

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin IV
Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie

**Analyse der kognitiven Funktionen bei Patienten mit
Diabetes mellitus mittels der CANTAB Testbatterie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Huber, Philipp

2023

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. A. Fritsche

2. Berichterstatter:

Privatdozentin Dr. S. Diekelmann

Tag der Disputation:

06.09.2023

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abbildungsverzeichnis..... | III |
| Tabellenverzeichnis..... | IV |
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1. Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Kognition und kognitive Testung | 2 |
| 1.2 Kognitive Domänen | 3 |
| 1.2.1 Sprache | 4 |
| 1.2.2 Exekutive Funktionen | 5 |
| 1.2.3 Gedächtnis..... | 6 |
| 1.2.4 Aufmerksamkeit..... | 7 |
| 1.3 Testverfahren | 8 |
| 1.3.1 Screening Verfahren..... | 10 |
| 1.3.2 Neuropsychologische Testverfahren | 12 |
| 1.4 Diabetes mellitus | 14 |
| 1.4.1 Diabetische Folgeerkrankungen | 15 |
| 1.4.2 Diabetes und Kognition..... | 16 |
| 1.5 Fragestellung..... | 18 |
| 2. Material und Methoden..... | 20 |
| 2.1 Probandenkollektiv – Die TUDID Studie | 20 |
| 2.2 Studienuntersuchungen | 21 |
| 2.3 Die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery | 22 |
| 2.3.1 Eingesetzte Subtests | 24 |
| 2.3.2 key Parameter und analysierte Parameter | 29 |
| 2.3.3 Normierte Daten | 30 |
| 2.4 Datenerhebung..... | 31 |
| 2.5 Statistische Auswertung | 31 |
| 3. Ergebnis..... | 33 |
| 3.1 Gruppencharakteristik | 33 |
| 3.2 Analyse der Subtests mit vorliegenden z-Werten | 35 |
| 3.3 Analyse der Subtests ohne vorliegende z-Werte | 40 |
| 3.4 Subanalysen..... | 42 |
| 3.4.1 Einfluss der Diabetesdauer – Subtests mit vorliegenden z-Werten.. | 43 |
| 3.4.2 Einfluss der Diabetesdauer – Subtests ohne vorliegende z-Werte .. | 45 |
| 3.4.3 Einfluss der Insulinresistenz | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4.4 Einfluss des Parameters HbA1c..... | 48 |
| 4. Diskussion..... | 51 |
| 4.1 Diskussion der Methodik..... | 52 |
| 4.2 Diskussion der Ergebnisse..... | 54 |
| 4.3 Schlussfolgerung..... | 63 |
| 5. Zusammenfassung..... | 64 |
| 6. Anhang..... | 65 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 69 |
| 8. Erklärung zum Eigenanteil..... | 78 |
| 9. Danksagung..... | 79 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Adjustierte Ergebnisse der Subtests mit vorliegenden z-Werten | 39 |
| Abbildung 2: Adjustierte Ergebnisse der Subtests ohne vorliegende z-Werte.. | 42 |
| Abbildung 3: Darstellung der kognitiven Funktion (bei vorliegenden z-Werten) in Abhängig der Diabetesdauer | 44 |
| Abbildung 4: Darstellung der kognitiven Funktion (ohne vorliegende z-Werte) in Abhängig der Diabetesdauer | 45 |
| Abbildung 5: kognitive Funktion in Abhängigkeit der Insulinresistenz (1)..... | 47 |
| Abbildung 6: kognitive Funktion in Abhängigkeit der Insulinresistenz (2)..... | 48 |
| Abbildung 7: kognitive Funktion in Abhängigkeit des HbA1c (1) | 49 |
| Abbildung 8: kognitive Funktion in Abhängigkeit des HbA1c (2) | 50 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Übersicht verschiedener kognitiver Domänen | 4 |
| Tabelle 2: Neuropsychologische Testverfahren nach Domänen | 10 |
| Tabelle 3: Übersicht gebräuchlicher Testverfahren | 11 |
| Tabelle 4: Übersicht der CANTAB Subtests | 23 |
| Tabelle 5: CANTAB key Parameter | 29 |
| Tabelle 6: Geschlechtergetrennte Verteilung nach Diabetes Typen in der Studie..... | 33 |
| Tabelle 7: Gruppencharakteristika: Biometrische und Biochemische Parameter | 34 |
| Tabelle 8: Gruppencharakteristika: höchster Bildungsabschluss | 34 |
| Tabelle 9: deskriptive Statistik und Einstichproben t-test für Subtests mit vorliegenden z-Werten..... | 37 |
| Tabelle 10: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für Subtests mit vorliegenden z-Werten..... | 38 |
| Tabelle 11: deskriptive Statistik der Subtests ohne vorliegende z-Werte | 41 |
| Tabelle 12: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für Subtests ohne vorliegende z-Werte..... | 41 |
| Tabelle 13: Subanalyse zum Einfluss der Diabetesdauer (1)..... | 43 |
| Tabelle 14: Subanalyse zum Einfluss der Diabetesdauer (2)..... | 46 |
| | |
| Tabelle S 1: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für die Subtests mit vorliegenden z-Werten, erweiterte Adjustierung | 65 |
| Tabelle S 2: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für die Subtests ohne vorliegende z-Werte, erweiterte Adjustierung..... | 66 |
| Tabelle S 3: Subanalyse zum Einfluss der Insulinresistenz (1) | 67 |
| Tabelle S 4: Subanalyse zum Einfluss der Insulinresistenz (2) | 67 |
| Tabelle S 5: Subanalyse zum Einfluss des HbA1c (1)..... | 68 |
| Tabelle S 6: Subanalyse zum Einfluss des HbA1c (2)..... | 68 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| CANTAB | Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery |
| DMS | Delayed matching to sample |
| DMSPCAD | Delayed matching to sample percent correct all delay |
| DMSPCS | Delayed matching to sample percent correct simultaneous |
| fMRI | functional magnetic resonance imaging |
| MOT | Motor screening task |
| PAL | Paired associates learning |
| PALFAMS | Paired associates learning first attempt memory score |
| PALTEA | Paired associates learning total error adjusted |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PRM | Pattern recognition memory |
| PRMPCD | Pattern recognition memory percent correct delayed |
| PRMPCI | Pattern recognition memory percent correct immediate |
| RTI | Reaction Time |
| RTIFMDMT | Reaction time median five-choice movement time |
| RTIFMDRT | Reaction time median five-choice reaction time |
| RVP | Rapid visual information processing |
| RVPA | Rapid visual information processing A' |
| RVPPFA | Rapid visual information processing probability of false alarm |
| SWM | Spatial working memory |
| SWMBE | Spatial working memory between errors |
| SWMS | Spatial working memory strategy |
| T1DM | Diabetes mellitus Typ 1 |
| T2DM | Diabetes mellitus Typ 2 |

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten hat die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus weltweit zugenommen (Danaei *et al.*, 2011; World Health Organization, 2016). Mittlerweile gibt es über 400 Millionen Menschen mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus (World Health Organization, 2016).

Auch in Deutschland hat die Inzidenz von Diabetes mellitus zuletzt kontinuierlich zugenommen (RKI, 2017). Eine bundesweite Auswertung aller stationären Fälle ergab, dass in ca. 18% der Fälle ein Diabetes mellitus bekannt war (Auzanneau *et al.*, 2021). Bezogen auf die Gesamtbevölkerung wird die Häufigkeit von Diabetes mellitus in Deutschland aktuell in einem Bereich von 7 – 9% erwartet (Goffrier, Schulz and Bätzing-Feigenbaum, 2017; Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE - Deutsche Diabetes Hilfe, 2019).

Die besondere Bedeutung des Diabetes mellitus besteht neben der Häufigkeit des Auftretens auch in der Beachtung und Behandlung der multiplen mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen.

Eine solche Folgeerkrankung kann eine kognitive Funktionseinschränkung darstellen. Die Genese der kognitiven Funktionseinschränkung bei Patienten mit Diabetes mellitus ist nicht abschließend geklärt.

Kognitive Funktionseinschränkungen bei Patienten mit Diabetes mellitus betreffen nicht nur akute Zustände einer passageren Hypo- oder Hyperglykämie, sondern langfristig erhöhte Blutglukosespiegel scheinen auch einen Risikofaktor für eine demenzielle Entwicklung darzustellen (Draeos *et al.*, 1995; Saczynski *et al.*, 2008; Crane *et al.*, 2013).

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom ein erhöhtes Risiko für kognitive Funktionseinschränkungen besteht (Yates *et al.*, 2012). Die kognitiven Funktionseinschränkungen werden durch mehrere Faktoren wie Übergewicht, Krankheitsdauer oder auch Hypoglykämie-Episoden beeinflusst (Benito-León *et al.*, 2013; Kullmann *et al.*, 2016).

Insulinresistenz ist ein entscheidendes Charakteristikum bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom (Reaven, 1988). Es gibt nun vermehrt Anzeichen, dass

Insulinresistenz das Bindeglied zur kognitiven Funktionseinschränkung bei Patienten mit Prädiabetes oder Diabetes mellitus darstellen könnte (Willmann *et al.*, 2020).

1.1 Kognition und kognitive Testung

Kognition ist ein Überbegriff welcher die Funktionen des Gehirns im Rahmen der Informationsaufnahme, Verarbeitung und Speicherung beschreibt. Felder oder auch Domänen der Kognition sind beispielsweise das Gedächtnis oder die Aufmerksamkeit (Myers *et al.*, 2008).

Die Funktionsweise des Gehirns wird von verschiedenen Fachdisziplinen wie der Neurologie oder der Neuropsychologie im klinischen Alltag, aber natürlich auch im Rahmen der Grundlagenforschung, mit unterschiedlichen Ansätzen untersucht.

Mittels kognitiver Testverfahren kann Aufschluss über verschiedene Krankheiten und deren kognitive Auswirkungen erlangt werden. Die Testung kann aber auch zur Diagnosestellung, Therapieplanung und -überwachung oder aus forensischen Gründen eingesetzt werden (Lezak, 2012).

Im klinischen Alltag kann hier zwischen Kurztests beziehungsweise Screening-Verfahren oder auch einer ausführlichen neuropsychologischen Testung unterschieden werden (Hodges, 2007; Oedekoven and Dodel, 2019). Diese Testung findet meist mittels verschiedener Fragebögen oder einer Sammlung verschiedener Fragebögen und Testungen (Testbatterien) statt. Heutzutage werden vermehrt auch computerbasierte Testverfahren eingesetzt.

Neben diesen Testverfahren kann die kognitive Funktion auch mittels aufwändigerer apparativer Untersuchungsverfahren evaluiert werden. So können die Elektroenzephalographie, evozierte Potentiale oder auch die Magnetenzephalographie eingesetzt werden (Lezak, 2012). Ferner erfolgen Untersuchungen zur Hirnleistung heutzutage zunehmend mittels funktioneller bildgebender Verfahren wie der Positronenemissionstomographie oder auch der

funktionellen Magnetresonanztomographie (Büchel, Karnath and Thier, 2012; Lezak, 2012).

1.2 Kognitive Domänen

Mittels einer kognitiven Testung können verschiedene Hirnleistungen untersucht werden. Diese können zum einen anhand ihres regionalen, anatomischen Bezugs in beispielsweise frontale oder temporale Funktionen unterteilt werden, zum anderen können die kognitiven Funktionen abhängig vom anatomischen Bezug beziehungsweise dessen Ausdehnung in bilateral verteilte oder globale Hirnfunktionen sowie in lokalisierte Hirnfunktionen unterteilt werden (Hodges, 2018). Bilateral verteilte Hirnfunktionen stellen hierbei das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit sowie exekutive Funktionen dar (Hodges, 2018).

Die verschiedenen kognitiven Domänen können ferner hierarchisch nach ihrer Komplexität unterteilt werden (Al-Aidroos, Said and Turk-Browne, 2012; Harvey, 2019).

Im klinischen Alltag werden die kognitiven Domänen unter anderem verwendet um neurokognitive Störungen im Rahmen einer neuropsychometrischen Testung charakterisieren zu können (Oedekoven and Dodel, 2019).

Die Einteilung nach kognitiven Domänen ist nicht vereinheitlicht. So können neurokognitive Störungen nach der fünften Auflage der „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-5), herausgegeben von der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft, mittels sechs Domänen näher charakterisiert werden (American Psychiatric Association, 2013). Diese Domänen sind *Aufmerksamkeit*, *exekutive Funktionen*, *Gedächtnis*, *Sprache*, *perzeptuell-motorische Fähigkeiten* und *soziale Kognition*. Anhand der Beeinträchtigung dieser Domänen kann eine neurokognitive Störung beispielsweise nach DSM-5 diagnostiziert werden (American Psychiatric Association, 2013). Eine Übersicht der Einteilung in verschiedene kognitive Domänen liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht verschiedener kognitiver Domänen

| Domäne | Subdomänen | Lokalisation | |
|----------------------------------|--------------------|---|---|
| Sprache | Sprachproduktion | Supplementär motorisches Areal, motorischer Kortex, dorsolateraler frontaler Kortex, vordere Insel, Thalamus, Putamen, Caudatum, oberes/unteres Kleinhirn | |
| | Sprachverständnis | | |
| Exekutive Funktionen | Planung | dorsolateraler präfrontaler Kortex | |
| | Entscheiden | | |
| Gedächtnis | Kurzzeitgedächtnis | Sulcus lateralis; parieto-occipitaler Kortex | |
| | Langzeitgedächtnis | Episodisches Gedächtnis | Limbisches System, Papez Kreis |
| | | Semantisches Gedächtnis | anteriorer temporaler Neokortex, posteriorer Assoziationskortex, präfrontaler Kortex, medial limbische Region |
| | | Prozedurales Gedächtnis | Basalganglien, ventraler Thalamus, prämotorischer Kortex |
| Aufmerksamkeit und Konzentration | | Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem, multimodale Assoziationsareale des präfrontalen und parietalen Kortex | |
| Motorische Fähigkeiten | | Assoziationskortex, Basalganglien, Kleinhirn, motorischer Kortex | |
| Wahrnehmung | | ventrale Temporo-occipitale Bahn, dorsale perieto-occipitale Bahn | |

Übersicht kognitiver Domänen sowie Subdomänen mit entsprechender, vereinfachter räumlicher Zuordnung. Frei nach Harvey, Hodges, Kolb, Oedekoven und Zucchella et al. (Hodges, 2018; Zucchella *et al.*, 2018; Harvey, 2019; Oedekoven and Dodel, 2019; Kolb and Wishaw, 2021).

1.2.1 Sprache

Generell muss in der Domäne „Sprache“ zwischen der tatsächlichen Sprache und dem Sprechen unterschieden werden. Sprechen stellt die akustische Kommunikationsform der Sprache dar. Sprache im allgemeinen beschreibt die Kommunikationsweise zwischen Individuen und kann verbal aber auch non-verbal stattfinden (Bear, Connors and Paradiso, 2018).

Mit die ersten Untersuchungen zur Domäne der Sprache wurden von Paul Broca und Carl Wernicke durchgeführt. Das Wernicke-Geschwind Modell stellt ein über viele Jahrzehnten akzeptiertes Modell der kortikalen Sprachregionen dar. Das Wernicke-Areal wird hierbei als essentiell für das Sprachverständnis angesehen und das Broca-Areal als relevant für den Sprachfluss wobei der Fasciculus

arcuatus die Verbindung der beiden Areale herstellt (Kolb and Whishaw, 2021). Hieraus resultieren auch die Begriffe der Wernicke- oder Broca-Aphasie.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass dieses Modell nur eine grobe Struktur darstellt und weitere kortikale Areale entscheidenden Anteil an der Sprache und dem Sprachverständnis haben. So ist das ursprünglich von Wernicke beschriebene Areal nicht essentiell für die Sprachwahrnehmung bzw. Verständnis; es ist wohl viel mehr bedeutend für den Wortabruf (Binder, 2017). Eine dorsale Verbindung zwischen den Spracharealen scheint phonetische Informationen für die Aussprache zu vermitteln, während eine ventrale Verbindung eher semantische Informationen trägt. Über PET und fMRI Studien konnte ferner gezeigt werden, dass unterschiedliche Netzwerke von Neuronen bei unterschiedlichen Sprachaufgaben aktiviert werden. Diese Neuronen-Netzwerke scheinen im räumlichen Bezug zu den entsprechenden assoziierten primären Hirnfunktionen zu stehen. So werden beim Benennen von Werkzeugen Neuronen-Netzwerke in motorischen Arealen aktiviert (Martin *et al.*, 1996).

1.2.2 Exekutive Funktionen

Die exekutiven Funktionen stellen eine komplexe Domäne der kognitiven Funktion dar. Sie sind eng mit der Persönlichkeit und dem Verhalten verknüpft und finden ihre anatomische Repräsentation vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Hodges, 2018).

Die Aufgaben der exekutiven Funktionen betreffen unter anderem Planung, Problemlösung oder auch Flexibilität.

Im Gegensatz zum automatisierten Ablauf von Bewegungsmustern erfolgt im Rahmen einer exekutiven Funktion eine kontrollierte Steuerung. In der Ausführung von exekutiven Funktionen kann somit entweder ein übliches Handlungsmuster verlassen werden oder eine Bewegung beziehungsweise Handlung neu durchgeführt werden (Karnath and Thier, 2012). Exekutive Funktionen sind somit gewissermaßen eine Art übergeordnete Handlung.

1.2.3 Gedächtnis

Das Gedächtnis kann in das Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis und in das Langzeitgedächtnis unterteilt werden. Die Inhalte des Langzeitgedächtnisses können wiederum in explizite oder implizite Inhalte sowie in emotionale Inhalte unterteilt werden.

Ferner kann auch das Kurzzeitgedächtnis weiter unterteilt werden. So wird das Mehrkomponenten Modell des Arbeitsgedächtnis nach Baddeley aus einer phonologischen Schleife, dem „räumlich-visuellen Notizblock“ (*visuospatial sketchpad*) und der übergeordneten zentralen Exekutive gebildet (Baddeley, 1983).

Die phonologische Schleife dient der kurzfristigen Speicherung phonologischer Informationen wie Zahlen oder Wörtern und wird anatomisch durch Bereiche der dominanten Hemisphäre entlang des Sulcus lateralis repräsentiert. Dem „räumlich-visuellen Notizblock“ werden hingegen Bereiche der nicht dominanten Hemisphäre des parieto-occipitalen Kortex zugeschrieben. Es existiert keine einheitliche zeitliche Definition des Kurzzeitgedächtnisses. In der Regel bezieht sich dies im klinischen Alltag aber auf einen Informationsabruf innerhalb 5-30 Minuten nach Stimulus (Hodges, 2018).

Explizite Gedächtnisinhalte beziehen sich auf Erinnerungen und Fakten. Sie können auch als bewusste Erinnerungen bezeichnet werden und weiter in episodische und semantische Erinnerungen unterteilt werden.

Bei der Bildung expliziter Gedächtnisinhalte sind vor allem Neuronen-Netzwerke vom medialem Thalamus, präfrontalem Kortex sowie Strukturen im Temporallappen beteiligt (Kolb and Whishaw, 2021).

Episodische Erinnerungen beziehen sich auf autobiographische Ereignisse oder Erfahrungen, welche die Person gemacht hat. Die Gedächtnisinhalte des episodischen Gedächtnisses werden teils auch als autooetisches Bewusstsein beschrieben. Beteiligt ist hier unter anderem eine Verbindung aus dem ventralen Teil des Lobus frontalis mit dem Temporallappen (Hippocampus, Subiculum, entorhinaler Kortex) sowie dem Diencephalon (Corpora mamillaria, anteriore und

dorsomediale Thalamuskern). Diese Strukturen sowie Verbindungsbahnen werden auch als Papez Kreis beschrieben (Binder *et al.*, 2009; Hodges, 2018).

Semantische Erinnerungen hingegen beziehen sich auf erlerntes Wissen. In fMRI Studien konnte gezeigt werden, dass hierbei wahrscheinlich sieben verschiedene linkshemisphärische Regionen involviert sind. Diese können wiederum in drei Kategorien unterteilt werden (posteriorer Assoziationskortex, präfrontaler Kortex, medial limbische Region) (Binder *et al.*, 2009). Das Nabe-Speiche-Modell (*hub-and-spoke*) geht hierbei von einem zentralen, amodalen Speicher aus (anteriorer temporaler Neokortex, „Nabe“) mit dem die verschiedenen modalitätsspezifischen Bereiche verknüpft sind (Ralph *et al.*, 2017; Hodges, 2018). Diese modalitätsspezifischen Bereiche enthalten die entsprechenden visuellen, akustischen oder auch taktilen Informationen welche mit der Erinnerung assoziiert wurden (Ralph *et al.*, 2017).

Implizite Gedächtnisinhalte hingegen sind dem jeweiligen unbewusst. Sie stellen erlernte Fähigkeiten oder auch Gewohnheiten dar. Anatomisch werden hier Neuronen-Netzwerke der Basalganglien, des ventralen Thalamus sowie des prämotorischen Kortex zugeordnet.

Durch das emotionale Gedächtnis werden wiederum Gefühle bestimmter Situationen, wie beispielsweise Freude nach einer erfolgreich abgeschlossenen Prüfung, abgespeichert (Kolb and Whishaw, 2021).

Die expliziten Gedächtnisinhalte werden auch als deklaratives Gedächtnis bezeichnet und die impliziten als prozedurales Gedächtnis.

1.2.4 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit beschreibt die Fokussierung des Bewusstseins auf bestimmte Einflüsse. Im klinischen Alltag oder auch der entsprechenden Testung kann eine weitere Unterteilung in Subfunktionen erfolgen. Wachheit beziehungsweise Reaktionsbereitschaft (*arousal*) stellt hierbei einen generellen Zustand dar um auf äußere Einflüsse reagieren bzw. sich fokussieren zu können. Die ständige Aufmerksamkeit oder auch Daueraufmerksamkeit (*sustained attention*)

beschreibt die Fähigkeit sich über einen längeren Zeitraum auf einen Stimulus oder Reiz konzentrieren zu können. Die selektive Aufmerksamkeit beschreibt hierbei die weitere Fokussierung der Aufmerksamkeit gezielt auf einen Stimulus trotz weiterer Reize in der Umgebung. Dem gegenüber steht die geteilte Aufmerksamkeit welche die Aufnahme beziehungsweise Reaktionsbereitschaft auf mehrere Reize darstellt (Hodges, 2018).

In der Aufrechterhaltung und Organisation dieser Prozesse sind im Wesentlichen zwei kognitive Systeme involviert. Zum einen die Top-Down Regulation bestehend aus Teilen des limbischen Systems, des parietalen und präfrontalen Kortex sowie eine Bottom-Up Regulation bestehend aus dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) (Moruzzi and Magoun, 1949; Hodges, 2018).

Abhängig der Art des jeweils vorherrschenden Stimulus werden weitere kortikale Areale in den Prozess der Aufmerksamkeit involviert. So konnten mittels PET Studien verschiedene kortikale Areale dem Prozess der Aufmerksamkeit zugeordnet werden. Abhängig davon auf was die Aufmerksamkeit gerichtet ist (Form, Farbe, Lokalisation) werden unterschiedliche Areale des Kortex aktiviert. Der parietale Kortex zeigt eine gesteigerte Aktivität in Aufmerksamkeitstestungen bezüglich der Lokalisation von Gegenständen, der occipito-temporale Kortex hingegen bei Beachtung von Form und Farbe (Corbetta *et al.*, 1991). Ferner spielt der anteriore Teil des Gyrus cinguli sowie präfrontale Areale eine wichtige Rolle im Bereich der visuellen Aufmerksamkeit. Im präfrontalen Areal werden abhängig des sensorischen Stimulus unterschiedliche Areale aktiviert (Kolb and Whishaw, 2021).

1.3 Testverfahren

Während sich die ursprüngliche kognitive, neuropsychologische Testung auf Beobachtungen beschränkte, wurde die Testung im Verlauf deutlich ausführlicher und genauer. Über Fragebögen (Pen & Paper Tests) haben sich zunehmend Testbatterien entwickelt welche der Untersuchung der Kognition dienen (Eling, 2019).

Mit der fortschreitenden technischen Entwicklung stieg auch die Verbreitung von automatisierten Testbatterien. Eine ausführliche kognitive Testung wird in den letzten Jahren zunehmend auch computergestützt durchgeführt, da hierdurch eine schnellere und einfachere Auswertung möglich ist.

Die klassischen, häufig verwendeten neuropsychologischen Testverfahren erfordern standardisierte Umgebungsbedingungen.

