zu erkennen. Die Hypoglykämie wird dann nicht rechtzeitig erkannt, oder erst, wenn die neuroglykopenischen Ausfallerscheinungen schon so ausgeprägt sind, dass die Unterzuckerung nicht mehr selbst behandelt werden kann und es zu einer schweren Hypoglykämie kommt. Mit diesem Anpassungsprozess etabliert sich ein regelrechter Teufelskreis, in dem sich das Auftreten von Hypoglykämien und die Adaptation der glykämischen Schwellen an diese niedrigen BGS gegenseitig verstärken. Durch das Absenken der glykämischen Schwellen verschlechtert sich die HW, was das wiederholte Auftreten von Hypoglykämien begünstigt, welche den Anpassungsprozess weiter verstärken (Abb. 2).



Abbildung 2: Circulus vitiosus der Hypoglykämiewahrnehmung. Mit freundlicher Genehmigung von FIDAM GmbH.

■ Häufigkeit von Hypoglykämieproblemen

Prävalenz leichter Hypoglykämien

Unter einer Insulintherapie mit dem Ziel möglichst normnaher Blutzuckerwerte lassen sich niedrige BGS im Alltag nicht gänzlich vermeiden. Leichte symptomatische Hypoglykämien treten bei DM1 im Durchschnitt etwa 2×/Woche auf [19, 20]. Dabei ist die Auftretenswahrscheinlichkeit stark abhängig von der glykämischen Kontrolle: Bei normnaher Blutzuckereinstellung mit niedrigen HbA_{1c}-Werten können leichte Hypoglykämien ein fast tägliches Problem sein. Auch wenn verschiedene prospektive Studien etwas niedrigere Auftretensraten berichten, werden diese Zahlen durch Daten zum kontinuierlichen Glukosemonitoring unterstützt [21, 22], wonach bei DM1 die Glukosewerte etwa 2×/Tag für > 60 Min. < 70 mg/dl liegen. Damit verbringen Typ-1-Diabetiker im Durchschnitt etwa 10 % der Zeit (2,3 h/Tag) im hypoglykämischen Bereich. Diese doch recht lange Dauer von hypoglykämischen Phasen trägt mit zu der oben beschriebenen Adaptation an niedrige BGS und zur Entstehung von HWP bei insulinbehandelten Diabetespatienten bei.

Prävalenz schwerer Hypoglykämien

Ergebnisse zur Prävalenz schwerer Hypoglykämien mit medizinischer Fremdhilfe sind für den DM1 wesentlich einheitlicher. In der DCCT-Studie ergab sich ein 3× höheres Risiko für schwere Unterzuckerungen unter intensiver im Vergleich zur konventionellen Therapie. Schwere Hypoglykämien, zu deren Behandlung einfache Fremdhilfe notwendig war, traten etwa 1× alle 2 Jahre auf (0,64 Ereignisse pro Patientenjahr [EPJ]), sehr schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit medizinischer Fremdhilfe etwa alle 5 Jahre (0,19 EPJ) [23, 24]. Andere Therapiestudien, welche eine intensiverte Therapie mit einer Patientenschulung kombinierten, berichten leicht niedrigere Prävalenzraten zwischen 0,13 und 0,17 EPJ. Dagegen zeigen Studien mit unselektierten Patientenstichproben deutlich höhere Prävalenzraten von 1,0–1,6 EPJ [25].

■ Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Risiko schwerer Hypoglykämien nicht für alle Diabetespatienten gleich hoch ist. Das Auftreten schwerer Hypoglykämien zeigt eine schie-

fe Verteilung. Ein Großteil der insulinbehandelten Diabetespatienten hat keine Schwierigkeiten mit Unterzuckerungen und erleidet auch keine schweren Hypoglykämien. Dagegen kommt es bei einer kleinen Gruppe von Patienten immer wieder zu rezidivierenden schweren hypoglykämischen Episoden. So traten in der DCCT-Studie im gesamten Follow-up-Zeitraum von fast 7 Jahren bei 35 % der Patienten gar keine schweren Hypoglykämien auf, 24 % berichteten nur eine schwere Hypoglykämie und bei 22 % traten > 5 schwere Hypoglykämien auf [24]. Somit war gut 1/5 der Patienten für das Auftreten von 55 % aller schweren Hypoglykämien verantwortlich. Eine ähnliche Verteilung, mit einem Großteil der Patienten ohne HWP und einem kleinen Anteil mit einer Häufung schwerer Hypoglykämien, zeigt sich auch in anderen Untersuchungen und scheint sich auch für Patienten mit insulinbehandeltem DM2 zu bestätigen.

