



Kognitive problemer hos børn med diabetes.

En litteraturbaseret afklaring.

Kjeld Bruun-Jensen
Diabetesforeningen, juni 2008

Indholdsfortegnelse

Forord s. 2

1. Indledende betragtninger s. 3

Resume s. 3

1.0 Kognitive problemer efter mange år med sygdommen s. 3

1.1 Nye "diabetesteknologier" - fra et indlæringsmæssigt synspunkt s. 4

1.2 Kønsforskelle s. 5

1.3 Kognitiv dysfunktion som tværkulturelt fænomen. s. 6

2. Kritik af den eksisterende forskning s. 6

Resume s. 6

2.1 Problemer i undersøgelserne af den tidlige debut som risikofaktor s. 7

2.2 Problemer i undersøgelserne af alvorlig hypoglykæmi som risikofaktor s. 8

2.3 Testmetoder s. 8

2.4 Problemer i undersøgelsesdesigns i øvrigt s. 9

3. Patofysiologiske teser til forklaring af kognitiv dysfunktion s. 10

Resume s. 10

3.0 Indledende teser s. 11

3.1 Forstyrrelser i neurotransmittersyntesen s. 12

3.2 Blod-hjerne-barrierens glukose transportører s. 13

3.3 Akutte og kroniske forstyrrelser knyttet til blodkarrene s. 14

3.4 Cerebral atrofi s. 15

3.5 Auditorisk cortex s. 15

3.6 Påvirkning af den hvide og grå substans s. 16

3.7 Diabetisk retinopati som markør s. 17

4. Kognitiv dysfunktion knyttet til sygdomsvariable s. 18

Resume s. 18

4.1 Indledning s. 20

4.2 Tidlig sygdomsdebut som risikofaktor s. 21

4.3 Hypoglykæmi som risikofaktor s. 26

4.4 Hyperglykæmi som risikofaktor s. 36

4.5 Ketonstoffers indflydelse på kognitive funktioner s. 38

5. Psykosociale problemstillinger s. 44

Resume s. 44

6. Søgestrategi og inklusion af artikler s. 47

Forord

At kæde hjernens funktion sammen med diabetes er et følsomt emne. De fleste forældre vil gerne, at deres barn opfattes som normalt, for ikke at tale om barnet selv, og dets behov for at indgå på lige vilkår med andre børn. Temaet åbner for en ny viden om de komplikationer, der kan optræde i forbindelse med diabetes; en viden, vi skal forholde os til og forsøge at gøre anvendelig. Det skal i den forbindelse understreges, at de kognitive forandringer, som de fleste undersøgelser beskriver, hører til i den lette og milde ende af skalaen. Hvem vil ikke det bedste for børnene, derfor bør den nye viden tages i betragtning, så der kan findes veje til at undgå, at børn med diabetes får kognitive problemer.

Der er udført en del undersøgelser af voksne med diabetes, men umiddelbart kan man ikke overføre resultater fra disse undersøgelser til børn med diabetes. Den forskning, der har fokus på børn med diabetes og kognitive problemer, er ikke helt entydig. Enkelte artikler finder ingen sammenhæng, imens et større antal gør. Der er således ikke absolut konsensus i forskningen. I dette studies afsnit 2 ses der nærmere på de områder, hvor den eksisterende forskning kan kritiseres.

Helt overordnet er *tidlig debut* (før 5-7 års alderen) og *dårlig metabolisk kontrol* de to områder, der er bedst beskrevet i forhold til kognitive problemer hos børn med type 1-diabetes. Disse to kategorier er - om end centrale - ikke hele sandheden. For at få alle vinkler med er gennemgangen af materialet blevet delt i følgende to store hovedgrupper: Del 3. En tilgang hvor patofysiologiske forklaringer på kognitive forandringer ved diabetes er i centrum. Det kan være forklaringer knyttet til hjernens strukturer, såsom blod-hjerne-barrieren, blodkarrene, hvid substans, grå substans, ventrikler. Eller fysiologiske forklaringer knyttet til nerveledningshastighed, dannelsen af neurotransmittere etc.

Del 4. En tilgang hvor sygdomsvariable knyttet til diabetes relateres til kognitive forandringer. Det kan være forklaringer knyttet til barnets alder ved sygdomsdebut, metabolisk kontrol (hypoglykæmi, hyperglykæmi og ketonstoffer), sygdomsvarighed osv.

Man kan også anskue problemet ud fra en psykosocial vinkel, som selvsagt er sparsomt repræsenteret. Søgningen i litteraturen har jo afgrænset sig til et fokus på kognition, dvs. "indre forklaringer" typisk knyttet til hjernen. Det forhold at den psykosociale vinkel kun er til stede i materialet i begrænset omfang, skal ikke tages som et udtryk for, at indlæringsproblemer hos skolebarnet med diabetes overvejende er af organisk karakter. Selvfølgelig vil det psykosociale også spille ind i forhold til barnets udvikling og funktionelle muligheder. I et tidligere og langt bredere litteraturstudie¹, udført i Diabetesforeningens regi, blev problemet i langt større grad beskrevet fra den "bløde side". Interesserede, der ønsker en mere generel og psykosocialt orienteret vinkel på skolebarnet med diabetes, henvises til dette studie. Enkelte psykosociale betragtninger fra de inkluderede artikler er dog samlet i dette studies del 5.

Studiet afrundes i del 6 med en beskrivelse af litteratursøgningens strategi.

Kjeld Bruun-Jensen, læge, ph.d. Diabetesforeningens Sundhedsafdeling. 30. juni 2008.

¹ Kjeld Bruun-Jensen. Skolebørn og diabetes. En litteraturbaseret afklaring. Diabetesforeningen oktober 2007.

1. Indledende betragtninger

Resume

Raske ikke-diabetiske individer udviser naturligt en nedgang i den kognitive formåen som følge af aldringsprocessen. På et særligt område af den kognitive formåen, den psykomotoriske ydelse, ses imidlertid en markant nedgang hos personer med diabetes. Psykomotorisk hæmning eller langsomhed kan således ses som den fundamentale kognitive konsekvens af type 1-diabetes.

Børn og unge, der vælger pumpeterapi, har færre episoder med hypoglykæmi end børn og unge på injektionsterapi. Men hvorvidt og hvordan dette forhold relaterer til kognitive problemer behøver yderligere udforskning. Men det er en plausibel betragtning, at insulinpumpen også anvendes ud fra et indlæringsmæssigt hensyn.

Tilsyneladende har drenge med diabetes en relativt større risiko for indlæringsproblemer sammenlignet med piger med diabetes. Det er ligeledes konstateret at drenge med diabetes læser langsommere og laver flere tidsforbrugende fejl end raske drenge eller piger med diabetes. Studier viser også, at sygdomsvarigheden er associeret med en påvirkning af indlæringen: Således vil en længere sygdomsvarighed føre til dårligere indlæring. Det kan således være vigtigt at monitorere børn med diabetes mht. uddannelsesmæssig udvikling for at undgå et akkumuleret tab i forhold til deres skolemæssige præstationer

De kognitive problemer og de unormale psykometriske mønstre hos børn med diabetes kan findes på tværs af kulturer, sprog og andre gruppeforskelle. Derfor må det være sygdommen i sig selv, altså type 1-diabetes, som er den underliggende ætiologiske forklaring.

1.0 Kognitive problemer efter mange år med sygdommen

En amerikansk artikel² fokuserer på udviklingen af kognitive problemer med tiltagende alder hos diabetikere. Ved et tværnsnitstudie blev den neuropsykologiske ydeevne hos 200 diabetikere sammenlignet med 175 ikke-diabetiske voksne. Studiet nåede frem til, at psykomotorisk hæmning eller langsomhed kan ses som den fundamentale kognitive konsekvens af type 1-diabetes. Andre kognitive områder er relativt upåvirkede.

Utallige studier har påpeget, at konsekvensen af diabetes er en række kognitive dysfunktioner. Disse skyldes ændringer i CNS, cerebrovaskulære forandringer, oxidativ stress medieret af frie radikaler etc.

Studier af raske ikke-diabetiske individer viser, at en nedgang i den kognitive formåen sker naturligt som følge af aldringsprocessen.

I forhold til den psykomotoriske ydelse sås der en stor og statistisk signifikant forskel mellem de diabetiske og ikke-diabetiske deltagere. Man fandt også, at denne forskel

² RYAN, CM., 2005. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, pp. 21-25.

optrådte relativt tidligt i livsforløbet og var evident allerede ved 30-års alderen. Det viste sig desuden, at de komplikationer, der er associeret med hyperglykæmi, forværrer svækkelsen i den psykomotoriske ydelse. Ovennævnte resultater understreger, at der er en interaktion eller synergi imellem den normale aldringsproces og en lang forhistorie med kronisk hyperglykæmi. På den anden side gav undersøgelsen ingen evidens for en diabetes associeret kognitiv dysfunktion på mål for indlæring, hukommelse og problemløsning. Konklusionen af dette studie² er således, at *psykomotorisk langsomhed* kan ses som den fundamentale kognitive konsekvens af type 1-diabetes.

Som vi skal se, finder andre studier sammenhænge mellem type 1-diabetes og en række andre kognitive funktioner og det allerede hos barnet med diabetes. Umiddelbart kan man ikke overføre resultater fra undersøgelser på voksne til børn med diabetes. Men når der optræder signifikante deficits i den psykomotoriske ydelse allerede ved 30-års alderen, er det rimeligt at overveje, om disse grundlægges tidligere, måske allerede i barndommen.

1.1 Nye "diabetesteknologier" - fra et indlæringsmæssigt synspunkt.

Indenfor de sidste 5-10 år har flere børn med diabetes haft adgang til nye teknologier, som er designet til at bedre den metaboliske kontrol. Den mest bemærkelsesværdige blandt disse teknologier er insulinpumpen. Pumpen er et digitalt hjælpemiddel, som leverer insulin til kroppen igennem en fleksibel slange, som er forbundet til en nål eller et kateter, som er placeret under huden. God glukosekontrol har relevans for sundhed og indlæring både på kort og langt sigt. Dette forhold er et argument for, at disse teknologier også anvendes ud fra indlæringsmæssige hensyn.³

Insulinpumpen er altså interessant, fordi børn og unge, der vælger pumpeterapi, har færre episoder med hypoglykæmi end børn og unge på injektionsterapi. Men hvorvidt og hvordan dette forhold relaterer til kognitive problemer, behøver yderligere udforskning.⁴

Teoretisk set kan forbindelsen mellem bedre diabeteskontrol og indlæringsevne være et incitament til, at uddannelsessystemet og dets professionelle yder hjælp og støtte netop til elever med diabetes, herunder dem der har behov for insulinpumpe. En tæt observation for tegn på hypoglykæmi og en hurtig respons blandt skolens personale er vigtig. Det er således også vigtigt, at skolens personale er trænet til at forstå, tolke og handle i forhold til hypoglykæmiske episoder.⁵

³ TARAS, H. and POTTS-DATEMA, W., 2005. Chronic Health Conditions and Student Performance at School. *Journal of School Health*, 75(7), pp. 255.

⁴ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

⁵ TARAS, H. and POTTS-DATEMA, W., 2005. Chronic Health Conditions and Student Performance at School. *Journal of School Health*, 75(7), pp. 255.

1.2 Kønsforskelle

Tilsyneladende har drenge med diabetes en relativt større risiko for indlæringsproblemer sammenlignet med piger med diabetes.⁶ Dette fund støttes af et andet studie⁷, hvor man undersøgte kønsforskelle mht. hukommelse og indlæring hos børn med type 1-diabetes. Man sammenlignede 95 diabetesbørn med en kontrolgruppe bestående af 100 raske børn. Kontrolgruppen var udvalgt, så den var demografisk sammenlignelig. Begge grupper blev undersøgt ved hjælp af Reys auditoriske verbale indlærings test (Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)). Testen blev gennemført ved undersøgelsens opstart og igen fire år senere.

Resultaterne viste, at drenge med diabetes ikke udviklede sig som forventet, når der blev målt med RAVLT. Fra naturens side har drenge dårligere verbale færdigheder end piger. Disse grundlæggende kønsforskelle er også blevet fundet hos børn med diabetes. Dertil kommer, at skoledrenge med diabetes har vist sig at have en lavere verbal IQ sammenlignet med andre grupper. Det er også konstateret, at denne gruppe læser langsommere og laver flere tids forbrugende fejl end raske drenge eller piger med diabetes. Studiet testede denne tese, altså om drenge med diabetes har en større kognitiv sårbarhed end andre. Studiet ønskede dertil at forklare signifikante forskelle i hukommelse, indlæring og performance strategier. Studiet viste, at drenge med diabetes fejlede med hensyn til at udvikle evnen til at klare verbale indlæringsopgaver i løbet af de fire et halvt år, undersøgelsen varede. Man kan således tale om et udviklingsmæssigt plateau, som opstår for drenge med diabetes i 11-15 års alderen. Det er en periode, som er kendt for hurtig vækst og modning, og hvor mængden og hastigheden af tilegnelsen af ny viden gerne skulle stige. Drengenes manglende evne til at udvikle den verbale indlæring kan måske relateres til besvær med langtidshukommelsen (long term recall of information). Årsagen til dette er ukendt, men en tese er, at hypoglykæmi fremkalder en asymmetrisk cerebral blodforsyning mellem de to hjernehalvdele⁸ (se side 14-15). Studiet viser også, at sygdomsvarigheden er associeret med en påvirkning af indlæringen, således vil en længere sygdomsvarighed føre til dårligere indlæring. Studiet understreger desuden, at det er sygdomsvarigheden, der er den mest betydningsfulde risikofaktor, men som sagt skal kønnet også tages med som en signifikant faktor.

Pigerne scorede også ringere end kontrolgruppen i forhold til verbal indlæring. Pigerne med diabetes mistede således deres relative kønsfordel i forhold til verbal information. Studiet konkluderer, at der ses diskrete besværligheder i forhold til indlæring hos en gruppe af børn med type 1-diabetes primært med middelklasse baggrund. Studiet konkluderer også, at det vil være vigtigt at monitorere diabetesbørns uddannelses-

⁶ Ibid.

⁷ FOX, M.A., CHEN, R.S. and HOLMES, C.S., 2003. Gender differences in memory and learning in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval. *Journal of pediatric psychology*, 28(8), pp. 569-578.

⁸ Iagttaget man hjernen ovenfra, vil man se, at den er opdelt i to halvkugler eller halvdele. En sådan halvdel kaldes en *hemisfære*. Hjernen inddeles derved i en venstre hemisfære og en højre hemisfære.

mæssige udvikling for at undgå et akkumuleret tab i forhold til deres skolemæssige præstationer.⁹

1.3 Kognitiv dysfunktion som tværkulturelt fænomen.

En amerikansk artikel¹⁰ beskriver undersøgelsen af det psykometriske mønster hos børn med type 1-diabetes. Undersøgelsen blev foretaget ved hjælp af Wechslers Intelligens Skala for børn. Der er efterhånden udført en lang række undersøgelser af type 1-diabetes' betydning for de kognitive funktioner hos børn. Artiklen argumenterer for, at disse undersøgelser primært har været foretaget på børn, som lever i USA, hvorimod der kun er ganske få data tilgængelige, som relaterer til børn fra andre kulturer. Artiklen argumenterer således for, at såfremt de kognitive problemer og de unormale psykometriske mønstre kan findes på tværs af kulturer, sprog og andre gruppeforskelle, så må det være sygdommen i sig selv, altså type 1-diabetes, som er den underliggende ætiologiske forklaring.

For at belyse dette har denne forskergruppe udført en sammenlignende tværkulturel undersøgelse af den psykometriske profil på 93 spansktalende diabetesbørn fra Puerto Rico og foretaget samme undersøgelse på 95 diabetesbørn fra USA.

Konklusionen på denne sammenlignende tværkulturelle undersøgelse understøtter tidligere fund; at der optræder en unormal psykometrisk profil hos børn med type 1-diabetes. Den unormale IQ struktur og atypiske visuelle diskriminationsevne genfindes således på tværs af kulturer, hvilket styrker tesen om, at kognitive dysfunktioner hos børn med type 1-diabetes er sygdomsrelaterede og ikke kulturelt betingede. De kognitive skader, som kan måles vha. Wechslers Intelligens Skala, er altså uafhængige af kultur og geografisk region.

2. Kritik af den eksisterende forskning

Resume

Der er udført en del undersøgelser af voksne med diabetes, men umiddelbart kan man ikke overføre resultater fra disse undersøgelser til børn med diabetes. Den forskning, der har haft fokus på børn og de kognitive defekter, som kan kobles på type 1-diabetes, er ikke helt entydig. Enkelte artikler finder ingen sammenhæng, imens et større antal gør. Den manglende konsensus i forskningen kan henføres til en række problemstillinger, såsom anvendelsen af forskellige definitioner og former for opgørelse af f.eks. hypoglykæmiske episoder. Et andet

⁹ TARAS, H. and POTTS-DATEMA, W., 2005. Chronic Health Conditions and Student Performance at School. *Journal of School Health*, 75(7), pp. 255.

¹⁰ STREISAND, R., CANT, M.C., CHEN, R.S., GONZALEZ DE PIJEM, L and HOLMES, C.S., 2003. Brief report: Cross-cultural replication of an anomalous psychometric pattern in children with type 1 diabetes. *Journal of pediatric psychology*, 28(3), pp. 191-196.

problem er manglende ensartethed mht. testning af kognitive funktioner. Dertil kommer det grundlæggende vilkår, at en test kun undersøger et simpelt udsnit af et komplekst psykologisk fænomen. Andre studier er belastet af det problem, at de undersøgte grupper er for små til, at man kan opnå statistisk signifikans. Det må også betragtes som en bias, når nogle studier bygger på målinger, der ikke tager højde for den fortsatte udvikling og dermed naturlige tilvækst i den kognitive evne over tid. Eller når studier udføres retrospektivt, et forhold der rejser spørgsmålet om, hvornår hjerneskaden egentlig opstår. Som afrunding skal det nævnes, at de fleste undersøgelser ikke direkte måler, hvorledes dysfunktionen påvirker børnenes evner i klasseværelset, men i stedet måler børnenes score i det psykologiske "laboratorium" vha. af kognitive tests.

Disse mange forhold tilsammen gør det vanskeligt at sammenligne og opsummere forskningsresultater.