Je spezifischer die Fragestellung ist bzw. je ausführlicher die Testung durchgeführt wird desto häufiger werden mehrere Fragebögen oder auch verschiedene Testbatterien miteinander kombiniert. Die Auswahl der verschiedenen Tests oder auch Subtests findet dann unter anderem anhand der entsprechenden kognitiven Domäne statt, welcher der jeweilige Subtest abdeckt. Fragebögen oder kognitive Testverfahren beschränken sich jedoch generell meist nie auf singulär eine kognitive Domäne. So werden in gewisser Weise die Aufmerksamkeit sowie das Kurzzeitgedächtnis in nahezu allen Testverfahren benötigt. Eine Übersicht häufig eingesetzter kognitiver Testverfahren welche auf eine Hauptdomäne abzielen stellt Tabelle 2 dar.

Tabelle 2: Neuropsychologische Testverfahren nach Domänen

| | |
|---|---|
| Sprache | Aachener Aphasie Test Boston naming Test |
| Exekutive Funktionen | CANTAB: spatial working memory Frontal Assesment battery Stroop test Uhrentest |
| Gedächtnis Kurzzeitgedächtnis | Zahlenspanne (vorwärts, rückwärts) CANTAB: spatial working memory CANTAB: delayed matching to sample CANTAB: pattern recognition memory |
| Langzeitgedächtnis Episodisches Gedächtnis | Rey-Osterrieth Figure Test CANTAB: paired associates learning CANTAB: pattern recognition memory Warringtons Recognition Memory Test Rivermead Behavioural memory test Rey-Auditory verbal learning test |
| Semantisches Gedächtnis | Cambridge semantic memory test battery Sydney progressive aphasia test battery |
| Aufmerksamkeit und Konzentration | Trail-making test „100-7“ Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Test in Everyday Attention (TEA) CANTAB: delayed matching to sample CANTAB: reaction time |
| Motorische Fähigkeiten | Apraxie Testung CANTAB: Motor screening CANTAB: Reaction time |

Übersicht gebräuchlicher neuropsychologischer Testverfahren nach kognitiven Domänen. CANTAB= Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Frei nach Zucchella und Hodges et al. (Hodges, 2018; Zucchella *et al.*, 2018)

1.3.1 Screening Verfahren

Diese Verfahren sind geeignet um einen schnellen, orientierenden Überblick über bestimmte kognitive Funktionen zu erlangen sind. Einsatz finden diese Verfahren häufig im Screening einer dementiellen Entwicklung bei älteren Patienten (Grant and Adams, 2009).

In der Regel finden hier die klassischen Fragebögen beziehungsweise Pen & Paper Tests Anwendung.

Häufig eingesetzte Testverfahren sind der Mini-Mental Status Test (MMST) oder das Montreal Cognitive Assesment (MoCA) (Cullen *et al.*, 2007; Zucchella *et al.*, 2018). Der Vorteil dieser Testverfahren ist offensichtlich. So kann schnell eine Einschätzung des kognitiven Funktionszustandes erlangt werden und der Einsatz

lässt sich in der Regel problemlos im klinischen Alltag implementieren. Ferner kann die Durchführung und Interpretation meist durch Assistenzpersonal erfolgen. Des Weiteren werden die Ergebnisse typischerweise im Rahmen einer Punkteskala angegeben, was eine bessere Vergleichbarkeit ermöglicht.

Der Nachteil liegt darin, dass Screening Verfahren eine hohe falsch-negativ Rate haben. Ein Großteil der Fragen kann auch von Patienten mit milden kognitiven Funktionseinschränkungen (mild cognitive impairment, MCI) beantwortet werden (Grant and Adams, 2009).

Ferner vernachlässigen einige Testverfahren manche kognitive Subdomänen. So wird die exekutive Funktion im Rahmen des MMST beispielsweise nur oberflächlich untersucht (Zucchella *et al.*, 2018).

Tabelle 3: Übersicht gebräuchlicher Testverfahren

| Test | Kognitive Funktion/ Aufgaben | Testdauer (ca.) |
|--|---|-----------------|
| MMST (Folstein, Folstein and McHugh, 1975) | Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-rekonstruktive Fähigkeiten | 8-13min |
| MoCa (Nasreddine <i>et al.</i> , 2005) | visuell-rekonstruktive Fähigkeiten, Gedächtnis, Rechnen, Aufmerksamkeit, Sprache, Orientierung | 10 min |
| ACE-R (Mioshi <i>et al.</i> , 2006) | Orientierung, Aufmerksamkeit und Konzentration, Gedächtnis, Sprache/ Sprachfluss, visuell-räumliche Fähigkeiten | 15 min |
| DemTect (Kalbe <i>et al.</i> , 2004) | Wortliste, Zahlen umcodieren, Wortflüssigkeit, Zahlenfolge rückwärts, Wiederholte Wortliste | 8-10min |
| Uhrentest (Sunderland <i>et al.</i> , 1989) | | 2 min |
| CAMCOG-R (Roth <i>et al.</i> , 1986) | Orientierung, Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechnen, exekutive Funktionen | 20-40min |

MMST = Mini-Mental-Status-Test, MoCa = Montreal-Cognitive-Assement-Test, ACE-R = Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, DemTect= Demenz Detection, CAMCOG-R = Cambridge Cognition Examination – Revised. Frei nach Zucchella, Cullen und Grant (Cullen *et al.*, 2007; Grant and Adams, 2009; Zucchella *et al.*, 2018).

1.3.2 Neuropsychologische Testverfahren

Im Unterschied zur orientierenden Testung per Screening-Verfahren steht eine ausführliche neuropsychologische Testung. Eine solche Testung findet in der Regel durch medizinisches Fachpersonal statt und wird häufig mittels Kombination mehrerer Tests, Subtests oder auch Testbatterien durchgeführt. So wird versucht ein möglichst komplettes Bild der kognitiven Funktion abzubilden um gegebenenfalls eine ätiologische Zuordnung zu ermöglichen. Die neuropsychologische Testung stellt einen Baustein in der Einschätzung der Kognition dar, eingesetzt wird sie vor allem im Bereich der Neurologie und Neuropsychologie (Zucchella *et al.*, 2018). Ferner wird die neuropsychologische Testung zunehmend auch im Bereich der Rehabilitation nach einem Schlaganfall oder von Traumata eingesetzt.

Klassische Testverfahren

Es gibt eine große Auswahl neuropsychologischer Testverfahren. Im Rahmen einer ausführlichen neuropsychologischen Testung werden in der Regel mehrere Tests kombiniert bzw. Testbatterien eingesetzt. Hier kann zwischen standardisierten und personalisierten Testbatterien unterschieden werden (Kolb and Whishaw, 2021). Standardisierte Testbatterien liefern in der Regel eher quantitative Ergebnisse, wohingegen personalisierte eher eine qualitative Einschätzung ermöglichen. Einen eher qualitativen Ansatz der neuropsychologischen Testung stellt die Luria-Nebraska Battery dar (Golden *et al.*, 1981).

Eine Zwischenstellung nehmen zusammengesetzte Testbatterien ein. Jeder Subtest wird hier standardisiert durchgeführt, bei der Gesamtauswertung werden aber qualitative Gesichtspunkte sowie das Abschneiden der einzelnen Subtests berücksichtigt. Der Boston Process Approach stellt ein Beispiele für eine zusammengesetzte Testbatterien dar (Kaplan, 1988). Hier werden für verschiedene kognitiven Funktionen verschiedene Subtests eingesetzt.

Eine der bekanntesten Testbatterien stellt die *Wechsler Intelligence Scales for Adults* dar (Wechsler, 1958). Der Test wurde bereits 1955 eingeführt und seither mehrfach überarbeitet wobei die Grundstruktur unverändert geblieben ist. Die Testbatterie bestand ursprünglich aus 11 Subtests unterteilt in die Kategorien verbale Intelligenz und Handlungs-Intelligenz. (*verbal IQ, performance IQ*) In der neuesten Version (WAIS-IV) wurde die Unterteilung in die zwei Subkategorien verlassen und stattdessen in vier Aufgabengruppen unterteilt (VCI = *verbal comprehension index* / Sprachverständnis; PRI = *perceptual reasoning index* / wahrnehmungsgebundenes logisches Denken; WMI *working memory index* / Arbeitsgedächtnis; PSI = *processing speed index* / Verarbeitungsgeschwindigkeit) (Lezak, 2012).

Computerbasierte Testverfahren

Während der letzten Jahrzehnte wurden zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten vermehrt auch computerbasierte Testverfahren eingesetzt. Der Vorteil dieser Verfahren liegt in der Möglichkeit der schnellen und automatisierten Auswertung aber auch in der standardisierten Darstellung der einzelnen Aufgaben. Nachteile liegen vor allem im unter Umständen nicht vertrauten Umgang mit Computer oder Tablet unter anderem bei älteren Patienten.

Es existieren sehr viele verschiedene computerbasierte Testverfahren. Die mit am häufigsten eingesetzten stellen die Cognitive Drug Research (Wesnes, Simpson and Christmas, 1987) sowie die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (Robbins *et al.*, 1998) dar. Die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB, siehe Kapitel 2.3) stellt das erste eingeführte computerbasierte Testverfahren dar.

Mittlerweile wurden ferner für verschiedene computerbasierte Testverfahren Online-Plattformen eingerichtet. Hierdurch können Datenbanken generiert werden welche auf wesentlich größeren Teilnehmerzahlen beruhen als bei üblichen Pen & Paper Tests. Mit diesen Datenbanken können unter anderem normierte Vergleichsdaten berechnet werden oder auch der Einfluss von demographischen oder sozioökonomischen Faktoren auf die Kognition untersucht werden (Sternin, Burns and Owen, 2019).

1.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist charakterisiert durch eine hyperglykämische Stoffwechsellage. Es bestehen verschiedene Formen welche unter anderem anhand des Pathomechanismus, der genetischen Disposition, der Insulinsekretion oder -resistenz unterschieden werden können.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus kann analog dem International Expert Committee bestehend aus Mitgliedern der American Diabetes Association (ADA), der European Association for the Study of Diabetes (EASD) und der International Diabetes Federation (IDF) gestellt werden (The International Expert Committee, 2009):

Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

- Gelegenheitsplasmaglukose $\geq 200\text{mg/dl}$ (11,1 mmol/l)
oder
- Nüchternplasmaglukose $\geq 126\text{mg/dl}$ (7,0 mmol/l)
oder
- 2-h-Plasmaglukose im oralen Glukosetoleranztest $\geq 200\text{mg/dl}$ (11,1 mmol/l)
oder
- HbA1c $\geq 6,5\%$

Ätiologisch wird der Diabetes mellitus Typ 1 als immunologisch oder idiopathisch vermittelte primäre Betazellstörung mit absolutem Insulinmangel von dem eher heterogenen Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulinresistenz aber auch möglicher Insulinsekretionsstörung unterschieden. Ferner werden hiervon weitere Diabetes-Typen mit genetischen Defekten der Betazellfunktion (bspw. MODY Diabetes) oder der Insulinwirkung sowie Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien oder auch medikamentös- und infektiös- assoziierte Diabetes Typen unterschieden. Eine weitere Sonderform stellt der Gestationsdiabetes dar.

Durch Cluster Analysen gelang es in den letzten Jahren die bereits erwähnte Heterogenität bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 weiter zu untersuchen und zu subtypisieren. So konnten von Ahlqvist et al. fünf reproduzierbare Cluster beziehungsweise Subgruppen des Diabetes mellitus festgelegt werden (Ahlqvist *et al.*, 2018). Eine ähnliche Subtypisierung konnte

auch für Patienten mit einem Prädiabetes nachgewiesen werden (Wagner *et al.*, 2021).

1.4.1 Diabetische Folgeerkrankungen

Diabetische Folgeerkrankungen können aus einer chronischen Hyperglykämie resultieren und in vaskuläre und nicht-vaskuläre Folgeerkrankungen unterteilt werden.

Die vaskulären diabetischen Folgeerkrankungen können wiederum in mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen unterteilt werden. Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen sind beispielsweise die diabetische Retinopathie, Nephropathie oder auch Neuropathie.

Diese Folgeerkrankungen können sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. In der Regel treten die Folgeerkrankungen in der zweiten Erkrankungsdekade auf, können jedoch abhängig von der Güte der Stoffwechsellage sowie abhängig weiterer Risikofaktoren auch früher auftreten. Dies ist kann vor allem bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 der Fall sein, da hier unter Umständen eine große zeitliche Diskrepanz zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung besteht.

Durch eine optimale Blutzuckereinstellung kann das Auftreten der Komplikationen, beziehungsweise deren Verlauf positiv beeinflusst werden. Auffällig ist jedoch, dass nicht alle Diabetiker entsprechende Folgeerkrankungen entwickeln. Dieser Punkt war mitentscheidend für die Initiierung der TUDID-Studie welche dieser Arbeit zu Grunde liegt (siehe Kapitel 2.1).

Der Entstehungsmechanismus der diabetischen Folgeerkrankungen ist nicht gänzlich geklärt. Der Ursprung der Gewebeschädigung liegt in einer chronischen Hyperglykämie. Durch eine chronische Hyperglykämie sind im Weiteren vor allem Zellen gefährdet welche den Glukosetransport nach intrazellulär nicht adäquat reduzieren. Dies sind insbesondere endotheliale und mesangiale Zellen (Brownlee, 2005).

Über die erhöhte intrazelluläre Glukosekonzentration können Schädigungen über verschiedene Mechanismen wie einen beschleunigten Umsatz über den Polyol-Weg, die vermehrte Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGE), eine Proteinkinase-C (PKC) Aktivierung oder auch über eine Steigerung des Hexosamin-Wegs, entstehen.

Die erhöhte intrazelluläre Glukosekonzentration führt über einen gesteigerten Abbau über den Polyol-Weg von Sorbitol zu Fructose zu einem Verbrauch des Kofaktors NADPH. Dies erhöht die Vulnerabilität der Zelle gegenüber oxidativem Stress da NADPH für die Reduktion des antioxidativ-wirksamen Glutathions nötig ist (Lee and Chung, 1999).

Die Schädigung durch AGEs entsteht nach aktuellem Kenntnisstand auf mehreren Ebenen. Zum einen werden intrazelluläre Proteine durch die AGEs modifiziert, zum anderen kann die extrazelluläre Matrix durch AGEs beeinflusst werden was wiederum zu einer zellulären Dysfunktion führt (Charonis *et al.*, 1990; Giardino, Edelstein and Brownlee, 1994).

Über eine gesteigerte PKC Aktivität, welche wiederum durch eine gesteigerte Synthese des PKC Kofaktors Diacylglycerol durch Hyperglykämie entsteht, können weitere Hyperglykämie-bedingte Schädigungen erklärt werden. So kann eine PKC-vermittelte, geringere eNOS Expression unter anderem zu einer endothelialen Dysfunktion beitragen (Kuboki *et al.*, 2000).

Einen zusätzlichen Baustein in der pathophysiologischen Erklärung der diabetischen Folgeerkrankungen stellt ein gesteigerter Abbau über den Hexosamin-Weg dar. Intrazellulär anfallende Glucose wird hierbei nicht nur der Glykolyse zugeführt, sondern über Fructose-6-phosphat zu UDP-N-acetylglucosamin abgebaut. Dies wiederum kann beispielsweise verschiedene Genexpressionen über Modifikation von Transkriptionsfaktoren beeinflussen (Brownlee, 2001).

1.4.2 Diabetes und Kognition

Neben den bekannten Diabetes-assoziierten Folgeerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie, Nephropathie oder auch Neuropathie besteht eine

hohe Assoziation zwischen Diabetes mellitus und kognitiven Funktionseinschränkungen.

In der Entstehung dieser Funktionseinschränkung werden mehrere verschiedene pathophysiologische Mechanismen vermutet.

Durch Diabetes mellitus ist zum einen eine kognitive Funktionseinschränkung durch eine cerebrovaskuläre Schädigung denkbar, zum anderen können metabolische Veränderungen unter Umständen neurodegenerative Prozesse begünstigen (Karvani *et al.*, 2019). Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ein deutlich erhöhtes Risiko für eine demenzielle Entwicklung beziehungsweise eine Alzheimer Demenz haben (Biessels *et al.*, 2006).

Sowohl Zustände einer Hyperglykämie als auch einer Hypoglykämie können negative Auswirkungen auf die Kognition haben. Durch eine Hyperglykämie werden unter anderem über akkumulierte AGEs Schäden an Neuronen bewirkt. Ferner bewirkt eine Hyperglykämie eine hohe intraneuronale Glukosekonzentration, da die neuronale Glukoseaufnahme unabhängig von Insulin erfolgt (Karvani *et al.*, 2019). Zusätzlich scheinen Mitochondrien eine zentrale Rolle in der Kontrolle der synaptischen Funktion der Neuronen einzunehmen. Eine Hyperglykämie-bedingte Affektion der Mitochondrien stellt somit einen weiteren Erklärungsansatz der eingeschränkten kognitiven Funktion bei Hyperglykämie dar (Solanki *et al.*, 2017).

Durch eine Hypoglykämie kann zum einen eine passagere kognitive Funktionseinschränkung entstehen, zum anderen können gehäufte, prolongierte Hypoglykämien mit einer anhaltenden kognitiven Funktionseinschränkung assoziiert sein (Bie-Olsen *et al.*, 2009; McMillan *et al.*, 2018).

Eine entscheidende Bedeutung in der Entstehung kognitiver Funktionseinschränkungen scheint zusätzlich die Insulinresistenz zu haben. Insulin hat Auswirkungen auf die Lebenszeit von Neuronen sowie die Funktion der Synapsen über Inhibition der Apoptose sowie Inhibition neuroinflammatorischer Prozesse (Karvani *et al.*, 2019). Des Weiteren führt eine

neuronale Insulinresistenz über ein verringerten Abbau über Insulysin (IDE) zu einer Akkumulation von β -Amyloid (Umegaki, 2014).

Kognitive Funktionseinschränkungen können, in unterschiedlichem Ausmaß, in nahezu allen kognitiven Domänen bei Patienten mit Diabetes mellitus bestehen. Am konsistentesten scheinen laut aktueller Studienlage Einschränkungen im Bereich des Gedächtnis und der Reaktionsgeschwindigkeit/ psychomotorischen Geschwindigkeit zu sein (van den Berg *et al.*, 2009).

Ferner scheint die Lebensphase, in der der Diabetes mellitus manifest ist, mitentscheidend für die Ausprägung der kognitiven Funktionseinschränkung zu sein. So scheint eine vulnerable Phase in der Kindheit und Jugend zu bestehend, da hier die Entwicklung des Gehirns noch nicht abgeschlossen ist. Dies ist ein Erklärungsansatz der Genese einer kognitiven Funktionseinschränkung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (McCrimmon, Ryan and Frier, 2012). Letztendlich ist die Studienlage zur kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus sehr heterogen. Wiederholt konnte zwar gezeigt werden, dass scheinbar Schwächen von Patienten mit einem Diabetes mellitus im Bereich der Domänen Gedächtnis und Aufmerksamkeit/ Reaktion bestehen. Insbesondere die Unterschiede zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sowie Typ 2 bezüglich der kognitiven Funktion können bislang meist nur über Vergleiche verschiedener Studien näherungsweise beschrieben werden, da nur wenige Arbeiten gleichzeitig die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 erfassen. Ferner ist der Entstehungsmechanismus beziehungsweise der pathophysiologische Zusammenhang von Diabetes und einer reduzierten kognitiven Funktion nicht abschließend geklärt. Es bestehen Hinweise, dass Insulinresistenz hierbei ein entscheidendes Bindeglied sein könnte (Willmann *et al.*, 2020)

1.5 Fragestellung

Mittels der in der TUDID Studie (siehe Kapitel 2.1) gesammelten Daten soll die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus untersucht werden. Hierzu wird der in der Studie eingesetzte Tablet-basierte, nonverbale

Kognitionstest, die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), analysiert.

Zum einen sollen Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen kognitiven Domänen, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 untersucht werden. Ferner sollen Unterschiede der kognitiven Funktion der untersuchten Patienten in Bezug zum hinterlegten nicht-diabetischen Kollektiv von Cambridge Cognition analysiert werden.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Insulinresistenz bei Patienten mit Prädiabetes entscheidend die kognitive Funktion mit beeinflusst (Willmann *et al.*, 2020). Es ist daher davon auszugehen, dass dieser Zusammenhang bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ebenfalls gilt. Etwaige Unterschiede der kognitiven Funktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 könnten daher nicht nur durch ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erklärt werden. Es soll daher der Einfluss der Insulinresistenz auf die kognitive Funktion der Patienten mit Diabetes mellitus untersucht werden. Ferner soll der Einfluss der Diabetesdauer auf die Kognition im Hinblick auf die verschiedenen Diabetestypen untersucht werden.

Folgende Hypothesen werden untersucht:

- Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unterscheiden sich hinsichtlich ihrer kognitiven Funktion. Es wird erwartet, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine reduzierte kognitive Funktion im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 aufweisen.
- Patienten mit Diabetes mellitus haben eine reduzierte kognitive Funktion, insbesondere in der Domäne Gedächtnis sowie Reaktion
- Die mittelfristige Blutzuckerstoffwechsellage, repräsentiert durch den HbA1c Wert, ist ein Risikofaktor für eine reduzierte kognitive Funktion bei Patienten mit Diabetes mellitus
- Die periphere Insulinresistenz ist bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ein Risikofaktor für eine reduzierte kognitive Funktion

2. Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv – Die TUDID Studie

Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten wurden im Rahmen der TUDID Studie (TUebingen Diabetes Database) erhoben (Jaghutriz *et al.*, 2022). Die TUDID Studie stellt eine seit 2018 bestehende, noch rekrutierende, monozentrische Observationsstudie dar. Sie ist unter ClinicalTrials.gov registriert (NCT03658512), genehmigt von der Ethik-Kommission der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (247/2017BO1) sowie konform mit der Deklaration von Helsinki.

Die Studie soll weiteren Aufschluss über Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus liefern. Obwohl es bereits viele Untersuchungen zu diabetischen Folgeerkrankungen wie etwa der diabetischen Nephropathie, Retinopathie oder auch Neuropathie gibt, ist bislang nicht klar von welchen Faktoren die Ausprägung oder auch Verteilung der mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen abhängt. Mittels der TUDID Studie soll ein Register erstellt werden, anhand dessen diese Fragen weiter untersucht werden können.

Rekrutiert werden können Patienten welche innerhalb der Medizinischen Klinik IV – Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie behandelt werden. Weitere Einschlusskriterien sind Volljährigkeit sowie ein diagnostizierter Diabetes mellitus. Es bestehen keine Ausschlusskriterien.

Follow-up Visiten sind im Studienprotokoll nicht vorgesehen, allerdings können Patienten im Rahmen einer erneuten Vorstellung in der Medizinischen Klinik IV für ein Follow-up in die Studie eingeschlossen werden. Die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten beziehen sich jedoch lediglich auf die Initialvorstellung. Folgeuntersuchungen werden, aufgrund der noch geringen Fallzahl ($n < 50$) in der Auswertung nicht beachtet.

2.2 Studienuntersuchungen

Nach Studieneinschluss wurden neben einer Anamnese sowie körperlichen Untersuchung verschiedene laborchemische und apparative Untersuchungen durchgeführt. Hierdurch sollen die diabetischen Folgeerkrankungen quantifiziert und graduiert werden.

Zunächst erfolgt die Messung der biometrischen Daten (Körpergewicht, Größe, BMI) sowie eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Screening auf eine etwaige diabetische Neuropathie mittels des Michigan Diabetic Neuropathy Screening Instruments (MDNSI) (Feldman *et al.*, 1994).

Laborchemische Untersuchungen

Des Weiteren erfolgten ausführliche Blut- sowie Urin-Untersuchungen. Hier wurden unter anderem Glukose, Triglyceride, HDL- Cholesterin, LDL- Cholesterin, CRP, Kreatinin, Cystatin C, C-Peptid, Cortisol, HbA1c sowie TSH bestimmt.

In dieser Arbeit wurden die Bestimmungen zu HbA1c sowie Glucose und C-Peptid verwendet. Die Messungen erfolgten über das Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Tübingen. Die HbA1c Messungen erfolgten mittels des Tosoh glycohemoglobin analyzer HLC-723G8 (Tosoh Bioscience, Tokyo, Japan), Glucose wurde mittels des ADVIA XPT (Siemens Healthineers, Eschborn, Deutschland) bestimmt und C-Peptid mittels des ADVIA Centaur XPT Systems (Siemens Healthineers, Eschborn, Deutschland).

Ermittlung der Insulinresistenz

Die Ermittlung der Insulinresistenz fand C-Peptid basiert mittels des *Homeostasis Model Assessment 2 Calculators* (HOMA2-IR) herausgegeben von der Diabetes Trials Unit der University of Oxford statt (Levy, Matthews and Hermans, 1998; The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Diabetes Trials Unit, 2022).