Eine Reihe von Studien konnte übereinstimmend Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien aufzeigen: Dies sind beim DM1 ein normnahes HbA_{1c}, vorausgegangene schwere Hypoglykämien, eine eingeschränkte HW und eine fehlende Insulinrestsekretion. Bei DM2 sind die Risikofaktoren neben einem normnahen HbA_{1c} und einer beeinträchtigten HW ein höheres Lebensalter, eine lange Diabetesdauer und die Dauer der Insulintherapie. Patienten mit einer eingeschränkten oder fehlenden HW haben ein 5–10× höheres Risiko für das Auftreten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien.

■ Diagnostik von Hypoglykämieproblemen

Unter klinischen Gesichtspunkten ist es aufgrund des Gefährdungspotenzials, welches mit schweren Hypoglykämien einhergeht, wichtig, Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren. Die oben beschriebenen Risikofaktoren eignen sich gut für die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten und sind darüber hinaus in der klinischen Praxis leicht und unaufwendig zu erfassen. Die wichtigsten Risikofaktoren finden sich in der Regel in der klinischen Dokumentation der Patienten und sollten regelmäßig und systematisch erhoben werden (Tab. 1).

Strukturierte Hypoglykämieanamnese

Eine valide Anamnese setzt die Klärung zentraler Begrifflichkeiten im Gespräch mit dem Patienten voraus, um Missverständnissen und Fehlinformationen vorzubeugen [26]. Patienten unterscheiden sich oft stark hinsichtlich ihrer subjektiven Beurteilung von Unterzuckerungen. Die rein klinische Einteilung in „leichte“ (Selbstbehandlung möglich) und „schwere“ (Fremdhilfe notwendig) Hypoglykämien muss nicht in jedem

Tabelle 1: Diagnostik von Risikoparametern

Risikofaktor	Diagnostik
Normnahes HbA _{1c}	→ Laborwert: HbA _{1c} < 6,5 %
Vorausgegangene schwere Hypoglykämien	→ Anamnese/Akte
Beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung	→ Fragebogen zur Hypoglykämiewahrnehmung
Fehlende Insulinrestsekretion	→ Laborwert: C-Peptid negativ
Diabetesdauer und Therapieform	→ Anamnese/Akte

Fall auch das subjektive Empfinden der Betroffenen widerspiegeln. Selbst Hypoglykämien mit bestehender Bewusstlosigkeit müssen von den Betroffenen nicht als belastend empfunden werden. Andererseits können wiederholte leichte Hypoglykämien mit Beeinträchtigungen der körperlichen und/oder geistigen Leistungsfähigkeit, zu deren Behandlung eine Unterbrechung der Alltagsroutine erforderlich ist, von Betroffenen als sehr störend und belastend erlebt werden. Da die Erinnerung schwerer Hypoglykämien aufgrund der Neuroglykopenie zum Zeitpunkt des Ereignisses einem starken Bias unterworfen ist und das Auftreten schwerer Unterzuckerungen mit einfacher Fremdhilfe durch Angehörige von den Betroffenen häufig nur fehlerhaft erinnert wird, kann es durchaus sinnvoll sein, auch Angehörige zu befragen.

Fragebogen zur Hypoglykämiewahrnehmung

In der Hypoglykämieanamnese sollten neben dem Auftreten niedriger Blutzuckerwerte und schwerer Hypoglykämien auch die glykämischen Schwellen für das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen, die entsprechende Symptomatik (autonom vs. neuroglykopenisch) und die Beurteilung der eigenen Hypoglykämiewahrnehmungsgüte erfragt werden. Für eine schnelle und effektive Anamnese hat sich der „Fragebogen zur Wahrnehmung von Unterzuckerungen“ bewährt.

Den Fragebogen finden Sie im Anschluss an die Online-Version dieses Beitrags.