2.1 Problemer i undersøgelserne af den tidlige debut som risikofaktor

Selvom der umiddelbart er evidens for at børn med type 1-diabetes udvikler kognitive funktionsforstyrrelser, findes der også studier, der ikke bakker op om dette fund. En del af de uensartede resultater kan henføres til en række problemstillinger i den eksisterende forskning. Nedenfor er nævnt nogle eksempler. Der er således konsensus om, at tidlig diabetes debut er en væsentlig risikofaktor i forhold til udviklingen af kognitive problemer. Men mange studier har været underlagt følgende bias:

1. Den tætte sammenhæng mellem alvorlige episoder med hypoglykæmi og tidlig debuterende type 1-diabetes, har gjort det svært at afgøre, om det er den ene eller anden faktor, der spiller ind.¹¹

2. Et studie¹² valgte syv år som grænsen for tidlig debut med den begrundelse, at hjernen når den voksnes volumen i 7-10 års alderen. Andre studier^{13,14,15} sætter grænsen ved seks eller fem år og bruger andre argumenter. Det, at studierne ikke bruger samme definitioner af tidlig debut, kan selvfølgelig gøre dem svært sammenlignelige.

¹¹ STRUDWICK, S.K., CARNE, C, GARDINER, J., FOSTER, J.K., DAVIS, E.A. and JONES, T.W., 2005. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycaemia. *The Journal of pediatrics*, 147(5), pp. 680-685.

¹² FERGUSON, S.C, BLÅNE, A., WARDLAW, J., FRIER, B.M., PERROS, P., MCCRIMMON, R.J. and DEARY, I.J., 2005. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes care*, 28(6), pp. 1431-1437.

¹³ WOOTTON-GORGES, S.L and GLASER, N.S., 2007. Imaging of the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric radiology*, 37(9), pp. 863-869.

¹⁴ MALONE, J.I., HANNA, S.K. and SAPORTA, S., 2006. Hyperglycemic brain injury in the rat. *Brain research*, 1076(1), pp. 9-15.

¹⁵ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

2.2 Problemer i undersøgelserne af alvorlig hypoglykæmi som risikofaktor

Nogle studier registrerer antallet af hypoglykæmiske anfald retrospektivt. Nogle gør dette på baggrund af journalmateriale og atter andre på baggrund af patienternes selvrapportering. Atter andre studier følger en gruppe patienter i en årrække og registrerer kun anfald prospektivt i denne periode. Dertil kommer, at der ikke er en fast definition af begrebet alvorlig hypoglykæmi.¹⁶

2.3 Testmetoder

Manglende konsensus mht. testmetoder er også en forklaring på vanskeligheder med at sammenligne og opsummere forskningsresultater.¹⁷ Når der ikke er enighed om valg af test, er det formentlig et udtryk for, at mange testsystemer byder sig til, men også det grundlæggende vilkår, at en test kun undersøger et simpelt udsnit af et komplekst psykologisk fænomen.

Der er således mangel på standardiserede psykometriske tests. Således måler nogle studier på fortidens indlærte stof, imens andre måler på det nyindlærte.¹⁸ En fejl er også, når et studie af børn anvender et kognitivt testsystem primært udviklet til voksne.¹⁹

I et australsk studie²⁰ så man bl.a. på nedsat opmærksomhed hos børn med type 1-diabetes. Således blev børn med type 1-diabetes sammenlignet med en kontrolgruppe mht. opmærksomhed. Studiet anvendte den såkaldte Continuous Performance Test (CPT). Studiet anlægger den selvkritik, at CPT ikke er bred nok i forhold til alle aspekter af opmærksomhedssystemet. Det kunne gælde mere komplekse opmærksomhedsdomæner, såsom opmærksomhedsskift eller delt opmærksomhed eller på andre måder evner, som ikke måles af CPT, såsom sprog, visuo-motoriske domæner [øjnenes motoriske funktionsevne]. Studiet konkluderer, at man i fremtidens undersøgelser af disse grupper bør se på andre tests end CPT. Resultater, der bygger på simple opmærksomheds-parametre, kan være vanskelige at omsætte til opmærksomhed i en hverdag.

¹⁶ STRUDWICK, S.K., CARNE, C., GARDINER, J., FOSTER, J.K., DAVIS, E.A. and JONES, T.W., 2005. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycaemia. *The Journal of pediatrics*, 147(5), pp. 680-685.

¹⁷ DESROCHER, M. and ROVET, J., 2004. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10(1), pp. 36-52.

¹⁸ STRUDWICK, S.K., CARNE, C., GARDINER, J., FOSTER, J.K., DAVIS, E.A. and JONES, T.W., 2005. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycaemia. *The Journal of pediatrics*, 147(5), pp. 680-685.

¹⁹ DESROCHER, M. and ROVET, J., 2004. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10(1), pp. 36-52.

²⁰ ANDERSON, V., ANDERSON, D. and ANDERSON, P., 2006. Comparing attentional skills in children with acquired and developmental central nervous system disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society* : JINS, 12(4), pp. 519-531.

Eksempler på testmetoder

For at illustrere kløften mellem hverdagslivet komplekse kognitive handlinger og de relativt simple tests er der anført et par eksempler nedenfor.

Eksempel 1: Continuous Performance Test²¹ (CPT) til undersøgelse af opmærksomhed. Barnet placeres foran en computerskærm, og 600 gange vises der to bogstaver i et halvt sekund med halvandet sekunds pause imellem. Såfremt det ene bogstav er et "C", skal barnet trykke på "Ja" knappen og hvis intet "C" på en "Nej" knap. Den samlede varighed af forsøget er 20 minutter.

Ud fra CPT kunne man udlede følgende:

1. Selektiv opmærksomhed
2. Respons inhibition/impulsivitet
3. Proces hastighed
4. Vedvarende opmærksomhed.

Eksempel 2: Ved en undersøgelse af psykomotoriske ydelse udførte man målingen ved et bræt, hvor deltagerne skulle placere 25 formede enheder i dertil indrettede formede "nøglehuller". Dertil lavede man en test ved navn Digit Vigilance Test, hvor deltagerne skulle scanne to sider med tal for et særligt talmønster (design added target).²²

Eksempel 3: En test af rummelig hukommelse blev bl.a. udført ved, at børnene så et kryds på en skærm placeret i en af 32 mulige positioner. Derefter blev forsøget afbrudt i 60 sekunder, og der blev vist andre figurer herunder opgaver på skærmen. Herefter vendte krydset tilbage, og så skulle barnet udpege krydsets oprindelige placering.²³

2.4 Problemer i undersøgelsesdesigns i øvrigt

De undersøgte grupper kan være for små til, at der kan opnås statistisk signifikans. Man kan derfor forestille sig, at nogle forsøg ville falde anderledes ud, hvis de havde et større antal deltagere. Et studie kunne bl.a. kritiseres for sin måde at score eller registrere en forværring på, fordi det ved sine målinger ikke tog højde for den fortsatte udvikling og dermed naturlige tilvækst i den kognitive evne over tid hos den undersøgte gruppe. En anden kontrovers i forskningen er diskussionen om, hvorvidt hypo- og hyperglykæmi har en diffus effekt på hjernestrukturerne i stedet for specifikt at påvirke dele af hjernen.

²¹ Ibid.

²² RYAN, CM., 2005. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, pp. 21-25.

²³ HERSHEY, T., PERANTIE, D.C., WARREN, S.L, ZIMMERMAN, E.C., SADLER, M. and WHITE, N.H., 2005. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children With type 1 diabetes. *Diabetes care*, 28(10), pp. 2372-2377.

Sagen er, at når der er neuropsykologiske deficits tilstede, kan disse i sig selv påvirke hjernen diffust. I den forbindelse skal man være klar over, at de fleste studier er udført retrospektivt; det vil sige, at der er gået mange år fra debut til det tidspunkt, hvor testen er udført. Dertil kommer, at mange studier har fokuseret på voksne. Pga. disse design er spørgsmålet om, hjerneskaden er en direkte konsekvens af hypo- og/eller hyperglykæmien. Men spørgsmålet er også, hvornår hjerneskaden egentlig opstår: Et spørgsmål, der ikke kan besvares med afsæt i den forskning, der udføres retrospektivt.²⁴

3. Patofysiologiske teser til forklaring af kognitiv påvirkning ved diabetes

Resume

Det er velkendt, at diabetes efter år med sygdommen kan give perifer og autonom neuropati, men kun relativt få studier har fokuseret på diabetes og dens indflydelse på det centrale nervesystem bl.a. hjernen. Hjernen indeholder to forskellige typer af substans med hver sin farve (grå og hvid). Den grå substans (de små grå) udgøres af selve hjernecellernes kroppe, hvorimod den hvide substans populært kan beskrives som hjernens ledningssystem. Nogle undersøgelser peger på, at diabetes kan være en risikofaktor i forhold til hjernens hvide substans, men den underliggende mekanisme er dog uklar. Andre undersøgelser har vist, at unge voksne (25-40 år) med diabetes kan have et svind i den grå substans i forskellige hjerneregioner. Et studie viste således, at højere HbA1C og alvorlige hypoglykæmiske tilfælde var associeret med en lavere densitet i den grå substans i de hjerneområder, som er knyttet til sprog og hukommelse. Igen skal det understreges, at de konstaterede forandringer i hjernen var fine og diskrete. Andre undersøgelser betegner tilstanden som et let svind i hjernen (cerebral atrofi). Fænomenet kan således indirekte måles på en udvidelse af hjernens væskefyldte rum (subaraknoidalrummet og ventriklerne) hos unge voksne med type 1-diabetes. Man har tillige fundet, at dette fænomen er mere almindeligt hos unge voksne, der er debuteret tidligt (før syv års alderen).

Man kan perspektivere problemet ved at forbinde den diabetiske øjenssygdom (retinopati) med psykisk og motorisk langsomhed. Retinopati kan måske ses som en indikator for ændringer i de små kar i det centrale nervesystem herunder hjernen. Man ved fra undersøgelser, at dårlig regulation påvirker ledningshastigheden i de perifere nerver udenfor hjernen, så en teori er, at den samme uheldige effekt kan ses på den neurale transmission i hjernen. Måske er der tale om en slags "central neuropati", hvor den psykiske og motoriske langsomhed er en konsekvens af skader på den hvide substans, herunder skader på axonerne (udløberne fra de "små grå"). Det er klart, at enhver sygdomsproces, der påvirker axonerne eller forbindelserne mellem disse

²⁴ DESROCHER, M. and ROVET, J., 2004. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10(1), pp. 36-52.

(synapserne), vil føre til en langsommere transmission, hvorved den psykomotoriske ydelse kan aftage. Med afsæt i denne udredning kan vi igen konkludere, at psykomotorisk hæmning eller langsomhed kan ses som den fundamentale kognitive konsekvens af type 1-diabetes. En forandring der er konstateret hos voksne efter år med diabetes.

Men som nævnt i indledningen så er forskningsfeltet sammensat og komplekst. Det vil sige, at flere forklaringsmodeller melder sig på banen. F.eks. er der undersøgelser, der viser, at hyperglykæmi kan forstyrre aktiviteten i de aminer, som fungerer som neurotransmittere (signalstoffer i hjernen). Serotonin er et af disse signalstoffer, hvilket også åbner for en forståelse af den forøgede depressions- og angstrisiko, der ses hos mennesker med diabetes. Dertil kommer, at den relative insulinmangel også kan spille ind. Der er således insulin-receptorer i de hjerneområder, som er involveret i kognition. Insulinmangel kan dermed have indflydelse på kognitionen via en påvirkning af neurotransmittere (hjernens signalstoffer)

Atter andre studier har fokus på hjernens blodforsyning, der til en vis grænse kan kompensere for mangel på sukker. Det kompensatoriske fænomen består således i en øget blodtilførsel til hjernen mhp. at fremme leverancen af glukose under lavt blodsukker. Imidlertid kan der komme en skævhed i hjernens gennemblødning hos børn med type 1-diabetes. Undersøgelser har således vist en anderledes balance mellem højre og venstre hjernehalvdel end hos raske børn. Denne uensartede tilstrømning af blodet kan måske føre til besvær med langtidshukommelsen.

3.0 Indledende teser

Gruppen bag denne artikel²⁵ har demonstreret en signifikant forskel mellem unge uden diabetes og unge med diabetes allerede efter et sygdomsforløb på otte år (også selvom der ikke var kliniske signifikante senkomplikationer) (artiklens ref. nr. 33). Artiklen refererer også til tre andre studier, der har påvist en mental langsomhed hos børn med diabetes efter en kortere årrække med sygdommen (artiklens ref. nr. 25,24,41). Men hvordan kan sådanne forandringer sætte ind, når der ikke er tale om egentlige senkomplikationer. Artiklen fremfører bl.a. følgende muligheder/teser:

1. Kronisk hyperglykæmi kan forstyrre aktiviteten i de aminer, som fungerer som neurotransmittere.
2. Kronisk hyperglykæmi kan påvirke transporten af næringsstoffer som f.eks. glukose igennem blod-hjerne-barrieren²⁶.
3. Den cerebrale blodcirkulation kan forstyrres.

²⁵ RYAN, CM., 2005. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, pp. 21-25.

²⁶ Begrebet blod-hjerne-barrieren bygger på den kendsgerning, at kapillærerne (de små blodkar, hårkar) i hjernen nærmest er uigennemtrængelige for nogle stoffer.

Disse overordnede teser er genfundet i en række af dette litteraturstudies inkluderede artikler, og de beskrives i det følgende. Dernæst følger en række underafsnit, der kort ser på hjernesvind, påvirkning af hjernens hørecenter, den grå og hvide substans samt den diabetiske øjenssygdoms sammenhæng med forandringer i hjernen.

3.1 Forstyrrelser i neurotransmittersyntesen.

I en amerikansk artikel²⁷ ser man nærmere på aminosyrer med forgrenede kæder og deres betydning for hjernefunktionen. Når plasmakoncentrationen af forgrenede aminosyrer stiger, f.eks. som flg. af forøget indtagelse, eller som det ses ved visse metaboliske sygdomme (f.eks. ukontrolleret diabetes), så falder koncentrationen af det, man kalder aromatiske aminosyrer. Reduktionen i aromatiske aminosyrer har funktionelle konsekvenser, fordi produktionen af de neurotransmittere, der dannes på basis af aromatiske aminosyrer, falder. Det gælder f.eks. serotoninens dannelse ud fra tryptofan og katecholaminernes dannelse ud fra tyrosin og fenylalanin. Det fører blandt andet til en ændret hormonel funktion, ændret blodtryk og en påvirkning af den følelsesmæssige tilstand. Artiklen er således ikke diabetesspecifik, men introducerer, at problemet udmærket kan være relateret til en dårligt reguleret diabetes. Man har således påvist, at plasmakoncentrationen af de forgrenede aminosyrer er høj hos rotter med en dårligt kontrolleret diabetes.

I en mexicansk artikel publiceret i *Diabetes Care* i 2006²⁸ undersøges det, hvorvidt de metaboliske ændringer ved type 1-diabetes kan have indflydelse på hjernens serotoninaktivitet. Serotonin syntetiseres som nævnt ud fra tryptofan, der passerer blod-hjerne-barrieren. Tryptofan i plasma opretholder en dynamisk ligevægt med andre neutrale aminosyrer, og denne balance i plasma er afgørende for hvor meget tryptofan, der passerer ind i hjernen. Noget tyder på, at denne balance forskubbes ved type 1-diabetes, således at mængden af tryptofan, der kan passere til hjernen ændres, hvorved hjernens serotonin syntese påvirkes.

Det er ligeledes relevant for dette studie, at et faldende serotoniniveau i hjernen øger den neuronale corticale aktivitet i den auditoriske cortex. Stiger mængden af serotonin, kan den modsatte effekt ses på den auditoriske cortex. Ved at måle amplituden af de intensitets afhængige auditoriske potentialer kan man få et udtryk for denne sammenhæng. Altså ved at måle auditoriske potentialer på kranieoverfladen får man et indirekte mål for serotonin aktiviteten i hjernen.

Målingerne af den frie fraktion af tryptofan viste, at denne var signifikant lavere hos børn med type 1-diabetes. Ratio mellem frit tryptofan og mængden af andre neutrale aminosyrer var ligeledes lavere i gruppen af diabetikere. Latenstiden i millisekunder mht.

²⁷ FERNSTROM, J.D., 2005. Branched-chain amino acids and brain function. *The Journal of nutrition*, 135(6 Suppl), pp. 1539S-46S.

²⁸ MANJARREZ, G., HERRERA, R., LEON, M. and HERNANDEZ-R, J., 2006. A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Diabetes care*, 29(1), pp. 73-77.

de auditoriske potentialer viste sig at stige med stigende lydstimulering af forsøgspersonerne.

Studiet konkluderer, at disse resultater har klinisk relevans, fordi hjernens serotonin spiller en central og vigtig rolle i en række neuropsykiatriske lidelser, som er overrepræsenteret hos patienter med type 1-diabetes, f.eks. angst og depression. Artiklen argumenterer således for, at måling af potentialer på kraniet kan være en noninvasiv elektrofysiologiske indikator på forandringer i hjernens serotonin syntese.

Et studie²⁹ tager også den relative insulinmangel i betragtning som en faktor med indflydelse på barndommens neuropsykologiske udvikling. Der er således insulinreceptorer i de hjerneområder, som er involveret i kognition. Den relative insulinmangel kan dermed have indflydelse på kognition via en påvirkning af neurotransmittermetabolismen og på den synaptiske plasticitet.

3.2 Blod-hjerne-barrierens glukose transportører

Fordi hjernen ikke er i stand til at lagre glukose, må der fortløbende ske en transport af glukose over blod-hjerne-barrieren. Der findes således glukose-transport-systemer i membranerne i blod-hjerne-barrieren (GLUT 1 og GLUT 3). Ved kronisk hyperglykæmi er det ved dyreforsøg vist, at der sker en nedregulering af disse transportører. Disse fund kan forklare hvorfor børn, men også dårligt metabolisk regulerede voksne, ofte har en tendens til at opleve flere hypoglykæmiske tilfælde og i den forbindelse manifesterer, men milde kognitive konsekvenser. Da det tager tid at genoprette GLUT 1 og 3's følsomhed, vil en akut hypoglykæmi lettere føre til en suboptimal glukosetransport ind i hjernen hos en dårligt reguleret diabetiker. Det omvendte fænomen ses også, hvor specielt GLUT 1 opreguleres under kronisk hypoglykæmi. Herved tillader fænomenet en større glukosetransport ind i hjernen i perioder, hvor der er et fald i det cirkulerende glukoseniveau. Man kan således tænke sig en neurokognitiv beskyttelse hos patienter, som har haft mange og gentagne episoder med hypoglykæmi.³⁰

Adrenalin og kortisol må anses for at være de vigtigste forsvarshormoner imod hypoglykæmi. Ved HAAF³¹ syndromet falder frigørelsen af disse hormoner som følge af forudgående episoder af hypoglykæmi – man kan altså tale om en slags tilvænnning. Derved optræder en ond cirkel, hvor yderligere episoder af hypoglykæmi lettere opstår. En reduceret adrenalinfrigørelse sætter typisk ind efter tre foregående episoder af hypoglykæmi, men er reversibel, såfremt man absolut undgår selv mild hypoglykæmi. Grundlaget for denne tilpasning er formentlig en opregulering af glukosetransporten ind i

²⁹ FERGUSON, S.C, BLÅNE, A., WARDLAW, J., FRIER, B.M., PERROS, P., MCCRIMMON, R.J. and DEARY, I.J., 2005. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes care*, 28(6), pp. 1431-1437.