Apparative Untersuchungen

Im Rahmen der Studie erfolgt ferner eine bioelektrische Impedanzanalyse, eine nicht mydriatische Fundusfotographie sowie eine ausführliche angiologische Diagnostik mittels Doppler-Untersuchung und Sonographie. In dieser Arbeit werden diese Untersuchungen nicht ausgewertet, so dass an dieser Stelle nicht näher hierauf eingegangen wird.

Fragebögen und Testung

Das Beck Depressions Inventar II wird zum Screening einer etwaigen bestehenden Depression eingesetzt (Beck, Steer and Brown, 1996).

Zur Untersuchung der kognitiven Funktion sowie etwaigen Funktionseinschränkungen einzelner kognitiver Domänen wird die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) eingesetzt (Robbins *et al.*, 1994).

2.3 Die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

Die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) stellt eine computerbasierte, non-verbale Kognitionstestung dar. Durch die computerbasierte Ausführung kann neben einer genauen, schnellen Auswertung auch die Zuverlässigkeit des Tests gegenüber klassischen Pen & Paper Tests gesteigert werden.

Einen weiteren Vorteil der Testatterie stellt die non-verbale Testung dar. Da auf einen non-verbale Stimulus eine non-verbale Reaktion erbracht werden muss ist die Testung „Sprachen“ unabhängig.

Erstmalig eingesetzt wurde die Testatterie in den 1980er Jahren bei Patienten mit neurodegenerativen oder auch psychiatrischen Erkrankungen (Sahakian *et al.*, 1988; Abas, Sahakian and Levy, 1990; Robbins *et al.*, 1994).

Bereits in diesen frühen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Testatterie sensitiv in der Erkennung von neurodegenerativen Erkrankungen ist (Fray, Robbins and Sahakian, 1996).

Mittels der CANTAB Testbatterie erfolgt eine Untersuchung der Kognition in verschiedenen Bereichen. So wird die Objekterkennung (*visual Memory*) die Aufmerksamkeit (*attention*) sowie das Arbeitsgedächtnis inklusiver exekutiver Funktionen (*working memory and planning*) mit den unterschiedlichen Testen untersucht (Fray, Robbins and Sahakian, 1996).

In der TUDID-Studie wurde die tablet-basierte Version eingesetzt. Die Testung erfolgte non-verbal wobei die Erklärung der jeweiligen Aufgaben auditiv erfolgt. Eine Übersicht über die bestehenden CANTAB-Subtests liefert Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht der CANTAB Subtests

| CANTAB Test | Domäne | Dauer (ca., min.) |
|---|---|----------------------|
| Motor screening task (MOT)* | Screening Test/ Motorik | 1 |
| Delayed matching to sample (DMS)* | Visuelles Gedächtnis | 8 |
| Paired associates learning (PAL)* | | 8 |
| Pattern recognition memory (PRM)* | | 5 |
| Multitasking Test (MTT) | Exekutive Funktion | 8 |
| One-Touch Stockings of Cambridge (OTS) | | 10 |
| Spatial Span (SSP) | | 6 |
| Spatial working memory (SWM)* | | 8 |
| Reaction time (RTI)* | Aufmerksamkeit | 6 |
| Rapid visual information processing (RVP)* | | 10 |
| Verbal Recognition Memory (VRM) | Semantisches/ verbales Gedächtnis | 7 |
| Stop Signal Task (SST) | Entscheidungsfindung/ Inhibitionsfähigkeit | 15-20 |
| Emotion Recognition Task (ERT) | Soziale Kognition | 10 |

Übersicht der verfügbaren sowie in der TUDID Studie eingesetzten (*) Subtests mit entsprechenden kognitiven Domänen und erwarteter Testdauer. Nach Kreuzer und Cambridge Cognition et al. (Cambridge Cognition, 2018; Kreuzer et al., 2018)

Von den aufgeführten Subtests wurden folgende in der TUDID-Studie eingesetzt: Motor Screening Task (MOT), Paired Associates Learning (PAL), Pattern Recognition Memory (PRM), Reaction Time (RTI), Spatial Working Memory (SWM), Rapid Visual Information Processing (RVP) und Delayed Matching to Sample (DMS).

Zu den Subtests DMS, PAL, RVP und SWM lagen über die Cambridge Cognition Software alters-normierte z-Werte vor.

Der MOT Subtest stellt eine Eingangs- oder auch Screening Untersuchung dar. Eine reduzierte Punktzahl deutet hierbei eine deutlich eingeschränkte motorische Fähigkeit an, was die weitere Interpretation des Tests relativiert. Die Subtests DMS, PAL und PRM repräsentieren das visuelle Gedächtnis. Der SWM Subtest ermöglicht eine Einschätzung der exekutiven Funktion und die Subtests RTI und RVP erlauben Aussagen über die Aufmerksamkeit und Reaktionszeit zu treffen.

2.3.1 Eingesetzte Subtests

Visuelle Gedächtnis Funktionen

delayed matching to sample (DMS)

Die DMS-Testung stellt eine Möglichkeit dar das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen. Im Grundprinzip kann die Testung hier in drei Phasen eingeteilt werden.

1.: Stimulus, 2.: Verzögerung und 3.: Auswahl. Während der ersten Phase wird dem Probanden ein optischer Stimulus (komplexes, visuelles Muster) präsentiert. Die zweite Phase, während der der Stimulus nicht gezeigt wird, stellt eine zeitliche Verzögerung zwischen der ersten und der dritten Phase dar. Der Proband muss sich den gezeigten Stimulus merken. In der dritten Phase erfolgt die Kontrolle. Hier muss der Proband den initial gezeigten Stimulus aus einer Auswahl von vier vergleichbaren Mustern korrekt auswählen. Die Schwierigkeit der DMS-Testung kann durch die Dauer der Verzögerung modelliert werden. Eingesetzt werden in der von Cambridge Cognition herausgegebenen Version vier Stufen. Zum einen eine simultane Anzeige von Stimulus und dem

auszuwählenden Muster ohne zeitliche Verzögerung. Zum anderen eine zeitliche Verzögerung von 0, 4, und 12 Sekunden.

Dieses Testverfahren scheint sensitiv für Schäden im Bereich des medialen Temporallappens (Hippocampus) sowie für Teile des Lobus frontalis zu sein (Sahgal and Iversen, 1978).

Die entsprechenden Parameter in der Testauswertung hierfür sind unter anderem DMSPCS (*DMS percent correct simultaneous*) für den prozentualen Anteil der richtigen Antworten bei simultaner Anzeige und analog DMSPC0, DMSPC4 sowie DMSPC12 mit entsprechender Verzögerung für 0, 4 und 12 Sekunden. Ferner wird ein aggregierter Parameter (DMSPCAD, *DMS percent correct all delay*) als Mittelwert aller Verzögerungsparameter (DMSPC0, DMSPC4 und DMSPC12) ermittelt.

In der Analyse wurde der alters-normierte z-Wert von DMSPCAD als Parameter für die DMS Testung verwendet.

paired associates learning (PAL)

Die PAL Testung stellt eine Abfrage des Kurzzeitgedächtnisses dar indem neu gelernte Verknüpfungen oder Assoziationen abgefragt werden. Im Rahmen der CANTAB Testbatterie erfolgt eine visuell-räumliche Testung. Die Testung kann in zwei Phasen geteilt werden.

Zunächst wird ein Stimulus präsentiert. Im Rahmen der visuell-räumlichen Testung werden dem Probanden im Kreis angeordnete Felder/ Boxen auf dem Tablet Bildschirm gezeigt. Diese Boxen werden in einer zufälligen Reihenfolge „geöffnet“ und enthalten komplexe visuelle Muster. Nachdem alle Boxen geöffnet wurden werden dem Probanden in der Mitte des Kreises die komplexen visuellen Muster präsentiert welche in den Boxen „versteckt“ sind. Der Proband muss nun die erlernte Assoziation von Position und Muster abrufen. In der ersten Phase muss der Proband somit eine Assoziation zwischen dem gezeigten Stimulus und dessen Position herstellen. In der zweiten Phase soll diese erlernte Assoziation wiedergegeben werden (Hodges, 2007).

Der Schwierigkeitsgrad wird gesteigert indem die Anzahl der Muster beziehungsweise dargestellter Boxen gesteigert wird. Zunächst werden 2 Boxen zu Auswahl dargestellt. Bei korrekter Beantwortung folgen Stufen mit 4, 6, 8 bis hin zu 12 Boxen.

Es konnte gezeigt werden, dass die PAL-Testung gut geeignet ist um Untersuchungen bei Patienten mit Alzheimer Demenz oder auch einer gering ausgeprägten Demenz durchzuführen. Für die Durchführung des Tests werden Funktionen des Temporallappens, insbesondere des entorhinalen Kortex benötigt (Owen *et al.*, 1995).

Die in der Auswertung ermittelten Parameter zum PAL Test beziehen sich zum einen auf die korrekte Auswahl im ersten Versuch (PALFAMS, *First Attempt Memory Score*) zum anderen auf die gemachten Fehler (PALTEA, *Total Error Adjusted*).

pattern recognition memory (PRM)

Auch dieser Test zur Mustererkennung kann in zwei Phasen geteilt werden. Zunächst wird dem Probanden ein Stimulus präsentiert. Anschließend erfolgt die Phase des Informationsabrufes.

Der Stimulus besteht hier aus 12 komplexen Mustern welche dem Probanden nacheinander gezeigt werden. In der Phase des Informationsabrufes wird jeweils ein bereits gezeigtes Muster mit einem noch nicht gezeigten Muster präsentiert und der Proband muss auswählen welches zuvor gezeigt wurde. Eine weitere Testung zum Informationsabruf erfolgt zeitversetzt nach 20 Minuten.

Der Unterschied zu der DMS Testung besteht darin, dass dem Probanden hier zunächst mehrere Stimuli nacheinander präsentiert werden und dann erst die Abfrage erfolgt. Bei der DMS Testung erfolgt die Abfrage ohne weitere gezeigte Stimuli (Hodges, 2007).

Zu diesem Subtest werden keine alters-normierten z-Werte angegeben weshalb eine Analyse getrennt von den Tests mit vorliegenden Normwerten erfolgte. Die von der Software ermittelten Parameter sind unter anderem PRMPCD (PRM *Percent Correct Delayed*) für den prozentual richtigen Anteil im verzögerten Informationsabruf nach 20 Minuten sowie PRMPCI (PRM *Percent Correct Immediate*) für den richtigen Anteil bei direkter Antwort.

Aufmerksamkeit und Reaktionszeit

rapid visual information processing (RVP)

Der RVP-Test stellt einen Test zur gerichteten Aufmerksamkeit dar. Dem Probanden werden in einer weißen Box in der Mitte des Bildschirms Zahlen (Zahlen 2-9) mit einer Frequenz von 100/min gezeigt. Gleichzeitig wird dem Probanden simultan eine Zahlenfolge von 3 Zahlen (beispielsweise 3-6-4) präsentiert. Der Proband soll nun diese Zahlenfolge erkennen und dann einen auf dem Bildschirm dargestellten Knopf drücken (Cambridge Cognition, 2018). Insgesamt werden neun Sequenzen je 100 Zahlen präsentiert. Anhand dieses Versuchs können zum einen die Reaktionszeit aber auch die Genauigkeit beziehungsweise Sensitivität der Zielerkennung untersucht werden.

Für diese Testung werden vor allem Bereiche des Lobus frontalis und parietalis eingesetzt (Coull *et al.*, 1996).

Die zur Auswertung stehenden Parameter sind unter anderem RVPA (RVP A', „A-Prime“) als Marker der Signalerkennung zur Sensitivität der Zielsequenz und RVPPFA (RVP *Probability of False Alarm*) für die Wahrscheinlichkeit einer falschausgewählten Sequenz.

reaction time (RTI)

Dieser Subtest testet die Reaktionszeit. Zum einen wird hier die einfache Reaktionszeit ohne weitere Auswahlmöglichkeiten getestet, zum anderen die Reaktionszeit in einer Auswahl-situation. Initial muss der Proband einen am unteren Bildschirmrand dargestellten Knopf halten und dann, ohne weitere Auswahlmöglichkeiten, einen anderen drücken sobald dieser „erleuchtet“. Im Folgenden wird die Schwierigkeit der Testung gesteigert in dem nun 5 Punkte

präsentiert werden. Auch hier muss der Proband zunächst den Knopf am unteren Bildschirmrand drücken. Nun stehen aber 5 Punkte zur Auswahl die „erleuchten“ können (Cambridge Cognition, 2018).

Auch zu diesem Subtest liegen keine alters-normierten z-Werte vor, weshalb auch dieser Test getrennt analysiert wurde. Die ermittelten Parameter sind RTIFMDMT (RTI, *Five-Choice Movement Time*) für die benötigte Zeit um den Knopf loszulassen und eine Auswahl zu treffen sowie RTIFMDRT (RTI, *Five-choice Reaction Time*) für die Zeit welche der Proband benötigt den Knopf loszulassen nachdem der Stimulus präsentiert wurde. Beide Parameter beziehen sich auf die zweite Stufe der Testung in der 5 Punkte zur Auswahl stehen.

Exekutive Funktion

spatial working memory (SWM)

Diese Testung untersucht das räumliche Arbeitsgedächtnis und somit exekutive Funktionen. Dem Probanden werden hier mehrere farbige Boxen auf dem Tablet präsentiert. Der Proband soll durch „öffnen“ der Boxen enthaltene Münzen finden und diese in eine leere Säule auf der rechten Seite des Bildschirms „füllen“. Die Schwierigkeit des Tests wird hier über die Anzahl der gezeigten Boxen gesteigert, maximal werden 12 Boxen präsentiert. Über die Reihenfolge der ausgewählten Boxen beziehungsweise ob dieselbe Box erneut ausgewählt wird können zusätzlich Aussagen über die Strategie getroffen werden.

Die Leistung in diesem Subtest wird durch Schäden im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex gemindert (Manes *et al.*, 2002).

Die durch die CANTAB Software ermittelten Parameter sind unter anderem SWMBE468 (SWM *Between Errors*) für die Anzahl an Fällen in der eine zuvor bereits ausgewählte Box in der eine Münze war erneut geöffnet wurde, sowie SWMS (SWM *Strategy*). SWMS soll erkennen beziehungsweise angeben ob eine Strategie in der Suche zu erkennen ist.

2.3.2 key Parameter und analysierte Parameter

Zu den einzelnen Subtests werden über die Software von Cambridge Cognition multiple Messergebnisse geliefert. Die Auswahl und schließlich die Analyse der Parameter hat sich hierbei auf die von Cambridge Cognition angegebenen *key-Parameter* konzentriert. Diese stellen teils eine Aggregation der Ergebnisse beziehungsweise den Haupteffekt des jeweiligen Subtests dar.

Eine Übersicht der *key-Parameter* der analysierten Subtests liefert Tabelle 5.

Tabelle 5: CANTAB key Parameter

| Subtest | Key Parameter | Beschreibung | |
|---------|---------------|--------------------------------------|---|
| DMS | DMSPC0 | DMS Percent Correct 0 seconds delay | Korrekte Antwort (%) bei 0s Verzögerung |
| | DMSPC4 | DMS Percent Correct 4 seconds delay | Korrekte Antwort (%) bei 4s Verzögerung |
| | DMSPC12 | DMS Percent Correct 12 seconds delay | Korrekte Antwort (%) bei 12s Verzögerung |
| | DMSPCAD | DMS Percent Correct all delay | Korrekte Antwort (%) über alle Testungen mit Verzögerung (0,4 und 12s) |
| | DMSPCS | DMS Percent Correct simultaneous | Korrekte Antwort (%) bei simultaner Präsentation |
| | DMSPEGE | DMS Probability of Error Given Error | Wahrscheinlichkeit eines Fehlers bei zuvor inkorrekt Antwort |
| PAL | PALFAMS28 | PAL First Attempt Memory Score | Anzahl der Fälle mit korrekter Auswahl beim ersten Versuch. Bezieht sich auf Stufen mit 2-8 Boxen. |
| | PALTEA28 | PAL Total Errors Adjusted | Anzahl der Fälle mit falscher Auswahl inklusive Adjustierung für nicht erreichte Stufen. Bezieht sich auf Stufen mit 2-8 Boxen. |
| PRM | PRMPCD | PRM Percent Correct Delayed | Korrekte Antwort (%) bei verzögerter Testung |
| | PRMPCI | PRM Percent Correct Immediate | Korrekte Antwort (%) bei direkter Testung |
| RTI | RTIFMDMT | RTI Median Five-Choice Movement Time | Mediane Zeit (ms) vom Loslassen des Knopfes bis Auswahl des Stimulus |

| | | | |
|-----|----------|--------------------------------------|---|
| | RTIFMDRT | RTI Median Five-Choice Reaction Time | Mediane Zeit (ms) von Präsentation des Stimulus bis Loslassen des Knopfes |
| RVP | RVPA | RVP A' | Analyse der Signalerkennung. Gibt Sensitivität gegenüber der Zielsequenz an. |
| | RVPPFA | RVP Probability of False Alarm | Wahrscheinlichkeit einer inkorrekten Auswahl |
| | RVPMDL | RVP Median Response Latency | Mediane Latenz bei korrekter Antwort |
| SWM | SWMBE468 | SWM Between Errors | Anzahl der Fälle in denen Box wiedergeöffnet wird in der zuvor eine Münze gefunden wurde, berechnet über 4,6 und 8 Münzen Stufe |
| | SWMS | SWM Strategy | Anzahl der Fälle in denen die Suche bei dem gleichen Punkt wie zuvor begonnen wird. Bei gleichem Startpunkt wird eine Suchstrategie vermutet. |

Übersicht der von Cambridge Cognition als *key Parameter* angegebenen Daten. Modifiziert nach Cambridge Cognition (Cambridge Cognition, 2022).

Zu den Subtests DMS, PAL, RVP und SWM lagen altersnormierte z-Werte vor welche für die weitere Analyse verwendet wurden. Im Subtest DMS wurde der aggregierte Parameter DMSPCAD für die Analyse verwendet.

2.3.3 Normierte Daten

Die den z-Werten zu Grunde liegenden Daten wurden von Cambridge Cognition in einer online Umfrage zwischen September 2017 und März 2018 erhoben (Cambridge Cognition, 2022). Teilnehmen konnten volljährige (≥ 18 Lebensjahre) Probanden die fließend Englisch sprechen und bei denen keine cerebralen Traumata in der Vorgeschichte bekannt waren sowie keine kognitiven Funktionseinschränkungen, Demenz sowie psychische Erkrankungen bestanden. Von den Probanden wurden demographische Daten wie Alter, Geschlecht sowie das (Aus-)Bildungsniveau erhoben (Cambridge Cognition, 2022).

Mittels der Ergebnisse der kognitiven Testung wurde von Cambridge Cognition eine Norm- Datenbank erstellt. In dieser Arbeit wurden bereits alters-normierte Daten für die Analysen verwendet.

2.4 Datenerhebung

Die in der Arbeit verwendeten Daten wurden zwischen Mai 2019 und Juli 2022 In der Medizinischen Klinik IV, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie des Universitätsklinikums Tübingen erhoben.

Die Daten des Tablet basierten CANTAB Tests wurden zunächst in die CANTAB Datenbank überführt. Hier wurden den Daten anhand der zugrunde liegenden CANTAB Datenbank automatisch alters-normierte z-Werte zugeordnet.

Die weiteren klinischen sowie laborchemischen Parameter wurden mittels der REDCap Datenbank-Software gesammelt und verwaltet (Harris *et al.*, 2019).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mittels R, R Studio Version 1.4.1106, durchgeführt (RStudio Team, 2021).

In die Auswertung einbezogen wurden Subtests zu den key Parametern. Ausgeschlossen wurden Probanden welche im motorischen Screening-Test (Motor Screening Task, MOT) nicht die volle Punktzahl erhalten haben (n=6).

Ziel der Arbeit ist es zum einen eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und der kognitiven Funktion zu untersuchen sowie Unterschiede in der kognitiven Funktion von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zu untersuchen.

Hierzu wurden multiple lineare Regressionsmodelle berechnet. Um einem zu erwartenden Alters-Effekt weiterhin Rechnung zu tragen wurde, trotz bereits alters-normierter z-Werte, im Regressionsmodell auf das Probandenalter adjustiert. Ferner wurden BMI, Geschlecht, HbA1c sowie Diabetesdauer als unabhängige Variablen verwendet.

Einstichproben t-Tests wurden durchgeführt um bei den Parametern mit vorliegendem z-Wert ein Vergleich zum Normkollektiv zu ziehen. Als numerischer Testwert wurde dementsprechend 0 eingesetzt.

Die multiplen linearen Regressionsmodelle wurden mittels dem R stats-package (version 3.6.2) und der Funktion „lm“ berechnet.

\hat{y} (subtest) =

$$\beta_0 + \beta_1 \times BMI + \beta_2 \times \text{Geschlecht} + \beta_3 \times \text{Diabetesdauer} + \beta_4 \times \text{Alter} + \beta_5 \times \text{HbA1c} + \beta_6 \times \text{Diabetes Typ}$$

Eine Überprüfung der Residuen auf Normalverteilung fand visuell mittels eines Quantil-Quantil Diagramms (QQ Diagramm) statt. Ebenso wurde visuell auf Homoskedastizität geprüft.

Aufgrund multipler Testungen wurde ein korrigiertes α Niveau, welches mittels der Bonferroni-Korrektur berechnet wurde, verwendet.

$$\alpha_{\text{korrigiert}} = \frac{\alpha}{n}$$

Als signifikant wurden dementsprechend Ergebnisse erachtet, bei denen

$$p < \frac{\alpha}{n}$$

galt.

Für die durchgeführten Analysen mit vorliegenden z-Werten (n=7) ergibt sich somit ein korrigiertes α Niveau von 0.007 bei einem korrigierten α Niveau von 0.0125 für die Analysen ohne vorliegenden z-Wert (n=4)

Zur graphischen Darstellung des linearen Regressionsmodells sowie der adjustierten z-Werte wurde das R Package ggeffects (Version 1.1.2) mit der Funktion ggpredict verwendet (Lüdecke, 2018). Mit dieser Funktion können die adjustierten Mittelwerte dargestellt werden.

3. Ergebnis

3.1 Gruppencharakteristik

Insgesamt wurden Daten zu 516 Patienten erhoben. Hiervon wurden 6 Patienten aufgrund einer nicht vollständigen Punktzahl im MOT Test sowie 29 Patienten aufgrund eines nicht als Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 klassifizierten Diabetes ausgeschlossen.

In die weiteren Auswertungen wurden somit 481 Patienten eingeschlossen. Hiervon war bei 119 ein Diabetes mellitus Typ 1 (24,8%) und bei 362 ein Diabetes mellitus Typ 2 (75,2%) diagnostiziert.

Das Geschlechterverhältnis in der Gruppe ist bei 49,6% (Frauen) zu 50,4% (Männer) bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sowie 41,2% zu 58,8% bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Geschlechtergetrennte Verteilung nach Diabetes Typen in der Studie

| | Anzahl (n) | | | Häufigkeit (%) | | |
|-------------|---------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | <i>gesamt</i> | <i>weiblich</i> | <i>männlich</i> | <i>gesamt</i> | <i>weiblich</i> | <i>männlich</i> |
| T1DM | 119 | 59 | 60 | 24,8% | 12,3% | 12,5% |
| T2DM | 362 | 149 | 213 | 75,2% | 31,0% | 44,3% |

Dargestellt ist die geschlechtergetrennte Anzahl sowie relative Häufigkeit der Diabetes Typen (T1DM = Diabetes mellitus Typ 1, T2DM = Diabetes mellitus Typ 2) innerhalb der Studie.

Die mediane Testdauer lag bei 47,2 Minuten. Gemäß der angegebenen durchschnittlichen Testdauer der einzelnen Subtests (siehe Tabelle 4) wurde eine Testdauer von 46 Minuten erwartet.