Erfassung von Hypoglykämien durch Blutzuckerselbstkontrollen

Moderne Blutzuckermessgeräte bieten die Möglichkeit, gespeicherte Glukosewerte auszulesen und mithilfe spezieller Softwareprogramme auszuwerten. Damit lässt sich die tatsächliche Häufigkeit niedriger BGS reliabler erfassen als in der Befragung. Eine computergestützte Auswertung kann zudem Hinweise auf das Vorliegen einer HWS liefern. Eine Erhöhung des Anteils niedriger BGS (< 60 mg/dl) um 1 % geht mit einer 13%igen Zunahme der Wahrscheinlichkeit für eine HWS einher. Ab einem Anteil hypoglykämischer BGS von 8 % sollte das Vorliegen einer HWS standardisiert überprüft werden [27].

Kontinuierliches Glukosemonitoring (KGM)

Ein KGM ermöglicht eine vollständige Erfassung glykämischer Exkursionen, welche mit der gewöhnlichen punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle nicht entdeckt werden können. Neben der validen Erhebung hypo- und hyperglykämischer Glukoseentgleisungen wird auch die Dauer erfasst, die der Körper niedrigen oder hohen Glukosespiegeln ausgesetzt ist. Der Einsatz des KGM bietet sich insbesondere bei Menschen mit Diabetes an, die sehr häufige und/oder asymptomatische Hypoglykämien aufweisen, und um das Auftreten nächtlicher Unterzuckerungen zu erfassen, welche sonst unentdeckt blieben. Nächtliche Hypoglykämien bilden einen spezifischen Risikofaktor für die Adaptation des Körpers an niedrige Glukosespiegel und die Entwicklung einer HAAF, da sie zumeist längere Zeit andauern und im Schlaf die Hormonantwort auf niedrige Glukosespiegel abgeschwächt ist.

Diabetes-Selbstmanagement

Neben den beschriebenen (patho-) physiologischen Bedingungen spielen für die Entstehung von HWP auch Verhal-

tensfaktoren eine entscheidende Rolle [28]. Daher ist in der klinischen Praxis für die Diagnostik und Therapie von HWP neben der ausführlichen Hypoglykämieanamnese und der Optimierung der Insulintherapie immer auch die Überprüfung des Selbstbehandlungsverhaltens der Patienten notwendig. Verhaltensbedingte Ursachen für das Auftreten von (schweren) Unterzuckerungen liegen beispielsweise in einer falschen Berechnung der benötigten Insulinmenge, einer falschen Einschätzung der Blutzuckerwirksamkeit der aufgenommenen Kohlenhydrate oder in der fehlenden Berücksichtigung körperlicher Aktivitäten oder von Alkoholenuss. Aber auch persönliche Einstellungen („health beliefs“) zu Hypoglykämien bzw. zu Folgeerkrankungen sowie persönliche Belastungen durch die Anforderungen der Diabetestherapie beeinflussen das Selbstbehandlungsverhalten. Solche individuellen Einstellungen können z. B. Ängste bzw. Sorgen vor Hypoglykämien oder Folgekomplikationen oder ein fehlendes Risikobewusstsein sein und eine daraus resultierende Akzeptanz sehr hoher oder sehr niedriger Blutglukosewerte [26].

■ Behandlungsansätze bei Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Verhaltensmedizinische Behandlungskonzepte für Menschen mit HWP oder HWS basieren auf einem Modell, das physiologische Bedingungen von HWP ebenso wie Faktoren des Diabetes-Selbstmanagements berücksichtigt. Dieses Modell geht von einer biopsychosozialen Perspektive aus und beschreibt physiologische Vorgänge und Wahrnehmungsprozesse, die in einer Hypoglykämie ablaufen und das Auftreten, Erkennen und Behandeln von Unterzuckerungen beeinflussen.

- Stufe 1: Es kommt zu einer Unterzuckerung
- Stufe 2: Hypoglykämieanzeichen entstehen
- Stufe 3: Anzeichen werden wahrgenommen
- Stufe 4: Anzeichen werden als Hypoglykämiesymptome erkannt
- Stufe 5: Eine Entscheidung wird getroffen
- Stufe 6: Die Hypoglykämie wird behandelt
- Stufe 7: Eine Ursache wird gesucht

Auf jeder Stufe dieses Modells kann es zu einer Beeinträchtigung der HW kommen und auf jeder Ebene kann interveniert werden, um das Hypoglykämierisiko zu reduzieren und die HW wieder zu verbessern. Tabelle 2 fasst die Therapieziele in der Behandlung von insulinbehandelten Diabetikern mit HWP oder HWS zusammen.