³⁰ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

³¹ Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure. Det forhold at de typiske symptomer ved lavt blodsukker reduceres eller udebliver.

hjernen, specielt til hypothalamus, der normalt medierer de modregulatoriske hormoners frigørelse.

Man bør derfor tænke på, at enhver hypoglykæmisk episode både kan skade barnet på kort og på lang sigt. Fordi hypoglykæmiens advarselssymptomer er vanskelige at genkende og verbalisere for barnet med type 1-diabetes eller er fraværende pga. HAAF, må man ty til blodsuktermåling frem for at fokusere på de fysiske symptomer. Man bør også have opmærksomheden rettet på natlige lave blodsukre, som kan medvirke til udviklingen af HAAF-syndromet. Men interessant nok vil det asymptomatiske natlige blodsukker ikke påvirke den kognitive ydelse den efterfølgende dag.³²

3.3 Akutte og kroniske forstyrrelser knyttet til blodkarrene

Et amerikansk studie fokuserer på effekten af type 1-diabetes på hjernen. I studiet har man visualiseret hjernen (med CT- og MR-scanning) hos børn med type 1-diabetes og har bl.a. fokuseret på langtidsvirkninger af type 1-diabetes på hjernestrukturen. Akutte og kroniske forstyrrelser knyttet til blodkarrene kan påvirke hjernen funktionelt og strukturelt. Neuropsykologiske studier af personer med diabetes har vist forskellige deficits i en lang række kognitive tests herunder indlæring, hukommelse, problemløsning og mental- samt motorisk hastighed. Børn, der udvikler diabetes før fem-års alderen, og som hyppigt har haft hypoglykæmiske episoder, er mere tilbøjelige til at udvikle kognitive deficits. Der er også registreret en non-specifik overfladisk hyperintensitet i den hvide substans og en udvidelse af det perivaskulære rum (rummet omkring blodkarrene) hos gruppen af voksne, der er debuteret med diabetes i barndommen.³³

Et andet fænomen er øget blodtilførsel til hjernen med henblik på at øge leverancen af glukose under lavt blodsukker. Uvist af hvilke årsager kan denne leverance ske asymmetrisk, således at tilførslen af blod er større til den højre end til den venstre hjernehalvdel. Denne asymmetri er en plausibel forklaring på de forbigående halvsidige lammelser, man kan se hos patienter, der har haft en alvorlig hypoglykæmi.³⁴

Et andet studie udførte ligeledes en måling af gennemblødningen i hjernen hos børn med type 1-diabetes og viste også en anderledes balance mellem højre og venstre hjernehalvdel end hos raske børn. Hos raske børn er gennemblødningen af venstre hjernehalvdel signifikant højere, men hos børn med diabetes er ratio mellem venstre og højre hjernehalvdel negativ (dvs. at gennemblødningen i venstre side er lavere end i højre side).³⁵

³² Ibid.

³³ WOOTTON-GORGES, S.L and GLASER, N.S., 2007. Imaging of the brain in children with type I diabetes mellitus. *Pediatric radiology*, 37(9), pp. 863-869.

³⁴ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

³⁵ TUJOLA, S., SALONEN, I., HANNONEN, R., VERHO, S., SAAR, P. and RIIKONEN, R., 2004. Comparison of regional cerebral perfusion, EEG and cognitive functions in type 1 diabetic children with and without severe hypoglycaemia. *European journal of pediatrics*, 163(6), pp. 335-336.

Drenge med diabetes er især udsatte for udviklingsproblemer i forhold til den verbale indlæring; et forhold der måske kan relateres til besvær med langtidshukommelsen (long term recall of information). Årsagen til dette er ukendt, men en tese er, at hypoglykæmi fremkalder en asymmetrisk cerebral blodforsyning mellem de to hjernehalvdele. Således at der er en lavere gennemblødning af venstre hjernehalvdel sammenlignet med højre. Studier af voksne har vist, at mænd oplever hypoglykæmi ved højere blodglukoseværdier end kvinder, hvorfor de har en større kognitiv sårbarhed overfor hypoglykæmien. Hvorvidt dette er tilfældet for drenge vides ikke, men det er en plausibel tese.³⁶

3.4 Cerebral atrofi

Cerebral atrofi (skrumpling af hjernen) er betydeligt mere almindeligt hos voksne med diabetes end hos andre voksne, især blandt de ældre. Men cerebral atrofi pga. diabetes er ikke kun begrænset til den ældre gruppe. Udvidelse af subaraknoidalrummet og ventriklerne er fundet hos unge voksne med type 1-diabetes og er mere almindeligt hos unge voksne, der er debuteret tidligt (før syv års alderen). Cerebral atrofi hos disse grupper synes ikke at kunne forbindes til graden af metabolisk kontrol, antallet af hypoglykæmiske episoder, varigheden af sygdommen eller tilstedeværelsen af senkomplikationer i øvrigt.³⁷

3.5 Auditorisk cortex

Studiet³⁸ mener hermed at have bekræftet, at der finder metaboliske forandringer sted i den auditoriske cortex hos børn med diabetes betinget af en faldende serotonin syntese i hjernen pga. ændringer i L-tryptofan passagen over blod-hjerne-barrieren. Studiet refererer ligeledes til rotteforsøg, hvor det er vist, at diabetiske rotter har en lavere serotonin syntese. Artiklen refererer ligeledes til en hypotese, der kan forklare ændringer i den auditoriske aktivitet som en central mekanisme, der afspejler den sensoriske sensitivitet. En mekanisme der beskytter organismen mod et sensoriske overload, og hvor en stigning eller øget aktivitet reflekterer en mangel på en sådan beskyttelse. En anden undersøgelse³⁹ viste, at hypoglykæmi kan fremkalde en signifikant forringelse af scoren hos voksne (gennemsnitsalder 25,5 år) i tests af den visuelle og auditive opmærksomhed.

³⁶ FOX, M.A., CHEN, R.S. and HOLMES, C.S., 2003. Gender differences in memory and learning in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval. *Journal of pediatric psychology*, 28(8), pp. 569-578.

³⁷ WOOTTON-GORGES, S.L and GLASER, N.S., 2007. Imaging of the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric radiology*, 37(9), pp. 863-869.

³⁸ MANJARREZ, G., HERRERA, R., LEON, M. and HERNANDEZ-R, J., 2006. A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Diabetes care*, 29(1), pp. 73-77.

³⁹ MCAULAY, V., DEARY, I.J., SOMMERFIELD, A.J. and FRIER, B.M., 2006. Attentional functioning is impaired during acute hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(1), pp. 26-31.

3.6 Påvirkning af den hvide og grå substans.⁴⁰

I en artikel med bidrag fra både amerikanske og koreanske forskere⁴¹ undersøges effekten af type 1-diabetes på tætheden (densiteten) i den grå substans. Artiklen er ikke specifikt relateret til børn og unge, idet de inkluderede deltagere i undersøgelsen var mellem 25-40 år og havde haft diabetes mellem 15-25 år. Det, der alligevel gør artiklen interessant, er, at mængden/tætheden af grå substans undersøges i forhold til den glykæmiske kontrol og den enkelte deltagers historik i forhold til alvorlige hypoglykæmiske anfald.

Det er jo velkendt, at diabetes kan give perifer- og autonom neuropati, men kun relativt få studier har fokuseret på diabetes og dens indflydelse på centralnervesystemet. Dertil kommer problemstillingen med hypoglykæmien, hvor undersøgelser har givet tvetydige eller uklare resultater i forhold til effekten på CNS og især hjernen. Mange diabetikere kører en stram regulation, som øger risikoen for netop hypoglykæmiske anfald.

For begge de ovenstående problemstillinger gør det sig gældende, at konsekvensen af både det høje og det lave blodsukker først kan vise sig mange år efter, at sygdommen er debuteret. [såfremt at det eftervises, at man på sigt får en påvirkning af CNS, så er det en rimelig tese, at det høje og lave blodsukker også tidligt i sygdomsforløbet kan have indflydelse på CNS' funktionalitet].

Tidligere studier har afklaret, at tilbagevendende alvorlig hypoglykæmi, vedvarende hyperglykæmi og den samlede sygdomsvarighed er relateret til ændringer i hjernens struktur. Helt tilbage i 1960'erne blev patienter med alvorlige diabeteskomplikationer undersøgt, og man fandt, at de havde tegn på cerebral atrofi – tegn der sandsynligvis kunne associeres med vedvarende hyperglykæmi. Men selv i nyere studier er konklusionerne ofte uklare – man har f.eks. fundet hyperintensitet i den hvide substans, men "desværre" uden en sikker relation til HbA1C eller forekomsten af alvorlige hypoglykæmiske anfald. Diabetes syntes dermed også at være en risikofaktor i forhold til hjernens hvide substans og ændringer i denne, men den underliggende mekanisme er uklar. Derfor skifter dette studie fokus og iværksætter en undersøgelse af den grå substans og dens tæthed. Til formålet anvendes MR-scanning sammen med en særlig teknik (Voxel-Based Morphometry).

Der blev inkluderet 82 patienter og 36 kontrolpersoner. Som tidligere nævnt var deltagerne mellem 25-40 år med en sygdomsvarighed mellem 15-25 år. Man inkluderede ikke ældre patienter for at undgå, at mikro- og makrovaskulære komplikationer skulle kunne have indflydelse på hjernestrukturen. For at gøre billedet så klart som muligt –

⁴⁰ Hvid substans finder man der, hvor nervecelleudløbere er pakket ind i myelin. Myelin er nemlig hvidt. Grå substans finder man der, hvor nervecellernes kroppe ligger. I storhjernen (cerebrum) ligger langt størstedelen af den grå substans som et lag på overfladen, og det har givet den navnet *hjernebarken*.

⁴¹ MUSEN, G., LYOO, I.K., SPARKS, C.R., WEINGER, K., HWANG, J., RYAN, CM., JIMERSON, D.C., HENNEN, J., RENSHAW, P.F. and JACOBSON, A.M., 2006. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 55(2), pp. 326-333.

også i forhold til en sammenligning med kontrolgruppen – blev de ældste patienter altså udelukket.

I sammenligning med kontrolpersonerne udviste diabetespatienterne en lavere densitet eller tæthed i den grå substans i forskellige hjerneregioner. Desuden fandt man, at et højere HbA1C og alvorlige hypoglykæmiske tilfælde var associeret med en lavere densitet i den grå substans i de hjerneområder, som er knyttet til sprog og hukommelse. Herved mener studiet at have sandsynliggjort, at et vedvarende højt blodsukker og alvorlige hypoglykæmiske anfald på sigt kan have indflydelse på hjernens struktur.

De fleste kognitionstests viser dog ingen forskel på diabetespatienter og kontrolpersoner. Man kan måske konkludere, at de konstaterede forandringer i hjernen er så fine og diskrete, at de ikke kommer til udtryk klinisk. Derimod viste en test af ordforrådet, at diabetikere klarer sig dårligere verbalt. Studiet kan kritiseres for at bygge på deltagernes selvafrapportering i forhold til de hypoglykæmiske tilfælde. Dertil kom en stærk variation i antallet af HbA1C-målinger fra deltager til deltager.

3.7 Diabetisk retinopati som markør

Flere studier har fundet, at retinopati er associeret med psykomotorisk svækkelse eller langsomhed. Det fremføres bl.a., at retinale skader kan ses som en indikator for forandringer i de små kar i CNS - således at forstå, at en belastet cerebral mikrocirkulation har en uheldig effekt på den neurale transmission (altså en form for "neuropati i CNS"). Andre studier har dog påpeget, at den psykomotoriske langsomhed også kan ses hos børn med type 1-diabetes, altså en udvikling ret tidligt i sygdomsforløbet – dvs. før den mikrovaskulære komplikation er sat ind.^{42, 43}

Et andet studie fandt, at en højere grad af retinopati var koblet til et større tab af grå substans i de hjerneregioner, som er knyttet til kognition (frontale og temporale regioner). Således er retinopati muligvis et "spejl" på forskellige typer af forandringer i CNS.⁴⁴

Atter andre undersøgelser har vist, at voksne diabetikere med dårlig regulation (især dem med neuropati og retinopati) klarer sig dårligere kognitivt.⁴⁵

Der er også fundet en stærk relation mellem hyperglykæmi/dårlig regulation og den perifere nerveledningshastighed – som går ned. Måske er der tale om en slags central neuropati, hvor den psykomotoriske langsomhed er en konsekvens af skader på den hvide substans, herunder skader på axonerne. Det er klart at enhver patologisk proces,

⁴² RYAN, CM., 2005. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, pp. 21-25.

⁴³ STRUDWICK, S.K., CARNE, C, GARDINER, J., FOSTER, J.K., DAVIS, E.A. and JONES, T.W., 2005. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycaemia. *The Journal of pediatrics*, 147(5), pp. 680-685.

⁴⁴ MUSEN, G., LYOO, I.K., SPARKS, C.R., WEINGER, K., HWANG, J., RYAN, CM., JIMERSON, D.C., HENNEN, J., RENSCHAW, P.F. and JACOBSON, A.M., 2006. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*, 55(2), pp. 326-333.

⁴⁵ NORTHAM, E.A., 2004. Neuropsychological and psychosocial correlates of endocrine and metabolic disorders—a review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 17(1), pp. 5-15.

der påvirker axonerne eller synapserne, vil føre til en langsommere transmission, hvorved ydelsen i forhold til det psykomotoriske aftager. Artiklen kalder den psykomotoriske langsomhed for den fundamentale diabetesassocierede kognitive defekt. En defekt, der kan accelerere med alderen som følge af mikrovaskulære komplikationer, men som også kan ses tidligere i sygdomsforløbet som følge af en række andre forandringer, der påvirker axoner og synapser direkte eller indirekte.⁴⁶

4. Kognitiv dysfunktion knyttet til sygdomsvariable

Resume

Der, hvor forskningen bliver mere konkret, er, hvor den fokuserer på betydningen af f.eks. debutalderen, det høje og lave blodsukker og ketonstofferne. Så når talen falder på hypo- og hyperglykæmi samt ketonstoffer, er det den gode diabeteskontrol, der er i fokus. Set over en bred kam er resultaterne i den samlede forskning dog varierende, og ofte er det enkelte studie afgrænset til et 'hjørne' eller delfunktion af den samlede kognition. I virkeligheden står vi midt i et spirende forskningsfelt, hvor resultaterne snarere skal ses som tendenser end som endegyldige sandheder. Men lad os i det følgende resumere hvad forskningen siger om debutalderen, det høje og lave blodsukker samt ketonstoffernes indflydelse på hjernen.

Tidlig debut er dokumenteret som en af de mest alvorlige risikofaktorer i forhold til udvikling af kognitive skader. Men der er ikke enighed om, hvorvidt denne risiko skyldes alder eller et større antal hypoglykæmiske episoder hos de yngste børn. Man kan sige, at hjernens udvikling hos de helt unge er mere følsom overfor de negative effekter af en alvorlig hypoglykæmi, hvilket kombinerer de to nævnte forklaringsmodeller. Der er således evidens for, at især hjerneområdet hippocampus, der bl.a. har betydning for hukommelse og indlæring, er særlig følsomt overfor langvarig hypoglykæmi. Men da antallet af hypoglykæmiske tilfælde er relateret til sygdomsvarighed, kan der være en bias forbundet med dette. Sygdomsvarigheden i sig selv kan jo, via andre ikke kendte parametre, påvirke den kognitive funktion mere end antallet af hypoglykæmiske tilfælde. En undersøgelse, der kombinerede neuropsykologiske tests med MR-scanning, fandt, at tidlig debuterende type 1-diabetes er forbundet med en mild central hjerneatrofi (atrofi = svind) og en signifikant forskel i den intellektuelle ydeevne, når man når frem til voksenlivet. Undersøgelserne understreger således, at når den intellektuelle ydeevne reduceres, så er det på baggrund af organiske forandringer. Et standpunkt der selvfølgelig ikke udelukker de psykosociale faktors betydning.

Hypoglykæmi som risikofaktor. Glukose dækker 90 % af hjernens behov for energi, og dertil kommer, at hjernen har en begrænset evne til at oplagre glukose (glykogen). Glukose er således det vigtigste energigivende brændstof i den normale hjernemetabolisme, og enhver reduktion af

⁴⁶ RYAN, CM., 2005. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiology of aging*, 26 Suppl 1, pp. 21-25.

blodets indhold af glukose vil derfor påvirke hjernens aktivitet. Børn har pga. af tilvækst og udvikling af hjernen en ekstra høj omsætning af glukose og er derfor tilsvarende følsomme for manglende tilførsel af glukose. Dette fører til, at specielt børn har risiko for skader på den kognitive funktion. Vi kan generelt sige, at desto yngre børn, desto større følsomhed. Overordnet er der tale om en kritisk periode i forhold til skader på de neurokognitive funktioner, en kritisk periode der ligger mellem fødslen og frem til 12-års alderen. Hvilket svarer til det tidsrum, hvor hjernen udviklingsmæssigt gennemløber den hurtigste myelinisering (= etablering af den hvide substans' ledningsbaner). I forbindelse med det akutte lave blodsukker under ca. 3 mmol/l er der påvist stigende reaktionstider, en påvirkning af evnen til at planlægge og tage beslutninger og en faldende mental fleksibilitet. Den akutte milde til moderate hypoglykæmi giver således en forbigående kognitiv forringelse, men der kan alligevel være en forsinkelse på 30 minutter eller mere, inden barnet igen er klar i hjernen.

Men der kan også være kroniske konsekvenser af tilbagevendende hypoglykæmi. Studier af voksne diabetikere peger på, at efter fem eller flere episoder af alvorlig hypoglykæmi (defineret som behov for hjælp eller kramper og koma) er der tendens til at score dårligere i forskellige kognitive tests. Nogle undersøgelser viser, at hos børn med type 1-diabetes var antallet af fortidens alvorlige hypoglykæmiske anfald ansvarlig for et signifikant fald i ydeevnen i forhold til rummelig langtidshukommelse. Men forskningen er ikke entydig, så vi må være forsigtige med at konkludere, at der kommer permanente strukturelle forandringer i hjernen hos børn som følge af hypoglykæmi.