Da die beiden Gruppen (T1DM, T2DM) sich hinsichtlich ihrer biometrischen Daten unterscheiden wurden die relevanten Parameter als unabhängige Variablen im linearen Regressionsmodell ergänzt. So sind in der untersuchten Kohorte Probanden mit einem Diabetes mellitus Typ 1 jünger (Mittelwert $40,7 \pm 16,5$ Jahre) als Probanden mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ($58 \pm 12,5$). Erwartet worden war ferner der bestehende Gewichts- beziehungsweise BMI - Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($25,9 \pm 4,9$ bei T1DM zu $33,7 \pm 7,3$ bei T2DM, siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gruppencharakteristika: Biometrische und Biochemische Parameter

| | Gesamt <i>n(481)</i> <i>Mittelwert ± SD</i> | T1DM <i>n(119)</i> <i>Mittelwert ± SD</i> | T2DM <i>n(362)</i> <i>Mittelwert ± SD</i> |
|-------------------------------|--|--|--|
| Alter [Jahre] | 53,7 ± 15,5 | 40,7 ± 16,5 | 58 ± 12,5 |
| BMI [kg/m²] | 31,8 ± 7,6 | 25,9 ± 4,9 | 33,7 ± 7,3 |
| Körpergewicht [kg] | 93,0 ± 23,5 | 76,2 ± 15,9 | 98,5 ± 23,0 |
| Diabetesdauer [Jahre] | 10,8 ± 10,9 | 13,2 ± 14,9 | 10,0 ± 9,1 |
| HbA1c [%] | 8,7 ± 1,7 | 8,4 ± 1,5 | 8,8 ± 1,7 |
| Glukose [mg/dl] | 143,6 ± 46,1 | 141,3 ± 61,6 | 144,4 ± 39,7 |
| C-Peptid [pmol/l] | 480,6 ± 406,1 | 111,8 ± 125,8 | 600,8 ± 393,4 |
| CGR | 3,5 ± 3,0 | 0,9 ± 1,0 | 4,3 ± 2,9 |
| Insulindosis [IU] | 45,9 ± 39 | 36,8 ± 21,1 | 50,7 ± 45,0 |
| LDL [mg/dl] | 107,7 ± 41,6 | 108,1 ± 35,3 | 107,6 ± 43,5 |
| Triglyzeride [mg/dl] | 188,0 ± 143,2 | 113,3 ± 67,6 | 212,5 ± 152,7 |

Dargestellt sind der Durchschnitt sowie die Standardabweichung der biochemischen Parameter, gesamt sowie getrennt nach Diabetes Typen (T1DM = Diabetes mellitus Typ 1, T2DM = Diabetes mellitus Typ 2, CGR = C-Peptid/Glukose Ratio).

Neben den obigen biometrischen Parametern wurde das Bildungsniveau der Patienten näherungsweise über den höchsten Schulabschluss eingeordnet. Hierzu lagen Daten von insgesamt 437 Patienten vor (siehe Tabelle 8). Die meisten Patienten gaben als höchsten Schulabschluss einen Hauptschulabschluss an (gesamt: 41,6%, T1DM: 29,6%, T2DM: 45,6%). Einen Unterschied in den Gruppen war unter anderem bei den höheren Bildungsabschlüssen festzustellen. So gaben 12,0% der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 das Abitur als höchsten Bildungsabschluss an, hingegen 4,3% der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. Eine vergleichbare Konstellation zeigt sich bei den Hochschulabschlüssen (T1DM: 15,7%, T2DM: 9,1%).

Tabelle 8: Gruppencharakteristika: höchster Bildungsabschluss

| <i>Schulabschluss</i> | gesamt | | T1DM | | T2DM | |
|-----------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | <i>n(437)</i> | % | <i>n(108)</i> | % | <i>n(329)</i> | % |
| Hauptschule | 182 | 41,6 | 32 | 29,6 | 150 | 45,6 |
| Mittlere Reife | 103 | 23,6 | 26 | 24,1 | 77 | 23,4 |
| Abitur | 27 | 6 | 13 | 12,0 | 14 | 4,3 |
| Fachhochschule | 78 | 17,8 | 20 | 18,5 | 58 | 17,6 |
| Hochschule | 47 | 10,7 | 17 | 15,7 | 30 | 9,1 |

Aufzählung des höchsten angegebenen Schulabschlusses getrennt nach Diabetes Typen (T1DM = Diabetes mellitus Typ 1, T2DM = Diabetes mellitus Typ 2).

Eine Erfassung etwaiger schwerer Hypoglykämien erfolgte anamnestisch. Insgesamt gaben 11 Patienten an innerhalb der letzten 12 Monate eine schwere Hypoglykämie mit nötiger Fremdhilfe erlitten zu haben. Hiervon hatten 7 Patienten einen Diabetes mellitus Typ 1 und 4 Patienten einen Diabetes mellitus Typ 2. Insgesamt beträgt die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien innerhalb der letzten 12 Monate in der Gruppe somit 2,4% mit 6,3% bezogen auf die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und 1,1% bezogen auf die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

3.2 Analyse der Subtests mit vorliegenden z-Werten

Zur Erfassung der kognitiven Funktion erfolgt die Analyse der durchgeführten CANTAB Testbatterie. Die Ergebnisse sind im Weiteren getrennt für die Subtests mit vorliegenden z-Werten (DMS, PAL, RVP und SWM) und ohne vorliegende z-Werte (RTI, PRM) aufgeführt. Die z-Werte wurden mittels der Software von Cambridge Cognition (siehe Kapitel 2.3.3) ermittelt.

Insgesamt zeigen sich in der Kohorte tendenziell negative z-Werte für die analysierten CANTAB Subtests. Dies lässt eine reduzierte kognitive Funktion im Vergleich zur Kontrollpopulation vermuten.

Für die Gesamtkohorte waren alle Subtests signifikant von 0 verschieden beziehungsweise negativ (siehe Tabelle 9). Bei getrennter Betrachtung hinsichtlich der beiden Diabetes Typen waren weiterhin in allen Subtests bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sowie bei den Subtests PALFAMS, PALTEA (Gedächtnis), RVPA (Aufmerksamkeit) und SWMS (Exekutive Funktion) bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 signifikant von 0 verschiedene Ergebnisse festzustellen.

Deskriptive Beschreibung der einzelnen kognitiven Domänen

In der **Domäne Gedächtnis** zeigen sich über die gesamte Kohorte hinweg vergleichbare mittlere z-Werte zwischen $-0,56 \pm 1,21$ (Mittelwert \pm SD, DMSPCAD) und $-0,68 \pm 1,07$ (PALTEA, siehe Tabelle 9). Bei getrennter Betrachtung hinsichtlich des Vorliegens eines Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 zeigen sich die mittleren z-Werte bei Patienten mit einem T2DM stets negativer. So liegen die mittleren z-Werte für die Domäne Gedächtnis bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 für alle drei Subtests (DMSPCAD, PALFAMS, PALTEA) bei $-0,76$ wohingegen die entsprechenden Parameter bei Patienten mit einem T1DM zwischen $0,03 \pm 1,28$ (DMSPCAD) sowie $-0,43 \pm 1$ (PALFAMS) liegen.

In der **Domäne Aufmerksamkeit**, repräsentiert durch den Subtest RVP mit den Parameter RVPA und RVPPFA ist ein durchschnittlicher z-Wert von $-0,84 \pm 0,83$ (RVPA) beziehungsweise von $-0,29 \pm 1,14$ (RVPPFA) festzustellen. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erreichen mittlere z-Werte von $-0,98 \pm 0,77$ (RVPA) und $-0,4 \pm 1,15$ (RVPPFA) wohingegen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 Werte von $-0,42 \pm 0,85$ (RVPA) beziehungsweise $0,06 \pm 1,04$ (RVPPFA) erreichen.

In der **Domäne der exekutiven Funktion** ergibt sich eine vergleichbare Konstellation. Insgesamt liegen die mittleren z-Werte hier zwischen $-0,54 \pm 0,73$ (SWMS) sowie $-0,68 \pm 1,06$ (SWMBE). Auch bei Betrachtung der Subgruppen ergibt sich ein vergleichbares Bild. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 erreichen z-Werte von $-0,23 \pm 1,37$ (SWMBE) sowie $-0,31 \pm 1$ (SWMS) und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 von $-0,83 \pm 0,89$ (SWMBE) und $-0,62 \pm 0,6$ (SWMS).

Tabelle 9: deskriptive Statistik und Einstichproben t-test für Subtests mit vorliegenden z-Werten

| Subtest | Gesamt (T1DM+ T2DM) | | T1DM | | T2DM | |
|----------------|------------------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|
| | Mittelwert ± SD | p | Mittelwert ± SD | p | Mittelwert ± SD | p |
| DMSPCAD | -0,56 ± 1,21 | <0.001 | 0,03 ± 1,28 | 0.814 | -0,76 ± 1,12 | <0.001 |
| PALFAMS | -0,68 ± 0,98 | <0.001 | -0,43 ± 1 | <0.001 | -0,76 ± 0,96 | <0.001 |
| PALTEA | -0,68 ± 1,07 | <0.001 | -0,39 ± 1,06 | <0.001 | -0,76 ± 1,06 | <0.001 |
| RVPA | -0,84 ± 0,83 | <0.001 | -0,42 ± 0,85 | <0.001 | -0,98 ± 0,77 | <0.001 |
| RVPPFA | -0,29 ± 1,14 | <0.001 | 0,06 ± 1,04 | 0.543 | -0,4 ± 1,15 | <0.001 |
| SWMBE | -0,68 ± 1,06 | <0.001 | -0,23 ± 1,37 | 0.071 | -0,83 ± 0,89 | <0.001 |
| SWMS | -0,54 ± 0,73 | <0.001 | -0,31 ± 1 | 0.001 | -0,62 ± 0,6 | <0.001 |

Dargestellt sind der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) der Subtests DMS, PAL (Gedächtnis), RVP (Aufmerksamkeit) und SWM (exekutive Funktion) für die gesamte Studie sowie getrennt nach Diabetes Typen. Ferner p-Werte aus dem Einstichproben t-test. Als numerischer Testwert wurde 0 eingesetzt.

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy, T1DM = Diabetes mellitus Typ 1, T2DM = Diabetes mellitus Typ 2

Unterschiede zwischen Typ1 und Typ 2 Diabetes in der kognitiven Funktion

Um die Unterschiede von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 weiter zu charakterisieren wurden lineare Regressionsmodelle durchgeführt (siehe Tabelle 10) und auf wichtige Unterschiede zwischen den Gruppen adjustiert (BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer sowie Alter). In Abbildung 1 sind die adjustierten z-Werte aus den linearen Regressionsmodellen dargestellt. Um ferner einen etwaigen Effekt weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren Rechnung zu tragen wurde ein weiteres Regressionsmodell mit zusätzlicher Adjustierung auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sowie Nikotinkonsum durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle S1 zu finden. Da durch die Hinzunahme der weiteren Prädiktoren das Ergebnis nicht relevant beeinflusst wurde beziehen sich die weiteren Ergebnisse auf die in Tabelle 10 verwendete Adjustierung.

Nach Adjustierung ergeben sich für die Subtests DMS (Gedächtnis), RVP (Aufmerksamkeit) und SWM (exekutive Funktion) repräsentiert durch die Parameter DMSPCAD, RVPA, SWMBE sowie SMWS signifikante Ergebnisse

hinsichtlich einer schlechteren kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

Im Bereich Gedächtnis ergibt sich für den DMSPCAD Parameter im linearen Regressionsmodell ein p-Wert von 0.002 bei einem adjustierten R² von 0.15. In der Domäne Aufmerksamkeit p=0.019 für RVPA. Ferner zeigen sich auch signifikante Ergebnisse in der Domäne exekutive Funktion mit p=0.01 im SWMBE Subtest. Unter Beachtung der multiplen Testung mit einem korrigierten α -Niveau von 0.007 bei 7 Testen ergibt sich weiterhin ein signifikanter Zusammenhang für den Subtest DMSPCAD (Gedächtnis).

In Abbildung 1 sind die linearen Regressionsmodelle dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für Subtests mit vorliegenden z-Werten

| | | DMSPCAD | PALFAMS | PALTEA | RVPA | RVPPFA | SWMBE | SWMS |
|--------------------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|------------------|------------------|
| <i>Prädiktor</i> | | | | | | | | |
| BMI | <i>Est.</i> | 0.0 | 0.0 | 0.0 | -0.01 | -0.02 | 0.00 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.02 – 0.02 | -0.01-0.01 | -0.02 – 0.01 | -0.03 – 0.00 | -0.04 – 0.00 | -0.01-0.01 | -0.02-0.00 |
| | <i>p</i> | 0.923 | 0.761 | 0.588 | 0.007 | 0.012* | 0.946 | 0.239 |
| Geschlecht [m] | <i>Est.</i> | 0.33 | 0.0 | -0.09 | 0.13 | -0.05 | 0.34 | 0.26 |
| | <i>CI</i> | 0.12-0.54 | -0.18-0.17 | -0.28-0.10 | -0.01-0.28 | -0.26-0.16 | 0.15-0.53 | 0.13-0.39 |
| | <i>p</i> | 0.003 | 0.962 | 0.368 | 0.078 | 0.637 | <0.001 | <0.001 |
| HbA1c | <i>Est.</i> | -0.040 | -0.02 | -0.0 | -0.04 | -0.02 | -0.02 | -0.03 |
| | <i>CI</i> | -0.10 – 0.03 | -0.08 – 0.03 | -0.06 – 0.05 | -0.09 – 0.00 | -0.08 – 0.04 | -0.07 – 0.04 | -0.07 – 0.01 |
| | <i>p</i> | 0.238 | 0.344 | 0.822 | 0.053 | 0.519 | 0.541 | 0.157 |
| Diabetes-dauer | <i>Est.</i> | -0.00 | -0.00 | -0.00 | -0.0 | -0.00 | -0.00 | -0.00 |
| | <i>CI</i> | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 |
| | <i>p</i> | 0.341 | 0.018* | 0.009* | 0.111 | 0.020* | 0.335 | 0.520 |
| Alter | <i>Est.</i> | -0.02 | -0.01 | -0.02 | -0.01 | -0.00 | -0.0 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.03 – -0.01 | -0.02 – -0.01 | -0.02 – -0.01 | -0.02 – 0.01 | -0.01 – 0.00 | -0.03 – 0.01 | -0.01 – 0.00 |
| | <i>p</i> | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.418 | <0.001 | 0.004 |
| Diabetes Typ [2] | <i>Est.</i> | -0.52 | -0.11 | -0.11 | -0.27 | -0.28 | -0.37 | -0.17 |
| | <i>CI</i> | -0.84 – -0.20 | -0.38 – 0.16 | -0.40 – 0.18 | -0.49 – 0.05 | -0.59 – 0.04 | -0.65 – 0.09 | -0.37 – 0.03 |
| | <i>p</i> | 0.002 | 0.409 | 0.443 | 0.019* | 0.086 | 0.010* | 0.091 |
| Beobachtungen | | 442 | 469 | 469 | 436 | 451 | 459 | 459 |
| R²/ | | 0.158 / | 0.091 / | 0.099 / | 0.163 / | 0.064 / | 0.152 / | 0.099 / |
| R²adjustiert | | 0.147 | 0.079 | 0.087 | 0.151 | 0.052 | 0.141 | 0.087 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer sowie Alter) mit den zu erwartenden Werten aus dem jeweiligen Modell (Est. = Estimates) und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (CI).

DMS, PAL: Gedächtnis, RVP: Aufmerksamkeit, SWM: exekutive Funktion.

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveau von 0.007 nicht weiter signifikant ist

[m]/ [2]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich, 2= T2DM)

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

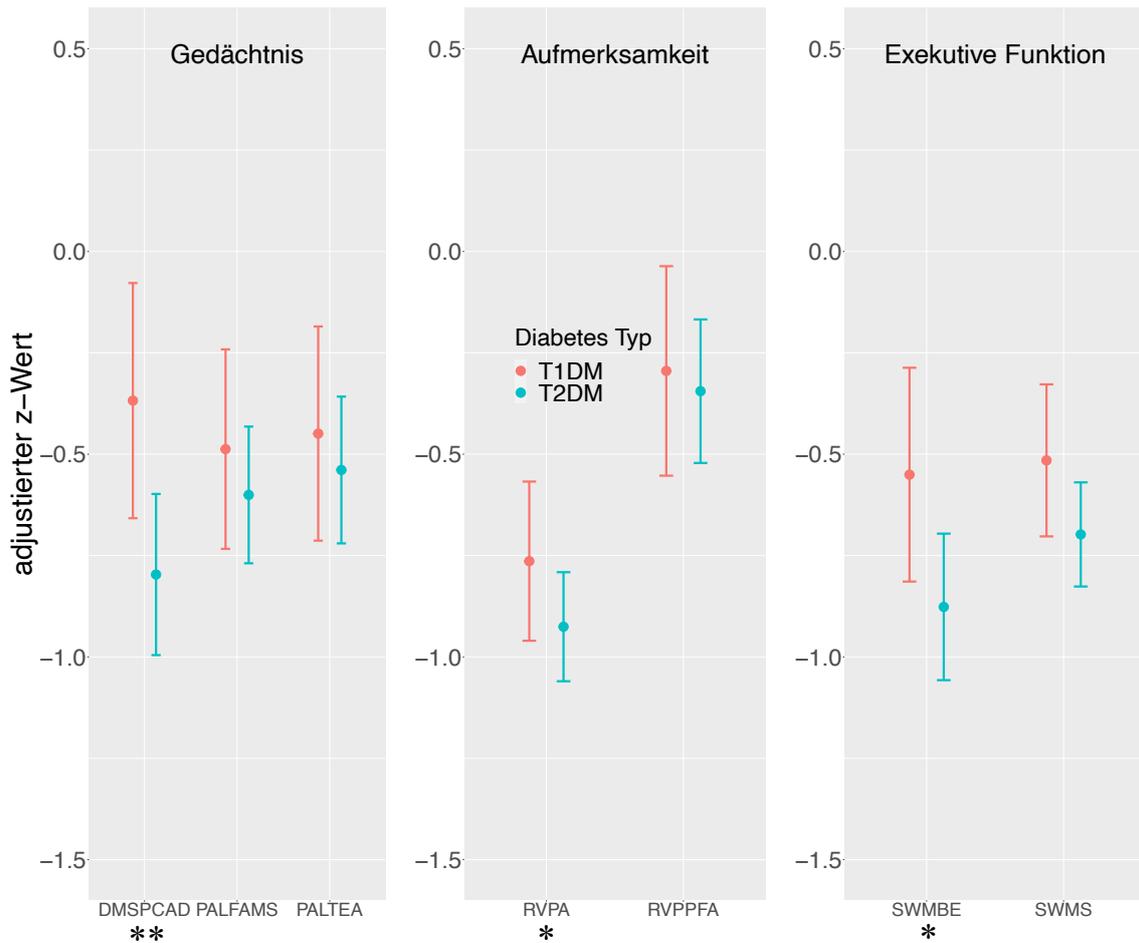


Abbildung 1: Adjustierte Ergebnisse der Subtests mit vorliegenden z-Werten

Dargestellt sind die adjustierten z-Werte (Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall) für die Subtests DMS, PAL, RVP, und SWM getrennt nach kognitiven Domänen sowie Diabetes Typ. Adjustiert wurde auf BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer sowie Alter. Nach Adjustierung und unter Beachtung des korrigierten α -Niveaus von 0.007 zeigt sich weiterhin ein signifikanter Zusammenhang für den DMSPCAD Subtest (**).

* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.007$

Abkürzungen: DMS = Delayed matching to sample, DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PAL = Paired associates learning, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVP = Rapid visual information processing, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWM = Spatial working memory, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

3.3 Analyse der Subtests ohne vorliegende z-Werte

Die folgende Analyse betrifft die Subtests PRM (Gedächtnis) sowie RTI (Reaktion/ Aufmerksamkeit). Auch in der Analyse dieser Subtests ergeben sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 tendenziell schlechtere Werte (siehe Tabelle 11).

Im Subtest der Mustererkennung (PRM) werden sowohl in der direkt durchgeführten Variante (PRMPCI, 93,1% zu 87,6%) als auch in der verzögert durchgeführten Variante (PRMPCD, 86,0% zu 79,9%) weniger Muster von den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 korrekt wiedererkannt.

Auch die Verarbeitungsgeschwindigkeit beziehungsweise Reaktion (RTI Subtest) zeigt sich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 erhöht im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Hier zeigt sich vor allem für die Bewegungszeit (RTIFMDMT) ein mit 322ms zu 256ms deutlich erhöhter durchschnittlicher Wert von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Dies gilt auch für die Reaktionszeit (RTIFMDRT) mit 395ms zu 368ms.

Im linearen Regressionsmodell (siehe Tabelle 11, Abbildung 2) zeigt sich hier ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich einer Verschlechterung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 für den PRM Subtest (Gedächtnis) mit einem $p=0.025$ in der verzögerten Durchführung (PRMPCD). Unter Beachtung eines korrigierten α -Niveaus von 0.0125 ist dieser allerdings nicht weiter signifikant.

Tabelle 11: deskriptive Statistik der Subtests ohne vorliegende z-Werte

| | gesamt | T1DM | T2DM |
|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <i>Subtest</i> | <i>Mittelwert ± SD</i> | <i>Mittelwert ± SD</i> | <i>Mittelwert ± SD</i> |
| PRMPCD [%] | 81,5 ± 16,3 | 86,0 ± 14,8 | 79,9 ± 16,6 |
| PRMPCI [%] | 89,0 ± 13,2 | 93,1 ± 9,9 | 87,6 ± 13,9 |
| RTIFMDMT [ms] | 305,8 ± 106,5 | 256,5 ± 87,8 | 322,6 ± 107,2 |
| RTIFMDRT [ms] | 388,3 ± 62,5 | 368,4 ± 58,0 | 395,1 ± 62,5 |

Dargestellt sind der Durchschnitt sowie die Standardabweichung (SD) der Subtests PRM (Gedächtnis) und RTI (Reaktion/ Aufmerksamkeit) für die gesamte Studie sowie getrennt nach Diabetes Typen.

Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

Tabelle 12: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für Subtests ohne vorliegende z-Werte

| | | PRMPCI | PRMPCD | RTIFMDMT | RTIFMDRT |
|---|------------------|---------------|----------------|------------------|------------------|
| <i>Prädiktoren</i> | | | | | |
| BMI | <i>Estimates</i> | -0.05 | -0.11 | -0.23 | 0.19 |
| | <i>CI</i> | -0.23 – 0.12 | -0.33 – 0.12 | -1.55 – 1.09 | -0.61 – 0.99 |
| | <i>p</i> | 0.568 | 0.363 | 0.733 | 0.641 |
| Geschlecht [m] | <i>Estimates</i> | 0.62 | -0.99 | -23.23 | -9.99 |
| | <i>CI</i> | -1.77 – 3.01 | -4.12 – 2.15 | -41.11 – -5.35 | -20.83 – 0.84 |
| | <i>p</i> | 0.611 | 0.536 | 0.011 | 0.071 |
| HbA1c | <i>Estimates</i> | 0.01 | -0.14 | 2.03 | 1.03 |
| | <i>CI</i> | -0.69 – 0.71 | -1.05 – 0.78 | -3.23 – 7.29 | -2.16 – 4.21 |
| | <i>p</i> | 0.986 | 0.766 | 0.448 | 0.526 |
| Diabetes-dauer | <i>Estimates</i> | -0.01 | -0.01 | 0.02 | 0.06 |
| | <i>CI</i> | -0.01 – 0.00 | -0.02 – 0.00 | -0.05 – 0.09 | 0.02 – 0.10 |
| | <i>p</i> | 0.313 | 0.188 | 0.612 | 0.008* |
| Alter | <i>Estimates</i> | -0.13 | -0.03 | 2.71 | 1.25 |
| | <i>CI</i> | -0.22 – -0.03 | -0.16 – 0.09 | 2.00 – 3.42 | 0.82 – 1.68 |
| | <i>p</i> | 0.008* | 0.595 | <0.001 | <0.001 |
| Diabetes Typ [2] | <i>Estimates</i> | -3.50 | -5.33 | 23.78 | 6.35 |
| | <i>CI</i> | -7.13 – 0.12 | -10.01 – -0.66 | -3.37 – 50.93 | -10.10 – 22.80 |
| | <i>p</i> | 0.058 | 0.025* | 0.086 | 0.449 |
| Beobachtungen | | 469 | 427 | 461 | 461 |
| R²/ R²adjustiert | | 0.062 / 0.050 | 0.039 / 0.025 | 0.212 / 0.202 | 0.157 / 0.146 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer sowie Alter) mit den zu erwartenden Werten aus dem jeweiligen Modell (Estimates) und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (CI). PRM: Gedächtnis, RTI: Reaktion/ Aufmerksamkeit

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.0125 nicht weiter signifikant ist

[m]/ [2]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich, 2= T2DM)

Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

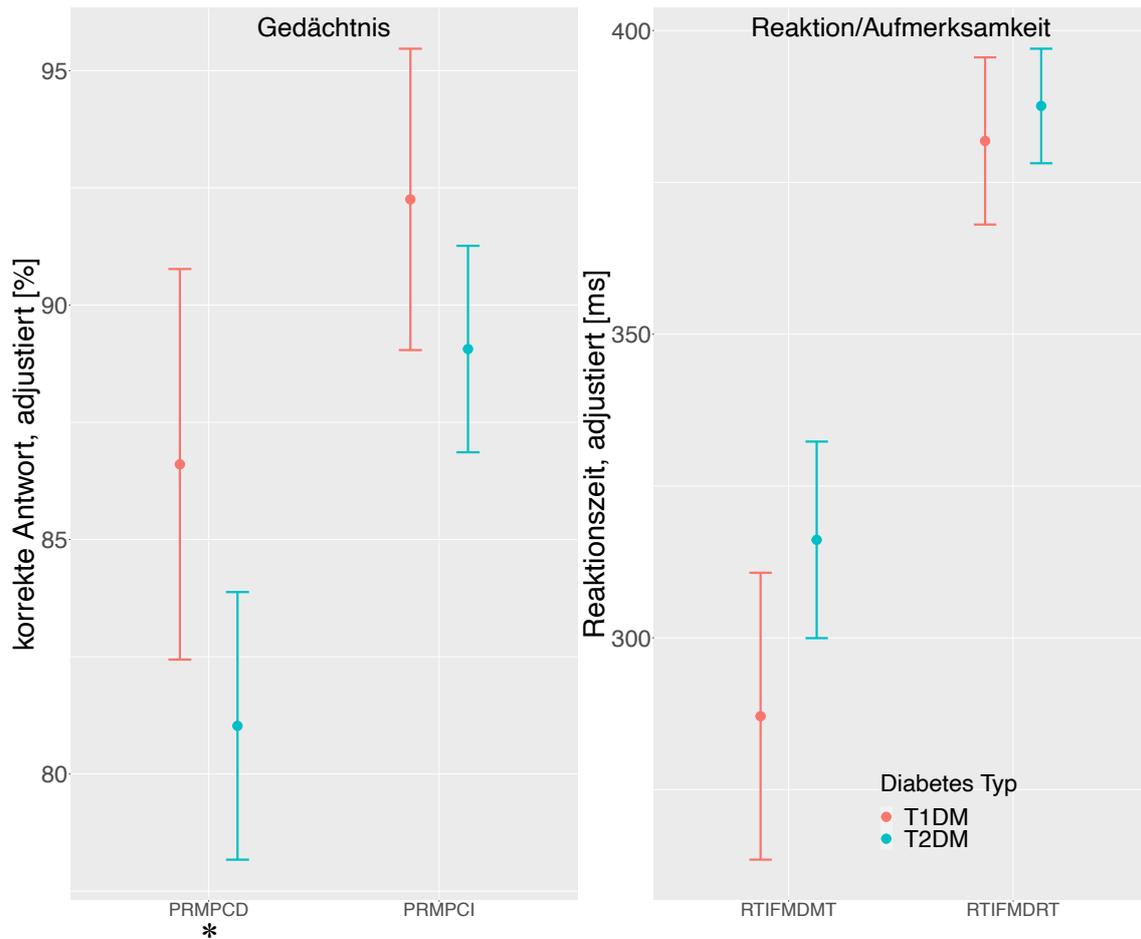


Abbildung 2: Adjustierte Ergebnisse der Subtests ohne vorliegende z-Werte

Dargestellt sind die adjustierten Werte (Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall) für die Subtests PRM und RTI getrennt nach Diabetes Typ. Adjustiert wurde auf BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer sowie Alter. Nach Adjustierung und unter Beachtung des korrigierten α -Niveaus (0.0125) zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei einem $p(\text{PRMPCD}) = 0.025$.