Tabelle 2: Therapieziele bei insulinbehandelten Diabetikern mit HWP oder HWS. Nach [28].

- Überprüfung und Optimierung der Insulintherapie
- Reduktion der Häufigkeit von Hypoglykämien
- Information über die Entstehung von Hypoglykämieproblemen
- Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung
- Verbesserung des Umgangs mit Hypoglykämien
- Verbesserung der Behandlung von Hypoglykämien
- Reflexion von Einstellungen zur Diabeteserkrankung
- Reduktion der persönlichen Belastungen durch Hypoglykämien

Konsequente Vermeidung niedriger Blutglukosespiegel

Verschiedene Studien konnten übereinstimmend belegen, dass der Prozess der Anpassung an niedrige Glukosespiegel umkehrbar ist und sich die Schwellen der BGGR durch die strikte Vermeidung von Hypoglykämien auch wieder erholen. Daher ist das wichtigste Ziel bei der Behandlung von HWP und HWS die Vermeidung von auch leichten und insbesondere nächtlichen Hypoglykämien. Bei konsequenter Vermeidung niedriger BGS kann sich bereits nach wenigen Wochen eine deutliche Verbesserung der BGGR und der HW zeigen. Sinnvoll ist es, für die Dauer der Behandlungsmaßnahme (6–8 Wochen) die Blutzuckerzielwerte anzuheben. Dies hilft, niedrige Glukoseexkursionen und starke Glukoseschwankungen zu vermeiden, und muss nicht zwangsläufig mit einer Verschlechterung der durchschnittlichen Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}) einhergehen.

Optimierung der Insulintherapie

Bei Patienten mit HWP sollte immer auch die Insulintherapie überprüft werden und bei Hinweisen auf mögliche Ursachen für Hypoglykämien (z. B. unphysiologische Verteilung der Basal- und Bolusinsulinversorgung, systematisches Auftreten von Hypoglykämien) eine Anpassung des Insulinschemas erfolgen. Gegebenenfalls sollte auch ein Wechsel der Therapieform (Analoginsuline, Insulinpumpentherapie) erwogen werden.

Optimierung des Selbstbehandlungsverhaltens

Auftreten und Dauer hypoglykämischer Ereignisse sind in hohem Maße vom Diabetes-Selbstmanagement und den persönlichen Einstellungen zu Hypoglykämien abhängig. Ein Betroffener mit HWS, der keine Anzeichen einer Unterzuckerung wahrnimmt, hat das gleiche Risiko einer schweren Hypoglykämie wie eine Person, welche Symptome zwar wahrnimmt, diese aber nicht mit einer Hypoglykämie in Verbindung bringt, oder eine Unterzuckerung trotz richtiger Erkennung nicht effektiv behandelt.

Die Modifikation dysfunktionaler Einstellungen durch Aufklärung und Schulung ist eine wesentliche Voraussetzung, um eine Veränderung des Selbstbehandlungsverhaltens zu erreichen, zumal Patienten mit HWS häufig nur eine geringe Bereitschaft zeigen, ärztliche Therapieempfehlungen umzusetzen. Daher sollten individuelle Zielwerte ebenso mit den Patienten besprochen werden wie Ängste und Sorgen bzgl. Hypoglykämien und Folgekomplikationen.

Training der Hypoglykämiewahrnehmung

Patienten mit HWP oder HWS profitieren auch von einem gezielten Training zur Verbesserung der HW. Ein solches Programm baut auf einer systematischen Selbstbeobachtung mithilfe von Symptomlisten und einem Hypoglykämietagebuch auf. Dadurch lernen Betroffene, neue Anzeichen einer Hypoglykämie zu erkennen und zuverlässige von unzuverlässigen Symptomen zu unterscheiden. Patienten mit HWP und HWS sollen für die Wahrnehmung neuroglykopenischer Symptome sensibilisiert werden, da diese nicht wie die adrenergen Warnsymptome einem Anpassungsprozess unterliegen und in der Regel auch schon vor diesen auftreten. Mithilfe spezieller Übungen lernen Betroffene, verschiedene kognitive

Leistungsbereiche systematisch auf mögliche Defizite bzw. Einbußen zu überprüfen und somit Hypoglykämien frühzeitig zu entdecken.