Hyperglykæmi som risikofaktor. De fleste er bekendt med det høje blodsukkers klassiske symptomer: Tørst, vandladningstrang, kløe i skridtet etc. For at nuancere dette, satte en undersøgelse sig for at tegne et mere detaljeret billede af de hyperglykæmiske symptomer på baggrund af patienternes egne oplevelser. Således beskrives det, at anspændthed, irritabilitet, rastløshed og dårlig koncentration også hører til oplevelserne ved højt blodsukker. Symptomer, der, hvis de viser sig hos et barn, kan have betydning for præstationerne i klasseværelset. Grænseværdien for, at de nævnte symptomer opstod, lå i gennemsnit på 15 mmol/l.

Man har undersøgt det vedvarende høje blodsukkers indflydelse på hjernen i dyreforsøg. Hos rotter, som blev udsat for højt blodsukker gennem længere tid, fandt man, at celleantallet var forøget, imens cellestørrelsen blev reduceret i hjernebarken, måske som følge af reduceret myelinindhold. På baggrund af undersøgelsen blev det påpeget, at vedvarende hyperglykæmi kan være mere skadeligt for hjernens udvikling end en tilbagevendende hypoglykæmi.

Andre undersøgelser har ved hjælp af MR spektroskop fokuseret på forandringer i hjernens metabolitter hos børn med en dårligt kontrolleret type 1-diabetes. Disse studier konkluderer, at type 1-diabetes fremkalder metaboliske ændringer i hjernen, der tyder på tab af eller skade på hjernecellerne.

Ketonstoffers indflydelse på kognitive funktioner. Vha. MR-spektroskopi har man undersøgt hjernens indhold af ketonstofferne Beta-hydroxy butyrat (Bhb) og Acetone/acetoacetat (Ac). Den omtalte undersøgelse mener at være det første, der har påvist

ophobning af Bhb og Ac i hjernen hos børn, således at hjernens koncentrationer af ketonstoffer kan ses som en parallel til koncentrationen af ketonstoffer i blodet.

Da ketonstoffer (Bhb) har samme effekt på lipidmembranen (cellernes vægge) som den, man ser hos generelle anæstetika (bedøvende stoffer), åbner det for en potentiel forklaring af nogle af de ovennævnte symptomer ved hyperglykæmi. I hvert fald kan ketonstoffernes anæstetiske egenskaber være en plausibel forklaring på den døsighed og svækkelse, der ses ved ketoacidose. Når dette kombineres med, at ketonstofdannelse allerede kan sætte ind ved et blodsukker på 15 mmol/l, understøtter det tesen. Dertil kommer den række af artikler, der fremhæver, at et let hjerneødem meget vel kan være et udbredt fænomen ved ketoacidose. Alt i alt er der grund til også at fokusere på ketonstofdannelse som en faktor, der har kognitive konsekvenser.

4.1 Indledning

Den metaboliske kontrol repræsenteret ved det alvorligt lave blodsukker, det vedvarende høje blodsukker og eventuelt ketoacidose, kan føre til ændringer i CNS svarende til frontale og temporale hjerneområder. Dertil kommer, at hjernen også kan blive påvirket af unormale insulinniveauer. Der er således udført flere undersøgelser af IQ hos børn med diabetes. Mange af disse studier viser, at diabetesbørn scorer lavere end kontrolgruppen. Resultaterne er dog ikke entydige. Især viser undersøgelserne, at der er kognitive problemer knyttet til:

1. proceshastighed og opmærksomhed.
2. udførende/handlende (executive) funktioner.
3. verbal IQ, faldende scores over tid.
4. tidlig debut, børn (< fem år) rammes af visuo-spatiale og visuomotoriske problemer.

Som følge af disse resultater er det rimeligt at forvente hukommelses- og indlæringsproblemer hos børn med type 1-diabetes. Dette begrundes bl.a. med, at det pyrimidale lag i hippocampus – som spiller en central rolle i opfattelsen af ny information – netop også er kendt for at have en særlig følsomhed for hypoglykæmi.

Imidlertid er resultaterne af empiriske undersøgelser mht. *hukommelsesfunktioner* ikke entydige. Der kan argumenteres for, at denne inkonsistens kan hænge sammen med meget varierende metoder, patientgrupper, sygdomsvarighed og klinisk status på tværs af studierne. Resultaterne er meget varierende og er ofte i det enkelte studie afgrænset til et "hjørne" eller delfunktion af den samlede hukommelsesfunktion.⁴⁷

⁴⁷ NORTHAM, E.A., 2004. Neuropsychological and psychosocial correlates of endocrine and metabolic disorders—a review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM, 17(1), pp. 5-15.

Et oversigtsstudie⁴⁸ fra 2005 bygger på 15 udvalgte artikler fra perioden 1988-2003. De fleste af disse 15 artikler viser en sammenhæng mellem dårlig kognitiv funktion og tidlig debut (yngre end fem år), og/eller en historik indeholdende alvorlige hypoglykæmiske episoder. De specifikke indlæringsmæssige problemer varierer fra artikel til artikel baseret på de målemetoder, forskerne har brugt, og så selvfølgelig på forskellene på de populationer af forsøgspersoner, der har deltaget i studierne. Den verbale IQ, den visuospatiale funktion, hukommelse og opmærksomhed er alle områder, der har vist sig at blive påvirket. Selv den tidligste forskning bekræfter disse fund. På trods af forskellige forskningsmetoder optræder der en konsensus i data.

I en canadisk artikel⁴⁹ argumenteres ligeledes for, at hypo- og hyperglykæmi kan have indflydelse på, hvordan børn klarer sig i testsituationer både i klinikken og i skolen. Artiklen mener, det er vigtigt at forstå de kognitive problemer, som er knyttet til type 1-diabetes hos børn. Studiet er ligeledes en oversigtsartikel over den relevante litteratur, der knytter sig til neurokognitive problemstillinger i relation til type 1-diabetes. Det er altså især de sygdoms- og behandlingsrelaterede variable, der kan forbindes til en dårlig kognitiv ydeevne, som er i fokus.

Konsensus peger således på, at børn med diabetes og især børn med en tidlig debut er mere tilbøjelige til at opleve skolemæssige ulemper og problemer. En god overordnet disposition kunne være at opdele problemstillingen i to underpunkter:

- (1) tidlig sygdomsdebut
- (2) alvorlige udsving i den metaboliske kontrol.

Mht. pkt. (2) så relaterer denne til hypoglykæmien, hyperglykæmien og dannelsen af ketonstoffer. I det følgende vil disse områder vil blive gennemgået i separate afsnit.

4.2 Tidlig sygdomsdebut som risikofaktor

Tidlig diagnose er dokumenteret som en af de mest alvorlige risikofaktorer i forhold til udvikling af neuropsykologiske skader. Der er således en overordnet konsensus i forhold til denne risikofaktor. Imidlertid diskuteres det, om risikoen alene skyldes alder eller nærmere kan forbindes til et større antal hypoglykæmiske tilfælde i aldersgruppen. Nogle studier har afvist, at det er hypoglykæmien, der er forklaringen, andre har bekræftet det. Atter andre mener, at *tidlig-diagnose-problemet* snarere har at gøre med hyperglykæmiens uheldige indflydelse på myeliniseringen, ikke at denne tese udelukker førstnævnte. Såfremt begge teser skal tages i betragtning, skaber det et dilemma i

⁴⁸ TARAS, H. and POTTS-DATEMA, W., 2005. Chronic Health Conditions and Student Performance at School. *Journal of School Health*, 75(7), pp. 255.

⁴⁹ DESROCHER, M. and ROVET, J., 2004. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10(1), pp. 36-52.

forhold til de praktiske anbefalinger, der kan gives til familier med et barn med diabetes. (kal man så køre en stram regulation med lave blodsukre, eller er det i virkeligheden bedre at ligge lidt højt).

I det følgende ser vi nærmere på en række studier, der har fokuseret på tidlig sygdomsdebut som risikofaktor.

I en australsk artikel⁵⁰ undersøgte man sammenhængen mellem kognitiv funktion hos børn med tidligt diagnosticeret type 1-diabetes og alvorlig hypoglykæmi. I denne artikel fremhæves det også, at man finder den bedste evidens for kognitiv dysfunktion som følge af diabetes hos den gruppe, der debuterer idligt med type 1-diabetes. Dertil kommer, at de yngste også har den største risiko for alvorlige hypoglykæmiske hændelser. Spørgsmålet er således, om det er hypoglykæmien – der ved sin påvirkning af CNS – fremkalder den kognitive dysfunktion. Der er således evidens for, at især hjerneområdet hippocampus⁵¹ er særlig følsomt overfor langvarig hypoglykæmi. De studier, der er lavet på børn, som har været udsat for alvorlige hændelser med hypoglykæmi, har vist en bred vifte af kognitive konsekvenser. Der er fundet ugunstige resultater mht. rumlig hukommelse, opmærksomhed og sproglig intelligens. Nogle studier har imidlertid ikke kunnet demonstrere en systematisk relation imellem alvorlig hypoglykæmi og en nedsat intellektuel funktion. Mange studier har været underlagt en række bias (se afsnit 2). Dette australske studie⁵² vil undersøge konsekvenser af alvorlig hypoglykæmi på de kognitive funktioner. Der fokuseres på børn, der har oplevet alvorlig hypoglykæmi før seks-års alderen. Deltagerne er rekrutteret fra en stor populationsbaseret database indeholdende børn og unge med type 1-diabetes. Der blev udvalgt børn og unge med tidlig sygdomsdebut, dvs. før seks-års alderen. 41 individer med en dokumenteret historie indeholdende kramper eller koma som følge af alvorlig hypoglykæmi blev sammenlignet med en gruppe uden en sådan historie. Begge grupper havde altså type 1-diabetes med en debut før seks-års alderen. Det, man sammenlignende, var altså konsekvenserne af alvorlig hypoglykæmi. Børnenes alder var 6-15 år, og de blev sammenlignet mht. intelligens, hukommelse, adfærd og kompetencer - og de blev ligeledes testet med en speciel depressionstest til børn. Resultatet viste ingen signifikante forskelle på grupperne mht. intellektuel funktion, hukommelse og adfærd. Selv deltagerne med en forhistorie med tidlig alvorlig hypoglykæmi adskilte sig

⁵⁰ STRUDWICK, S.K., CARNE, C, GARDINER, J., FOSTER, J.K., DAVIS, E.A. and JONES, T.W., 2005. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycaemia. *The Journal of pediatrics*, 147(5), pp. 680-685.

⁵¹ Hippocampus er en region i hjernen i den mediale tindingelap. Navnet kommer af den kurvede form der til en vis grad ligner en søhest (deraf latin *hippocampus*). Mennesket har to hippocampi, en på hver side af hjernen. Hippocampus er en del af det limbiske system og spiller en rolle i menneskets orienteringsevne og hukommelse. (wikipedia.org)

⁵² STRUDWICK, S.K., CARNE, C, GARDINER, J., FOSTER, J.K., DAVIS, E.A. and JONES, T.W., 2005. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycaemia. *The Journal of pediatrics*, 147(5), pp. 680-685.

ikke fra kontrolpersonerne uden anfald. Så konklusionen af studiet var, at der ikke er nogen klar evidens for at episoder med kramper eller koma – selv dem der optræder i den tidlige barndom – resulterer i bredde kognitive dysfunktioner. Der var heller ikke evidens for specifikke hukommelsesproblemer. Studiet nævner selv den bias, at såfremt man havde undersøgt to større grupper (aktuelt blev 41 med alvorlig hypoglykæmi sammenlignet med 43 uden), kunne der måske have været registreret en statistisk signifikans. F.eks. registrerede undersøgelsen, at børnene uden alvorlig hypoglykæmi i historikken klarede sig to point bedre i målingen af fuldskala-intelligens. For at opnå en statistisk signifikans (80 % power) skulle der have været 475 deltagere i hver gruppe. Det er også en potentiel bias, at studiet har haft en stram definition på alvorlig hypoglykæmi som hypoglykæmi med kramper og koma. Resultatet kan meget vel være sløret af, at andre hypoglykæmi-relaterede episoder også spiller ind på de kognitive funktioner f.eks. den natlige hypoglykæmi.

Man kan også argumentere for, at studiet af hypoglykæmi og kognitive funktioner meget vel kan blive sløret (confounded) af den potentielle virkning af den kroniske hyperglykæmi på de kognitive funktioner. Studiet kritiserer også sig selv for det forhold, at man måske kunne have konstateret signifikante kognitive dysfunktioner, hvis man havde fulgt børnene i længere tid.

I en amerikansk artikel⁵³ så man nærmere på sammenhængen mellem alvorlig hypoglykæmi og påvirkning af *rummelig hukommelse* hos børn med type 1-diabetes. Studiet ønskede at klarlægge, om hypoglykæmi i tidlig alder er mere skadelig for den kognitive funktion end hypoglykæmi senere. Den kognitive funktion er i dette studie afgrænset til "langtids"-rummelig hukommelse. Skillelinjen for tidlig eller sen hypoglykæmi blev sat til fem års alderen, og forsøgsparticipanterne blev inddelt i grupper med nul, en til to, tre eller flere alvorlige hypoglykæmiske episoder. Studiet fandt, at gentagne alvorlige hypoglykæmiske tilfælde (mere end tre episoder) resulterer i en reduceret rummelig hukommelse. Interessant nok havde alderen ved sygdomsdebut og den metaboliske kontrol (chronic hyperglycemia) ingen indflydelse på testresultaterne. Derfor konkluderede studiet, at hyppige *eller* tidlige alvorlige hypoglykæmiske anfald påvirker den rummelige "langtids"-hukommelse i negativ retning.

Dette studie peger således på, at det ikke er den tidlige sygdomsdebut alene, der er forbundet med kognitiv dysfunktion. Den alvorlige hypoglykæmi blev defineret som hændelser med alvorlige neurologiske udfald som kramper, tab af bevidsthed, svær at vække (ukontaktbar), behov for hjælp og assistance under anfaldet. Information om deltagernes hypoglykæmiske anfald blev indsamlet igennem forældres afrapportering og ved gennemgang af journalen. I det ene studie skete dette prospektivt og i de to andre studier retrospektivt. (artiklen bygger på tre forskellige studier). (Her er et kritikpunkt i

⁵³ HERSHEY, T., PERANTIE, D.C., WARREN, S.L., ZIMMERMAN, E.C., SADLER, M. and WHITE, N.H., 2005. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children With type 1 diabetes. *Diabetes care*, 28(10), pp. 2372-2377.

forhold til ensartethed og kvaliteten i en sådan dataindsamling). Resultaterne af de tre studier indikerer, at hjernens udvikling hos de helt unge er mere følsom overfor de negative effekter af en alvorlig hypoglykæmi. Resultatet kan dog ikke udelukke, at alvorlige og dybe hypoglykæmiske anfald efter fem-års alderen ikke skulle have nogen negativ effekt. Effekten er bare større, jo tidligere anfaldet/anfaldene sætter ind. Når en person er debuteret tidligt med type 1-diabetes, øges risikoen for kognitive dysfunktioner. Derfor skal denne risiko nok tolkes som forbundet til en øget risiko for tidlig alvorlig hypoglykæmi.

Da antallet af hypoglykæmiske tilfælde er relateret til sygdomsvarighed, kan der være en bias forbundet med dette. Sygdomsvarigheden i sig selv kan jo - via andre ikke kendte parametre - påvirke den kognitive funktion mere end antallet af hypoglykæmiske tilfælde. Ligeledes kan testen kritiseres for at være simpel i forhold til det almindelige livs funktioner i relation til rummelig hukommelse.

En engelsk artikel⁵⁴ så man på sammenhængen mellem en tidlig debuterende type 1-diabetes og cerebral struktur og kognitiv funktion. Afsættet var, at børn, som udvikler type 1-diabetes før syv års alderen, har en dårligere kognitiv funktion. Det er imidlertid usikkert, om dette forhold relaterer til de psykosociale konsekvenser af den kroniske sygdom eller til egentlige organiske faktorer knyttet til diabetes og dens komplikationer. Det er studiets tese, at såfremt neuroradiologiske forandringer i hjernen sameksisterer med kognitive dysfunktioner hos børn med en tidlig diabetes debut, er det rimeligt at antage, at den organiske komponent ligger til grund for ætiologien.

Studiet⁵⁵ var bygget op omkring en kohorte af 71 unge voksne, der havde haft diabetes siden barndom eller tidlig ungdom. Denne kohorte blev opdelt efter debutalder, udsættelse for alvorlig hypoglykæmi, retinopati status og diabetesvarighed. Deltagerne blev derefter underlagt en række neuropsykologiske tests og en MR-scanning af hjernens struktur. 26 deltagere havde deres diabetesdebut før syv-års alderen, og det viste sig, at denne gruppe klarede sig dårligere intellektuelt (Wechslers voksenintelligens skala) og mht. informations- bearbejdningsevne (Choice reaction time). Mht. hjernestruktur fandt man, at de ventrikulære rumfang var 37 % større hos personerne med tidlig debut. Desuden så man ventrikulær atrofi⁵⁶ hos 61 % i gruppen med tidlig debut, men kun 20 % i kontrolgruppen. Studiet konkluderede derfor, at en tidligt debuterende type 1-diabetes (før syv-års alderen) er forbundet med en mild central hjerneatrofi og en signifikant forskel i den intellektuelle ydeevne, når man når frem til voksenlivet. Dette indikerer, at nervesystemets udvikling er under uheldig indflydelse og påvirkning, når diabetes debuterer tidligt. De forandringer, man kan registrere i hjernens

⁵⁴ FERGUSON, S.C, BLÅNE, A., WARDLAW, J., FRIER, B.M., PERROS, P., MCCRIMMON, R.J. and DEARY, I.J., 2005. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes care*, 28(6), pp. 1431-1437.

⁵⁵ *Ibid.*

⁵⁶ [*her beskrives forskellen på øget rumfang og atrofi]

struktur understreger, at der er en organisk komponent i disse tilstandes ætiologi. At der forefindes strukturelle forandringer i hjernen kan dog ikke udelukke, at også psykosociale faktorer spiller ind på denne problematik.

Dette studie er interessant, fordi vi for første gang ser de psykosociale faktorer stillet over for de organiske faktorer. Mht. psykosociale faktorer har artiklen to referencer (13 og 14). Disse to studier er også af ældre dato, idet de er fra midt-firserne.

Retinopati blev brugt som eksklusionskriterie. Desuden blev følgende eksklusionskriterier anvendt: Neuropati, mikroalbumiuri og hypertension, CNS-patologi, alkohol- eller stofmisbrug, andre systemiske sygdomme med indflydelse på CNS.