* = $p < 0.05$

Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

3.4 Subanalysen

Um die vorgefundenen Unterschiede in den kognitiven Domänen zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 weiter zu charakterisieren wurden die gestellten Hypothesen zum Einfluss der Diabetesdauer, der Insulinresistenz sowie des HbA1c beziehungsweise der Blutzuckerstoffwechsellage näher untersucht. Hierzu wurden weitere lineare Regressionsmodelle als Subanalysen durchgeführt.

3.4.1 Einfluss der Diabetesdauer – Subtests mit vorliegenden z-Werten

Um den Einfluss der Diabetesdauer zu ermitteln wurde die jeweils Patienten individuelle Diabeteslaufzeit genutzt.

Abbildung 3 stellt die einzelnen z-Werte der Patienten in Abhängigkeit der jeweils individuellen Diabetesdauer, getrennt für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2, dar.

Zuerst wurde der Einfluss der Diabetesdauer auf die verschiedenen kognitiven Domänen beziehungsweise die CANTAB Subtests untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Es zeigen sich signifikante Zusammenhänge in allen drei Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktion mit unter anderem $p(\text{PALTEA})=0.001$, $p(\text{RVPA}) = 0.007$, sowie $p(\text{SWMBE}) = 0.015$. Auch unter Beachtung des korrigierten alpha-Niveaus (0.007) zeigen sich diese Zusammenhänge weiterhin signifikant.

In der Interaktionsanalyse des linearen Regressionsmodells (Gesamtkohorte, z-Wert ~ Diabetesdauer*Diabetes Typ) fand sich keine signifikante Interaktion zwischen der Diabetesdauer sowie dem Diabetes Typ (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Subanalyse zum Einfluss der Diabetesdauer (1)

| | | DMSPCAD | PALFAMS | PALTEA | RVPA | RVPPFA | SWMBE | SWMS |
|--------------------------------|------------|----------|------------------|--------------|--------------|------------------|---------------|------------------|
| <i>Prädiktor</i> | | | | | | | | |
| Diabetes- | <i>p</i> | 0.068 | 0.002 | 0.001 | 0.007 | 0.136 | 0.015* | 0.548 |
| dauer | | | | | | | | |
| Diabetes | Typ | <i>p</i> | <0.001 | 0.003 | 0.003 | <0.001 | 0.012* | <0.001 |
| [2] | | | | | | | | 0.016* |
| Interaktion | <i>p</i> | 0.771 | 0.733 | 0.881 | 0.704 | 0.452 | 0.692 | 0.232 |
| Dauer * Typ | | | | | | | | |
| Beobachtungen | | 442 | 469 | 469 | 436 | 451 | 459 | 459 |
| R²/ | | 0.101 / | 0.059 / | 0.064 / | 0.112 / | 0.050 / | 0.083 / | 0.049 |
| R²adjustiert | | 0.095 | 0.053 | 0.058 | 0.106 | 0.044 | 0.077 | /0.042 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle mit entsprechendem p-Wert.

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.007 nicht weiter signifikant ist.

DMS, PAL: Gedächtnis, RVP: Aufmerksamkeit, SWM: exekutive Funktion.

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

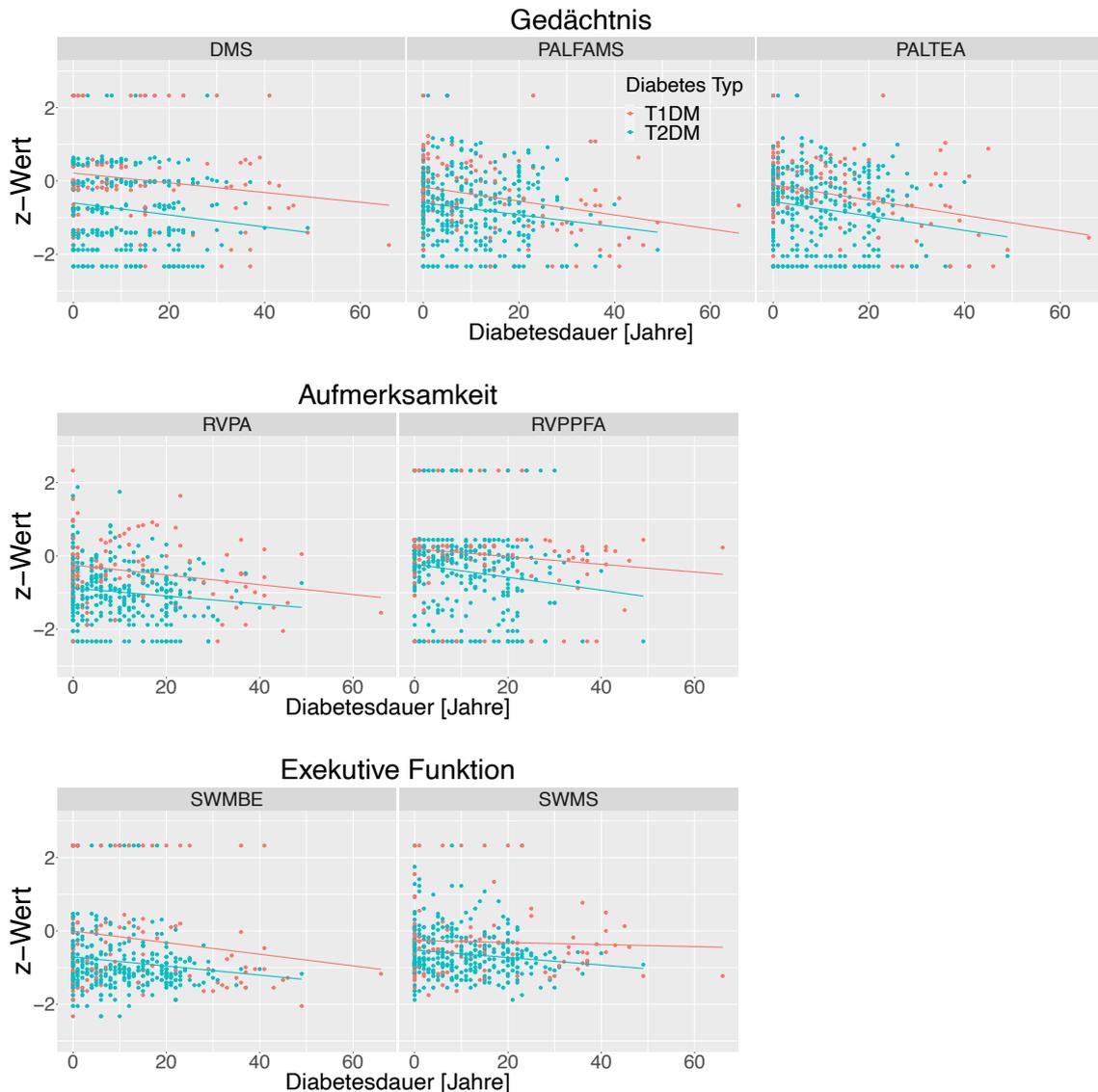


Abbildung 3: Darstellung der kognitiven Funktion (bei vorliegenden z-Werten) in Abhängigkeit der Diabetesdauer

Dargestellt sind z-Werte, getrennt nach Diabetes Typ (T1DM, T2DM) und den kognitiven Domänen sowie CANTAB Subtesten, in Abhängigkeit der individuellen Diabetesdauer. Ferner sind die jeweiligen Regressionsgeraden, getrennt nach Diabetes Typen, dargestellt. Eine signifikante Interaktion zwischen Diabetes Typ und Diabetesdauer bestand nicht.

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

3.4.2 Einfluss der Diabetesdauer – Subtests ohne vorliegende z-Werte

Diese Subanalyse betrifft wieder die Subtests PRM (Gedächtnis) sowie RTI (Aufmerksamkeit/ Reaktion). Bei der Analyse des Einflusses der Diabetesdauer auf die Kognition zeigen sich hierfür signifikante Zusammenhänge für den RTIFMDRT Subtest mit einem $p=0.002$ sowie für den PRMPCD Subtest mit einem $p=0.037$. Der Zusammenhang für den PRMPCD Subtest ist allerdings unter Beachtung eines korrigierten α -Niveaus nicht weiter signifikant.

In der folgenden Interaktionsanalyse fand sich keine signifikante Interaktion zwischen der Diabetesdauer sowie dem Diabetes Typ (siehe Tabelle 14).

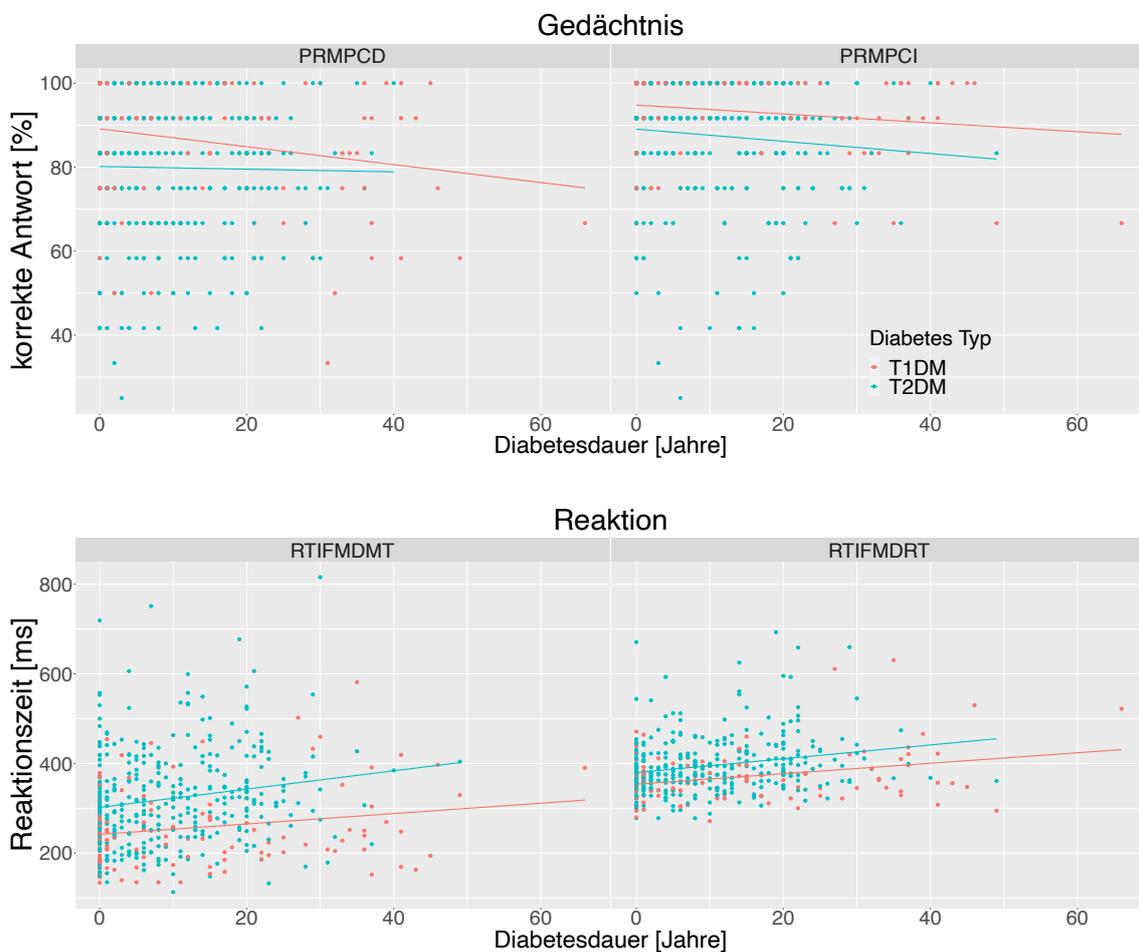


Abbildung 4: Darstellung der kognitiven Funktion (ohne vorliegende z-Werte) in Abhängig der Diabetesdauer

Dargestellt sind die jeweiligen Ergebnisse der PRM und RTI Subtests getrennt für Patienten mit T1DM und T2DM in Abhängigkeit der individuellen Diabetesdauer. Ferner sind die jeweiligen Regressionsgeraden, getrennt nach Diabetes Typen, dargestellt. Es zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen der Diabetesdauer und dem Diabetes Typ bei einem $p(\text{PRMPCD})=0.191$.

Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

Tabelle 14: Subanalyse zum Einfluss der Diabetesdauer (2)

| Prädiktor | | | PRMPCI | PRMPCD | RTIFMDMT | RTIFMDRT |
|--------------------------------|----------|--|--------------|------------------|------------------|--------------|
| Diabetesdauer | <i>p</i> | | 0.185 | 0.037* | 0.068 | 0.002 |
| Diabetes Typ | <i>p</i> | | 0.002 | <0.001 | <0.001 | 0.004 |
| [2] | | | | | | |
| Interaktion Dauer * Typ | <i>p</i> | | 0.756 | 0.191 | 0.299 | 0.461 |
| Beobachtungen | | | 469 | 427 | 461 | 461 |
| R² | | | 0.047 / | 0.040 / | 0.100 / | 0.090 / |
| R²adjustiert | | | 0.041 | 0.033 | 0.094 | 0.084 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle mit entsprechendem p-Wert. Adjustiertes α -Niveau = 0.0125. PRM: Gedächtnis, RTI: Reaktion/ Aufmerksamkeit [2]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (2=T2DM)
Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

3.4.3 Einfluss der Insulinresistenz

Aufgrund des bislang bekannten Zusammenhangs zwischen einer peripheren Insulinresistenz und kognitiven Einschränkungen bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus beziehungsweise mit vorliegendem Prädiabetes wurde vermutet, dass die Insulinresistenz einen relevanten Anteil an einer kognitiven Funktionseinschränkung von Patienten mit Diabetes mitbedingt.

Um diese Zusammenhänge weiter zu untersuchen wurde eine Subanalyse ausschließlich innerhalb der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt.

Die Insulinresistenz wurde im Weiteren durch den C-Peptid-basierten HOMA2-IR (*homeostasis model assessment*) berechnet. Die weiteren Analysen erfolgten gruppiert für Patienten im 1. oder 4. Quartil bezogen auf den HOMA2-IR. Es wurden lineare Regressionsmodelle mit Adjustierung auf BMI, Geschlecht und Alter, durchgeführt.

Hier zeigt sich für keinen Subtest ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Einschränkung der kognitiven Funktion und einer erhöhten Insulinresistenz. Dies gilt sowohl für die Subtests mit vorliegenden z-Werten (siehe Tabelle S3) als auch für die Subtests ohne vorliegende z-Werte (siehe Tabelle S4). In Abbildung 5 und 6 sind die entsprechenden Modelle dargestellt.

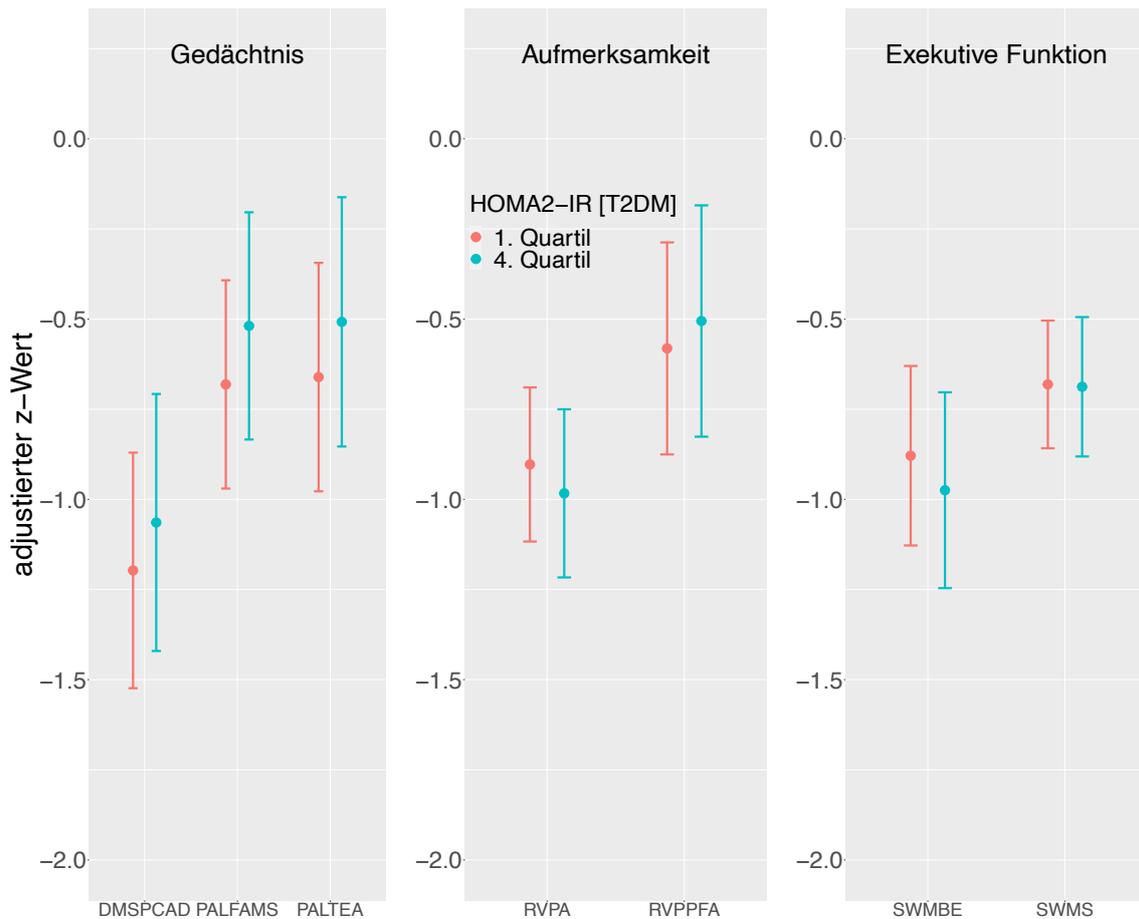


Abbildung 5: kognitive Funktion in Abhängigkeit der Insulinresistenz (1)

Dargestellt sind die adjustierten z-Werte (Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall) der CANTAB Subtests DMS, PAL, RVP und SWM für Patienten mit einem T2DM. Eine Gruppierung wurde abhängig der Insulinresistenz in 1. und 4. Quartil (bezogen auf die Insulinresistenz, HOMA2-IR) durchgeführt. Adjustiert wurde auf BMI, Geschlecht und Alter.

Abkürzungen: DMS = Delayed matching to sample, DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PAL = Paired associates learning, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVP = Rapid visual information processing, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWM = Spatial working memory, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

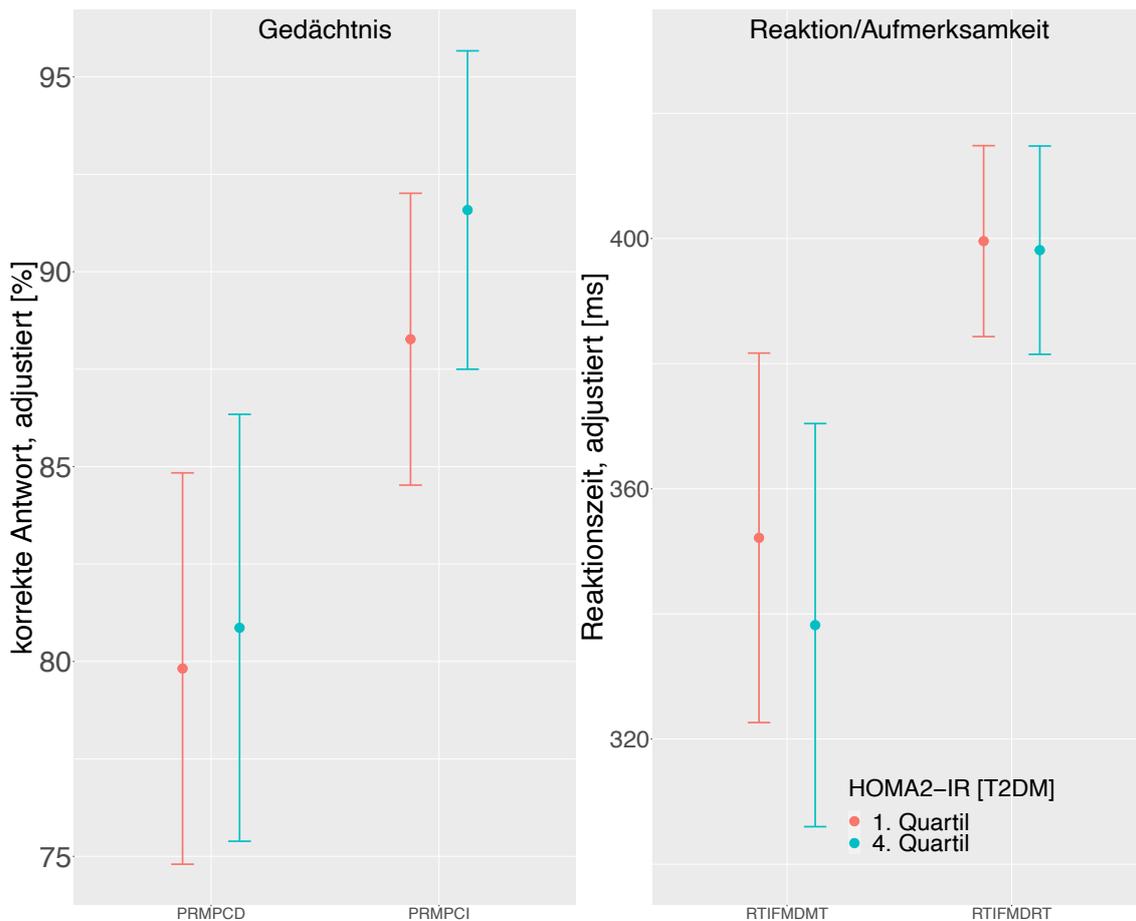


Abbildung 6: kognitive Funktion in Abhängigkeit der Insulinresistenz (2)

Dargestellt sind die adjustierten Werte (Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall) der CANTAB Subtests PRM und RTI für Patienten mit einem T2DM. Eine Gruppierung wurde abhängig der Insulinresistenz in 1. und 4. Quartil (bezogen auf die Insulinresistenz, HOMA2-IR) durchgeführt. Adjustiert wurde auf BMI, Geschlecht und Alter.