Spezifische Schulungsprogramme

Das erste spezifische Behandlungsprogramm für insulinbehandelte Diabetiker mit HWP war das „Blood Glucose Awareness Training“ (BGAT) [29, 30] der Arbeitsgruppe um Clarke und Cox. Eine Weiterentwicklung stellt das „Hypoglycaemia Anticipation, Awareness and Treatment Training“ [31] dar. Das Original-BGAT ist allerdings hinsichtlich Didaktik und Schulungsinhalten weniger gut für europäische Verhältnisse bzw. den deutschsprachigen Raum geeignet. Daher hat die Bad Mergentheimer Arbeitsgruppe um Kulzer und Hermanns das Schulungsprogramm HyPOS (Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement) [32] entwickelt.

Das HyPOS-Schulungs- und Behandlungsprogramm

Das HyPOS-Schulungsprogramm vermittelt den Patienten ein plausibles Erklärungsmodell für ihre HWP. Es werden Faktoren abgeleitet, welche die HW beeinflussen. Strategien zur systematischen Selbstbeobachtung helfen den Patienten, ihre HW zu verbessern und neue Hypoglykämieanzeichen zu entdecken. Sie werden dafür sensibilisiert, dass bei einer HWS neuroglykopenische Symptome für die Erkennung von Hypoglykämien häufig zuverlässiger sind als autonome Symptome. Weiterhin werden Maßnahmen zur effektiven Behandlung von Hypoglykämien und zur systematischen Analyse möglicher Ursachen vermittelt. Die Kursteilnehmer analysieren ihre eigene Insulintherapie sowie ihren Umgang mit Problemsituationen, die ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bergen. Als Hilfsmittel, um die eigene Insulintherapie besser nachzuvollziehen, dienen Insulinschablonen zur graphischen Veranschaulichung der Insulinwirkverläufe [33]. Die Patienten lernen, die Faktoren Bewegung, Ernährung und Alkohol sowie nächtliche Hypoglykämien in Bezug auf das davon ausgehende Hypoglykämierisiko besser einzuschätzen. Checklisten zur Vermeidung von Hypoglykämien verhelfen zu einem verbesserten Umgang in Problemsituationen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko. Daneben werden sozialrechtliche Aspekte, die Gefährlichkeit und potenzielle Konflikte im sozialen Umfeld im Zusammenhang mit Hypoglykämien behandelt. Die abschließende 5. Kursstunde ist als Angehörigenstunde konzipiert.

HyPOS wurde in einer randomisierten prospektiven Multicenter-Studie evaluiert [34, 35]. Die Teilnahme führte zu einer verbesserten HW und zu signifikant weniger milden Unterzuckerungen, welche für die Entstehung und Aufrechterhaltung von HWP bedeutsam sind. In der 2-Jahres-Katamnese zeigte sich eine signifikante Reduktion sehr schwerer Hypoglykämien (Glukagonbehandlung oder Glukoseinfusion), ohne dass dies mit einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle einherging. Insgesamt lag die Prävalenz schwerer Hypoglykämien nach Teilnahme an der HyPOS-Schulung in etwa auf dem Niveau, welches für Typ-1-Diabetiker ohne HWP zu erwarten ist.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Hypoglykämien sind der limitierende Faktor in der Diabetestherapie und stellen für die Betroffenen und deren Angehörige eine der schwerwiegendsten diabetesbezogenen Belastungen dar. Schwere Hypoglykämien sind zudem mit einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden. Allerdings ist das Hypoglykämierisiko nicht gleich verteilt, sondern es gibt spezielle Patientengruppen mit einem deutlich erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien. Einen Hauptrisikofaktor stellt die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung dar. Die physiologischen Veränderungen einer hypoglykämieassoziierten autonomen Fehlregulation sind jedoch nicht irreversibel. Durch konsequente Vermeidung niedriger Blutglukosespiegel, eine kurzzeitige Erhöhung der Blutzuckerzielbereiche und ein spezifisches Training der Hypoglykämiewahrnehmung lässt sich das Risiko schwerer Hypoglykämien deutlich reduzieren. Mittlerweile existieren mehrere Schulungs- und Behandlungsprogramme für Patienten mit Hypoglykämieproblemen, deren Wirksamkeit in Evaluationsstudien nachgewiesen wurde.