Alvorlig hypoglykæmi blev i dette studie defineret som en episode krævende ekstern assistance. Der blev anvendt et retrospektivt spørgeskema til registrering af de hypoglykæmiske tilfælde.

Studiet er således fortaler for, at de uheldige intellektuelle konsekvenser af en tidlig diabetes debut er uafhængig af den glykæmiske eksposition, den kliniske mikroangiopati og diabetes sygdommens varighed. Alternative forklaringer er problemer med fremmødet i skolen, adfærdsmæssige besværligheder og en abnorm myelinisering. Den relative insulinmangel skal også tages i betragtning som en faktor med indflydelse på barndommens neuropsykologiske udvikling. Der er således insulinreceptorer i de hjerneområder, som er involveret i kognition. Den relative insulinmangel kan således have indflydelse på kognition via en påvirkning af neurotransmitter-metabolismen, og på den synaptiske plasticitet.⁵⁷

Den milde ventrikulære atrofi og de større ventrikulære volumens, som ses i gruppen med tidlig debut, underbygger tesen om, at tidlig diabetes debut påvirker hjernens udvikling negativt. Da disse forandringer også ses som en del af aldringsprocessen, kunne tesen om, at tidlig diabetesdebut accelererer aldringsprocessen, også være relevant at fremdrage. Dette studie har ikke målt på grå og hvid substans, så hvorvidt de reducerede ventrikulære rumfang reflekterer et svind i grå og/eller hvid substans, er ikke klarlagt.

En amerikansk artikel⁵⁸ ser også på gruppen, der debuterer meget tidligt, dvs. inden ca. fem-seks-års alderen. Således har 25 % af de unge, som i sin tid blev diagnosticeret før seks-års alderen, klinisk signifikante kognitive problemer. Til sammenligning vil en gruppe med en senere debut kun have disse skader i 6 % af tilfældene. Børn, som diagnosticeres før fire-års alderen, udvikler de største skader, og som sagt persisterer disse kognitive skader helt frem til voksenlivet. Skaderne kan forbindes til strukturelle forandringer i CNS. Et eksempel er kortikal atrofi (svind af hjernebarken), som afslører sig ved, at de laterale ventrikler (hulrum i hjernen) er større hos personer med en tidlig

⁵⁷ Ibid

⁵⁸ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp, 1705-1733.

diabetesdebut. Konklusionen er altså, at en tidlig diabetesdebut påvirker den normale hjerneudvikling og derved får betydning for kognitionen. Artiklen kæder hypoglykæmien sammen med disse forhold og beskriver, hvorledes der er en relativt større risiko for hypoglykæmi hos de yngste. Et forhold der formentlig skyldes deres større insulinsensivitet. Men selvfølgelig også fordi et centralnervesystem under udvikling er mere følsomt overfor forandringer og belastninger.

4.3 Hypoglykæmi som risikofaktor

Indledning

Hos det unge barn er de kognitive funktioner ikke fuldt udviklede som følge af et umodent centralnervesystem (CNS). Enhver sygdom, der påvirker hjernen i de tidlige år, kan derfor have alvorlige konsekvenser.⁵⁹ Det gælder også diabetes, hvor uregelmæssigheder i blodets indhold af sukker (glukose) spiller en central rolle.

Glukose dækker 90 % af hjernens behov for brændstof, og dertil kommer, at hjernen har en begrænset evne til at oplagre glukose (glykogen). Børn har pga. af tilvækst og udvikling af hjernen en ekstra høj omsætning af glukose og er derfor tilsvarende følsomme for manglende tilførsel af glukose.⁶⁰

Glukose er således det vigtigste energigivende brændstof i den normale hjerne-metabolisme, og da hjernen som nævnt ikke er i stand til at lagre glukose, vil enhver reduktion af blodets indhold af glukose påvirke hjernens aktivitet. Dette er formentlig især af betydning i barndommen, hvor hjernens energiforbrug er på sit højeste. F.eks. vil niveauet af hjernens glukose forbrug stige dramatisk fra fødslen og frem til fire-års alderen, hvor forbruget er mere end dobbelt så stort sammenlignet med den voksne. Denne høje forbrænding af glukose i hjernen vil vedligeholdes frem til ca. ti-års alderen, herfra falder forbruget igen frem til ca. 16-18 års alderen, hvor hjernens glukoseforbrug er som hos den voksne. Disse højere niveauer i glukoseforbruget i hjernen hos især yngre børn gør, at denne gruppe især er i risiko for at udvikle hjerne dysfunktion som følge af lavt blodsukker.⁶¹

Det sjældne PHHI-syndrom hos børn bekræfter, at hjernens udvikling er svært afhængig af normale blodsukre. Syndromet er forbundet med et vedvarende lavt blodsukker, der typisk ligger under 2,6 mmol/l., hvilket fører til en meget alvorlig neurologisk prognose. Børn, der fødes med PHHI, må således leve med en vedvarende hypoglykæmi på et

⁵⁹ ANDERSON, V., ANDERSON, D. and ANDERSON, P., 2006. Comparing attentional skills in children with acquired and developmental central nervous system disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society* : JINS, 12(4), pp. 519-531.

⁶⁰ NORTHAM, E.A., 2004. Neuropsychological and psychosocial correlates of endocrine and metabolic disorders—a review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM, 17(1), pp. 5-15.

⁶¹ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

tidspunkt, hvor hjernen er meget følsom over for dette. Resultatet er derfor alvorlige udviklingsforstyrrelser i langt de fleste tilfælde.⁶²

Man ved også, at en eksperimentelt fremkaldt dyb hypoglykæmi, via en intracellulær alkalose (ophobning af base), kan føre til neuronal nekrose (nervecelle-død). Især hippocampus - men også basalganglier⁶³ og cerebral cortex (hjernebarken) - har i dyreforsøg vist sig særligt følsomme for en eksperimentel dyb hypoglykæmi. Proteinmarkører for nervecelle-skade har vist sig at være forhøjede hos voksne, som har oplevet en episode med dyb hypoglykæmi. Der er derfor grund til at tro, at nervecelle-død også kan opstå som følge af en dyb langvarig hypoglykæmi.⁶⁴

Det er således en central problemstilling, at børn er særligt følsomme for hypoglykæmi, fordi deres hjerner er under udvikling. Dette fører til, at det specielt er børn, der er i risiko for skader på den kognitive funktion. Selv hos børn, som er velkontrollerede, er der periodiske udsving i blodglukose niveauerne, så den gode diabeteskontrol er ikke nødvendigvis en garanti mod kognitiv dysfunktion. Dertil kommer, at man pga. den ekstraordinære følsomhed hos børn ikke bare kan overføre resultater fra forskning i voksne diabetikere til børn med diabetes.⁶⁵

Man kan generelt sige, at desto yngre børn, desto større følsomhed. En tidligt debuterende diabetes (før fem-års alderen) giver således en specielt kritisk periode. Her er der konsensus i litteraturen om, at det er i denne alder, der er størst risiko for centrale påvirkninger. Mere specifikt er det det motor- og visuospatiale funktionsområde, der er under påvirkning af sygdommen før fem-års alderen, fordi det netop er denne kognitive funktion, der etableres i de tidlige år. Man kan overordnet tale om en kritisk periode i forhold til skader på de neurokognitive funktioner. Denne periode ligger mellem fødslen og frem til 12-års alderen, hvilket svarer til det tidsrum, hvor hjernen udviklingsmæssigt gennemløber den hurtigste myelinisering. Frem til fem-års alderen kan den alvorlige hypoglykæmi som nævnt have betydning for motor- og visuospatiale funktioner. Efter fem-års alderen og frem til 12-års alderen myeliniseres de hjerneområder, der har relation til opmærksomhed og hukommelse (parietallapperne og hippocampus), hvorfor hypoglykæmi i svær grad kan påvirke disse kognitive funktioner på dette tidspunkt. Senere er det derimod *hyperglykæmien*, der har betydning i forhold til de hormonelle hændelser, som er til stede ved puberteten. Fra 12-års alderen og frem udvikles den

⁶² ISMAIL, D. and WERTHER, G., 2005. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: 15 years' experience at the Royal Children's Hospital (RCH), Melbourne. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM, 18(11), pp. 1103-1109.

⁶³ I hjernen ligger en mindre del af den grå substans (ca. 10 %) dybere. Denne grå substans kaldes *hjernecellekernerne*, og basalganglierne er en del af disse kerner. *Basalganglierne* er indskudt i det motoriske system og har her en regulerende funktion. Rammes basalganglierne af sygdom kan det føre til motoriske forstyrrelser. Ufrivillige bevægelser, muskelrystelser og ændringer i musklernes spændingsgrad (muskeltonus) hører med i dette sygdomsbillede. Rystelammelse, også kaldet Parkinsons sygdom, er således en konsekvens af en ændret funktion i de basale ganglier.

⁶⁴ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

⁶⁵ DESROCHER, M. and ROVET, J., 2004. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10(1), pp. 36-52.

præfrontale cortex, og hyperglykæmien kan her påvirke udøvende, handlende og fuldbyrdende funktioner relateret til netop det præfrontale område.⁶⁶

Definition af og fakta om hypoglykæmi

I det følgende vil vi gennemgå de mulige kognitive konsekvenser af hypoglykæmi i barndommen og ungdommen og også diskutere forebyggende strategier. Men først lidt fakta:

Definitionen af hypoglykæmi

Den milde hypoglykæmi: BS 70-55 mg/dl [3,9-3,0 mmol/l]⁶⁷

Den moderate hypoglykæmi: BS < 55 mg/dl [3,0 mmol/l] uden tab af bevidsthed

Den svære hypoglykæmi: Enhver episode med værdier < 70 mg/dl [3,9 mmol/l] forbundet med enten kramper el. bevidstløshed.

Hyppighed.

Hos unge i den mest stramme el. intensive insulinterapi (gennemsnits HbA1C 8,3 %), ses der 26,7 tilfælde af alvorlig hypoglykæmi pr. 100 patientår. Hos unge i konventionel terapi (gennemsnits HbA1C 9,3 %) ses 9,7 tilfælde pr. 100 patientår.⁶⁸

Hypoglykæmi er en skræmmende komplikation på flere planer. For det første fordi den fører til usikkerhed og emotionel labilitet, for det andet fordi den i yderste konsekvens resulterer i kramper og bevidstløshed. I denne yderste sidstnævnte konsekvens kan tilstanden føre til en permanent hjerne-dysfunktion – et område under intens udforskning.⁶⁹

Akutte konsekvenser af hypoglykæmi.

I forbindelse med det akutte lave blodsukker under 3,0 mmol/l er der påvist stigende reaktionstider, en påvirkning af evnen til at planlægge og tage beslutninger og en faldende mental fleksibilitet.⁷⁰

Symptomer.

Disse er enten knyttet til det autonome nervesystem eller til neuroglykopenien (nervecellernes mangel på brændstof). Et studie viste, at de hyppigste symptomer var sult og følelsesmæssig labilitet. Både symptomerne selv, men også angsten for at de

⁶⁶ DESROCHER, M. and ROVET, J., 2004. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, 10(1), pp. 36-52.

⁶⁷ Omregningsfaktor 0,0555. Håndbog om børn og unge med diabetes. Diabetesforeningen 2002, s. 157.

⁶⁸ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

⁶⁹ Ibid.

⁷⁰ NORTHAM, E.A., 2004. Neuropsychological and psychosocial correlates of endocrine and metabolic disorders—a review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*, 17(1), pp. 5-15.

skal optræde, er skadelig for disse børns velvære. På den måde har hypoglykæmien en emotionel betydning og kan få stor indflydelse på børnenes daglige aktiviteter herunder deres håndtering af selve sygdommen. Symptomerne svinger fra individ til individ, og især det unge barn har svært ved at genkende og verbalisere symptomerne.⁷¹ (Det er således rimeligt at antage, at den emotionelle konsekvens af hypoglykæmi, uanset om den er fysiologisk eller psykologisk, også vil kunne spille ind på indlæringen).

Akutte forbigående neurologiske udfald

Barnet husker typisk ikke den alvorlige hypoglykæmiske episode, hvor der har været bevidstløshed. Men efter anfaldet er der et fysisk ubehag med hovedpine og opkastning, som kan vare flere timer. Tood's paralys⁷² er ikke ualmindelig og ses ofte efter perioder med langvarig eller natlig hypoglykæmi.⁷³

Forbigående ændringer i humøret.

Studier af voksne har også vist, at der sker ændringer i humøret, når blodsukkerniveauet falder, og de autonome symptomer begynder at optræde. Det gælder både diabetikere og ikke-diabetikere. Udover en intens træthed, melankoli og anspændthed er der også mange, der beskriver, at de føler sig mere vrede end normalt. Ifølge artiklen er der ikke foretaget studier af humøret hos børn og unge under akut hypoglykæmi, men baseret på den kliniske erfaring argumenterer artiklen for, at man må forvente samme mønster hos børn og unge som hos voksne. Artiklen understreger også, at påvirkningen af humøret er en forbigående og kortvarig effekt.⁷⁴

Forbigående kognitiv forringelse.

Artiklen refererer til et tidligt studie, hvor man eksperimentelt opdelte forsøgspersonerne i en euglykæmisk og en hypoglykæmisk gruppe. Ved at sammenligne grupperne kunne man se, at den hypoglykæmiske gruppe havde en forringet performance på visse områder. Størst forringelse sås på den hurtige beslutningstagning (Choice reaction time), og forringelsen blev større med tiltagende kognitive krav. På den anden side skete der ingen forringelse i forhold til opgaver, som var overindlærte eller automatiserede. Disse mønstre i resultaterne er efterhånden blevet gentaget af mange andre forskere. Opmærksomhed, hastigheden i beslutningstagning, psykomotorisk evne og mental fleksibilitet er kognitive processer, der er knyttet til en følsomhed overfor den akutte hypoglykæmi både hos voksne og unge. Hos de unge ser det endda ud til, at en mild hypoglykæmi kan fremkalde disse forandringer (mellem 65-55 mg/dl) [3,6-3,0 mmol/l]. Hos de voksne sætter de kognitive forandringer først ind under 54 mg/dl.[3,0 mmol/l].

⁷¹ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp, 1705-1733.

⁷² Forbigående halvslidig lammelse.

⁷³ Ibid.

⁷⁴ Ibid.

Graden af den akutte kognitive dysfunktion er relateret til bl.a. dybden og varigheden af hypoglykæmien, tidligere og nylige episoder med hypoglykæmi og så selvfølgelig kompleksiteten af de kognitive opgaver. Dertil kommer individuelle forskelle, der kan være ret markante, således at nogle allerede har svigt i de kognitive funktioner under 70mg/dl.[3,9 mmol/l]. Der er også variation i varigheden af de forringede kognitive funktioner. Det er klart, at kognitive forandringer associeret med mild til moderat hypoglykæmi er komplet reversible, men der kan alligevel være en forsinkelse på 30 minutter eller mere, før den kognitive ydeevne er normaliseret. Et spørgsmål er også graden af de kognitive forringelser. Her har studier sat den kognitive dysfunktion i relation til mål for hjerneskade og publicerede normer for mentalt handicap. Gøres den kognitive dysfunktion op efter sådanne kriterier, viser det sig, at mellem 25-65 % af de undersøgte personer opfylder kriterierne for en klinisk signifikant forringelse på mindst et kognitivt funktionsområde. Det er ikke direkte målt, hvorledes dysfunktionen påvirker individernes evne i f.eks. klasseværelse og på arbejdsplads, men det er i høj grad plausibelt at forvente, at børn, som har oplevet en episode med hypoglykæmi, yder dårligere i forhold til indlæring og verbal intelligens. Set som gruppe vil børn med diabetes yde ringere i forhold til ovennævnte, når de sammenlignes med deres ikke-diabetiske jævnaldrene. Men man har endnu ikke kunne forbinde den nedsatte indlæringsevne konkret til episoder med akut hypoglykæmi.⁷⁵

Kroniske konsekvenser af tilbagevendende hypoglykæmi.

Indtil nu har det været antaget, at de kognitive funktioner umiddelbart blev genoprettet, når blodsukkeret atter blev normalt, men man er nu klar over, at neurokognitiv restitution halter efter de fysiske symptomers ophør. Dertil kommer, at nogle undersøgelser (men ikke alle) peger på, at gentagne alvorlige hypoglykæmiske tilfælde kan forbindes til permanente neurokognitive problemer. Når der ikke er konsistens mht. dette fund, kan det måske forklares ved, at de forskellige studier måler og opgør antallet af hypoglykæmiske tilfælde på meget varierende vis.⁷⁶

Permanente kognitive skader som følge af alvorlig eller tilbagevendende hypoglykæmi.

Pædiatere er i det kliniske arbejde opmærksomme på de potentielle neurokognitive skader, en dyb eller gentaget hypoglykæmi kan fremkalde i barndommen. På trods af dette er der mangel på publiceret information om disse effekter. Næsten alle publicerede arbejder er afgrænset til voksne. Derimod ser vi en stor mængde publiceret forskning på effekterne af en eller flere episoder af mindre alvorlig hypoglykæmi både med og uden kramper. Disse arbejder konkluderer generelt, at permanente kognitive skader – selvom de kan måles - er relativt små. Studier af voksne diabetikere peger på, at efter fem eller

⁷⁵ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp, 1705-1733.

⁷⁶ Ibid.

flere episoder af alvorlig hypoglykæmi (defineret som behov for hjælp eller kramper og koma) havde personerne tendens til at score dårligere i forskellige kognitive tests. Atter andre studier har ikke kunne genskabe resultaterne. Et studie fulgte således to grupper i 6,5 år. Den ene gruppe havde 61 alvorlige hypoglykæmi tilfælde pr. 100 patient år og den anden gruppe kun 19 episoder. Dette sammenlignende studie viste, at der ikke var nogen påvirkning på en bred vifte af kognitive tests.

Det skal tillige fremføres, at den dårligere akademiske/boglige ydeevne jo også kan skyldes, at diabetesbørn generelt har et større fravær i skolen. Desuden skal den kortvarige forbigående uopmærksom, som er sekundær til en akut mild hypoglykæmi, nævnes og tages i betragtning.⁷⁷ [Det behøver altså ikke at være et udtryk for en skade på hjernen, at disse børn klarer sig dårligere i visse tests. Det kan lige så vel være en konsekvens af, at de ikke har haft samme indlærings-vilkår som andre børn].

Permanente strukturelle skader.

Der er ikke lavet undersøgelser af børn, men der er evidens for, at voksne efter blot tre eller flere episoder med hypoglykæmi udvikler en nedsat mængde grå substans. Atter andre studier har vist tvetydige resultater på området, men nogle af disse studier viser også mindre forandringer hos voksne med diabetes, der har oplevet tilbagevendende episoder med moderat til alvorlig hypoglykæmi. I et studie, hvor man anvendte MR-scanning, rapporteredes en kortikal atrofi hos 45 % af deltagerne, som havde diabetes med tilbagevendende hypoglykæmi. Alt i alt må vi konkludere, at det er usikkert, om der kommer permanente strukturelle forandringer i hjernen på diabetikere som følge af hypoglykæmi.⁷⁸

Et amerikansk studie⁷⁹ fokuserede på effekten af type 1-diabetes på hjernen. I studiet havde man visualiseret hjernen (med CT- og MR-scanning) hos børn med type 1-diabetes og fokuseret bl.a. på hypoglykæmi. Glukose er hjernens vigtigste energikilde, hvorfor en svær hypoglykæmi kan fremkalde neuronal og/eller axonal skade. Mønsteret i en sådan skade (udenfor den neonatale periode) er en regional skade, der påvirker cortex (temporalt og occipitalt), basalganglier, hippocampus og substantia nigra (som mulige skadesområder). Thalamus, cerebellum, hjernestammen og hypothalamus er typisk upåvirkede. Skaderne kan være reversible, men hvis basalganglierne er involveret, er der ofte tale om en dårlig prognose.

⁷⁷ Ibid.

⁷⁸ Ibid.

⁷⁹ WOOTTON-GORGES, S.L and GLASER, N.S., 2007. Imaging of the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric radiology*, 37(9), pp. 863-869.

Hypoglykæmiens indflydelse på opmærksomhed og nonverbale fornuftsslutninger

I en engelsk artikel⁸⁰ undersøgte man effekten af akut insulin-induceret hypoglykæmi på forskellige aspekter af opmærksomhed og på generelle nonverbale fornuftsslutninger. Der var inkluderet 16 voksne med type 1-diabetes i studiet.

Opmærksomhed er et komplekst kognitivt domæne opbygget af en række subkomponenter. Det kan derfor være svært at undersøge opmærksomhed isoleret set. Til undersøgelsen havde man anvendt testen af hverdagsopmærksomhed og Ravens Progressive Matricer (TEA og RPM). RPM er en test, der undersøger nonverbale fornuftsslutninger. De 16 udvalgte personer havde en gennemsnitsalder på 25,5 år spredt på 18-39 år. Gennemsnitsvarigheden af deres diabetes var otte år. Gruppen havde en gennemsnits-intelligens på 109, hvilket vil sige lige over gennemsnittet. Deres gennemsnits HbA1C var på 7,7. De inkluderede personer led ikke af kroniske sygdomme, som kunne have indflydelse på deres mentale funktioner. Senkomplikationer som neuropati og nefropati blev udelukket. Ingen af testpersonerne havde nedsat følsomhed for hypoglykæmi.

I 48 timer op til forsøget blev det kontrolleret, at forsøgspersonerne ikke kom ind i en hypoglykæmisk situation. Den ene halvdel blev udsat for euglykæmi på 4,5 mmol/l og den anden halvdel for hypoglykæmi på 2,6 mmol/l. Efter en uge byttede de to grupper rolle, sådan at alle blev testet under både euglykæmi og hypoglykæmi. Under forsøget blev personerne som nævnt testet vha. TEA og RPM.

Undersøgelsen viste, at hypoglykæmien fremkaldte en signifikant forringelse i de tests, som var følsomme overfor visuel og auditiv opmærksomhed. Under hypoglykæmien blev fleksibiliteten i opmærksomheden ligeledes forringet og hastigheden i informationsbearbejdningen nedsat. Vedvarende opmærksomhed og intelligens blev bevaret under hypoglykæmi. Konklusionen blev således, at hos personer med type 1-diabetes vil en hypoglykæmi fremkalde en signifikant forringelse af forskellige opmærksomhedsfunktioner, hvorimod den nonverbale fornuftsslutning blev bevaret. Det er derfor sandsynligt, at mange komplekse kognitive opgaver, som involverer opmærksomhed, bliver forringet under en moderat hypoglykæmi i hverdagslivet. Studiet konkluderer, at de tests, der er blevet anvendt til undersøgelsen af opmærksomhed, er plausible, realistiske og relevante i forhold til hverdagsaktiviteter.

Hypoglykæmiens indflydelse på hjerne-gennemblødning, EEG og kognitiv funktion

I et finsk studie⁸¹ sammenlignes den regionale gennemblødning i hjernen, EEG og kognitive funktioner hos børn med type 1-diabetes både med og uden alvorlig

⁸⁰ MCAULAY, V., DEARY, I.J., SOMMERFIELD, A.J. and FRIER, B.M., 2006. Attentional functioning is impaired during acute hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(1), pp. 26-31.

⁸¹ TUPOLA, S., SALONEN, I., HANNONEN, R., VERHO, S., SAAR, P. and RIIKONEN, R., 2004. Comparison of regional cerebral perfusion, EEG and cognitive functions in type 1 diabetic children with and without severe hypoglycaemia. *European journal of pediatrics*, 163(6), pp. 335-336.

hypoglykæmi i sygehistorien. Studiet har således fokus på hjernefunktion vurderet over lang tid ved at sammenligne to grupper børn opdelt ud fra en overordnet gruppe med type 1-diabetes (alder 5,6-11,9 år, varighed 1,8-9,6 år, samlet 20 børn, hvoraf 10 havde oplevet alvorlig hypoglykæmi). For alle børn blev de tre ovenstående parametre undersøgt, sidstnævnte vha. neuropsykologiske tests.

Studiet fandt ingen signifikant korrelation imellem antallet af EEG forandringer, forandringer i hjernens gennemblødning og de kognitive dysfunktioner. Studiet konkluderer således, at episoder med alvorlig hypoglykæmi ikke er associeret med langtids-neurokognitive problemer. Den endelige konklusion på studiet blev, at mange børn med diabetes har en forøget risiko for indlæringsproblemer og mild dysfunktion i den dominerende hjernehalvdel. [Typisk den venstre].

Så milde forandringer i hjernegennemblødning, EEG og kognitiv funktion er almindelig hos børn med type 1-diabetes, men disse forandringer er ikke associeret med forudgående alvorlig hypoglykæmi.

Hypoglykæmi og spatial langtidshukommelse

Et amerikansk studie⁸² undersøgte sammenhængen mellem alvorlig hypoglykæmi og rummelig (spatial) langtidshukommelse hos børn med type 1-diabetes. Den kognitive ydeevne i forhold til at genkalde sig fortidige hændelser efter lang tid er forbundet til den mediale temporale funktion. Dette hjerneområde er kendt for at blive påvirket under alvorlig hypoglykæmi. Artiklen refererer til et tidligere studie, som viste, at børn med type 1-diabetes, der havde en højere frekvens af alvorlig hypoglykæmi, klarede sig dårligere end en kontrolgruppe netop i forhold til at genkalde sig informationer af rummelig karakter efter lang tid. Den aktuelle artikel testede specifikt den hypotese, at hyppigheden af alvorlig hypoglykæmi skulle være forbundet til en svækkelse af den rummelige langtidshukommelse. Studiet tog afsæt i 51 børn med type 1-diabetes og 52 børn i kontrolgruppen. Alle børn gennemførte en undersøgelse for rummelig langtidshukommelse. Der blev retrospektivt indsamlet information om børnene mht. alvorlig hypoglykæmi. Hos børnene med type 1-diabetes var antallet af fortidens alvorlige hypoglykæmiske anfald ansvarlig for et signifikant fald i ydeevnen i forhold til rummelig langtidshukommelse. Denne relation mellem antallet af hypoglykæmiske episoder og ydeevne fandt man ikke i forhold til andre test, såsom sproglig- eller objekthukommelse, opmærksomhed og motorisk hastighed.

Studiet konkluderer, at disse resultater underbygger tesen om, at alvorlig hypoglykæmi netop har en specifik og negativ effekt på hukommelsesfunktionen hos børn. Hvis denne sammenhæng ekstrapoleres i forhold til børn med en endnu højere frekvens af hypoglykæmi, en endnu længere sygdomsvarighed og en endnu dårligere glukosekontrol,

⁸² HERSHEY, T., LILLIE, R., SADLER, M. and WHITE, N.H., 2003. Severe hypoglycemia and longterm spatial memory in children with type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Journal of the International Neuropsychological Society* : JINS, 9(5), pp. 740-750.

må dette kunne føre til en markant påvirkning af den daglige funktionsevne. På dette grundlag anbefaler studiet, at problemstillingen – altså sammenhængen mellem alvorlig hypoglykæmi og hukommelsesproblemer – skal tages i betragtning i forhold til de kliniske beslutninger.

Hypoglykæmiens indflydelse på hørelse og sprog

I et finsk studie⁸³ så man på den neurokognitive funktion hos børn med type 1-diabetes. Studiet havde - som så mange andre - fokus på den alvorlige hypoglykæmis indflydelse i den forbindelse. Man undersøgte 11 børn med diabetes og en sygehistorie indeholdende alvorlig hypoglykæmi og 10 børn med diabetes uden alvorlig hypoglykæmi i anamnesen og endelig 10 sunde kontrolbørn.

Testbatteriet bestod i Wechslers Intelligens Skala for børn og den neuropsykologiske test NEPSY. Ved NEPSY-testen måles opmærksomhedsudvikling, handlende funktioner, sprog, sensorimotorisk funktion, visuospatial funktion, indlæring og hukommelse.

Børnene med alvorlig hypoglykæmi i anamnesen havde flere neuropsykologiske problemer, flere indlæringsvanskeligheder og behøvede oftere specialundervisning end børnene fra de andre grupper. Der blev fundet signifikante forskelle mht. verbal korttidshukommelse og auditive funktioner. Studiet peger altså på, at alvorlig hypoglykæmi er en risikofaktor for indlæringen pga. nedsat funktion svarende til det auditive og verbale område (hørelse og sprog).

Hypoglykæmi og EEG forandringer

I en svensk artikel⁸⁴ beskrives undersøgelsen af EEG-forandringer hos unge med type 1-diabetes i relation til hypoglykæmi. Formålet med undersøgelsen var bl.a. at klarlægge EEG-forandringer i relation til forudgående alvorlige tilfælde af hypoglykæmi, dårlig metabolisk kontrol og defekter i nerveledningen.

I studiet indgik 35 diabetikere på flergangsterapi mellem 14-19 år og 45 raske kontrolpersoner. Der blev foretaget en 15 minutters EEG-måling i hvilende, men vågen tilstand, og desuden blev nerveledningshastigheden på udvalgte steder målt.

Resultaterne af undersøgelsen blev, at diabetikerne udviste EEG-forandringer (svarende til en stigning i slow activity/(delta og theta)) især lokaliseret til hjernens frontale områder. Desuden sås et fald i fast activity mest tydeligt bilateralt i de bagerste temporale regioner.

Ved alvorlige tilfælde af hypoglykæmi i anamnesen sås en generel stigning i theta aktiviteten, og ved dårlig kontrol sås et fald i alfa peak frekvensen og en stigning i delta

⁸³ HANNONEN, R., TUPOLA, S., AHONEN, T. and RIIKONEN, R., 2003. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental medicine and child neurology*, 45(4), pp. 262-268.

⁸⁴ HYLLIENMARK, L, MALTEZ, J., DANDENELL, A., LUDVIGSSON, J. and BRISMAR, T., 2005. EEG abnormalities with and without relation to severe hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 48(3), pp. 412-419.

aktiviteten. Oversættes disse forandringer (som er mest almindelige frontalt og temporalt), kan de ses som udtryk for, at unge diabetikere på flergangsterapi har forandringer i EEG sammenlignet med en rask kontrolgruppe. Desuden kan det konkluderes, at tilbagevendende svær hypoglykæmi og dårlig kontrol forværrer specielt de EEG-forandringer, der er lokaliseret frontalt, imens forandringerne temporalt er uafhængige af disse variable. De EEG-forandringer, der ikke kunne relateres til kliniske variable (hypoglykæmi, dårlig kontrol etc.), må formodes at relatere til insulin-receptorer i hjernen og deres specifikke virkninger. Dyreforsøg har således påvist, at insulinreceptorer er vidt udbredt i hjernen – sær i øjet, det limbiske system inkl. hippocampus og den mediale temporale cortex. Insulinreceptorerne medvirker således ved udviklingen af retinale axoner (nervecelle udløbere i nethinden). Rotteforsøg har vist nedsat indlæring ved insulinmangel. Desuden er der undersøgelser, der peger på, at insulinreceptorerne spiller en rolle ved udviklingen af Alzheimers. Selvom studiet ikke specifikt har haft fokus på kognitive funktioner, er det rimeligt at formode, at de konstaterede EEG-forandringer er et tegn på kortikal dysfunktion, dvs. en belastet funktion i hjernebarken..

Et eks. på manglende sammenhæng mellem hypoglykæmi og kognitiv funktion.

I endnu en amerikansk artikel⁸⁵ undersøgte man, hvorvidt alvorlig hypoglykæmi fremkaldte kognitive problemer hos en gruppe børn med type 1-diabetes. Den undersøgte gruppe bestod af 142 6-15 årige med type 1-diabetes. Disse børn blev testet med Das-Naglieri's kognitive testsystem ved inklusionen, efter ni måneder og efter 18 måneder. Episoder med alvorlig hypoglykæmi blev registreret af forældrene og straks rapporteret med henblik på verifikation. Desuden blev HbA1c målt hver tredje måned.

Over de 18 mdr. oplevede 58 ud af de 142 børn 111 episoder med svær hypoglykæmi. Hverken tilstedeværelsen eller frekvensen af alvorlig hypoglykæmi var i dette studie forbundet med et fald i fuldskala intelligens kvotient, standard score for planlægning, opmærksomhed, simultan handling (processing), successiv processing eller scores i øvrigt på hver af de otte subtest. HbA1c-målingerne under forsøgets 18 måneders forløb var ej heller associeret med kognitive forandringer.

Studiet konkluderer på dette grundlag, at alvorlig hypoglykæmi ikke inducerer ugunstige forandringer i målene for den kognitive funktion udført på 6-15 årige børn med type 1-diabetes i dette studie. Selvom det alvorlige hypoglykæmiske tilfælde selvfølgelig skal undgås hos alle børn med diabetes, har disse ikke vist en negativ effekt på kognitionen i denne aldersgruppe undersøgt over 18 måneder.

⁸⁵ WYSOCKI, T., HARRIS, M.A., MAURAS, N., FOX, L., TAYLOR, A., JACKSON, S.C. and WHITE, N.H., 2003. Absence of adverse effects of severe hypoglycaemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes care*, 26(4), pp. 1100-1105.

4.4 Hyperglykæmi som risikofaktor

I en amerikansk artikel⁸⁶ fokuseres der på hyperglykæmiens skadevirkninger på barnets hjerne. Studiet bygger på dyreforsøg, men overfører og diskuterer resultaterne i forhold til barnet med diabetes. Børn, der debuterer med diabetes før fem-års alderen, har en reduceret neurokognitiv funktion. Man har forbundet denne nedsatte funktion med hypoglykæmi. De senere års insulinterapi har reduceret hyperglykæmiens komplikationer, men har medført en tre-fold stigning i alvorlige hypoglykæmiske tilfælde. Det diskuteres derfor, hvor intenst og stramt børn under 13 år skal reguleres. Hyperglykæmi er meget mere almindeligt hos børn end intermitterende hypoglykæmi. Det er derfor vigtigt at afklare, om hyperglykæmien påvirker hjernens vækst og udvikling. Studiet undersøgte dette ved at påvirke unge rotter med enten vedvarende hyperglykæmi eller intermitterende hypoglykæmi. Efterfølgende blev hjernerne fra dyrene sammenlignet med en normal kontrolgruppe. Hos dyrene med hyperglykæmi var celleantallet forøget og cellestørrelsen reduceret i hjernebarken. Det blev også påvist, at de formindskede celler havde et reduceret myelinindhold. Disse forhold blev både verificeret histologisk og biokemisk. Man kan ikke konkludere, at hyperglykæmien reducerer den neurokognitive funktion, men det er sandsynligt, at den observerede fysiske forandring vil resultere i associerede funktionelle forandringer. Studiets observationer indikerer hermed, at et højt blodsukker ikke er et sikkert alternativ til en intermitterende hypoglykæmi i forhold til en beskyttelse af barnets uudviklede hjerne. Studiet påpeger således på, at vedvarende hyperglykæmi kan være mere skadeligt for hjernens udvikling end en intermitterende hypoglykæmi.

I endnu en amerikansk artikel⁸⁷ fokuseres der på blodsukkerniveau og problemadfærd. Artiklen bygger kun på observation af en enkelt patient; en 16-årig udviklingshæmmet pige med type 1-diabetes. Hos denne 16-årige pige fandt man stigende problemadfærd, når glukoseniveauerne steg. Studiets konkluderer [på dette noget spinkle grundlag], at når blodsukkeret er for højt, er der en større sandsynlighed for problemadfærd, end når blodsukkeret er indenfor normalområdet. Artiklen bidrager imidlertid med en sekundær reference til et interessant engelsk studie⁸⁸, som har undersøgt symptomerne ved hyperglykæmi blandt en stor gruppe deltagere. I dette studie var der 361 deltagere, som rapporterede følgende hyperglykæmiske symptomer:

1. Agitation: Anspændthed, irritabilitet, rastløshed og dårlig koncentration
2. Osmotisk betinget: Tørst, tør mund, vandladningstrang, skidt tilpas, sød el. mærkelig smag, svaghed.

⁸⁶ MALONE, J.I., HANNA, S.K. and SAPORTA, S., 2006. Hyperglycemic brain injury in the rat. *Brain research*, 1076(1), pp. 9-15.

⁸⁷ VALDOVINOS, M.G. and WEYAND, D., 2006. Blood glucose levels and problem behavior. *Research in developmental disabilities*, 27(2), pp. 227-231.

⁸⁸ Warren, Roderick E. et al. 2003. The symptoms of hyperglycaemia in people with insulin-treated diabetes: classification using principal components analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 408-414. (sekundær artikel)

3. Neurologisk: Svimmelhed, sløret syn, "underlig i hovedet", svaghed.
4. Hovedpine, kvalme.

Symptom-intensiteten var associeret med faldende alder [jo yngre, jo værre]. Grænseværdien for de ovennævnte symptomer var i gennemsnit 15 mmol/l. De osmotiske symptomer er velkendte, hvorimod symptomer fra de andre grupper er mere non-specifikke og mere usikkert relaterede til underliggende fysiologiske mekanismer.

Man fandt også en sammenhæng mellem en svækket følsomhed for hypoglykæmiens symptomer og tærskelværdien for hyperglykæmiens symptomer. Deltagerne i studiet fordelte sig på 2/3 med type 1-diabetes og 1/3 med type 2-diabetes. Alle var de insulinbehandlede og gennemsnitsalderen var 49 år med en fordeling fra 18-84 år.

I [en tyrkisk artikel](#)⁸⁹ publiceret i *Neuroradiology* i 2005 undersøgte man ændringer i hjernens metabolitter hos børn med en dårligt kontrolleret type 1-diabetes. Artiklen benyttede MR-spectroskopi (MRS). Studiet fokuserede på følgende hjerne metabolitter: N-acetylasparatate (NAA), Kreatinin (Cr) og Cholin (Cho). Ud fra disse blev to forholdstal beregnet og registreret. For det første forholdet mellem NAA/Cr og for det andet Cho/Cr. Undersøgelsen viste signifikant lavere forholdstal mht. NAA/Cr i den venstre posteriore parietale hvide substans. Ydermere blev der registreret lavere NAA/Cr og Cho/Cr i pons⁹⁰ hos diabetespatienterne sammenlignet med kontrolgruppen. Mht. de andre hjerneområder fandtes ingen signifikante forskelle. Når forholdstallene er sat op på denne måde, skyldes det, at Cr er relativt konstant, hvorfor den kan bruges som en reference, når ændringer i NAA og Cho skal klarlægges. NAA er en neuroaksonal indikator, som ved fald er forbundet med en reduceret neuronal densitet og viabilitet (fortæller hvilken tilstand nerveceller og udløbere er i). Cho indgår som metabolit i forhold til dannelsen af myelin og er dermed en indikator for myelinisering og cellemembran-metabolisme (fortæller hvilken tilstand nervesystemets indpakning eller isoleringsmateriale er i). Et fald i Cho/Cr-ratio indikerer således demyelinisering. Studiet konkluderer således, at type 1-diabetes fremkalder metaboliske ændringer i hjernen. Disse ændringer ses især i pons og inkluderer et fald i NAA, hvilket er et tegn på tab af neuroner eller funktionelle forstyrrelser. Desuden ses et fald i Cho, som indikerer dynamiske forandringer i membranlipiderne.

⁸⁹ SARAC, K., AKINCI, A., ALKAN, A., ASLAN, M., BAYSAL, T. and OEZCAN, C, 2005. Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Neuroradiology*, 47(7), pp. 562-565.

⁹⁰ **Pons**, på dansk *hjernebroen*, er den mellemste del af hjernestammen. Fortil på pons løber pyramidebanerne, kroppens vigtigste motoriske baner for finmotorik. Bagtil står pons i forbindelse med lillehjernen (*cerebellum*), hvis to halvdele den forbinder som en bro, deraf navnet hjernebroen. (Wikipedia.org).

4.5 Ketonstoffers indflydelse på kognitive funktioner

Normalt vil ketonstoffer og laktat (mælkesyre) kunne udnyttes som alternativt brændstof i hjernens metabolisme. Imidlertid er der en forsinkelse forbundet med denne omstillingsproces til ketonstofproduktion.⁹¹

Ketonstoffernes ophobning i hjernen

Et studie⁹² undersøgte vha. MR-spektroskopi (MRS) børn med diabetisk ketoacidose for at få indblik i hjernens metabolisme. Ketonstofferne udgør som nævnt en vigtig alternativ brændstofkilde for hjernen, og deres transport igennem blod-hjerne-barrieren stiger med langvarig faste. Men vi ved kun lidt om, hvorvidt ketonstofferne akkumulerer i hjernens væv under diabetisk ketoacidose. Studiets mål var netop at klarlægge dette ved en MR-spektroskopi. Specifikt gik undersøgelsen ud på at bestemme hjernens indhold af stofferne Beta-hydroxy butyrat (Bhb) og Acetone/acetoacetat (Ac).

I studiet indgik 25 børn, som fik foretaget MRS, ni børn indenfor fire timer efter begyndelse af behandlingen for ketoacidose, 11 børn fire-otte timer efter og fem børn otte-12 timer efter behandlingsstart. MRS blev gentaget efter, at ketoacidosen var behandlet og overstået, dvs. mere end 72 timer efter behandlingsstart. MRS blev evalueret mht. peaks svarende til Bhb og Laktat. Ligeledes blev peaks for Ac klarlagt.

Hos 13 børn (52 %) fandt man Bhb i hjernens væv. Hyppigheden var større, desto tidligere i forløbet barnet blev undersøgt. Ac blev fundet hos 15 børn (60 %) og også her med større hyppighed desto tidligere i forløbet. Laktat blev fundet hos fem børn (18 %) og her indenfor de første otte timer efter behandlingsstart. Studiet mener at være det første, der har påvist ophobning af Bhb og Ac i hjernen hos børn.

Vi ved, at hjernen kan bruge ketonstoffer som en alternativ energikilde under faste og meget stressende og kraftig fysisk aktivitet. Vi ved også, at blod-hjerne-barrieren opregulerer sine transportmekanismer mht. ketonstoffer under langvarig faste. I forsøg udført med raske børn har det vist sig, at disse har højere fasteniveauer af ketonstoffer end voksne, hvilket indikerer, at børn i højere grad bruger Bhb som brændstof i hjernen. Det er også kendt, at forholdstallet mellem Bhb/Ac stiger under diabetisk ketoacidose. Normalt er ratioen 1:1, men den kan blive så høj som 10:1, altså 10 gange så meget Bhb. Under behandlingen af diabetisk ketoacidose normaliseres denne ratio, idet Bhb metaboliseres til Ac. Studiet her mener således at have vist, at hjernens koncentrationer af ketonstoffer kan ses som en parallel til koncentrationerne af ketonstoffer i serum, og at Bhb er det første ketonstof, der viser sig. [Spørgsmålet er så, hvorledes denne

⁹¹ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

⁹² WOOTTON-GORGES, S.L., BUONOCORE, M.H., KUPPERMANN, N., MARGIN, J., DICARLO, J., NEELY, E.K., BARNES, P.D. and GLASER, N., 2005. Detection of Cerebral beta -Hydroxy Butyrate, Acetoacetate, and Lactate on Proton MR Spectroscopy in Children with Diabetic Ketoacidosis. *American Journal of Neuroradiology*, 26(5), pp. 1286-1291.

ophobning af ketonstoffer i hjernen kan påvirke kognitive funktioner. Det er også et spørgsmål, hvor tidligt en ketonstof dannelse fører til ophobning i hjernen].

Ketonstoffers sløvende og bedøvende effekt.

I et prisvindende forskningsprojekt⁹³ for unge forskere, underbygges hypotesen om, at ketonstoffer (Bhb) har samme effekt på lipidmembranen som den, man ser hos generelle anæstetika⁹⁴. Derved fremkommer en mulig mekanisme for udviklingen af diabetisk koma og det forhold, at ketonstoffer kan virke som anæstetika på CNS.

Denne tese understøttes yderligere i en amerikansk-kinesisk artikel⁹⁵ fra 2007, hvor man i et dyreforsøg undersøgte virkningen ketonstofferne beta-hydroxybutyrat (Bhb) og acetone (Ac) på cellemembraners ion-kanaler. Det er interessant, at de to ketonstoffer netop svarer til dem, der frigøres under diabetisk ketoacidose. Studiet konkluderer, at begge stoffer forstærker glycin-receptor funktionen ved koncentrationer svarende til det fysiologiske niveau ved ketoacidose hos mennesker. Bhb forstærker ligeledes GABA-a receptor funktionen ved disse koncentrationer. Dette understøtter ligeledes, at stofferne virker som generelle anæstetika, altså stoffer med bedøvende virkning. Sub-anæstetiske koncentrationer af ketonstoffer kan således forklare den døsigthed og svækkelse, der ses ved ketoacidose.

En oversigt over pædiatrisk diabetisk ketoacidose

En amerikansk oversigtsartikel⁹⁶ fokuserer man på pædiatrisk diabetisk ketoacidose og præsenterer følgende systematiske gennemgang:

Patofysiologiske abnormaliteter tidligt i diabetisk ketoacidose.

Faldet i relativt insulin giver en øget hepatisk glukosefrigørelse ved glykogenolyse. Dertil kommer, at den nedsatte perifere glukoseoptagelse fører til en hyperglykæmi. Når glukosekonc. når 180-200 mg/dl [10-11 mmol/l] overskrides nyrenes tærskel, hvilket fører til sukker i urinen og osmotisk diurese. Der sker også en frigørelse af frie fede syrer som følge af lav insulin. Disse vil indgå i ketonproduktionen i leveren. Det er den lave insulin overfor en stigning i de modregulatoriske hormoner, der udløser lipolysen og ketogenesen. Det er dette forhold, der forklarer, at diabetisk ketoacidose er relativt sjældent hos mennesker med type 2-diabetes. Normalindivider vil også danne ketonstoffer under faste, men her kan ketonstofferne stimulere til en forøget insulinproduktion, hvilket forhindrer en markant ketoacidose.

⁹³ Anna Mathia Klawonn og Charlotte Strandkvist. Ketonstoffer og koma hos diabetespatienter. Vindere af 1. prisen for unge forskere 2007. Hentet på: www.unge-forskere.dk/2008/?id=338.

⁹⁴ Bedøvende stoffer

⁹⁵ Yang, Liya et al. Anesthetic Properties of the Ketone Bodies Beta-Hydroxybutyric Acid and Acetone. *Anesthesia & Analgesia* 2007; 105: 673-9.

⁹⁶ GLASER, N., 2005. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1611-1635.

Patofysiologi senere i udviklingen af diabetisk ketoacidose

Fysiologiske stress udløst af acidose og progressiv dehydrering stimulerer til frigørelse af kortisol, adrenalin og væksthormon. Kortisol øger frigørelsen af frie fede syrer og adrenalin fremmer glykogennedbrydning og frigørelsen af stoffer, der kan indgå i glykoneogenesen. Ligeledes vil et stigende væksthormon fremme hyperglykæmien.

Kliniske manifestationer af diabetisk ketoacidose

Selvom det er mindre end 1 % af børnene med diabetisk ketoacidose, der udvikler et symptomatisk cerebralt ødem, så viser studier (CT-scanninger etc.), at de fleste børn med diabetisk ketoacidose faktisk udvikler en *mild asymptomatisk hævelse af hjernen*. Mekanismen bag dette er ukendt, og nogle forskere påstår, at hævelsen eller ødemet kan tilskrives de hurtige ændringer i serumosmolariteten som følge af væskebehandlingen under diabetisk ketoacidose. Denne hypotese er imidlertid ikke understøttet af data fra kliniske studier. Dertil kommer den kendsgerning, at nogle tilfælde af hjerneødem udvikles før barnet hospitaliseres og dermed får væsketerapi. Nyere data foreslår, at det cerebrale ødem under diabetisk ketoacidose skyldes vasogene forhold⁹⁷, som er et resultat af en aktivering af iontransport over blod-hjernebarrieren.

Et andet amerikansk studie⁹⁸ har visualiseret hjernen (med CT- og MR-scanning) hos børn med type 1-diabetes og også set nærmere på ketoacidosisens indflydelse. Artiklen understreger, at diabetisk ketoacidose kan medføre hjerneødem, hjerneblødning og intrakranielle blodpropper. Børn med diabetisk ketoacidose, der også har en forhøjet laktat, er mere tilbøjelige til at udvikle en ændret mental status formentlig pga. nedsat cerebral perfusion. Denne alvorlige tilstand udvikler sig kun i 0,5-1 % af alle tilfælde af diabetisk ketoacidose hos børn. Derimod er *det subkliniske cerebrale ødem* en almindelig tilstand hos børn med diabetisk ketoacidose. Populært kan man sige, at hjernen hæver op i disse subkliniske tilfælde, hvilket viser sig ved, at ventrikelsystemet er mere snævert end normalt. Det er formentlig det ekstracellulære rum, der udvides, og der er således tale om et vasogent ødem⁹⁹. Den patofysiologiske mekanisme er ikke sikker, men måske handler det om, at ketonstofferne påvirker hjernens mikrovaskulære endothel, hvilket øger permeabiliteten i dette. Det kan også dreje sig om en cerebral hypoperfusion, som medfører en cerebral ophobning af laktat som udtryk for en anaerob cerebral metabolisme. Der er også fundet en nedsat N-acetylasparat/kreatin ratio i basalganglierne under diabetisk ketoacidose, hvilket indikerer en nedsat neuronal funktion, et forhold der retter sig op igen efter endt behandling.

⁹⁷ Forhold knyttet til blodkarrene

⁹⁸ WOOTTON-GORGES, S.L and GLASER, N.S., 2007. Imaging of the brain in children with type I diabetes mellitus. *Pediatric radiology*, 37(9), pp. 863-869.

⁹⁹ Et ødem betinget af ændringer i blodkarrene

I endnu en amerikansk artikel¹⁰⁰ har man også fokus på diabetisk ketoacidose, især det cerebrale ødem. Artiklen understreger, at en vis grad af cerebralt ødem meget vel kan være til stede hos de fleste børn med diabetisk ketoacidose. Det er imidlertid uklart, om dette *subkliniske cerebrale ødem* er forbundet med nogen underliggende beskadigelse af hjernen. For at komme dette nærmere bygger undersøgelsen på MR-spektroskopi. Det viser sig, at børn med dårligt kontrolleret diabetes har en nedsat parietal (knyttet til isselappen) ratio mellem N-acetylaspartat og kreatin (NAA/Cr). Med afsæt i dette forhold undersøger studiet netop metabolismen for eventuelle skader i hjernen hos børn under diabetisk ketoacidose. De inkluderede børn havde altså diabetisk ketoacidose, defineret som et serum glukose \rightarrow 300 mg/dl [16,9 mmol/l], og så selvfølgelig en positiv test for urin ketonstoffer \rightarrow 3 mmol/l, og en venøs Ph på \leftarrow 7,25 etc. Der blev inkluderet børn/unge under 18 år over en tre-årig periode på to sygehuse. Hjernen blev undersøgt mellem to og 12 timer efter starten på diabetisk ketoacidose behandlingen, og anden gang tre døgn eller mere efter start på behandlingen – på et tidspunkt, hvor tilstanden var genoprettet og stabiliseret.

Undersøgelsen fokuserede som nævnt på ratio mellem hjerne metabolitter. For det første på NAA/Cr og også på ratio mellem Cholin/Kreatin (Cho/Cr). I alt blev 35 børn undersøgt, heraf blev 29 undersøgt under og efter behandlingen. Gennemsnitsalderen var 11,9 +/- tre år, 48 % var drenge, 45 % nydiagnosticerede. 38 % af børnene havde abnormaliteter i den mentale status under diabetisk ketoacidose, og alle 29 børn kom sig fuldstændigt uden neurologiske deficits. Under diabetisk ketoacidose blev der målt et signifikant fald i NAA/Cr i basalganglierne, den periaquaduktale grå substans, i den occipitale grå substans. Denne ratio rettede sig efter, at den diabetiske ketoacidose blev behandlet. Dette mønster understreger, at den neuronale funktion og viabilitet er kompromitteret under diabetisk ketoacidose. Børn med type 1-diabetes debuterer ofte med diabetisk ketoacidose, og børn med en etableret type 1-diabetes har en risiko for diabetisk ketoacidose på 0,2 pr. patient år. Hjerneødem opstår kun i 1 % af alle pædiatriske diabetisk ketoacidose episoder og har da en mortalitetsrate på mellem 21-24 %. Mange overlevende står tilbage med neurologiske skader.

Men *en asymptomatisk cerebral hævelse* optræder med stor hyppighed og er måske endda til stede under de fleste episoder af diabetisk ketoacidose hos børn. Et fald i mængden af NAA skal ses som et resultat af faldende neuronal viabilitet og funktion eller egentligt neuronalt tab. Disse erfaringer stammer fra en række andre cerebrale tilstande.

En egentlig membran ødelæggelse indikeres af et cholin-peak. Artiklen refererer i sin note 11 til en anden artikel (der også er inkluderet i nærværende litteraturstudie (nr.19)),

¹⁰⁰ WOOTTON-GORGES, S.L, BUONOCORE, M.H., KUPPERMANN, N., MARGIN, J.P., BARNES, P.D., NEELY, E.K., DICARLO, J., MCCARTHY, T. and GLASER, N.S., 2007. Cerebral Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Children with Diabetic Ketoacidosis. *American Journal of Neuroradiology*, 28(5), pp. 895-899.

der viser faldende NAA/Cr ratio i den bagerste del af isselappens hvide substans og i pons hos børn med dårlig kontrolleret type 1-diabetes, sammenlignet med sunde børn i samme alder. *Dette indikerer altså, at der er studier, der har fundet "skæve" forhold imellem cerebrale metabolitter, uden, at der nødvendigvis er tale om akut diabetisk ketoacidose.*

Denne artikel konkluderer, at den faldende NAA/Cr ratio understreger, at en akut diabetisk ketoacidose indebærer en risiko for beskadigelse af hjerneceller eller egentligt tab af hjerneceller. Dette studie viste ingen signifikante ændringer i Cho/Cr ratio.

Artiklen slutter med at problematisere sin egen metode herunder, at de 29 børn ikke er sammenlignet med en gruppe raske børn i samme alder efter, at den diabetiske ketoacidose er behandlet og overstået. Derfor kan man ikke med sikkerhed sige, at den neuronale tilstand er absolut genoprettet hos disse børn. Blot har man ikke kunnet konstatere nogen kliniske neurologiske deficits. Der rundes af med den konklusion, at der på længere sigt sker en påvirkning af den kognitive funktion hos personer med type 1-diabetes, der er dårligt regulerede. Derfor er det rimeligt at antage, at gentagne episoder af diabetisk ketoacidose - selv uden egentligt cerebralt ødem - kan føre til neuronal beskadigelse og måske tab af neuroner – hvilket kan være forklaringen på den kognitive påvirkning.

I et engelsk-italiensk arbejde¹⁰¹ undersøgte man årsagen til påvirkning af bevidsthedsniveauet hos børn med diabetisk ketoacidose. Man undersøgte 42 børn, som havde udviklet cerebralt ødem. Disse børn blev sammenlignet med 225 ketoacidose-episoder uden udvikling af cerebralt ødem. Man fokuserede på biokemiske variable, såsom Ph, plasma-bikarbonat og blodglukose og relaterede altså disse værdier til bevidsthedsniveau.

Man fandt at Ph-værdien var den afgørende faktor for påvirkning af bevidsthedsniveauet. Det er således styrken af den acidose, der udvikles, der afgør bevidsthedsniveauet. Også hos de 42 børn, der udviklede cerebralt ødem, så man at bevidsthedsniveauet var relateret til Ph, men imidlertid havde disse børn et lavere Ph ved hvert bevidsthedsniveau end børnene i kontrolgruppen. På samme måde havde disse børns ketoacidose og cerebrale ødem heller ingen sammenhæng til niveauet af blodglukose.

Desuden fandt man, at bevidsthedsniveauet også relaterer til børnenes alder, således at de yngste havde større tilbøjelighed til påvirket bevidsthedsniveau.

Men hvordan medfører acidosen en påvirkning af den cerebrale funktion? Det er blevet diskuteret, om ketonstofferne selv kan have en betydning, men rotteforsøg har vist, at disse ikke har effekt på neural transmission (artiklens reference 11). Andre studier har imidlertid vist, at infusion af ketonstof (uden acidose) faktisk kan fremkalde koma i dyreeksperimenter. Men artiklen hælder til, at det er acidosen selv, der påvirker

¹⁰¹ EDGE, J.A., ROY, Y., BERGOMI, A., MURPHY, N.P., FORD-ADAMS, M.E., ONG, K.K. and DUNGER, D.B., 2006. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatric diabetes*, 7(1), pp. 11-15.

bevidsthedsniveauet, men virkningsmekanismen bag er altså stadig ukendt. [Se afsnittet om "Ketonstoffers sløvende og bedøvende effekt" side 39, der giver en plausibel forklaring på at ketonstofferne selv kan påvirke bevidsthedsniveauet].

Der er altså ingen relation mellem Ph-værdi og blodglukose. Denne manglende relation er faktisk beskrevet hos mange voksne med diabetes. Så selv om hyperglykæmi og stigende ketonproduktion ses som konsekvens af insulinmangel, så udvikles disse to processer ikke med samme hastighed. Det er således vist, at allerede ved et glukose på 15 mmol/l vil der i 3,5 % af tilfældene kunne udvikles diabetisk ketoacidose.

I en amerikansk-australsk artikel¹⁰² er der også fokus på de akutte metaboliske forandringer i hjernen ved diabetisk ketoacidose. Ved hjælp af MR har man undersøgt otte børn, alle med en akut debuterende diabetes – både med og uden ketoacidose. På denne lille gruppe af patienter blev der demonstreret unormale signalændringer i hjernens frontale del, som kunne tyde på ødem. Ved MRS blev der ligeledes påvist spektroskopiske forandringer med stigninger i taurin, myoinositol og glukose.

På baggrund af disse fund konkluderer studiet, at diabetiske børn især ved debuten har ændringer i den cerebrale metabolisme. Disse ændringer har betydning for patogenesen og behandlingen af diabetisk ketoacidose. Desuden konkluderer studiet, at den stigning, man fandt i taurin, måske kan tjene som en differentierende faktor i forhold til det enkelte barns følsomhed overfor cerebralt ødem. Ud fra artiklens tabel 1 får man et overblik over de kliniske data for de otte børn. *Det fremgår således af tabellen, at man godt kan være konfus og påvirket cerebralt, uden, at der kan måles ketonstoffer i urinen.* Generelt viste MRS mere markante forandringer i den frontale del af hjernen end i den occipitale del. Vigtigt er det også at fremhæve, at de tre patienter, der ikke havde ketose, også var de tre patienter, der udviste de mest beskedne forandringer både spektroskopisk og mht. volumen ændringer i cerebrum.

Konklusion

Koncentrationen af ketonstoffer i hjernen følger altså koncentrationen i blodet, hvorved ketonstofferne kan hobe sig op i hjernen. Gennemgangen af artiklerne har også klarlagt, at ketonstoffers påvirkning af hjernen ligner effekten af bedøvende stoffer. Når dette kombineres med, at ketonstofdannelsen måske allerede sætter ind ved et blodsukker på 15 mmol/l, har vi måske fundet en plausibel forklaring på nogle af de symptomer, der blev beskrevet i resuméet af artiklen¹⁰³ side 36-37. Dertil kommer den række af artikler, der fremhæver, at et let hjerneødem meget vel kan være et udbredt fænomen ved

¹⁰² CAMERON, F.J., KEAN, M.J., WELLARD, R.M., WERTHER, G.A., NEIL, J.J. and INDER, T.E., 2005. Insights into the acute cerebral metabolic changes associated with childhood diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 22(5), pp. 648-653.

¹⁰³ Warren, Roderick E. et al. 2003. The symptoms of hyperglycaemia in people with insulin-treated diabetes: classification using principal components analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 408-414. (sekundær artikel)

ketoacidose. Alt i alt er der grund til også at fokusere på ketonstofdannelse som en faktor, der har kognitive konsekvenser.

5. Psykosociale problemstillinger¹⁰⁴

Resume

Man kan også anskue problemet ud fra en psykosocial vinkel, som selvsagt er sparsomt repræsenteret. Søgningen i litteraturen har jo afgrænset sig til et fokus på kognition, dvs. "indre kropslige forklaringer" knyttet til hjernen. Men at den psykosociale vinkel kun er til stede i materiale i begrænset omfang, skal ikke tages som et udtryk for, at indlæringsproblemer hos skolebarnet med diabetes overvejende er af organisk karakter. Selvfølgelig vil det psykosociale også spille ind i forhold til barnets udvikling og funktionelle muligheder. Enkelte psykosociale betragtninger fra de inkluderede artikler er dog samlet i dette afsnit.

Alt i alt tyder de samlede resultater dog på, at diabetesbørns neuropsykologiske problemer i høj grad er fysisk/organisk funderede. Dette standpunkt udelukker imidlertid ikke, at det psykosociale spiller ind i forhold til barnets udvikling og funktionelle muligheder. Endelig skal vi tænke på, at børn med en kronisk sygdom kan være mindre motiverede til at yde og forbedre sig. Det kan måske forbindes til, at både forældre og lærere stiller færre krav og har reducerede forventninger til et barn med en medicinsk diagnose. Dette kan virke som en invitation til barnet om at yde mindre. Derfor er det meget vigtigt, at den i dette litteraturstudie fremførte viden ikke ender med at stække barnets normalitet.

Af psykosociale problemstillinger fra artiklerne kan nævnes:

At når et barn får diabetes fremkalder det en betydelig psykologisk krise hos forældrene, hvor de bl.a. sørger over tabet af det ideelle barn.

Familiens kommunikationsmønstre ændres bl.a. fordi man forsøger at finde balancen mellem "uinformeret ligegyldighed" og "en overbeskyttende og bekymret attitude".

Forælderrollen kan blive drænet for glæde, fordi man kæmper med et dilemma mellem barnets psykologiske ønsker og behov og de nødvendige foranstaltninger og handlinger, der er afledt af sygdommen.

Der kan udvikles en angst for hypoglykæmiske tilfælde

¹⁰⁴ NORTHAM, E.A., 2004. Neuropsychological and psychosocial correlates of endocrine and metabolic disorders—a review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism* : JPEM, 17(1), pp. 5-15.

Familiens tilpasning til sygdommen er fortløbende krævende, idet barnets behov og relaterede problemstillinger ikke er en statisk proces, men vedvarende omkalfatres efterhånden som barnet udvikles.

Den daglige tilrettelæggelse af kost og metabolisk kontrol minder fortsat barnet om, at det er anderledes. Og konsekvenserne af sygdommen vil fortsat etablere sig med en dybere forståelse i barnets bevidsthed.

Barnet kan med tiden udvikle en passivitet og/eller upassende afhængig af forældrene i forhold til deres behandlings regime.

I den periode, hvor barnet skal etablere sin selvstændighed og autonomi, kan den metaboliske kontrol blive "offer" for barnets protest og udvikle sig til en modstand imod behandling og kontrol.

Dertil kommer, at der også er en psykosocial overbygning på det faktum, at sygdommen fysiologisk kan føre til ændringer i følelseslivet, vrede og problemer med koncentration og hukommelse.

Forældrenes stressniveau kan være højere end normalt som følge af barnets sygdom, og familien kan være nødt til at køre med en mere "stram styring og rigid organisation".

Forældre beretter om, at børnene er mere humørsyge og rastløse, når blodsukkeret er højt.

Studier påpeger en sammenhæng mellem angst, depression og melankoli og dårlig kontrol.

Stram og kontrolleret supervision fra forældrenes side fører til større sundhed hos barnet, men til gengæld en større afhængighed forældre og børn imellem. Hvilket understreger, at der kan opstå et dilemma mellem psykologisk velvære og livskvalitet og egentlige behandlingsmål, der fører til fysisk sundhed.

Der er således blevet argumenteret for, at de neuropsykologiske problemer, man kan registrere hos et barn med en kronisk sygdom, kan ses som en uspecifik konsekvens af sygdommens påvirkning af følelseslivet, selvsikkerheden og motivationen. Men studier har vist, at der ikke er en korrelation mellem de adfærds- og følelsesmæssige problemer, forældre selv rapporterer, og de scores børn med diabetes præsterer i kognitive tests.

Atter andre har argumenteret for at øget fravær som følge af sygdommen kan være forklaringen på dårlige præstationer i skolen. I et studie (artiklens ref. 86) satte man sig for at sammenligne forskellige grupper af børn med kronisk sygdom. Børn med diabetes havde her det andet laveste fravær kun overgået af børn med medfødt hjertesygdom. Men med hensyn til præstationer i skolen var det gruppen af børn med diabetes, der klarede sig dårligst i gruppen af børn med kronisk sygdom. Dette fund afviser, at omfanget af barnets fravær står centralt som en forklaringsmodel i forhold til de neuropsykologiske problemer, børn med diabetes kan have.

Alt i alt tyder de samlede resultater på, at diabetesbørns neuropsykologiske problemer i høj grad er fysisk/organisk funderede. Dette standpunkt udelukker imidlertid ikke, at det psykosociale spiller ind i forhold til barnets udvikling og funktionelle muligheder.

Endelig skal vi tænke på, at børn med en kronisk sygdom kan være mindre motiverede til at yde og forbedre sig. Det kan måske forbindes til, at både forældre og lærere stiller færre krav og har reducerede forventninger til et barn med en medicinsk diagnose. Dette kan virke som en invitation til barnet om at yde mindre.¹⁰⁵

Frygt for hypoglykæmi.

Her er tale om et egentligt syndrom. Frygten retter sig ikke kun imod det egentlige anfald, med bevidstløshed og krampe, men mange frygter også de autonome symptomer. Syndromet kan stå i vejen for en ordentlig glykæmisk kontrol. Mange børn og især deres forældre udvikler en ekstremt bekymring i relation til hypoglykæmi, hvilket fører til at glukoseværdierne bevidst lægges over det rekommanderede niveau, for netop at undgå hypoglykæmiske episoder. Artiklen vurderer at denne adfærd er mere skadelig for individets sundhed end en eller flere moderate eller endda alvorlige hypoglykæmiske episoder. Angstsyndromet udvikler sig specielt hos personer, der i forvejen er angste eller som er udstyret med en neurotisk personlighed.¹⁰⁶

Et australsk studie¹⁰⁷ argumenterer for, at vi ser en stigning i psykologiske problemer blandt børn med type 1-diabetes, og at dette problem ofte kan forbindes (føre til) til dårlig regulering. Undersøgelser viser, at over en tredjedel af alle børn med diabetes i løbet af det første tiår efter diagnosen udvikler depression, angst eller adfærdsforstyrrelser. Artiklen anskuer den metaboliske kontrol som sekundær til et psykologisk eller psykiatrisk problem, og nævner flg. sammenhænge der kan føre til dårlig metabolisk kontrol.

¹⁰⁵ Ibid.

¹⁰⁶ RYAN, C, GURTUNCA, N. and BECKER, D., 2005. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Pediatric clinics of North America*, 52(6), pp. 1705-1733.

¹⁰⁷ NORTHAM, E.A., TODD, S. and CAMERON, F.J., 2006. Interventions to promote optimal healthoutcomes in children with Type 1 diabetes—are they effective? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 23(2), pp. 113-121.

- motivationstab i forhold til at passe sin sygdom
- lavt selvværd eller selvfølelse
- fortrængning (neglect), manglende sygdoms accept
- dårlige kommunikationsmønstre i familien
- konflikter mellem forældrene og diabetesbarnet
- manglende støtte, varme og sammenhængskraft i familien

Dog fremfører artiklen også en slags omvendt argument, hvor angst for f.eks. senkomplikationer fører til bedre kontrol. Artiklen er således fortaler for, at omsorg og behandling af diabetes ikke kun er en medicinsk opgave, men i lige så høj grad bør fokusere på det psykologiske.

Artiklen kritiserer ydermere, at kun få interventionsstudier specifikt har beskæftiget sig med ovenstående problemstilling, dvs. adfærdsproblemer og depression hos børn med diabetes. Og dette selv om der findes kendte og effektive interventionsmuligheder. F.eks. er depression let at identificere og behandle – og da sygdommen er udbredt blandt børn med diabetes, er det kritisabelt, at ingen undersøgelser (2005) beskæftiger sig med problemet. Forfatterne har således på eget center iværksat en psykologisk/mental screening af alle nydiagnosticerede børn med diabetes.

6. Søgestrategi og inklusion af artikler.

Litteraturstudiets kerne er en søgning i den internationale videnskabelige litteratur. Nedenfor er denne søgnings strategi og fremgangsmåde beskrevet.

Søgning i videnskabelige databaser

Tidsmæssigt er der søgt svarende til tidligste og frem til sidste nye artikler (2008). Søgningen er udført ultimo marts 2007, der er søgt i følgende databaser via CSA:¹⁰⁸

ASSIA: Applied Social Sciences Index and Abstracts

BHI: British Humanities Index

Biological Sciences

Biology Digest

Conference Papers Index

ERIC¹⁰⁹

¹⁰⁸ CSA er en database over sociologi med underdiscipliner samt tilgrænsende fagområder: socialpsykologi, socialantropologi, kriminologi, socialpolitik, planlægning m.m. CSA er således en database der samler andre databaser.

CSA Linguistics and Language Behaviour Abstracts

MEDLINE

Physical Education Index

CSA Social Services Abstracts

CSA Sociological Abstracts

Ved ovennævnte sammensætning af databaser er det forsøgt at etablere et bredt perspektiv på problemstillingen "Kognitive problemer hos børn med diabetes", afgrænset til den indledende problemstilling.

Søgningens fremgangsmåde

Søgning 1. Der er udført trunkeret søgning på følgende ord: "Diabetes*" og "Diabetic*" Der er søgt i descriptors/emneord, abstracts og titel og søgningen er udført bredt med søgekommandoen "eller" (or) indskudt i søgemodulet. Denne søgning gav 177.872 publikationer, heraf 118.272 peer-review artikler og den afgrænser som udgangspunkt et bredt diabetes-relateret felt.

Søgning 2. Dernæst er der lavet en specifik søgning knyttet til følgende deskriptors: "Child", "Adolescent" og "School". Søgningen er udført bredt med søgekommandoen "eller" (or) indskudt i søgemodulet. Denne søgning gav i alt 1.317.120 publikationer, heraf 681.206 peer-review artikler, og den afgrænser som udgangspunkt et felt, der relaterer til børn, unge og skole.

Søgning 3. Derefter er der lavet en specifik søgning knyttet til følgende deskriptors: "pedagog*", "school performance", "learning ability", "cognition*", "cognitive", "learning disabilities", "mental*" og "brain*". Søgningen er udført bredt med søgekommandoen "eller" (or) indskudt i søgemodulet. Denne søgning gav i alt 519.940 publikationer, heraf 375.638 peer-review artikler, og den afgrænser som udgangspunkt et felt, der relaterer til til det pædagogiske, indlæringsmæssige, kognitive, mentale og til hjernefunktion. Ved denne søgning er der valgt "English only" for at afgrænse søgningen til engelsk sprogede artikler

Søgning 4. Dernæst kombineres søgning 1, 2 og 3. Denne søgning giver 533 publikationer, heraf 395 peer-review artikler. Hermed har søgningen afgrænset emnet " Kognitive problemer hos børn med diabetes".

¹⁰⁹ ERIC - the Education Resources Information Center - is an internet-based digital library of education research.

Søgestreng søgning 4:

(DE=(**diabetes*** or **diabetic***) or AB=(**diabetes*** or **diabetic***) or TI=(**diabetes*** or **diabetic***)) and(DE=(**child*** or **school*** or **adolescent***)) and(DE=(**pedagog*** or (**school performance**) or (**learning ability**)) or DE=(**cognition*** or **cognitive*** or (**learning disabilities**)) or DE=(**mental*** or **brain***))

Ud af den samlede søgning 4 (tidligste til 2008) er der ved en første gennemgang (udfra de 395 peer-review artikler) udvalgt 107 titler. Disse titlers abstracts er derefter gennemgået en gang, hvorefter 74 artikler er udvalgt. Ved en yderligere gennemgang blev 51 artikler fra perioden 1988-2007 inkluderet i litteraturstudiet. Disse artikler blev bestilt hjem, men desværre kunne 2 artikler (25-26) ikke skaffes. En enkelt artikel (3) viste sig ved nærmere gennemlæsning at falde udenfor emnet. Samlet er der således inkluderet 48 artikler i litteraturstudiet.

De nyeste artikler er gennemgået først og er blevet tillagt størst betydning. De første 19 artikler (1,2,4-20) er læst indgående, hvorefter en tendens til gentagelser i tema og resultat viste sig. Efter yderligere at have gennemgået artiklerne 21-24 og 27-34, blev gentagelserne i tema og indhold endnu tydeligere. Da artiklerne 28 og 29 er oversigtsartikler der går helt tilbage til 1960, besluttede jeg ikke at gennemgå artiklerne 35-51. Resultatet er således, at dette litteraturstudie bygger på 31 inkluderede artikler fra perioden 2003-2007, dvs. 5 år tilbage. Dertil kommer 3 artikler som er udvalgt efter søgningens afslutning (supplement 1 og 2 samt artikel udvalgt fra artikel 6's referencer).

Såfremt læseren måtte ønske det, fremsendes der gerne en mere eksakt fortegnelse over de 31 inkluderede artikler samt de 3 supplerende referencer. Alle er dog at finde i denne rapports noteapparat.

Eksklusionskriterierne har i øvrigt været:

1. Artikler med et isoleret og specifikt fokus på type 2-diabetes
2. Artikler med fokus på andre kroniske sygdomme, herunder komparative studier hvor diabetes kun var en del af undersøgelsen.
3. Artikler på andre sprog end engelsk
4. Artikler der relaterer til kulturkredse udenfor den europæisk-amerikanske
5. Artikler med fokus på psykiatriske problemstillinger
6. Artikler med fokus på hjernetumorer
7. Artikler baseret på dyreforsøg (på nær en)
8. En blandet gruppe bestående af artikler der klart falder udenfor emnet.