Abkürzungen: PRM= Pattern recognition memory, PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTI = Reaction time, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

3.4.4 Einfluss des Parameters HbA1c

Die Blutzuckerstoffwechsellage hat nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand ebenfalls Einfluss auf die Kognition. Um diese Zusammenhänge in der Arbeit zu untersuchen wurde eine Subanalyse zum Prädiktor HbA1c bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gemeinsam durchgeführt.

Hierzu wurden die Daten anhand des HbA1c in zwei Gruppen (1. und 4. Quartil abhängig des HbA1c Wertes) getrennt. In der durchgeführten Regressionsanalyse zeigten sich sowohl für die Parameter mit vorliegendem z-Wert (Subtests DMSPCAD, PALFAMS, PALTEA, RVPFA, RVPPFA, SWMBE

und SWMS) als auch für die Parameter der Subtests PRM und RTI keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem HbA1c Quartil und der kognitiven Leistung hinsichtlich der Subtests (siehe Tabelle S5 und S6).

In Abbildung 7 und 8 sind die entsprechenden Regressionsanalysen graphisch dargestellt.

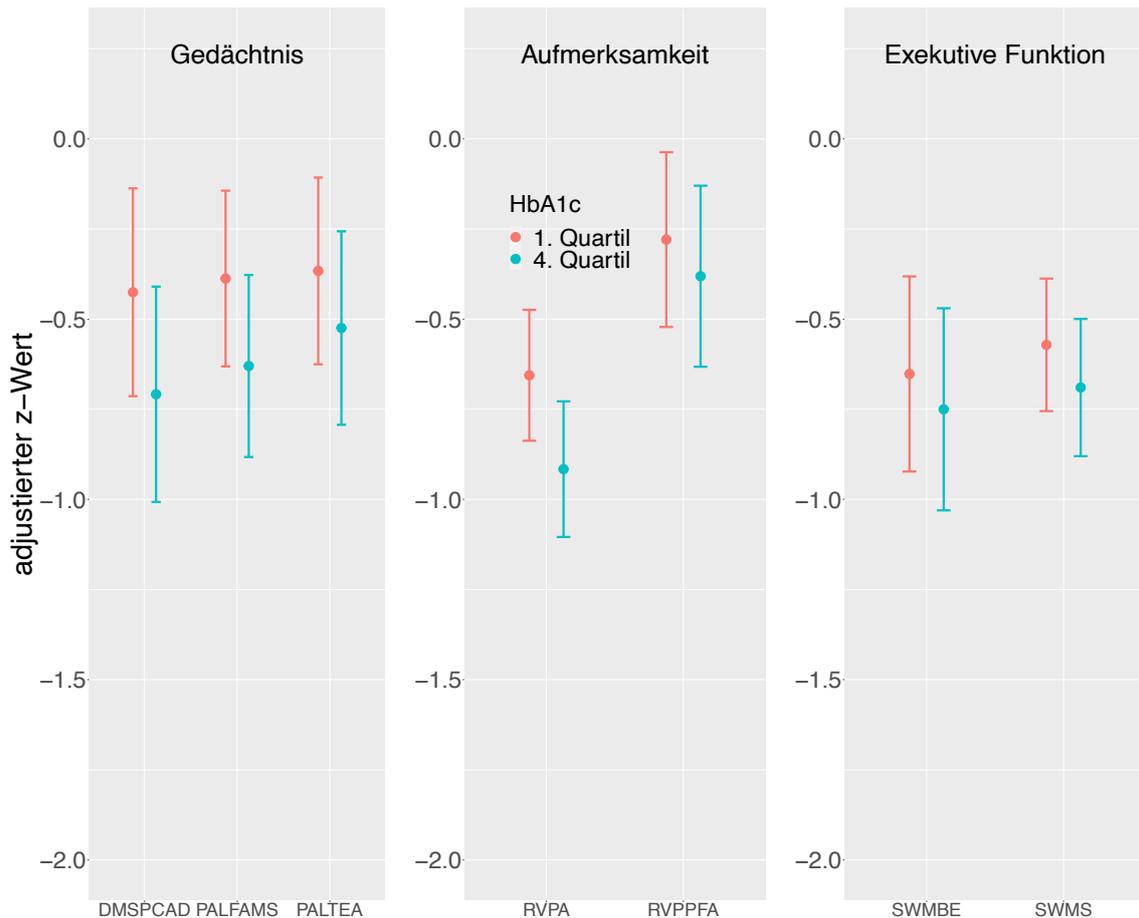


Abbildung 7: kognitive Funktion in Abhängigkeit des HbA1c (1)

Dargestellt sind die adjustierten z-Werte (Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall) für die Subanalyse des Parameters HbA1c gemeinsam für Patienten mit T1DM und T2DM. Es sind die CANTAB Subtests DMS, PAL, RVP und SWM getrennt nach kognitiven Domänen aufgeführt. Eine Gruppierung wurde abhängig des HbA1c in 1. und 4. Quartil (bezogen auf den HbA1c) durchgeführt. Adjustiert wurde auf BMI, Geschlecht und Alter.
Abkürzungen: DMS = Delayed matching to sample, DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PAL= Paired associates learning, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVP = Rapid visual information processing, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWM = Spatial working memory, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

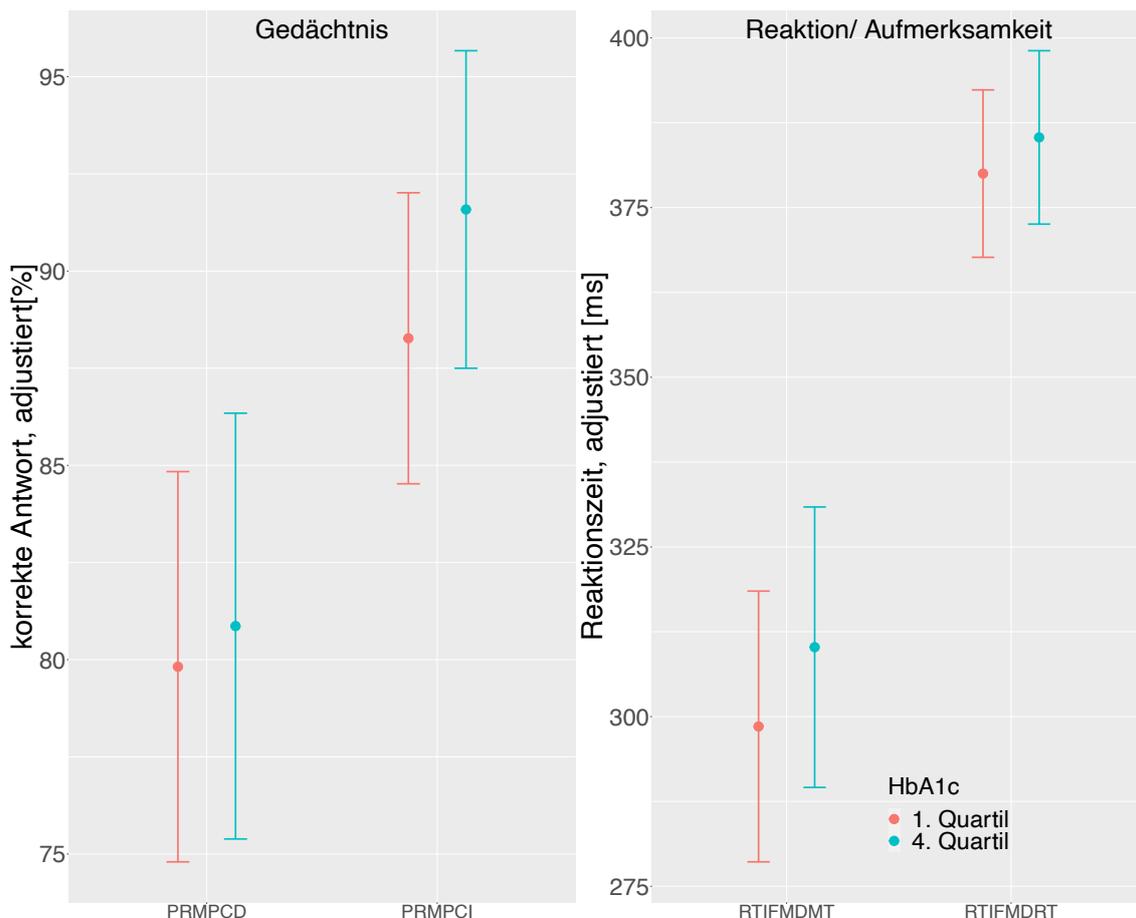


Abbildung 8: kognitive Funktion in Abhängigkeit des HbA1c (2)

Dargestellt sind die adjustierten Werte (Mittelwerte \pm 95% Konfidenzintervall) für die Subanalyse des Parameters HbA1c gemeinsam für Patienten mit T1DM und T2DM. Es sind die CANTAB Subtests PRM und RTI getrennt aufgeführt. Eine Gruppierung wurde abhängig des HbA1c in 1. und 4. Quartil (bezogen den HbA1c) durchgeführt. Adjustiert wurde auf BMI, Geschlecht und Alter.

Abkürzungen: PRM = Pattern recognition memory, PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTI = Reaction time, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 sowie etwaiger Einschränkungen in Bezug auf die verschiedenen kognitiven Domänen. Ferner wurden verschiedene Hypothesen, welche einen möglichen Erklärungsansatz für eine eingeschränkte kognitive Funktion bei Patienten mit einem Diabetes mellitus darstellen können, untersucht. Zur Erfassung der kognitiven Funktion wurde die tablet-basierte CANTAB Testbatterie eingesetzt.

Die Arbeit stellt eine Subanalyse der noch rekrutierenden TUDID Studie dar. Hierzu wurden Daten, welche im Bereich der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikum Tübingen zwischen Mai 2019 und Juli 2022 erhoben, ausgewertet.

Insgesamt wurden Daten zu 516 Patienten erhoben von denen 481 in die weiteren Auswertungen eingeschlossen wurden.

Mittels der durchgeführten Analyse konnte gezeigt werden, dass die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 vor allem in der Domäne Gedächtnis signifikant erniedrigt ist (Delayed matching to sample Subtest). Auch in den Domänen Aufmerksamkeit/ Reaktion sowie exekutive Funktion fanden sich primär auf dem α -Niveau von <0.05 deutliche Unterschiede zwischen den Diabetes Typen, diese waren nach Adjustierung des α -Niveaus jedoch nicht weiter signifikant.

Im Weiteren soll nun zunächst eine Diskussion der Methodik mit anschließender Interpretation und Einordnung der Ergebnisse erfolgen.

4.1 Diskussion der Methodik

Die kognitive Funktion wurde mittels der standardisierten, tablet-basierten CANTAB Testbatterie erhoben. Diese Testbatterie wurde primär für den Einsatz bei Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen konzipiert und häufig bei Patienten mit beispielsweise einer Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Erkrankung eingesetzt (Sahakian *et al.*, 1988; Sahakian and Owen, 1992). Wiederholt wurde aber auch die Einsatzmöglichkeit der Testbatterie bei Patienten mit einem Diabetes mellitus erprobt (Ryan *et al.*, 2006; Saczynski *et al.*, 2008; Lasselin *et al.*, 2012).

In die Auswertung wurden aktuell die von Cambridge Cognition als key-Parameter angegebenen Ergebnisse beziehungsweise Parameter einbezogen. Die CANTAB Testbatterie stellt ein verbreitetes, akzeptiertes und validiertes Instrument zur Kognitionstestung dar. Einschränkend muss beim Einsatz dieser Testbatterie sowie der resultierenden Auswertungen beachtet werden, dass die zugrundeliegenden z-Werte beziehungsweise die Normwerte der Vergleichsgruppe sich auf ein in England erhobenes Kollektiv beziehen. Aussagen im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus können somit aufgrund einer nicht geeigneten Vergleichsgruppe nur sehr vorsichtig getroffen werden. Die Aussagekraft bezüglich der Unterschiede zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 bleiben hiervon unberührt.

In Anbetracht der durchschnittlichen Testzeiten sowie der eingesetzten Tests sollte ein Testdurchlauf circa 46 Minuten benötigen. In der aktuell vorliegenden Analyse war die mediane Testdauer bei circa 47 Minuten. Da die Kognitionstestung zu großen Teilen in den Stationsalltag der Diabetes-Wochenklinik der Medizinischen Klinik IV integriert wurde sind prinzipiell Störungen während der Durchführung der Testung möglich.

In der analysierten Auswertung wurde dies näherungsweise über die Gesamtdauer untersucht. Bei einer medianen Testdauer von 47 Minuten besteht kein relevanter Unterschied zur erwarteten Testdauer von 46 Minuten.

Einige Patienten (n=30) benötigten allerdings deutlich länger (>60min) als die zu erwartende Zeit. Hier scheint eine Störung durch den innerklinischen Ablauf denkbar.

In den restlichen Testungen kann dies grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden, jedoch scheint eine relevante Störung im Hinblick auf die passende zu erwartende Testdauer unwahrscheinlich. Letztendlich können kleinere Unterbrechungen in der Auswertung nicht erkannt und auch nicht ausgeschlossen werden. Hierdurch wäre jedoch eine schlechtere kognitive Funktion im Vergleich zum hinterlegten Normkollektiv denkbar. Die Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sollten hiervon prinzipiell jedoch nicht beeinflusst werden.

Wie von Cambridge Cognition empfohlen wurde der MOT Subtest als Prä-Test zum Screening der motorischen Fähigkeiten verwendet. Eine generelle Empfehlung zum Ausschluss oder zu einer Mindestpunktzahl existiert hier nicht. Da durch den Test jedoch lediglich grundlegende motorische Fähigkeiten geprüft werden und die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten hierdurch vergleichsweise gering ist (n=6) ist eine Verzerrung des Ergebnisses durch den Ausschluss dieser Patienten unwahrscheinlich.

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sind in dieser Arbeit mit 24,8% zu 75,2% (Diabetes mellitus Typ 2), im Vergleich zu der deutschland- oder auch weltweiten Prävalenz überrepräsentiert (Goffrier, Schulz and Bätzing-Feigenbaum, 2017). Dies kann unter anderem auf die relative Häufung von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im Umfeld der Hochschulambulanz mit resultierendem Einschluss in die Studie zurückgeführt werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die Überrepräsentation von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 die Aussagekraft der Arbeit einschränkt.

Ferner muss beachtet werden, dass die Trennung in Diabetes Subtypen prinzipiell nicht mehr strikt binär erfolgen muss. Vor allem durch die Arbeiten von Ahlqvist et al. sowie Wagner et al. konnte gezeigt werden, dass eine Aufteilung

in mehrere Cluster sowohl bei den Patienten mit Diabetes als auch bei Prädiabetes sinnvoll erscheint (Ahlqvist *et al.*, 2018; Wagner *et al.*, 2021).

Eine Stärke der Arbeit ist die vergleichsweise hohe Anzahl an untersuchten Patienten sowie insbesondere von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Ferner sind durch die offenen Einschlusskriterien Patienten mit unterschiedlicher Diabeteslaufzeit vertreten. Die daraus resultierende relativ hohe durchschnittliche Diabetesdauer (durchschnittlich 13,2 Jahre bei T1DM und 10 Jahre bei T2DM) ermöglicht es, trotz fehlender Follow-up Untersuchungen Aussagen zum Einfluss der Diabetesdauer treffen zu können. Generell scheint es jedoch möglich, dass es bei einer Diabeteslaufzeit von 10 beziehungsweise 13 Jahren noch nicht zur vollen Ausprägung von etwaigen kognitiven Funktionseinschränkungen gekommen ist und diese in der Arbeit daher noch nicht detektiert werden konnten.

Hingegen ist eine Schwäche der Arbeit das fehlende gematchte Vergleichskollektiv von Patienten ohne Diabetes mellitus. Ohne eine solche Vergleichsgruppe können aktuell lediglich suffizient Aussagen zu Unterschieden zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ1 und Typ 2 getroffen werden, die generelle Auswirkung eines Diabetes mellitus auf die Kognition kann allenfalls näherungsweise erfasst werden. Zwar scheint unter Beachtung der z-Werte eine Funktionseinschränkung in mehreren kognitiven Domänen zu bestehen, die hinterlegten Normwerte von Cambridge Cognition ersetzen jedoch keine echte Vergleichsgruppe.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In den durchgeführten linearen Regressionsmodellen zeigt sich eine signifikante Assoziation hinsichtlich einer schlechteren kognitiven Funktion bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber Typ 1 primär in der Domäne Gedächtnis für den Delayed matching to sample (DMS) Subtest mit dem Parameter Delayed matching to sample percent correct all delay (DMSPCAD).

Dieser Parameter spiegelt den prozentualen Anteil aller korrekter Durchläufe mit verzögerter Testung wider.

Auch in den weiteren Domänen (Aufmerksamkeit, exekutive Funktion) zeigen sich zunächst signifikante Assoziationen für die Subtests beziehungsweise Parameter Rapid visual information processing (RVPA, Aufmerksamkeit) und Spatial working memory between errors (SWMBE, exekutive Funktion). Ferner besteht ein weiterer initial noch signifikanter Unterschied in der Domäne Gedächtnis im Bereich des Pattern recognition memory Subtest (PRMPCD). Unter Beachtung der angewandten Bonferroni Korrektur bleibt die bestehende Assoziation für den Delayed matching to sample Subtest weiterhin signifikant.

Somit besteht der Nachweis einer kognitiven Funktionseinschränkung von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, welche sich über mehrere kognitive Domänen erstreckt, mit signifikanten Unterschieden im Bereich der Domäne Gedächtnis für den Delayed matching to sample Subtest.

Um diese Zusammenhänge weiter zu analysieren wurden aufgrund der bestehenden Hypothesen Untersuchungen zum Einfluss der Diabetesdauer, der Insulinresistenz sowie der Blutzuckerstoffwechsellage repräsentiert durch den HbA1c-Wert durchgeführt.

Vergleichbare Studien welche die Unterschiede der kognitiven Funktion von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 untersuchen sind selten. Meist wird nur die kognitive Funktion eines Diabetes Typ untersucht.

Diese Arbeiten können aber zur Einordnung des Einflusses auf die verschiedenen kognitiven Domänen als Vergleich herangezogen werden.

So untersuchten Brands et al. in einer Meta-Analyse über 33 Studien hinweg die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu einer Gruppe ohne Diabetes mellitus (Brands *et al.*, 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 eine signifikant schlechtere Leistung in den Domänen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, sowie kognitive Flexibilität aufwies (Brands *et al.*, 2005).

Gemäß den durchgeführten Untersuchungen scheinen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 in der TUDID Studie eine leicht eingeschränkte kognitive Funktion in allen drei untersuchten Domänen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion) vorzuweisen (vergleiche Tabelle 9, Abbildung 1). Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe kann dies aber nicht abschließend beantwortet werden. Es zeigen sich aber parallelen zur Arbeit von Brands et al. Einschränkungen im Bereich Aufmerksamkeit sowie kognitive Flexibilität beziehungsweise exekutive Funktion (Brands et al., 2005).

Die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wurde ebenfalls in der *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* sowie der folgenden *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* Studie untersucht (Jacobson et al., 2007, 2021).

Hier konnte ein signifikanter Abfall der kognitiven Funktion in den Domänen Gedächtnis und psychomotorische Aktivität (*psychomotor and mental efficiency*) über den Beobachtungszeitraum gezeigt werden. Dieser Abfall war besonders ausgeprägt in dem aktuell letzten Follow-up nach 32 Jahren mit einem verfünffachten Abfall der kognitiven Funktion gegenüber dem vorherigen Follow-up nach 18 Jahren (Jacobson et al., 2021). In der initialen Analyse der DCCT bzw. EDIC Studie zeigte sich zunächst keine signifikante Abnahme der kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (Jacobson et al., 2007).

In der untersuchten TUDID Studie zeigt sich die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zum hinterlegten Normkollektiv in den Subtests Paired associates learning (PAL, Gedächtnis), Rapid visual information processing (RVP, Aufmerksamkeit) und Spatial working memory (SWM, exekutive Funktion) signifikant erniedrigt. Ein direkter Vergleich zur DCCT beziehungsweise EDIC Studie ist aufgrund des differenten Studiendesigns sowie der jeweils fehlenden Vergleichsgruppe nur eingeschränkt möglich. Bemerkenswert ist jedoch der, in der EDIC Studie dargestellte, relativ beschleunigte Abfall der kognitiven Funktion mit höherer Diabeteslaufzeit.

In meiner Arbeit liegt eine mittlere Diabetesdauer (T1DM) von 13,2 Jahren vor. Diese liegt deutlich unter der reinen Follow-up Zeit der EDIC Studie. Es kann daher die Hypothese aufgestellt werden, dass eine mögliche kognitive Funktionseinschränkung unter Umständen noch nicht in vollem Ausmaß eingetreten ist.

Der Einfluss von gehäuften Hypoglykämien auf die kognitive Funktion ist nicht abschließend geklärt. In der DCCT Studie konnte trotz gehäufter Hypoglykämien keine Verschlechterung der kognitiven Funktion nachgewiesen werden (Jacobson *et al.*, 2007). Hingegen konnte in anderen Studien eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Funktion bei gehäuften Hypoglykämien vor allem bei älteren Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden (Aung *et al.*, 2012; Feinkohl *et al.*, 2014).

Da die berichtete Häufigkeit der zurückliegenden Hypoglykämien in der untersuchten TUDID Studie vergleichsweise gering ist (T1DM: n=7, 6,3%; T2DM: n=4, 1,1%) kann zu einem etwaigen Einfluss von Hypoglykämien auf die kognitive Funktion in dieser Arbeit nicht ausreichend Stellung genommen werden. Zu beachten ist jedoch, dass es keinen hinreichenden laborchemischen Marker für zurückliegende Hypoglykämien gibt. Um dies abschließend zu klären wäre eine prospektive Studie mit kontinuierlichem CGM-Einsatz nötig um die mögliche Hypoglykämie-Zeit beziehungsweise die Zeit unterhalb des Zielbereichs zu ermitteln.

Während Untersuchungen zur kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wiederholt vor allem kognitive Funktionseinschränkungen im Bereich der Domänen exekutive Funktion/ und Reaktion/ Aufmerksamkeit aber auch im Bereich des Gedächtnisses nachweisen konnten, bestehen Hinweise eines unter Umständen anderen Schädigungsmusters bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 (Brands *et al.*, 2005; Jacobson *et al.*, 2007).

Lasselin *et al.* untersuchten die Ursachen von Fatigue sowie weiteren neurokognitiven Symptomen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus (Lasselin

et al., 2012). Hierzu wurden unter anderem einzelne Subtests der CANTAB Testbatterie eingesetzt. Hier waren im Bereich der Domäne Gedächtnis für den Parameter Pattern recognition memory percent correct immediate (PRMPCI) des Pattern recognition memory (PRM) Subtests 86,5% aller Antworten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 korrekt (Lasselin *et al.*, 2012)

In meiner Arbeit liegt der entsprechende Wert mit 93,1% deutlich höher. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wurden in der Arbeit von Lasselin aufgeteilt in Patienten ohne Insulintherapie (89,2% korrekt im PRMPCI) oder mit Insulintherapie (84,2% korrekt im PRMPCI). Auch wenn kein direkter Vergleich möglich ist zeigt sich in der untersuchten TUDID Studie ein vergleichbarer Wert mit 87,6%. Der auch in dieser Arbeit festgestellte deutliche Abfall in der verzögerten Testung beim Parameter Pattern recognition memory percent correct delayed (PRMPCD, 86,0% für T1DM, 79,9% für T2DM) zeigt sich in der Arbeit von Lasselin *et al.* deutlich ausgeprägter (74,6% für T1DM, 71,7% für T2DM ohne Insulintherapie und 75,0% für T2DM mit Insulintherapie). Zwischen den Gruppen zeigte sich in der Arbeit von Lasselin *et al.* kein signifikanter Unterschied (Lasselin *et al.*, 2012). Hingegen kann in der vorliegenden Arbeit ein schwacher Zusammenhang hinsichtlich eines schlechteren Abschneidens in der verzögerten Variante des Pattern recognition memory Tests (PRMPCD Parameter) bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden ($p=0.025$). Dieser Zusammenhang ist allerdings oberhalb des korrigierten α -Niveaus (0.0125).

Von Saczynski *et al.* wurde in der AGES-Reykjavik Studie die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus sowie mit bislang unbekanntem Diabetes mellitus Typ 2 untersucht (Saczynski *et al.*, 2008). Hierzu wurden Kognitions-Scores aus mehreren verschiedenen Testen sowie Testbatterien zusammengesetzt. Es wurden die Domänen Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie exekutive Funktion untersucht. Im Score zur Domäne der exekutiven Funktion wurde ebenfalls der Spatial working memory (SWM) Subtest der CANTAB Testbatterie eingesetzt (Saczynski *et al.*, 2008). Es konnte zum einen eine

schlechtere kognitive Funktion im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nachgewiesen werden, zum anderen eine Assoziation zwischen einer hohen Diabeteslaufzeit (>15 Jahre) und einer eingeschränkten Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie eingeschränkter Punktzahl im Bereich der exekutiven Funktion (Saczynski *et al.*, 2008). Zudem wiesen Patienten mit bislang unbekanntem Diabetes mellitus Typ 2 eine eingeschränkte Funktion im Bereich der Domäne Gedächtnis auf. Ferner zeigte sich keine Assoziation zwischen dem HbA1c und dem Abschneiden in den drei Scores (Saczynski *et al.*, 2008).

Die Ergebnisse der Studie von Saczynski *et al.* unterstützen die Untersuchungen dieser Arbeit. Auch hier ergeben sich Anhaltspunkte für ein schlechteres Abschneiden von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Bereich der exekutiven Funktion sowie eine signifikante Abnahme abhängig der Diabetesdauer im Bereich der exekutiven Funktion für den Spatial working memory between errors (SWMBE) Parameter (siehe Tabelle 10). Ferner können in der vorliegenden Arbeit ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem HbA1c-Wert und der kognitiven Funktion dargestellt werden. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass der HbA1c-Wert ein guter Marker für die mittelfristige Stoffwechsellage ist aber nicht optimal geeignet ist um die langfristige Stoffwechsellage abzubilden.

Ryan *et al.* untersuchten die kognitive Funktion von Patienten mit Diabetes mellitus im Rahmen einer Interventionsstudie (Ryan *et al.*, 2006). Über einen Zeitraum von 24 Wochen wurde in der doppelt-verblindeten Studie der Einfluss einer erniedrigten Nüchternblutglukose auf die Kognition untersucht. Ryan *et al.* setzten hierzu auch die CANTAB Testbatterie unter anderem mit den Subtests Pattern recognition memory (PRM, Gedächtnis), Paired associates learning (PAL, Gedächtnis) und Spatial working memory (SWM, exekutive Funktion) ein. Nach 24 Wochen zeigte sich bei gleichzeitig erniedrigter Nüchternblutglukose eine signifikante Verbesserung (25-31% Fehlerreduktion) im Bereich des Arbeitsgedächtnis bezogen auf den Paired associates learning Subtest (Ryan *et al.*, 2006). Ryan *et al.* sahen eine deutliche Korrelation zwischen dem Paired

associates learning Subtest sowie einer Verbesserung der Blutzuckerstoffwechsellage repräsentiert durch die Nüchternblutglukose.

Ein Vergleich zur vorliegenden Arbeit fällt hierbei schwer. Die Arbeit von Ryan et al. liefert allerdings Anhaltspunkte für eine Eignung der CANTAB Testbatterie oder auch im Speziellen des Paired associates learning Subtests bei Patienten mit Diabetes mellitus. Entscheidend muss hierbei allerdings ein möglicher Lerneffekt bei repetitiver Testung beachtet werden. Da in der Untersuchung von Ryan keine Kontrollgruppe eingesetzt wurde kann ein möglicher Lerneffekt letztendlich nicht ausgeschlossen werden. Ryan et al. kommen allerdings zu dem Schluss, dass aufgrund weiterer eingesetzter Tests zum Arbeitsgedächtnis, des langen Intervalls zwischen den Testungen sowie der Korrelation zwischen verbessertem Paired associates learning Subtest und Reduktion der Nüchternblutglukose ein relevanter Lerneffekt unwahrscheinlich erscheint.

Zusammenfassend zeigten die Studien von Lasselin, Saczynski und Ryan et al., dass bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 die kognitiven Funktionseinschränkungen, analog zu den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, mehrere Bereiche betreffen können. Es ist allerdings eine Häufung von Funktionseinschränkungen im Bereich der Domäne Gedächtnis festzustellen (Ryan et al., 2006; Saczynski et al., 2008; Lasselin et al., 2012).

Vergleich der kognitiven Funktion von Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

Die meisten Arbeiten zur kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus untersuchen singularär nur Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2. Eine aktuelle Studie von Lacy et al. allerdings hat die kognitive Funktion von älteren Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 oder ohne vorliegenden Diabetes miteinander verglichen (Lacy et al., 2022). Es wurde die kognitive Funktion in Bezug auf fünf verschiedene kognitive Domänen (Sprache, exekutive Funktion, Aufmerksamkeit, visuelles und verbales Gedächtnis) untersucht. Entgegen den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit konnten Lacy et al. eine geringere Punktzahl von Patienten mit einem Diabetes

mellitus Typ 1 in den Tests zum verbalen Gedächtnis (*verbal episodic memory*) sowie zur exekutiven Funktion gegenüber Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 nachweisen (Lacy *et al.*, 2022). Ein direkter Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen Kognitionstestung nur eingeschränkt möglich, jedoch zeigt sich in der Analyse der TUDID Studie durchweg ein schlechteres Abschneiden der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2, über alle drei getesteten kognitiven Domänen hinweg, im Vergleich zu Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Diese Unterschiede waren, wie bereits erwähnt, im Bereich der Domäne Gedächtnis für den Delayed matching to sample Subtest mit dem Parameter Delayed matching to sample all delay (DMSPCAD) signifikant.

Das mittlere Alter der von Lacy *et al.* untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 lag mit 67,2 Jahren deutlich über dem durchschnittlichen Alter der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in dieser Arbeit (40,7 Jahre). Unter Beachtung der Ergebnisse der DCCT beziehungsweise EDIC Studie mit einem relevanten Abfall der kognitiven Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 erst zwischen dem 18. bis 32. Follow-up Jahr (medianes Alter 59 Jahre) könnte vermutete werden, dass die kognitive Funktionseinschränkung der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 der TUDID Studie noch nicht eingetreten ist beziehungsweise noch nicht das volle Ausmaß erreicht hat (Jacobson *et al.*, 2021). Dies würde den Schluss vermuten lassen, dass Diabetes mellitus Typ 1 ein Risikofaktor für eine allenfalls milde kognitive Funktionseinschränkung darstellt, welche sich im mittleren/ höheren Lebensalter manifestiert. Hierzu sind allerdings weitere Untersuchungen, vor allem prospektiver Art insbesondere mit einer Kontrollgruppe nötig.

Subanalysen zum Einfluss der Diabetesdauer, Insulinresistenz und HbA1c

Die durchgeführten Subanalysen zeigen, dass im untersuchten Kollektiv mit zunehmender Diabetesdauer eine signifikante Abnahme der kognitiven Funktion in allen Domänen besteht. Es zeigte sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Diabetes Typ und der Diabeteslaufzeit im Bezug zur kognitiven Funktion (siehe Tabelle 13 und 14). Dies bedeutet, dass die Stärke der Abnahme der

kognitiven Funktion mit der zunehmenden Diabetesdauer nicht durch den Diabetestyp beeinflusst wird.

Bei durchweg schlechterem Abschneiden der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber den Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sowie signifikanter Assoziation einer eingeschränkten kognitiven Funktion mit der Diabetesdauer insbesondere für die Subtests Paired associates learning (PAL, Gedächtnis), Rapid visual information processing (RVPA, Aufmerksamkeit) und Reaction time (RTIFMDRT, Aufmerksamkeit/ Reaktion) kann ferner vermutet werden, dass Diabetes mellitus Typ 2 einen unabhängigen Risikofaktor für eine kognitive Funktionseinschränkung darstellt.

Einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang könnte hierbei die Insulinresistenz darstellen. In den aktuell durchgeführten Untersuchungen konnte jedoch bei Typ 2 Diabetes kein Zusammenhang zwischen der peripheren Insulinresistenz und der kognitiven Funktion gefunden werden (siehe Tabelle 15 und 16).

Willmann et al. gelang es hingegen in einem prädiabetischen Kollektiv eine Assoziation zwischen einer eingeschränkten kognitiven Funktion und der Insulinresistenz darzustellen (Willmann *et al.*, 2020). Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse könnte sein, dass Willmann eine prospektive Untersuchung durchgeführt hat, also den Einfluss der Insulinsensitivität auf die Änderung der kognitiven Funktion untersucht hat. In der vorliegenden Untersuchung dagegen wurde eine Querschnittsanalyse durchgeführt. Die gemessene kognitive Funktion hängt sehr wahrscheinlich eher mit der vorausgegangen Insulinsensitivität in der gesamten Diabetesdauer zusammen als mit der gegenwärtig gemessenen, die dann eher die zukünftige Entwicklung der kognitiven Funktion vorhersagen würde.

Ferner könnten die unterschiedlichen Ermittlung der Insulinresistenz eine Rolle bei den unterschiedlichen Ergebnissen der Studien spielen. Willmann et al. berechneten die Insulinsensitivität mittels des Matsuda Index anhand OGTT basierter Daten (Willmann *et al.*, 2020), was umfassender die prä- und postprandiale Insulinresistenz beschreibt. In der vorliegenden Studie konnte keine Insulinsensitivität im Nüchternzustand gemessen werden.

Es konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Glykämie (HbA1c) und kognitiver Funktion gefunden werden. Eine hohe HbA1c wird für Folgeerkrankungen des Diabetes verantwortlich gemacht, und könnte auch für eine Verminderung der kognitiven Funktion verantwortlich sein. Hier gilt aber ebenso, dass nur eine Querschnittsanalyse zwischen aktuellem HbA1c und kognitiver Funktion durchgeführt wurde. Die aktuell gemessene kognitive Funktion hängt sehr wahrscheinlich eher mit der vorausgegangenen Glykämie und HbA1c-Werten der gesamten Diabetesdauer zusammen als mit der gegenwärtig gemessenen. Auch der HbA1c Wert könnte eher die zukünftige Entwicklung der kognitiven Funktion vorhersagen.

4.3 Schlussfolgerung

In den durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass deutliche Unterschiede in mehreren kognitiven Domänen zwischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 bestehen. Eine signifikante Assoziation bezüglich einer schlechteren kognitiven Funktion fand sich in der Domäne Gedächtnis (Delayed matching to sample, DMS). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 über die gesamte Laufzeit eine schlechtere kognitive Funktion vorweisen als Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1. Dies lässt den Schluss vermuten, dass Diabetes mellitus Typ 2 ein Risikofaktor für eine kognitive Funktionseinschränkung darstellt. Die Hypothese zur peripheren Insulinresistenz als pathophysiologisches Korrelat dieses Zusammenhangs konnte in der aktuellen Querschnittsuntersuchung nicht bestätigt werden. Ob die zentrale Insulinwirkung im Zusammenhang mit den kognitiven Funktionseinschränkungen steht muss in weiteren prospektiven Studien untersucht werden.

5. Zusammenfassung

In der Arbeit wurde die kognitive Funktion von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und einem Diabetes mellitus Typ 2 untersucht.

Hierzu wurden Daten der noch rekrutierenden, monozentrischen TUDID Studie, welche zwischen Mai 2019 und Juli 2022 im Bereich der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikum Tübingen erhoben wurden, ausgewertet.

Die Erfassung der kognitiven Funktion erfolgte mittels einer nonverbalen tablet-basierten Testbatterie (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB).

Insgesamt wurden Daten zu 516 Patienten erhoben. Von diesen konnten 481 in die weiteren Auswertungen eingeschlossen werden.

Diabetespatienten zeigten in allen untersuchten Domänen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktion) negative z-Werte, was einer reduzierten kognitiven Funktion entspricht. Beim Vergleich zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes zeigte sich nach Adjustierung für BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer sowie Alter eine signifikant eingeschränkte kognitive Funktion bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Domäne Gedächtnis für den DMS Subtest ($p[\text{DMSPCAD}] = 0.002$). Auch in den Domänen Aufmerksamkeit/ Reaktion ($p[\text{RVPA}] = 0.019$) sowie exekutive Funktion ($p[\text{SWMBE}] = 0.010$) fanden sich Unterschiede zwischen den Diabetes Typen mit eingeschränkter kognitiver Funktion, diese waren nach Adjustierung des α -Niveaus jedoch nicht weiter signifikant.

In den durchgeführten Subanalysen konnte keine Interaktion zwischen dem Diabetes Typ sowie der Diabeteslaufzeit auf die kognitive Funktion nachgewiesen werden. Bei überwiegend signifikanten Assoziationen zwischen der Diabetesdauer und einer eingeschränkten kognitiven Funktion ($p[\text{PALFAMS}] = 0.002$, $p[\text{PALTEA}] = 0.001$, $p[\text{RVPA}] = 0.007$) bei gleichzeitig kontinuierlich schlechterem Abschneiden von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 über die Diabeteslaufzeit hinweg gegenüber Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 kann angenommen werden, dass Diabetes mellitus Typ 2 einen besonderen Risikofaktor für eine kognitive Funktionseinschränkung darstellt.

6. Anhang

Tabelle S 1: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für die Subtests mit vorliegenden z-Werten, erweiterte Adjustierung

| | | DMSPCAD | PALFAMS | PALTEA | RVPA | RVPPFA | SWMBE | SWMS |
|--------------------------------|-------------|------------------|------------------|------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|
| <i>Prädiktor</i> | | | | | | | | |
| BMI | <i>Est.</i> | -0.00 | -0.00 | -0.00 | -0.01 | -0.02 | 0.00 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.02 – 0.02 | -0.02 – 0.01 | -0.02 – 0.01 | -0.03 – 0.00 | -0.04 – 0.00 | -0.01 – 0.01 | -0.02 – 0.00 |
| | <i>p</i> | 0.967 | 0.738 | 0.584 | 0.010* | 0.011* | 0.937 | 0.246 |
| Geschlecht [m] | <i>Est.</i> | 0.31 | -0.01 | -0.09 | 0.13 | -0.05 | 0.33 | 0.25 |
| | <i>CI</i> | 0.09 – 0.52 | -0.18 – 0.17 | -0.28 – 0.11 | -0.02 – 0.28 | -0.26 – 0.16 | 0.14 – 0.51 | 0.12 – 0.39 |
| | <i>p</i> | 0.006 | 0.941 | 0.380 | 0.084 | 0.629 | 0.001 | <0.001 |
| HbA1c | <i>Est.</i> | -0.05 | -0.03 | -0.01 | -0.04 | -0.02 | -0.02 | -0.03 |
| | <i>CI</i> | -0.11 – 0.02 | -0.08 – 0.03 | -0.06 – 0.05 | -0.09 – 0.00 | -0.08 – 0.04 | -0.08 – 0.03 | -0.07 – 0.01 |
| | <i>p</i> | 0.162 | 0.339 | 0.830 | 0.053 | 0.518 | 0.464 | 0.145 |
| Diabetesdauer | <i>Est.</i> | -0.00 | -0.00 | -0.00 | -0.00 | -0.00 | -0.00 | -0.00 |
| | <i>CI</i> | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 | -0.00 – 0.00 |
| | <i>p</i> | 0.372 | 0.019* | 0.010* | 0.137 | 0.019* | 0.360 | 0.531 |
| Alter | <i>Est.</i> | -0.02 | -0.01 | -0.02 | -0.01 | -0.00 | -0.02 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.03 – -0.01 | -0.02 – -0.01 | -0.02 – 0.01 | -0.02 – 0.00 | -0.01 – 0.00 | -0.03 – 0.01 | -0.01 – 0.00 |
| | <i>p</i> | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.001 | 0.381 | <0.001 | 0.008* |
| Hypertonie | <i>Est.</i> | -0.05 | 0.02 | 0.01 | -0.04 | 0.04 | -0.03 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.32 – 0.21 | 0.20 – 0.24 | -0.22 – 0.25 | -0.22 – 0.14 | -0.22 – 0.30 | -0.26 – 0.20 | -0.17 – 0.16 |
| | <i>p</i> | 0.709 | 0.862 | 0.917 | 0.678 | 0.743 | 0.794 | 0.945 |
| Rauchen | <i>Est.</i> | 0.21 | 0.02 | -0.01 | 0.01 | 0.02 | 0.11 | 0.03 |
| | <i>CI</i> | -0.01 – 0.42 | -0.16 – 0.20 | -0.20 – 0.19 | -0.14 – 0.16 | -0.20 – 0.23 | -0.08 – 0.30 | -0.10 – 0.17 |
| | <i>p</i> | 0.064 | 0.831 | 0.940 | 0.912 | 0.873 | 0.244 | 0.613 |
| Diabetes Typ [2] | <i>Est.</i> | -0.55 | -0.12 | -0.11 | -0.26 | -0.29 | -0.38 | -0.18 |
| | <i>CI</i> | -0.87 – -0.22 | -0.39 – 0.15 | -0.41 – 0.18 | -0.49 – 0.04 | -0.61 – 0.03 | -0.67 – 0.10 | -0.38 – 0.03 |
| | <i>p</i> | 0.001 | 0.391 | 0.447 | 0.023* | 0.080 | 0.009* | 0.088 |
| Beobachtungen | | 442 | 469 | 469 | 436 | 451 | 459 | 459 |
| R² | | 0.165 / | 0.091 / | 0.099 / | 0.163 / | 0.065 / | 0.155 / | 0.100 / |
| R²adjustiert | | 0.150 | 0.075 | 0.083 | 0.147 | 0.048 | 0.140 | 0.084 |

Dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen linearen Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer, Alter, Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sowie Rauchen). Aufgeführt sind die zu erwartenden Werte aus dem jeweiligen Modell (Est. = Estimates) mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall (CI).

DMS, PAL: Gedächtnis, RVP: Aufmerksamkeit, SWM: exekutive Funktion.

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.007 nicht weiter signifikant ist

[m]/ [2]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich, 2=T2DM)

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

Tabelle S 2: Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für die Subtests ohne vorliegende z-Werte, erweiterte Adjustierung

| <i>Prädiktor</i> | | PRMPCI | PRMPCD | RTIFMDMT | RTIFMDRT |
|--------------------------------|------------------|---------------|---------------|------------------|------------------|
| BMI | <i>Estimates</i> | -0.05 | -0.10 | -0.06 | 0.35 |
| | <i>CI</i> | -0.22 – 0.13 | -0.33 – 0.13 | -1.41 – 1.28 | -0.46 – 1.16 |
| | <i>p</i> | 0.606 | 0.407 | 0.927 | 0.401 |
| Geschlecht [m] | <i>Estimates</i> | 0.54 | -0.75 | -23.20 | -9.07 |
| | <i>CI</i> | -1.88 – 2.95 | -3.90 – 2.41 | -41.24 – 5.16 | -19.95 – 1.80) |
| | <i>p</i> | 0.662 | 0.642 | 0.012 | 0.102 |
| HbA1c | <i>Estimates</i> | -0.01 | -0.07 | 1.99 | 1.17 |
| | <i>CI</i> | -0.72 – 0.69 | -0.99 – 0.86 | -3.29 – 7.28 | -2.02 – 4.35 |
| | <i>p</i> | 0.973 | 0.888 | 0.458 | 0.471 |
| Diabetes-dauer | <i>Estimates</i> | -0.00 | -0.01 | 0.03 | 0.07 |
| | <i>CI</i> | -0.01 – 0.01 | -0.02 – 0.00 | -0.05 – 0.10 | 0.02 – 0.11 |
| | <i>p</i> | 0.353 | 0.221 | 0.447 | 0.003 |
| Alter | <i>Estimates</i> | -0.12 | -0.02 | 2.88 | 1.39 |
| | <i>CI</i> | -0.22 – -0.02 | -0.16 – 0.11 | 2.12 – 3.63 | 0.94 – 1.85 |
| | <i>p</i> | 0.017* | 0.721 | <0.001 | <0.001 |
| Hypertonie | <i>Estimates</i> | -0.50 | -0.62 | -14.52 | -12.50 |
| | <i>CI</i> | -3.46 – 2.45 | -4.44 – 3.20 | -36.69 – 7.65 | -25.87 – 0.87 |
| | <i>p</i> | 0.738 | 0.750 | 0.199 | 0.067 |
| Rauchen | <i>Estimates</i> | 0.58 | -2.25 | -2.50 | -9.27 |
| | <i>CI</i> | -1.84 – 3.01 | -5.42 – 0.92 | -20.61 – 15.61 | -20.18 – 1.65 |
| | <i>p</i> | 0.637 | 0.164 | 0.786 | 0.096 |
| Diabetes Typ [2] | <i>Estimates</i> | -3.51 | -4.89 | 26.76 | 10.10 |
| | <i>CI</i> | -7.19 – 0.18 | -9.64 – -0.15 | -0.84 – 54.36 | -6.54 – 26.74 |
| | <i>p</i> | 0.063 | 0.043* | 0.057 | 0.233 |
| Beobachtungen | | 469 | 427 | 461 | 461 |
| R² | | 0.063 / | 0.044 / | 0.215 / | 0.169 / |
| R²adjustiert | | 0.046 | 0.025 | 0.201 | 0.154 |

Dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen linearen Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, HbA1c, Diabetesdauer, Alter, Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sowie Rauchen). Aufgeführt sind die zu erwartenden Werte aus dem jeweiligen Modell (Est. = Estimates) mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall (CI).

PRM: Gedächtnis, RTI: Reaktion/ Aufmerksamkeit

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.0125 nicht weiter signifikant ist

[m]/ [2]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich, 2=T2DM)

Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

Tabelle S 3: Subanalyse zum Einfluss der Insulinresistenz (1)

| | | DMSPCAD | PALFAMS | PALTEA | RVPA | RVPPFA | SWMBE | SWMS |
|---|-------------|---------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>Prädiktor</i> | | | | | | | | |
| BMI | <i>Est.</i> | 0.0 | -0.00 | -0.01 | -0.01 | -0.01 | 0.00 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.02 – 0.03 | -0.02 – 0.02 | -0.03 – | -0.03 – | -0.04 – | -0.01 – | -0.02 – |
| | <i>p</i> | 0.446 | 0.744 | 0.582 | 0.176 | 0.456 | 0.599 | 0.388 |
| Geschlecht [m] | <i>Est.</i> | 0.50 | -0.17 | -0.23 | -0.03 | 0.09 | 0.1 | 0.05 |
| | <i>CI</i> | 0.17 – 0.84 | -0.45 – 0.10 | - | - | - | - | - |
| | <i>p</i> | 0.004 | 0.217 | 0.144 | 0.823 | 0.626 | 0.371 | 0.562 |
| Alter | <i>Est.</i> | -0.01 | -0.0 | -0.02 | -0.01 | -0.01 | -0.01 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.02 – 0.00 | -0.03 – -0.01 | -0.03 – - | -0.02 – - | -0.03 – - | -0.02 – - | -0.01 – - |
| | <i>p</i> | 0.072 | <0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.031* | 0.002 | 0.033* |
| HOMA-2 IR | <i>Est.</i> | 0.03 | 0.13 | 0.10 | -0.09 | -0.13 | -0.05 | 0.03 |
| | <i>CI</i> | -0.34 – 0.39 | -0.17 – 0.43 | - | - | - | - | - |
| | <i>p</i> | 0.883 | 0.399 | 0.548 | 0.466 | 0.486 | 0.711 | 0.725 |
| Beobachtungen | | 166 | 182 | 182 | 167 | 172 | 176 | 176 |
| R²/ R²adjustiert | | 0.068 / 0.045 | 0.093 / 0.072 | 0.082 / 0.061 | 0.079 / 0.056 | 0.034 / 0.011 | 0.064 / 0.042 | 0.029 / 0.006 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, Alter) mit den zu erwartenden Werten aus dem jeweiligen Modell (Est. = Estimates) und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (CI). DMS, PAL: Gedächtnis, RVP: Aufmerksamkeit, SWM: exekutive Funktion.

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.007 nicht weiter signifikant ist

[m]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich)

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, HOMA2-IR= homeostasis model assessment 2 – insulin resistance, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

Tabelle S 4: Subanalyse zum Einfluss der Insulinresistenz (2)

| | | PRMPCI | PRMPCD | RTIFMDMT | RTIFMDRT |
|---|------------------|---------------|----------------|------------------|------------------|
| <i>Prädiktor</i> | | | | | |
| BMI | <i>Estimates</i> | -0.04 | 0.01 | -0.69 | -0.50 |
| | <i>CI</i> | -0.33 – 0.24 | -0.38 – 0.40 | -3.09 – 1.72 | -1.90 – 0.90 |
| | <i>p</i> | 0.769 | 0.965 | 0.575 | 0.478 |
| Geschlecht [m] | <i>Estimates</i> | 1.01 | -0.9 | -51.77 | -27.12 |
| | <i>CI</i> | -2.92 – 4.94 | -6.31 – 4.46 | -83.94 – -19.59 | -45.81 – -8.42 |
| | <i>p</i> | 0.613 | 0.735 | 0.002 | 0.005 |
| Alter | <i>Estimates</i> | -0.17 | 0.02 | 3.26 | 1.91 |
| | <i>CI</i> | -0.32 – -0.02 | -0.19 – 0.22 | 2.03 – 4.49 | 1.19 – 2.62 |
| | <i>p</i> | 0.031 | 0.870 | <0.001 | <0.001 |
| HOMA-2 IR | <i>Estimates</i> | 0.31 | -0.43 | 11.10 | 9.16 |
| | <i>CI</i> | -3.98 – 4.61 | -6.31 – 5.45) | -24.34 – 46.5 | -11.43 – 29.75 |
| | <i>p</i> | 0.885 | 0.885 | 0.537 | 0.381 |
| Beobachtungen | | 182 | 161 | 178 | 178 |
| R²/ R²adjustiert | | 0.027 / 0.005 | 0.001 / -0.025 | 0.170 / 0.151 | 0.167 / 0.148 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, Alter) mit den zu erwartenden Werten aus dem jeweiligen Modell (Estimates) und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (CI).

PRM: Gedächtnis, RTI: Reaktion/ Aufmerksamkeit

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.0125 nicht weiter signifikant ist

[m]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich)

Abkürzungen: HOMA2-IR= homeostasis model assessment 2 – insulin resistance, PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

Tabelle S 5: Subanalyse zum Einfluss des HbA1c (1)

| Prädiktor | | DMSPCAD | PALFAMS | PALTEA | RVPA | RVPPFA | SWMBE | SWMS |
|---|-------------|------------------|---------------|------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| BMI | <i>Est.</i> | 0.00 | -0.01 | -0.01 | -0.02 | -0.02 | -0.01 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.02 – 0.02 | -0.02 – 0.01 | - | -0.03 – - | -0.04 – - | - | - |
| | <i>p</i> | 0.974 | 0.522 | 0.422 | 0.004 | 0.013* | 0.443 | 0.052 |
| Geschlecht [m] | <i>Est.</i> | 0.18 | -0.08 | -0.12 | 0.17 | 0.11 | 0.2 | 0.22 |
| | <i>CI</i> | -0.11 – 0.47 | -0.33 – 0.17 | - | - | - | 0.02 – 0.56 | 0.03 – 0.40 |
| | <i>p</i> | 0.231 | 0.520 | 0.354 | 0.091 | 0.437 | 0.035* | 0.021* |
| Alter | <i>Est.</i> | -0.03 | -0.01 | -0.02 | -0.01 | -0.00 | -0.02 | -0.01 |
| | <i>CI</i> | -0.04 – -0.02 | -0.02 – -0.00 | -0.03 – - | -0.02 – - | - | -0.03 – - | -0.01 – - |
| | <i>p</i> | <0.001 | 0.003 | <0.001 | 0.002 | 0.597 | <0.001 | 0.042* |
| HbA1c | <i>Est.</i> | -0.24 | -0.18 | -0.12 | -0.26 | -0.03 | -0.11 | -0.10 |
| | <i>CI</i> | -0.53 – 0.05 | -0.42 – 0.07 | - | -0.46 – - | - | - | - |
| | <i>p</i> | 0.110 | 0.159 | 0.353 | 0.008 | 0.831 | 0.416 | 0.277 |
| Beobachtungen | | 245 | 256 | 256 | 240 | 249 | 253 | 253 |
| R²/ R²adjustiert | | 0.125 / 0.111 | 0.051 / 0.036 | 0.067 / 0.052 | 0.129 / 0.114 | 0.033 / 0.017 | 0.095 / 0.080 | 0.065 / 0.050 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle (T1DM+T2DM) aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, Alter) mit den zu erwartenden Werten aus dem jeweiligen Modell (Est. = Estimates) und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (CI).

DMS, PAL: Gedächtnis, RVP: Aufmerksamkeit, SWM: exekutive Funktion.

* = p-Wert welcher mit adjustiertem α -Niveaus von 0.007 nicht weiter signifikant ist

[m] = bezieht sich auf entsprechende Ausprägung des kategorialen Prädiktors (m=männlich)

Abkürzungen: DMSPCAD = Delayed matching to sample percent correct all delay, PALFAMS = Paired associates learning first attempt memory score, PALTEA = Paired associates learning total error adjusted, RVPA = Rapid visual information processing A', RVPPFA = Rapid visual information processing probability of false alarm, SWMBE = Spatial working memory between errors, SWMS = Spatial working memory strategy

Tabelle S 6: Subanalyse zum Einfluss des HbA1c (2)

| Prädiktor | | PRMPCI | PRMPCD | RTIFMDMT | RTIFMDRT |
|---|------------------|---------------|----------------|------------------|------------------|
| BMI | <i>Estimates</i> | 0.04 | -0.18 | 0.25 | 0.54 |
| | <i>CI</i> | -0.17 – 0.25 | -0.45 – 0.09 | -1.30 – 1.81 | -0.36 – 1.45 |
| | <i>p</i> | 0.720 | 0.187 | 0.750 | 0.240 |
| Geschlecht [m] | <i>Estimates</i> | -0.31 | -1.19 | -19.8 | -7.42 |
| | <i>CI</i> | -3.43 – 2.82 | -5.15 – 2.78 | -42.84 – 3.14 | -20.82 – 5.98 |
| | <i>p</i> | 0.846 | 0.557 | 0.090 | 0.277 |
| Alter | <i>Estimates</i> | -0.16 | -0.01 | 2.97 | 1.20 |
| | <i>CI</i> | -0.27 – -0.06 | -0.15 – 0.12 | 2.20 – 3.73 | 0.75 – 1.64 |
| | <i>p</i> | 0.002 | 0.839 | <0.001 | <0.001 |
| HbA1c | <i>Estimates</i> | -0.83 | -2.41 | 8.10 | 1.50 |
| | <i>CI</i> | -3.92 – 2.26 | -6.35 – 1.52 | -14.68 – 30.88 | -11.77 – 14.78 |
| | <i>p</i> | 0.598 | 0.228 | 0.484 | 0.824 |
| Beobachtungen | | 257 | 239 | 253 | 253 |
| R²/ R²adjustiert | | 0.038 / 0.022 | 0.017 / -0.000 | 0.210 / 0.197 | 0.124 / 0.109 |

Dargestellt sind die einzelnen linearen Regressionsmodelle (T1DM + T2DM) aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Prädiktoren (BMI, Geschlecht, Alter) mit den zu erwartenden Werten aus dem jeweiligen Modell (Estimates) und entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (CI).

PRM: Gedächtnis, RTI: Reaktion/ Aufmerksamkeit

[m]= Daten beziehen sich auf kategorialen Prädiktor (m=männlich)

Abkürzungen: PRMPCD = Pattern recognition memory percent correct delayed, PRMPCI = Pattern recognition memory percent correct immediate, RTIFMDMT = Reaction time median five-choice movement time, RTIFMDRT = Reaction time median five-choice reaction time

7. Literaturverzeichnis

- Abas, M.A., Sahakian, B.J. and Levy, R. (1990) 'Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives', *Psychological Medicine*, 20(3), pp. 507–520. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0033291700017025>.
- Ahlqvist, E. *et al.* (2018) 'Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables', *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(5), pp. 361–369. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
- Al-Aidroos, N., Said, C.P. and Turk-Browne, N.B. (2012) 'Top-down attention switches coupling between low-level and high-level areas of human visual cortex', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(36), pp. 14675–14680. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1202095109>.
- American Psychiatric Association (ed.) (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- Aung, P.P. *et al.* (2012) 'Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study: Hypoglycaemia and cognition in Type 2 diabetes', *Diabetic Medicine*, 29(3), pp. 328–336. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03505.x>.
- Auzanneau, M. *et al.* (2021) 'Diabetes in the hospital—a nationwide analysis of all hospitalized cases in Germany with and without diabetes, 2015–2017', *Deutsches Aerzteblatt Online* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0151>.
- Baddeley, A.D. (1983) 'Working memory', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 302(1110), pp. 311–324. Available at: <https://doi.org/10.1098/rstb.1983.0057>.
- Bear, M.F., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2018) 'Sprache', in Bear, M. F., Connors, B. W., and Paradiso, M. A., *Neurowissenschaften*. Edited by A. K. Engel. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 741–775. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-662-57263-4_20.
- Beck, A.T., Steer, R.A. and Brown, G.K. (1996) *BDI-II, Beck depression inventory: manual*. 2nd ed. San Antonio, Tex. : Boston: Psychological Corp. ; Harcourt Brace.
- Benito-León, J. *et al.* (2013) 'Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES)', *European Journal of Neurology*, 20(6), pp. 899–906, e76-77. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.12083>.

van den Berg, E. *et al.* (2009) 'Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1792(5), pp. 470–481. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.09.004>.

Bie-Olsen, L.G. *et al.* (2009) 'Changes of cognition and regional cerebral activity during acute hypoglycemia in normal subjects: A H₂¹⁵O positron emission tomographic study', *Journal of Neuroscience Research*, 87(8), pp. 1922–1928. Available at: <https://doi.org/10.1002/jnr.22002>.

Biessels, G.J. *et al.* (2006) 'Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review', *The Lancet Neurology*, 5(1), pp. 64–74. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2).

Binder, J.R. *et al.* (2009) 'Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies', *Cerebral Cortex*, 19(12), pp. 2767–2796. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>.

Binder, J.R. (2017) 'Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language', *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(8), p. 58. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0764-8>.

Brands, A.M.A. *et al.* (2005) 'The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance', *Diabetes Care*, 28(3), pp. 726–735. Available at: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>.

Brownlee, M. (2001) 'Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications', *Nature*, 414(6865), pp. 813–820. Available at: <https://doi.org/10.1038/414813a>.

Brownlee, M. (2005) 'The Pathobiology of Diabetic Complications', *Diabetes*, 54(6), pp. 1615–1625. Available at: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>.

Büchel, C., Karnath, H.-O. and Thier, P. (2012) 'Methoden der kognitiven Neurowissenschaften', in H.-O. Karnath and P. Thier (eds) *Kognitive Neurowissenschaften*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch), pp. 9–32. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-642-25527-4_2.

Cambridge Cognition (2018) 'Introductory Guide to CANTAB Tests V.2.1'.

Cambridge Cognition (2022) 'CANTAB Connect Research: Admin Application User Guide'.

Charonis, A.S. *et al.* (1990) 'Laminin Alterations After In Vitro Nonenzymatic Glycosylation', *Diabetes*, 39(7), pp. 807–814. Available at: <https://doi.org/10.2337/diab.39.7.807>.

Corbetta, M. *et al.* (1991) 'Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron

emission tomography', *The Journal of Neuroscience*, 11(8), pp. 2383–2402. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-08-02383.1991>.

Coull, J.T. *et al.* (1996) 'A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory', *Neuropsychologia*, 34(11), pp. 1085–1095. Available at: [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(96\)00029-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(96)00029-2).

Crane, P.K. *et al.* (2013) 'Glucose Levels and Risk of Dementia', *New England Journal of Medicine*, 369(6), pp. 540–548. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215740>.

Cullen, B. *et al.* (2007) 'A review of screening tests for cognitive impairment', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), pp. 790–799. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095414>.

Danaei, G. *et al.* (2011) 'National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants', *The Lancet*, 378(9785), pp. 31–40. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60679-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X).

Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE - Deutsche Diabetes Hilfe (ed.) (2019) *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020, Die Bestandsaufnahme*. Mainz: Kirchheim + Co GmbH. Available at: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/2020_Gesundheitsbericht_2020.pdf.

Draelos, M.T. *et al.* (1995) 'Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia', *The American Journal of Medicine*, 98(2), pp. 135–144. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80397-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80397-0).

Eling, P. (2019) 'History of Neuropsychological Assessment', in J. Bogousslavsky, F. Boller, and M. Iwata (eds) *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. S. Karger AG, pp. 164–178. Available at: <https://doi.org/10.1159/000494963>.

Feinkohl, I. *et al.* (2014) 'Severe Hypoglycemia and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study', *Diabetes Care*, 37(2), pp. 507–515. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc13-1384>.

Feldman, E.L. *et al.* (1994) 'A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy', *Diabetes Care*, 17(11), pp. 1281–1289. Available at: <https://doi.org/10.2337/diacare.17.11.1281>.

- Folstein, M.F., Folstein, S.E. and McHugh, P.R. (1975) “Mini-mental state”, *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), pp. 189–198. Available at: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Fray, P.J., Robbins, T.W. and Sahakian, B.J. (1996) ‘Neuropsychiatric Applications of CANTAB’, (11), pp. 329–36.
- Giardino, I., Edelstein, D. and Brownlee, M. (1994) ‘Nonenzymatic glycosylation in vitro and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity. A model for intracellular glycosylation in diabetes.’, *Journal of Clinical Investigation*, 94(1), pp. 110–117. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI117296>.
- Goffrier, B., Schulz, M. and Bätzing-Feigenbaum, J. (2017) ‘Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015’. Available at: <https://doi.org/10.20364/VA-17.03>.
- Golden, C.J. *et al.* (1981) ‘Cross-validation of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery for the presence, lateralization, and localization of brain damage.’, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 49(4), pp. 491–507. Available at: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.49.4.491>.
- Grant, I. and Adams, K.M. (eds) (2009) *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders*. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Harris, P.A. *et al.* (2019) ‘The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners’, *Journal of Biomedical Informatics*, 95, p. 103208. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>.
- Harvey, P.D. (2019) ‘Domains of cognition and their assessment’, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(3), pp. 227–237. Available at: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey>.
- Hodges, J.R. (2007) *Cognitive assessment for clinicians*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Hodges, J.R. (2018) *Cognitive assessment for clinicians*. Third edition. Oxford: Oxford University Press.
- Jacobson, A.M. *et al.* (2007) ‘Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function’, *New England Journal of Medicine*, 356(18), pp. 1842–1852. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066397>.
- Jacobson, A.M. *et al.* (2021) ‘Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study’, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(7), pp. 436–445. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00086-3).

Jaghutriz, B.A. *et al.* (2022) 'The TUDID Study – Background and Design of a Prospective Cohort', *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 130(01), pp. 43–48. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-1221-9618>.

Kalbe, E. *et al.* (2004) 'DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia', *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(2), pp. 136–143. Available at: <https://doi.org/10.1002/gps.1042>.

Kaplan, E. (1988) 'A process approach to neuropsychological assessment.', in T. Boll and B.K. Bryant (eds) *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement, and practice*. Washington: American Psychological Association, pp. 127–167. Available at: <https://doi.org/10.1037/10063-004>.

Karnath, H.-O. and Thier, P. (eds) (2012) *Kognitive Neurowissenschaften*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25527-4>.

Karvani, M. *et al.* (2019) 'Neurocognitive impairment in type 2 diabetes mellitus', *Hormones*, 18(4), pp. 523–534. Available at: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00128-2>.

Kolb, B. and Wishaw, I.Q. (2021) *Fundamentals of human neuropsychology*. Eighth edition. New York: Worth Publishers/Macmillan Learning.

Kuboki, K. *et al.* (2000) 'Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo: A Specific Vascular Action of Insulin', *Circulation*, 101(6), pp. 676–681. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.6.676>.

Kullmann, S. *et al.* (2016) 'Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans', *Physiological Reviews*, 96(4), pp. 1169–1209. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>.

Lacy, M.E. *et al.* (2022) 'Comparison of cognitive function in older adults with type 1 diabetes, type 2 diabetes, and no diabetes: results from the Study of Longevity in Diabetes (SOLID)', *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 10(2), p. e002557. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002557>.

Lasselin, J. *et al.* (2012) 'Fatigue and cognitive symptoms in patients with diabetes: Relationship with disease phenotype and insulin treatment', *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), pp. 1468–1478. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.01.016>.

Lee, A.Y.W. and Chung, S.S.M. (1999) 'Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract', *The FASEB Journal*, 13(1), pp. 23–30. Available at: <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.1.23>.

Levy, J.C., Matthews, D.R. and Hermans, M.P. (1998) 'Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program', *Diabetes*

Care, 21(12), pp. 2191–2192. Available at:
<https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>.

Lezak, M.D. (ed.) (2012) *Neuropsychological assessment*. 5th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press.

Lüdecke, D. (2018) 'ggeffects: Tidy Data Frames of Marginal Effects from Regression Models', *Journal of Open Source Software*, 3(26), p. 772. Available at: <https://doi.org/10.21105/joss.00772>.

Manes, F. *et al.* (2002) 'Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex', *Brain*, 125(3), pp. 624–639. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awf049>.

Martin, A. *et al.* (1996) 'Neural correlates of category-specific knowledge', *Nature*, 379(6566), pp. 649–652. Available at: <https://doi.org/10.1038/379649a0>.

McCrimmon, R.J., Ryan, C.M. and Frier, B.M. (2012) 'Diabetes and cognitive dysfunction', *The Lancet*, 379(9833), pp. 2291–2299. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2).

McMillan, J.M. *et al.* (2018) 'Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis', *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 6(1), p. e000563. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000563>.

Mioshi, E. *et al.* (2006) 'The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening', *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), pp. 1078–1085. Available at: <https://doi.org/10.1002/gps.1610>.

Moruzzi, G. and Magoun, H.W. (1949) 'Brain stem reticular formation and activation of the EEG', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(1–4), pp. 455–473. Available at: [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90219-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90219-9).

Myers, D.G. *et al.* (2008) *Psychologie*. 2., erw. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Nasreddine, Z.S. *et al.* (2005) 'The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI', *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), pp. 695–699. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

Oedekoven, C. and Dodel, R. (2019) 'Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ', *Neurologie up2date*, 2(01), pp. 91–105. Available at: <https://doi.org/10.1055/a-0803-4606>.

Owen, A.M. *et al.* (1995) 'Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man', *Neuropsychologia*, 33(1), pp. 1–24. Available at: [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)00098-A](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)00098-A).

Ralph, M.A.L. *et al.* (2017) 'The neural and computational bases of semantic cognition', *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1), pp. 42–55. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.150>.

Reaven, G.M. (1988) 'Role of Insulin Resistance in Human Disease', *Diabetes*, 37(12), pp. 1595–1607. Available at: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.

RKI (2017) 'Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland'. Available at: <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-050>.

Robbins, T.W. *et al.* (1994) 'Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(5), pp. 266–281. Available at: <https://doi.org/10.1159/000106735>.

Robbins, T.W. *et al.* (1998) 'A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging', *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(05). Available at: <https://doi.org/10.1017/S1355617798455073>.

Roth, M. *et al.* (1986) 'CAMDEX: A Standardised Instrument for the Diagnosis of Mental Disorder in the Elderly with Special Reference to the Early Detection of Dementia', *British Journal of Psychiatry*, 149(6), pp. 698–709. Available at: <https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.698>.

RStudio Team (2021) 'RStudio: Integrated Development Environment for R'. Boston, MA: RStudio, PBC. Available at: <http://www.rstudio.com/>.

Ryan, C.M. *et al.* (2006) 'Improving Metabolic Control Leads to Better Working Memory in Adults With Type 2 Diabetes', *Diabetes Care*, 29(2), pp. 345–351. Available at: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1626>.

Saczynski, J.S. *et al.* (2008) 'Cognitive Impairment: An Increasingly Important Complication of Type 2 Diabetes: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study', *American Journal of Epidemiology*, 168(10), pp. 1132–1139. Available at: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn228>.

Sahakian, B.J. *et al.* (1988) 'A COMPARATIVE STUDY OF VISUOSPATIAL MEMORY AND LEARNING IN ALZHEIMER-TYPE DEMENTIA AND PARKINSON'S DISEASE', *Brain*, 111(3), pp. 695–718. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/111.3.695>.

Sahakian, B.J. and Owen, A.M. (1992) 'Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper', *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85(7), pp. 399–402.

Sahgal, A. and Iversen, S.D. (1978) 'The effects of foveal prestriate and inferotemporal lesions on matching to sample behaviour in monkeys', *Neuropsychologia*, 16(4), pp. 391–406. Available at: [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(78\)90063-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(78)90063-5).

Solanki, I. *et al.* (2017) 'Synaptosomal and mitochondrial oxidative damage followed by behavioral impairments in streptozotocin induced diabetes mellitus: restoration by *Malvastrum tricuspidatum*', *Cellular and Molecular Biology*, 63(7), pp. 94–101. Available at: <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.7.16>.

Sternin, A., Burns, A. and Owen, A.M. (2019) 'Thirty-Five Years of Computerized Cognitive Assessment of Aging—Where Are We Now?', *Diagnostics*, 9(3), p. 114. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030114>.

Sunderland, T. *et al.* (1989) 'Clock Drawing in Alzheimer's Disease: A Novel Measure of Dementia Severity', *Journal of the American Geriatrics Society*, 37(8), pp. 725–729. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1989.tb02233.x>.

The International Expert Committee (2009) 'International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes', *Diabetes Care*, 32(7), pp. 1327–1334. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>.

The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Diabetes Trials Unit (2022) *HOMA2 Calculator, HOMA Calculator*. Available at: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/> (Accessed: 30 October 2022).

Umegaki, H. (2014) 'Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights', *Clinical Interventions in Aging*, p. 1011. Available at: <https://doi.org/10.2147/CIA.S48926>.

Wagner, R. *et al.* (2021) 'Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes', *Nature Medicine*, 27(1), pp. 49–57. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9>.

Wechsler, D. (1958) *The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence (4th ed.)*. Baltimore: Williams & Wilkins Co. Available at: <https://doi.org/10.1037/11167-000>.

Wesnes, K., Simpson, P.M. and Christmas, L. (1987) 'The assessment of human information processing abilities in psychopharmacology', in I. Hindmarch (ed.) *Human psychopharmacology: measures and methods*. Chichester ; New York: Wiley (A Wiley medical publication), pp. 79–92.

Willmann, C. *et al.* (2020) 'Insulin sensitivity predicts cognitive decline in individuals with prediabetes', *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(2), p. e001741. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001741>.

World Health Organization (2016) *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871> (Accessed: 12 April 2022).

Yates, K.F. *et al.* (2012) 'Impact of Metabolic Syndrome on Cognition and Brain: A Selected Review of the Literature', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(9), pp. 2060–2067. Available at: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>.

Zucchella, C. *et al.* (2018) 'Neuropsychological testing', *Practical Neurology*, 18(3), pp. 227–237. Available at: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001743>.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Nephrologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Andreas Fritsche und Prof. Dr. rer. nat. Stephanie Kullmann durchgeführt.

Die Konzeption der TUDID Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Martin Heni und Prof. Dr. med. Andreas Fritsche. Die Konzeption der vorliegenden Auswertung erfolgte durch Prof. Dr. med. Martin Heni, Prof. Dr. med. Andreas Fritsche und Prof. Dr. rer. nat. Stephanie Kullmann.

Die Erhebungen im Rahmen der TUDID Studie erfolgten in Zusammenarbeit durch den Autor mit ärztlichen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik IV sowie des Instituts für Diabetesforschung und metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrum München an der Universität Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Robert Wagner durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 26.02.2023

Philipp Huber

9. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Fritsche für die Überlassung des Themas, die stets zügige, schnelle und unkomplizierte Hilfe bedanken.

Einen ganz besonderen Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Stephanie Kullmann für die ständige Betreuung, die Anregungen und Hilfestellungen während der Arbeit.

Ebenfalls bin ich besonders Herrn Prof. Dr. Martin Heni dankbar, welcher mich in der Konzeption der Arbeit sowie durch Anregungen und Verbesserungsvorschläge exzellent unterstützt hat.

Großen Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Robert Wagner, welcher mich in der statistischen Auswertung durch die Tücken einer programmier-basierten Statistiksoftware navigierte.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung Metabolic Neuroimaging am Institut für Diabetes Forschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) am Helmholtz Center München an der Universität Tübingen bedanken. Insbesondere möchte ich hier Herrn Prof. Dr. Hubert Preißl für seine Anregungen danken sowie Herrn Dr. Ralf Veit für seine Unterstützung in der statistischen Auswertung und graphischen Darstellung.

Einen großen Dank gilt auch dem Team des klinischen Studienzentrums der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen. Insbesondere möchte ich mich hier bei Frau Dr. Louise Fritsche für die Abfragen aus der Datenbank bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich für die andauernde Unterstützung während der letzten Jahre von ganzem Herzen bei meiner Frau bedanken.