Literatur:

- Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. J Int Chir 1938; 3: 237–76.
- Frier B. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia 2009; 52: 31–4.
- Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. Science 1973; 182: 171–3.
- Gerich JE, Schneider V, Dippe SE, et al. Characterization of the glucagon response to hypoglycemia in man. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 77–82.
- Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. Diabetes 1983; 32: 134–41.
- Cryer PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. Diabetes 1992; 41: 255–60.
- Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1993; 91: 819–28.
- Rattarasarn C, Dagogo-Jack S, Zachwieja JJ, et al. Hypoglycemia-induced autonomic failure in IDDM is specific for stimulus of hypoglycemia and is not attributable to prior

autonomic activation. Diabetes 1994; 43: 809–18.

- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. Diabetes 2005; 54: 3592–601.
- Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. Diabetes 2004; 51: 724–33.
- Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. N Engl J Med 1985; 313: 232–41.
- Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, et al. Effect of glycemic control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. Diabetes Care 1998; 21: 1330–8.
- Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. N Engl J Med 1988; 318: 1487–92.
- Erdös G, Lobmann R, Wolcke B, et al. Hypoglykämie trotz Hyperglykämie. Ist eine zerebrale Minderversorgung mit Glukose auch bei erhöhtem Blutzuckerspiegel möglich? Anaesthesist 2005; 54: 673–8.
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. Diabetes 1988; 37: 901–7.

16. Fanelli C, Pampanelli S, Calderone S, et al. Effects of recent, short-term hyperglycemia on responses to hypoglycemia in humans. Diabetes 1995; 44: 513–9.

17. Burge MR, Sobhy TA, Qualls CR, et al. Effect of short-term glucose control on glycemic thresholds for epinephrine and hypoglycemic symptoms. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5471–8.

18. Boyle PJ. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycaemia in man. Diabetologia 1997; 40 (Suppl 2): S69–S74.

19. Janssen MM, Snoek FJ, De Jongh RT, et al. Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16: 157–63.

20. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20: 479–86.

21. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, et al. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. Diabetes Care 2005; 28: 2361–6.

22. Hermanns N, Kulzer B, Gulde C, et al. Short-term effects on patient satisfaction of continuous glucose monitoring with the GlucoDay with real-time and retrospective access to glucose values: a crossover study. Diabetes Technol Ther 2009; 11: 275–81.

23. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. Am J Med 1991; 90: 450–9.

24. The DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1997; 46: 271–86.

25. Strachan MWJ. Frequency, causes and risk factors for hypoglycaemia in type 1 diabetes. In: Frier BM, Fisher M (eds). Hypoglycaemia in Clinical Diabetes. 2nd ed. John Wiley & Sons, Chichester, 2007; 49–81.

26. Kulzer B, Hermanns N, Kubiak T, et al. Hypoglykämieprobleme bei Diabetes mel-

litus – Ätiologie, Diagnostik und Behandlung. Diabetes Stoffwechsel 2004; 13: 139–51.

27. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Können Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung einen Hinweis auf das Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung bei Typ-1 Diabetikern liefern? Diabetologie Stoffwechsel 2007; 2: S74.

28. Hermanns N, Krichbaum M, Kulzer B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. Diabetologie Stoffwechsel 2009; 4: R93–R112.

29. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. Diabetes Care 2001; 24: 637–42.

30. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. J Behav Med 2005; 28: 587–94.

31. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. Int J Behav Med 2004; 11: 212–8.

32. Kulzer B, Hermanns N, Kubiak T, et al. HyPOS – Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen. Ein strukturiertes Schulungs- und Behandlungsprogramm für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen. Kirchheim, Mainz, 2006.

33. Hermanns N, Kulzer B, Heinemann L, et al. Insulintherapie unter der Lupe – Insulinschablonen zur schematischen Darstellung der Wirkung unterschiedlicher Insuline und unterschiedlicher Insulindosierungen. Kirchheim, Mainz, 2006.

34. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, et al. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 528–38.

35. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 3: e36.

Dipl.-Psych. Michael Krichbaum

Studium der Psychologie an der Otto-Friedrich-Universität in Bamberg mit den Schwerpunkten Klinische Psychologie und Verhaltensmodifikation. Seit 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM).

Arbeits- und Forschungsschwerpunkte: Entwicklung und Evaluation von Schulungs- und Behandlungsprogrammen für Menschen mit Diabetes, Hypoglykämien, Patientenschulung, psychosoziale Belastungen, Diabetes und Depression.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung