



# DIPLOMARBEIT

## Trends in der Inzidenz des T1DM bei Kindern in der Steiermark im Zeitraum 1999 bis 2009

eingereicht von

**Diana Mandler**

(0533133)

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie  
der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Priv. Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Elke Fröhlich-Reiterer und  
Univ.-Prof. Dr. Martin Borkenstein**

Für meine Familie

# EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

---

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 30. September 2011

---

Diana Mandler

# DANKSAGUNGEN

---

In erster Linie möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Priv. Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Elke Fröhlich-Reiterer bedanken. Sie ermöglichte es mir, meine Diplomarbeit in meiner angestrebten Fachrichtung zu schreiben. Ich lernte sie als überaus fachlich kompetente Medizinerin kennen, die sich durch Verlässlichkeit und Hilfsbereitschaft auszeichnete und mich beim Schreiben immer wieder ermutigte.

Weiters danke ich Herrn Prof. Martin Borkenstein, der die Zweitbetreuung meiner Diplomarbeit übernahm und Herrn Prof. Josef Haas, den ich bei Fragen zur Statistik kontaktieren durfte.

Ein besonders großes Dankeschön gilt meiner ganzen Familie, aber vor allem meinen Eltern, ohne deren Unterstützung es nie möglich gewesen wäre, meinen großen Traum zu verwirklichen. Über die finanzielle Stütze hinaus, war es aber vor allem ihre persönliche Unterstützung in jeder erdenklichen Form, die mich zu dem ausgeglichenen und glücklichen Menschen werden ließ, der ich heute bin. Ohne meinen Bruder Silvio wären sämtliche mathematischen, statistischen und computertechnischen Probleme bereits in der Schule ein Hindernis gewesen. Danke für deine unermüdliche Hilfe in jeglicher Hinsicht, egal zu welcher Tageszeit. Deine geduldige und aufopfernde Art macht dich zum besten Bruder der Welt!

Ebenso danke ich meinen Freundinnen Eva, Lisa, Elli, Claudia und Manu, die mich schon seit meiner Schulzeit begleiten und auch während meiner Studienzeit ein wichtiger Bestandteil in meinem Leben waren. Ich danke ihnen für die vielen schönen, gemeinsamen Stunden, die oft notwendigen Ablenkungen, ihre Unterstützung jeglicher Art und ihr Verständnis, wenn die Zeit meinerseits manchmal knapp war.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich meinen lieben StudienkollegInnen (Susanna, Mari, Anna, Gerrit, Philipp) aussprechen, die zu unverzichtbaren FreundInnen wurden. Gemeinsame Bibliothekslernstunden wären nur halb so effizient gewesen und universitätsferne Aktivitäten ließen dank ihnen so manchen Lernstress vergessen.

Abschließend danke ich meiner Cousine Rebekka für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>I</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>III</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1. Was ist Diabetes? .....	5
1.1.1. Definition.....	5
1.1.2. Klassifikation nach Ätiologie (WHO und ADA 1999).....	5
1.1.3. Klassifikation nach dem klinischen Schweregrad (WHO 2000).....	7
1.1.4. Klinik .....	8
1.2. Typ-1-Diabetes – Was wissen wir?.....	9
1.2.1. Ätiopathogenese .....	9
1.2.2. Aktuelle Hypothesen zur Entstehung des Typ-1-Diabetes.....	18
1.3. Prädiktion .....	19
1.4. Akutkomplikationen .....	22
1.4.1. Diabetische Ketoazidose .....	22
1.5. Inzidenzentwicklung.....	24
1.5.1. Weltweit .....	24
1.5.2. Österreich.....	25
1.5.3. Inzidenzprognose .....	26
<b>2 PATIENTINNEN UND METHODEN.....</b>	<b>27</b>
2.1. PatientInnen.....	27
2.2. Daten aus Graz .....	27
2.3. Daten aus Leoben.....	29
2.4. Anonymisierung .....	30
2.5. Statistik.....	30
2.5.1. Inzidenzberechnungen .....	30
2.5.2. Prävalenz .....	32
2.6. Ethikkommissionsantrag .....	32

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
3.1.	Erstmanifestationen in der Steiermark 1999 – 2009 .....	34
3.2.	Erstmanifestationen im Vergleich: Graz - Leoben.....	35
3.3.	Altersverteilung T1DM .....	37
3.4.	Altersverteilung im Verlauf 1999 - 2009 .....	38
3.5.	Inzidenzentwicklung 1999 – 2009 .....	40
3.6.	Inzidenzentwicklung nach Altersgruppen 1999 – 2009 .....	41
3.7.	Altersgruppen im Vergleich hinsichtlich des Geschlechts.....	43
3.8.	DKA bei Erstmanifestation .....	47
3.9.	DKA bei Erstmanifestation nach Altersgruppen 1999 – 2009 .....	49
3.10.	Geografische Aufteilung.....	51
3.11.	Saisonale Manifestationsunterschiede .....	53
3.12.	Verwandtschaftsverhältnisse .....	54
3.13.	Antikörpernachweis bei Erstmanifestation.....	55
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>58</b>
4.1.	Inzidenzentwicklung.....	58
4.2.	Ketoazidose bei Erstmanifestation.....	59
4.3.	Geografische Aufteilung.....	61
4.4.	Saisonale Manifestationsunterschiede .....	62
4.5.	Verwandtschaftsverhältnisse .....	62
4.6.	Antikörpernachweis bei Erstmanifestation.....	62
4.7.	Prävention .....	64
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
	<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>71</b>

# ABKÜRZUNGEN

---

ADA	American Diabetes Association
DKA	Diabetische Ketoazidose
EM	Erstmanifestation
GADA	Glutamatdecarboxylase-Antikörper
GK	Glukokinase
HNF-1-alpha	Hepatocyte nuclear factor 1-alpha
HNF-1beta	Hepatocyte nuclear factor 1beta
HNF-4alpha	Hepatocyte nuclear factor 4alpha
IA2	Tyrosinphosphatase-Antikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Inselzellantikörper
IPF-1	Insulin promoter factor-1
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of Adults
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
PDX-1	Pancreatic duodenum homebox-1
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
WHO	World Health Organization

# ZUSAMMENFASSUNG

---

## **Ziel**

Diese retrospektive Datenanalyse beschäftigt sich mit dem Trend in der Inzidenzentwicklung des Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) bei Kindern und Jugendlichen von 0 - < 19 Jahren in der Steiermark. Ziel dieser Studie ist die Erhebung der Inzidenzdaten von 1999 bis 2009 der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und des LKH Leoben, Auswertung und Beurteilung daraus resultierender Trends.

## **Methode**

Anhand von Inzidenzblättern und PatientInnenakten wurden alle Kinder und Jugendliche von 0 - < 19 Jahren, die in der Steiermark von 1999 bis 2009 an Typ-1-Diabetes mellitus neuerkrankten, erfasst. Die Auswertung erfolgte nach Geschlecht, Altersgruppen (0 - < 5, 5 - < 10, 10 - < 15 und 15 - < 19 Jahre), Zentren (Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und LKH Leoben), Manifestationsdatum, Bezirke, Verwandtschaftsverhältnissen, diabetischer Ketoazidose bei Erstmanifestation und Antikörperbefunde bei Erstmanifestation. Weiters erfolgten Inzidenzberechnungen, unterteilt in Gesamtinzidenz und Inzidenz hinsichtlich Geschlecht und Altersgruppen, und Prävalenzberechnungen für die diabetische Ketoazidose.

## **Ergebnisse**

Insgesamt manifestierten in dem Zeitraum 1999 bis 2009 318 PatientInnen (Mädchen: n = 158, Knaben: n = 160). Die relative Häufigkeit des T1DM hinsichtlich der Altersgruppen 0 - < 5, 5 - < 10, 10 - < 15 und 15 - < 19 Jahren betrug 23,6 %, 31,4 %, 34 % bzw. 11 %.

Die Gesamtinzidenz für Kinder und Jugendliche von 0 - < 19 Jahre in diesem Zeitraum betrug 12/100.000 (0 - < 15 Jahre: 14/100.000) und wies eine Steigerung von 41 % verglichen zum Ausgangsjahr auf (1999: 9,4/100.000, 2009: 13,3/100.000). In der Altersgruppe 5 - < 10 Jahren kam es zu einer Verdreifachung (+ 226 %) der Inzidenz verglichen zum Ausgangsjahr.

## **Schlussfolgerungen**

In internationalen und nationalen Studien wurde eine Inzidenzsteigerung des T1DM beschrieben. (1-6) Diesen Trend können wir auch in der Steiermark beobachten.

# ABSTRACT

---

## **Aim of Study**

The aim of this retrospective data analysis was to analyze trends in the incidence of type 1 diabetes (T1DM), as well as age and prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes onset among children and adolescents between zero and < 19 years of age in Styria from 1999 to 2009.

## **Method**

Data of all patients with newly diagnosed diabetes (0 - < 19 years of age) from 1999 to 2009 were collected at the department of paediatrics, Medical University of Graz, and the regional hospital Leoben using incidence data sheets and patient records.

The analysis was done according to gender, age groups (0 - < 5, 5 - < 10, 10 - < 15 and 15 - < 19 years), hospital, onset date, district, family relationships, diabetic ketoacidosis at diabetes onset and antibody results at diabetes onset. In addition, the incidence, divided into total incidence and incidence according to gender and age groups, as well as the prevalence for the diabetic ketoacidosis was calculated.

## **Results**

Overall, there were 318 patients with newly diagnosed diabetes between 1999 and 2009. (female: n = 158, male: n = 160). The relative frequency of the T1DM according to the age groups 0 - < 5, 5 - < 10, 10 - < 15 and 15 - < 19 years was 23.6 %, 31.4 %, 34 % and 11 %. The overall incidence for children and adolescents between 0 - < 19 years in this time period was 12/100.000 (0 - < 15 years: 14/100.000). There was an increase of 41 % between 1999 and 2009 (1999: 9.4/100.000, 2009: 13.3/100.000). In the age group 5 - < 10 years, there was a triplication (+ 226 %) in the incidence compared to 1999.

## **Conclusions**

A steep increase in the incidence of the T1DM has been reported both in international and national studies. (1-6) In our study we also found an increase in the incidence of T1DM in children and adolescents in Styria.

# 1 EINLEITUNG

Zahlreiche Studien in Europa und weltweit belegen die kontinuierliche Inzidenzsteigerung des Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern unter 15 Jahren (zwischen 0,6 % und 9,3 %) in den letzten Jahrzehnten. Bis 2020 wird ein weiterer signifikanter Anstieg erwartet. (3)

Dieser Trend zeichnet sich auch in Österreich ab. (4,5) Deshalb habe ich es mir zur Aufgabe gemacht, die Inzidenzentwicklung des T1DM in der Steiermark von 1999 bis 2009 zu ermitteln.

Das Ziel der Diplomarbeit ist die Erhebung der Inzidenzdaten aus der Steiermark von 1999 bis 2009 anhand von PatientInnendaten der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und des LKH Leoben mit Beurteilung daraus resultierender Trends. Neben vier Altersgruppen wurden weitere Merkmale wie diabetische Ketoazidose, Antikörpernachweis, Geschlecht, Manifestationsdatum, geografische Herkunft und Verwandtschaftsverhältnisse in die Auswertung miteinbezogen.

Einleitend, um auf das Thema hinzuführen, werden allgemeine Grundlagen wie Epidemiologie, die Ätiopathogenese, Prädiktion und Komplikationen des Typ-1-Diabetes mellitus behandelt. Weiters wird anhand internationaler und nationaler Studien die Inzidenzentwicklung beschrieben.

Nach der Beschreibung der Methode werden die Ergebnisse der Inzidenzerhebung mittels unterschiedlicher Diagramme und Abbildungen präsentiert und abschließend diskutiert und mit internationalen und nationalen Studien verglichen. Daraus resultieren Konsequenzen für Forschung und Praxis.

## 1.1. Was ist Diabetes?

### 1.1.1. Definition

„Diabetes mellitus“ ist eine Stoffwechselstörung mit unterschiedlicher Ätiologie, die durch das Leitsymptom Hyperglykämie und Glukosurie charakterisiert ist. Durch Störung der Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung werden vor allem Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsel beeinträchtigt. Man unterscheidet zwischen Insulinmangel und Insulinresistenz (= relativer Insulinmangel), welche auf eine abgeschwächte Wirksamkeit des Insulins zurückzuführen ist. (7)

Polyurie, Polydipsie, Glukosurie und Gewichtsverlust sind charakteristische Symptome bei Erstmanifestation eines Diabetes mellitus. (7) Bei Kindern und Jugendlichen tritt am häufigsten der T1DM auf, der auf eine autoimmune, zellvermittelte, progressive Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas zurückzuführen ist. Die Manifestation wird bei genetisch prädisponierten Personen vermutlich durch Umwelteinflüsse und Infektionen getriggert. (1,2,8-14)

Die WHO und ADA teilen den Diabetes mellitus in verschiedene Typen ein, die durch verschiedene Merkmale gekennzeichnet sind. Nachfolgend werden die Klassifikationen nach Ätiologie und klinischen Schweregrad angeführt. (7,15)

### 1.1.2. Klassifikation nach Ätiologie (WHO und ADA 1999)

#### I. Typ-1-Diabetes

Der T1DM ist in unseren Breiten die häufigste Diabetesform im Kindes- und Jugendalter, bei dem die  $\beta$ -Zelldestruktion zum absoluten Insulinmangel führt. (= Insulinabhängiger DM)

##### a) Immunologisch bedingt

Sonderform LADA (latent autoimmune diabetes [with onset] in adults):

T1DM mit Manifestation im Erwachsenenalter (> 25 Jahre), hier bildet sich der Insulinmangel relativ langsam aus. In den ersten sechs Monaten besteht meist keine Insulinpflichtigkeit, Nachweis von GAD-AK

b) Idiopathisch (in Europa selten)

## II. Typ-2-Diabetes

Der T2DM ist die häufigste Diabetesform im Erwachsenenalter und wird nun auch zunehmend bei adipösen Kindern und Jugendlichen in der westlichen Welt beobachtet.

Er ist gekennzeichnet durch drei Faktoren mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad:

- Insulinresistenz
- Sekretorischer Defekt der  $\beta$ -Zelle
- Fortschreitende Apoptose der  $\beta$ -Zellen

## III. Andere Diabetesformen

a) Genetische Defekte in der  $\beta$ -Zellfunktion (autosomal-dominanter Erbgang)

Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) ohne Auto-AK-Nachweis und ohne Adipositas, Manifestation vor dem 25. Lebensjahr, ca. 1 % aller Diabetiker

- MODY 1: HNF-4alpha, Chromosom 20q
- MODY 2 (15 %): GK, Chromosom 7p
- MODY 3 (65 %): HNF-1-alpha, Chromosom 12q
- MODY 4: IPF-1, PDX-1, Chromosom 13q
- MODY 5: HNF-1beta, Chromosom 17q
- MODY 6: NeuroD1, Chromosom 2q

b) Genetische Defekte der Insulinwirkung

z.B. Typ-A-Insulinresistenz, Leprechaunismus-Syndrom, Mendenhall-Syndrom, Lipoatrophischer Diabetes

c) Erkrankungen des exokrinen Pankreas

z.B. Pankreatitis, Trauma, Pankreatektomie, Zystische Fibrose, Thalassämie, Hämochromatose, fibrokalzifizierende Pankreatitis, Neoplasie

d) Endokrinopathien

z.B. Akromegalie, Cushing-Syndrom, Glukagonom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Somatostatinom, Aldosteronom

e) Medikamentös indiziert

z.B. durch Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Betaadrenergika, Thiazide, hormonelle Kontrazeptiva

f) Infektionen

z.B. durch kongenitale Rötelninfektion, CMV-Infektion

g) Seltene immunologisch bedingte Formen

z.B. Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper, Stiff-Man-Syndrom

h) Genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes vergesellschaftet sind

z.B. Down-, Klinefelter-, Turner-Syndrom, u.a.

#### **IV. Gestationsdiabetes**

Krankheitsbeginn oder Nachweis einer Glukoseintoleranz während der Schwangerschaft

##### **1.1.3. Klassifikation nach dem klinischen Schweregrad (WHO 2000)**

- IGT: Impaired glucose tolerance = gestörte Glukosetoleranz
- NIR: Non-insulin requiring = nicht-Insulin-abhängig (T2DM)
- IRC: Insulin requiring for control  
(Typ-2-Diabetiker, die orale Antidiabetika und Insulin benötigen)
- IRS: Insulin requiring for survival  
(Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus ohne eigene Insulinproduktion)

Es gibt charakteristische Unterschiede zwischen Typ-1-, Typ-2-Diabetes und MODY (Tab. 1).

	<b>T1DM</b>	<b>T2DM</b>	<b>MODY</b>
<b>Häufigkeit</b>	5 – 10%	80 – 95%	1 -5 %
<b>Häufigstes Manifestationsalter</b>	Kindheit bis Erwachsenenalter	Späteres Erwachsenenalter	Jugend und frühes Erwachsenenalter
<b>Ätiologie</b>	Genetische Prädisposition, multifaktoriell	Polygen, multifaktoriell	Monogen
<b>Vererbung</b>	Variabel	Variabel, maternal häufiger als paternal	Autosomal dominant (Penetranz 80 – 90 %)
<b>Autoimmunkomponente</b>	Ja	Nein	Nein
<b>Habitus</b>	Normalgewicht	Häufig Übergewicht	Normalgewicht
<b>Beginn</b>	Rapid	Schleichend	Schleichend
<b>Schweregrad der Hyperglykämie</b>	Schwer	Variabel	Mild bis moderat
<b>Neigung zu Ketoazidose</b>	Ja	Nein	Nein
<b>Begleiterkrankungen</b>	Keine	Häufig Teil des metabolischen Syndroms mit Hypertonus, Fettstoffwechselstörung und Insulinresistenz	Sehr selten (Malformation von Niere, Genitale)
<b>Insulinsekretion</b>	Vermindert bis fehlend	Hyperinsulinämie mit gestörter 1. Phase der Insulinfreisetzung	Vermindert
<b>Insulinsensitivität</b>	Normal	Vermindert	Normal
<b>Insulinabhängigkeit bei Diagnosestellung</b>	Ja	Nein	Nein

Tabelle 1: Unterschiede zwischen den Diabetes-Typen [modifiziert nach: (16)]

#### 1.1.4. Klinik

Die typische Symptomatik einer Diabetes-Manifestation variiert, ist aber meistens gekennzeichnet durch Polyurie und folglich Polydipsie, Enuresis, Gewichtsabnahme trotz ausreichender Nahrungsaufnahme und Heißhunger, Abgeschlagenheit, Nachlassen der körperlichen Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit. (17)

Bei Ketoazidose können weiters Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, trockene Haut und Schleimhäute, eine Pseudoperitonitis diabetica, nach Azeton riechende Ausatemluft, sowie eine Kussmaul-Atmung (als Folge der metabolischen Azidose) bei der Erstmanifestation auftreten. (17)

Besonders bei jüngeren Kindern kann die Erstmanifestation einen rapiden und dramatischen Verlauf nehmen und auch zu einem Coma diabeticum führen. (17)

## 1.2. Typ-1-Diabetes – Was wissen wir?

### 1.2.1. Ätiopathogenese

Die Ätiologie des T1DM ist sehr komplex und noch nicht gänzlich geklärt. Die zurzeit vorherrschende Theorie wird durch genetische Prädisposition, autoimmunologische Prozesse und zahlreiche Einflüsse von Umweltfaktoren, wie Virusinfektionen, Ernährungsfaktoren, Wachstum, Toxine und psychosoziales Umfeld begründet. (1,2,8-14,18,19)

<b>Faktoren, die bei der Entstehung des T1DM ursächlich eine Rolle spielen können</b>
<b>Genetische Suszeptibilität</b>
• Diabetes-Loci (VNTR, Vitamin-D-Rezeptor etc.)
• HLA-Klassen
<b>Autoimmunität</b>
• Zytokine, Zytokinrezeptoren
• Th1/Th2-Verschiebung
• Molekulare Mimikrie (Kuhmilchantigene, Coxsackie-Sequenzen)
<b>Umwelteinflüsse</b>
• Toxine (Nitrosamine, Alloxan, etc.)
• Nahrungsmittelbestandteile (Kuhmilchproteine, Gluten, etc.)
• Infektionen (Viren)

**Tabelle 2: Faktoren in der T1DM Pathogenese [modifiziert nach: (9)]**

## Genetik

Der T1DM scheint eine genetisch heterogene Krankheit zu sein. Es kommen verschiedene genetische Faktoren bei einzelnen Patienten zu tragen. (18) Das „Diabetesgen“ wurde bis dato zwar noch nicht gefunden, aber durch genomweite Kopplungsanalysen wurden chromosomale Regionen mit Diabetesgenen (Polymorphismen des Vitamin-D-Rezeptorgens, des Interleukin-12-Gens und des VNTR-Locus des Insulingens) identifiziert. Es werden noch 15 weitere Genloci, die an der Autoimmungenesese des T1DM beteiligt sind, vermutet. (9)

Einen zentralen Punkt der Genetik stellt die HLA-Region (IDDM 1 Locus) dar. Sie erklärt ungefähr die Hälfte des genetischen Risikos. Ungefähr 20 andere non-HLA-Genloci kodieren ebenfalls, jedoch schwach, für eine erhöhte Typ-1-Diabetes-Empfänglichkeit. Darunter IDDM 2 und IDDM 12, die nur ungefähr 15 % des genetischen Risikos ausmachen. (1)

### ***Prädisponierende HLA-Regionen***

Vor allem die HLA-Region auf dem Chromosom 6p21.3, einschließlich der HLA-Klasse-II-Loci HLA-DRB<sub>1</sub>, -DQB<sub>1</sub>, DQA<sub>1</sub>, sowie HLA-DR3 und HLA-DR4 (bei 95 % der PatientInnen nachweisbar) kodieren für ein erhöhtes Risiko an T1DM zu erkranken. (1,9,11,18)

Nachfolgend eine Auflistung der prädisponierenden HLA-Regionen in den MHC-Klassen 1 und 3.

#### Klasse-I- MHC-Moleküle: HLA-A, HLA-B und HLA-C

Bei DiabetespatientInnen ist eine vermehrte Expression von HLA-B8 und HLA-B15 bekannt. (9,18)

In einem Experiment an transgenen Mäusen wurde die nicht-immunologische Rolle der Klasse-I-MHC-Moleküle im Prozess der Diabetesentstehung beschrieben. Durch eine Überexpression des Klasse-I-MHC-Moleküls H-2K in pankreatischen  $\beta$ -Zellen kommt es direkt, ohne T-Zell-Infiltration des Pankreas oder andere Immunprozesse, zur Entwicklung eines Diabetes. (9)

#### Klasse-III-MHC-Moleküle: Gene für TNF- $\alpha$ und - $\beta$

Diese Tumornekrosefaktoren spielen als proinflammatorische Zytokine bei der Destruktion der pankreatischen Inselzellen eine zentrale Rolle. (9)

### **Protektive HLA-Regionen**

HLA-DR2-Haplotypen, die DRB1\*1505 und DQB1\*0602 aufweisen, und HLA-DR5 sind offenbar protektiv. (1,9,11) Im Gegensatz zu den 20 % der europäischen bzw. amerikanischen Bevölkerung, die den protektiven HLA-DR2-Haplotyp tragen, sind weniger als 1 % der Kinder mit Typ-1-Diabetes DR2 (DQB1\*0602) positiv. (11)

### **Erbrisiko**

- Bei Angehörigen ersten Grades: ca. 5 %
  - Für Kinder, wenn ein Elternteil erkrankt: ca. 5 %  
    , wenn beide Elternteile erkrankt: 20 %
  - Bei Kindern erkrankter Väter: 6 %  
    erkrankter Mütter: 1 %
  - Für Geschwister eines Kindes mit T1DM: 5 – 6 %  
    HLA-identisch: 15 – 30 %  
    DR3, DR4 positiv: ca. 30 %
  - Für Geschwister eines eineiigen Zwillings: ca. 50 %  
    HLA-DR3, DR4- positiv: ca. 60 %
- (18)

### **Umweltfaktoren**

Umwelteinflüsse stellen Risiko- als auch Schutzfaktoren bei der Entwicklung eines Typ-1-Diabetes dar. Die Hauptumweltfaktoren, die in der Ätiopathogenese diskutiert werden, sind:

- Virusinfektionen
- Ernährungsfaktoren
- Vitamin-D-Mangel
- Toxine
- Wachstum
- Psychosoziale Faktoren

Genetische Prädisposition scheint Voraussetzung für die Erkrankung an T1DM zu sein, aber die Manifestation beruht auf der Exposition und dem Zusammenwirken einer oder mehrerer aggressiver Umweltfaktoren, also deren Qualität, Quantität und dem Zeitpunkt. Weiters

nimmt man an, dass unterschiedlich ausgeprägte Umwelteinflüsse für die weltweit stark unterschiedlichen Inzidenzzahlen bzw. für den Inzidenzanstieg verantwortlich sind. (1,2,8-14,18)

Die ausschlaggebende Rolle exogener Faktoren in der Ätiologie des T1DM wird noch durch folgende Fakten untermauert:

1. Es kommt bei weniger als 10 % jener Personen, die diabetesassoziierte HLA-Regionen aufweisen, zur T1DM Manifestation
  2. Unter 40 % Konkordanz bei monozygoten Zwillingen
  3. > 10-fache Differenz der Inzidenzzahlen in Europa
  4. Mehrfache Inzidenzsteigerung in den letzten 50 Jahren in vielen Industrieländern
  5. In Migrationsstudien wurde nachgewiesen, dass die Inzidenzzahlen in Populationen, die von Regionen mit niedrigen Inzidenzzahlen in Regionen mit hoher Diabetesinzidenz umsiedeln, ansteigen bzw. sich an die neue Umgebung angleichen.
- (14)

### ***Virusinfektionen***

Einige Viren, wie z.B. Röteln-, Coxsackie-B-, Mumps-, Influenza-, Varizella-, Poliomyelitis-, Hepatitis-A- und Zytomegalieviren, werden als mögliche Trigger bei Entstehung des T1DM diskutiert. (1,9-11,18)

Saisonale Manifestationsunterschiede, also das gehäufte Auftreten im Herbst bzw. Winter, lassen auch auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und Diabetesmanifestation schließen. (18) Weiters nimmt man an, dass zwischen Virusinfektion und T1DM Manifestation eine jahrelange Latenzzeit liegen kann. (9)

### **Röteln**

Die kongenitalen Röteln waren bisher das Paradebeispiel für virusinduzierten Diabetes bei Menschen. Es wurde beobachtet, dass ungefähr 50 % aller Kinder mit einer Rötelnembryopathie einen T1DM entwickeln. (8,9,18) Jedoch wurden die kongenitalen Röteln durch effektive Impfprogramme in den meisten westlichen Ländern eliminiert. Somit ist die Gruppe der Enteroviren als viraler Trigger eines T1DM in den Vordergrund gerückt. (8)

## Enteroviren

Derzeit werden hauptsächlich Enteroviren als Faktoren für die virale Ätiopathogenese diskutiert. Anhand eines Tiermodells wurde der direkte Nachweis einer diabetogenen Wirkung des Coxsackie-B4-Virus erbracht. (9) Das Virus wurde aus dem Stuhl eines akut an Diabetes erkrankten Kindes isoliert und anschließend auf Mäuse übertragen, bei denen es kurz nach Inokulation und Infektion zur Diabetesmanifestation kam. (9)

Weiters zeigen Berichte, dass saisonale Manifestationsunterschiede, denen der Enterovirus-Infektionen folgen, und dass häufiger Antikörper gegen Coxsackie B Serotypen bei neudiagnostizierten DiabetikerInnen nachgewiesen wurden als bei Kontrollpersonen. (8)

Kiess et al. entwickelten Vorstellungen über die ätiopathogenetische Wirkung von Virusinfektionen. (18) Nachfolgend zwei Beispiele:

- Durch Virus-induzierte Expression von Antigenen in  $\beta$ -Zellen kommt es zu einer autoimmunologischen Zerstörung derselben, weil das Immunsystem sie als fremd erkennt. (18)
- Bei dem „molecular mimicry“, also einer Kreuzreaktion zwischen Viren und  $\beta$ -Zellen, exprimieren beide ähnliche Antigene und somit zerstört das Immunsystem sowohl Viren als auch  $\beta$ -Zellen. (18)

## ***Ernährungsfaktoren***

### Stillen versus kuhmilchhaltige Babynahrung

Studien zeigen, dass gestillte Kinder ein geringeres Risiko aufweisen einen Diabetes zu entwickeln, als solche, die vorwiegend oder früh mit kuhmilchhaltiger Babynahrung ernährt wurden. Finnische Autoren postulieren, dass bei Kindern mit genetischer Disposition, durch eine kurze Stilldauer (< 3 Monate) und frühe Exposition gegenüber Kuhmilchproteinen, eine rasche Progression der Inselzellautoimmunität gefördert wird. Deshalb wird dem Stillen eine eher protektive Wirkung in der Entstehung des T1DM zugeschrieben. (8,9,13,14)

## Zerealien

Studien zeigen, dass es eine Assoziation zwischen früher Zerealienexposition und frühem Auftreten einer  $\beta$ -Zell-Autoimmunität gibt. (8,12-14,20)

Eine deutsche Studie zeigte, dass eine Exposition gegenüber glutenhaltigen Zerealien vor dem 3. Lebensmonat mit einem erhöhten Inselautoantikörper-Risiko einhergeht. 4 von 17 Kindern, denen vor dem 3. Lebensmonat glutenhaltige Nahrung verabreicht wurde, entwickelten Inselautoantikörper. Kinder, die erst nach dem 6. Lebensmonat mit glutenhaltiger Nahrung in Kontakt kamen, hatten kein erhöhtes Risiko für Inselautoantikörper. (13,14)

Eine Studie aus den USA postulierte sowohl eine frühe (< 4 Monate) als auch eine späte ( $\geq$  7 Monate) Exposition gegenüber Zerealien mit einem erhöhten Risiko an  $\beta$ -Zell-Autoimmunität. Weiters zeigte die amerikanische Studie, dass das erhöhte Risiko glutenunabhängig ist, also alle Zerealien (glutenhaltige und nicht glutenhaltige) betrifft. (14,20)

## Weitere Faktoren

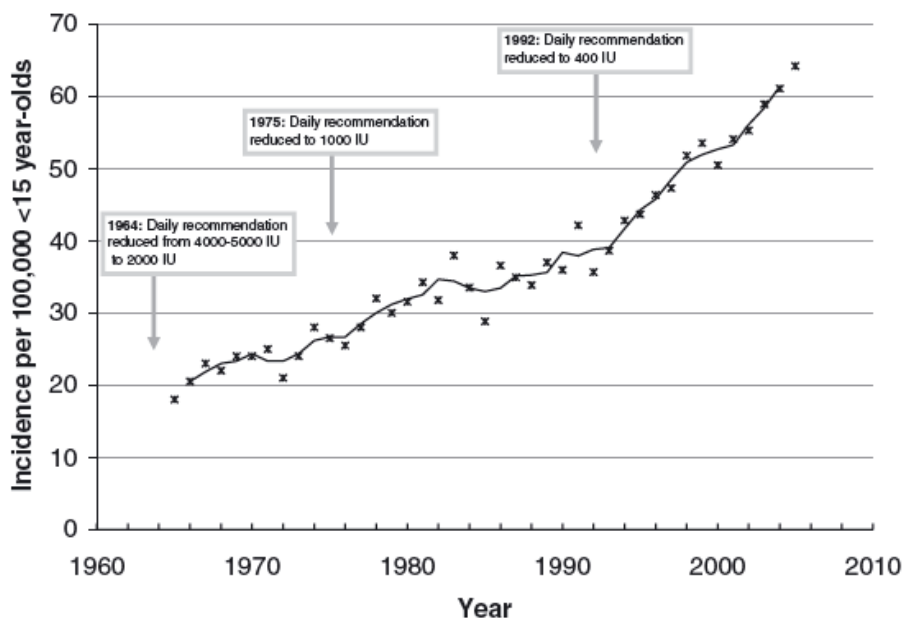
Bei geringer Aufnahme von **Tocopherolen**, **Ascorbinsäure**, **Vitamin E** und **Omega-3-Fettsäuren** wurde ein erhöhtes Risiko für die T1DM Entwicklung beobachtet. (12)

Zusammenfassend stellt die frühe Nahrungsmittlexposition einen der ersten entscheidenden Umweltfaktoren, denen die Kinder ausgesetzt sind, dar. (14)

## Vitamin-D-Defizit

Die EURODIAB Studiengruppe und andere Studien zeigten kürzlich, dass eine Vitamin-D-Substitution in der Kindheit das Risiko einer Diabeteserkrankung signifikant senkte und deshalb ein relativer Mangel an aktivierten Vitamin D bei der Entwicklung eines T1DM in der Kindheit wesentlich zum Risiko beitrage. (8,14)

Abbildung 1 zeigt, dass die täglich empfohlene Dosis der Vitamin-D-Substitution bei Kindern in Finnland in den letzten 50 Jahren schrittweise gesenkt wurde (zu einem Zehntel der empfohlenen Dosis zwischen 1940 und 1950) und deshalb angenommen wird, dass es aufgrund dessen zur Steigerung der Diabetesinzidenz gekommen ist. (21)



**Abbildung 1: Anstieg der Typ-1-Diabetesinzidenz und Änderungen der Vitamin-D-Ergänzungsempfehlungen in Finnland [modifiziert nach: (21)]**

Vitamin D wird vorwiegend durch den Einfluss von UVB-Strahlung, also durch sonlichtinduzierte Synthese in der Haut gebildet. Nahrung hingegen spielt eine weniger bedeutsame Rolle als Vitamin-D-Lieferant. Dies wird in Abbildung 2 noch einmal verdeutlicht. Es wird postuliert, dass es eine Assoziation zwischen geografischer Variation der UVB-Strahlung und T1DM Inzidenzzahlen gibt. Somit ist ein Anstieg der Inzidenz mit wachsender Distanz zum Äquator ersichtlich. (21,22)



## **Wachstum**

Studien berichten, dass T1DM PatientInnen sowohl verstärktes Wachstum als auch eine gesteigerte Gewichtszunahme in der Kindheit aufweisen, obwohl Geburtslänge und –gewicht nicht auffällig waren. (8,14)

Der Pathomechanismus liegt wahrscheinlich darin, dass beschleunigtes Wachstum und Gewichtszunahme in einer verstärkten  $\beta$ -Zell-Belastung, also  $\beta$ -Zell-Stress, und einer gesteigerten Insulinresistenz resultieren. Außerdem wurde anhand von Experimenten gezeigt, dass aktive bzw. überaktive  $\beta$ -Zellen anfälliger für cytokininduzierte Schädigungen sind. (14)

## **Psychosoziales Umfeld**

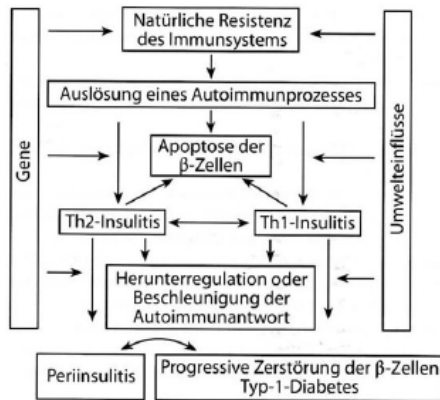
**Psychosoziale Einflüsse** und Belastungen, wie Unfälle, Operationen, Verletzungen, Verbrennungen oder seelische Traumen, zählen auch zu manifestationsfördernden Faktoren. Bei solchen „Stress“-Ereignissen kommt es zur Ausschüttung von kontrainsulinären Hormonen wie Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon und Glukokortikoide. Man nimmt an, dass diese eine bereits bestehende Glukosetoleranzstörung verstärken und die Grenze zur klinischen Manifestation, bei bereits bestehender  $\beta$ -Zellinsuffizienz (ungefähr 80 % der Zellen zerstört), überschritten wird. (18)

Die **Hygienehypothese** besagt, dass Kinder, die unter besseren hygienischen und somit pathogenärmeren Verhältnissen aufwachsen, eher an T1DM erkranken als Kinder aus einem sozialschwächeren Umfeld, welche durch geringere Hygiene vermehrt Infektionen exponiert sind. Für Kinder aus Großfamilien und solche, die in einer Tagesbetreuungseinrichtung sind, gilt dasselbe, da ihr Immunsystem bereits früh herausgefordert wird. Eine pathogenreichere Umgebung stellt demnach eher einen Schutzfaktor dar. (1,2,9,12)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Umweltfaktoren ein wichtiger, aber komplexer Gesichtspunkt in der Ätiologie des Typ-1-Diabetes sind. Verkompliziert wird dies vor allem durch Unterschiede im genetischen Background (genetische Anfälligkeit) in den verschiedenen Populationen. (8)

## 1.2.2. Aktuelle Hypothesen zur Entstehung des Typ-1-Diabetes

In der Entstehung des autoimmunologischen Prozesses gegen  $\beta$ -Zellen des Pankreas ist der-



**Abbildung 3: Interaktion verschiedener Faktoren in der Pathogenese des T1DM [modifiziert nach: (18)]**

zeit die komplexe Interaktion von genetischer Prädisposition und Aggressivität einzelner Umwelteinflüsse von großer Bedeutung. Dabei ist zu beachten, dass HLA-Risikoallele und der Einfluss von Umweltfaktoren von Population zu Population stark variieren können bzw. Umwelteinflüsse je nach genetischer Anfälligkeit und Protektion eines Individuums unterschiedlich den Verlauf des Autoimmunprozesses triggern können. (8)

### Th1-Hypothese

Inflammatorische Zytokine, die von Th1-Zellen sezerniert werden und proapoptotische Signalwege aktivieren, spielen eine zentrale Rolle bei der Zerstörung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Dazu zählen Interleukin-1 $\beta$  (IL-1), Interferon (IFN)- $\gamma$  und Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ . Durch sie kann in primären  $\beta$ -Zell-Kulturen alleine oder in Kombination Apoptose induziert werden. (9)

So beruht das derzeitige Konzept der Autoimmunpathogenese des Diabetes auf folgenden Vorstellungen:

1. IL-1 und andere Zytokine wirken zusammen mit Makrophagen, NK-Zellen, K-Zellen, B-Lymphozyten und Endothelzellen als Effektormoleküle bei der  $\beta$ -Zelldestruktion in der Pathogenese der Insulinitis.
2. Zytotoxische T-Zellen oder/und autoantikörperinduzierte Prozesse tragen im weiteren Verlauf der Autoimmunerkrankungen zur Gewebsläsion in den pankreatischen Inseln bei. (9)

Neuen Erkenntnissen zufolge kommt es nach Initiierung des Entzündungsprozesses nicht immer zur Zerstörung der  $\beta$ -Zellen. Demnach scheint es eine benigne und eine destruktive Form der Insulinitis zu geben, die sich durch Histologie und bestimmte lokal produzierte Zytokine (benigne: Th1-Zytokine, destruktive: Th2-Zytokine) unterscheiden. Bei der gutartigen Th1-Insulinitis ist das Ausmaß der  $\beta$ -Zellzerstörung nicht groß und erfordert auch keine

externe Insulinzufuhr. Bei der bösartigen Th2-Insulitis kommt es hingegen zur Manifestation des T1DM. (1,11,18)

### Glukosetoxizität

Supraphysiologische Konzentrationen von Glukose, welche bei unzureichend behandeltem T1DM oder neu manifestiertem Diabetes vorkommen können, können vorübergehend die Insulinsekretion reduzieren und/oder auch  $\beta$ -Zell-Apoptose induzieren. (9)

### Akzeleratorhypothese

Wilkin postuliert, dass Typ-1- und Typ-2-Diabetes ein und dasselbe sind und sich nur durch ihre unterschiedliche Rate an  $\beta$ -Zell-Verlusten und ihren verantwortlichen Akzelerator unterscheiden. (23)

Die Akzeleratorhypothese identifiziert drei Prozesse (Akzeleratoren), welche variabel die Verluste der  $\beta$ -Zellmassen durch Apoptose beschleunigen. Der erste Akzelerator ist eine konstitutionell (intrinsisch) hohe Rate von  $\beta$ -Zell-Apoptose, die notwendig ist, aber alleine nicht ausreichend ist, um einen Diabetes zu verursachen. Insulinresistenz, der zweite Akzelerator, resultiert aus Gewichtszunahme und körperlicher Inaktivität und dem damit verbundenen Anstieg der  $\beta$ -Zell-Apoptose. Eine kleine und genetisch prädisponierte Untergruppe von Patienten mit intrinsischer Läsion und Insulinresistenz entwickelt schließlich eine  $\beta$ -Zell-Autoimmunität, der dritten Akzelerator. (23)

## **1.3. Prädiktion**

Der T1DM ist eine chronische, schubweise verlaufende Krankheit, bei der erst eine klinische Symptomatik auftritt, wenn ca. 80 – 90 % der insulinproduzierenden Zellen zerstört sind. Als prädiabetisches Stadium wird der Zeitraum zwischen dem Beginn des Autoimmunprozesses und der Manifestation der Krankheit bezeichnet. Dieses kann mittels spezifischer Autoantikörper, die mit Inselzellproteinen reagieren, diagnostiziert werden (= humorale Autoimmunität). (10,19,24)

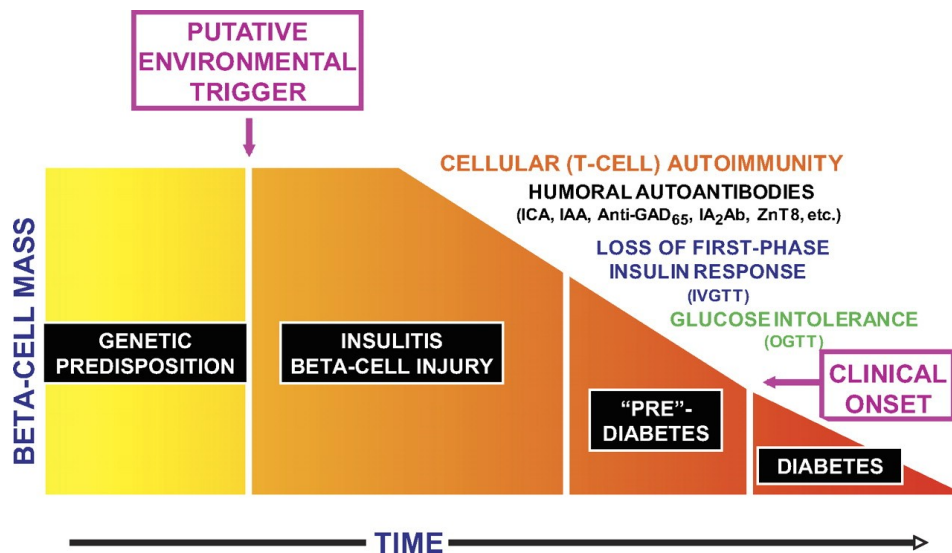


Abbildung 4: Progression des Typ-1-Diabetes Erkrankungsprozesses [modifiziert nach: (25)]

Dazu zählen:

- Inselzellantikörper (ICA)
- Insulinantikörper (IAA)
- Glutamatdexarboxylase-Antikörper (GADA)
- Tyrosinphosphatase IA-2 und IA-2 $\beta$

Alle Antikörper können mit Hilfe eines sensitiven Radioimmunoassays nachgewiesen werden. Sie sind nicht für die  $\beta$ -Zellzerstörung verantwortlich, aber man nimmt an, dass sie relativ präzise Messgrößen für eine Inselzellautoimmunität beim Menschen darstellen. (10,19,24)

Letztlich weisen ca. 90 % der Kinder mit T1DM bei Erstmanifestation einen dieser Antikörper auf, und die Präsenz mehrerer dieser Antikörper lässt das Risiko an Diabetes zu erkranken erheblich ansteigen. (7,10,11,19,24)

### Inselzellantikörper (ICA)

Sie sind besonders bei DiabetikerInnen mit anderen Immunkrankheiten nachzuweisen. (10,19) Da aber nur ca. 50 – 70 % aller Typ-1-DiabetikerInnen bei der Erstmanifestation ICA aufweisen, wird durch den ICA-Test nur ein Teil der Typ-1-Diabetiker erfasst. (19)

Weiters ist der Nachweis von ICA bei Manifestation eines T1DM altersabhängig (70 % der 15-Jährigen vs. 20 % der 30-jährigen), und bei den meisten PatientInnen verschwinden sie auch wieder. (19)

Findet man nur ICA ohne einen der drei anderen Autoantikörper, ist das Risiko einer Diabetes-Progression sehr gering. (11)

### **Insulinautoantikörper (IAA)**

IAA sind in 20 bis 66 % aller Neuerkrankungen nachweisbar. Sie sind gegen körpereigenes Insulin gerichtet und zeigen eine strenge Altersabhängigkeit. Fast 100 % der Kinder unter 5 Jahren mit Diabetes weisen IAA auf. Somit spielen sie eine wichtige Rolle in der Diagnostik im Kindesalter. (10,19,24)

### **Glutamatdecarboxylase Antikörper (GADA)**

Sie werden am zweithäufigsten im Kindesalter nachgewiesen und bei ca. 70 – 90 % der PatientInnen bei Manifestation der Krankheit entdeckt. Bei PatientInnen, die ursprünglich als Typ-2-DiabetikerInnen diagnostiziert wurden, weist das Auftreten von GADA auf eine latente Form des T1DM hin (= LADA). (10,11,19)

### **Tyrosinphosphatase Antikörper**

Antikörper gegen IA-2 werden bei 30 bis 70 % der PatientInnen und häufiger bei Kindern als Erwachsenen nachgewiesen. (10) Der Nachweis von IA-2 weist möglicherweise auf eine schnellere Progression des Diabetes hin. (19) Studien haben bewiesen, dass das kombinierte Screening auf GADA und IA-2 Antikörpern mit der Sensitivität und Spezifität des ICA Tests vergleichbar ist. Deshalb wurde auch vorgeschlagen, den ICA Nachweis durch das kombinierte Screening von GADA und IA-2 Antikörper bzw. IAA zu ersetzen. (10,26)

## 1.4. Akutkomplikationen

Akutkomplikationen des T1DM sind einerseits diabetische Ketoazidose (DKA) und andererseits Hypoglykämie.

Diese Komplikationen erfordern eine rasche therapeutische Intervention, um Folgeschäden oder einen möglichen letalen Ausgang verhindern zu können.

Da die diabetische Ketoazidose ein wichtiger Parameter in der Inzidenzerhebung dieser Studie ist, gehe ich auf sie detaillierter ein.

### 1.4.1. Diabetische Ketoazidose

Die Definition der „Ketoazidose“ ist durch eine ausgeprägte Hyperglykämie (> über 200 mg/dl) und einen venösen pH-Wert von < 7,3 und/oder Bikarbonatwerte < 15 mmol/l gekennzeichnet. Weiters sollten eine Glukosurie und eine Ketonurie (als Folge einer ausgeprägten Ketonämie) vorliegen.

Wie schwerwiegend die Ketoazidose ist, lässt sich nach dem Ausmaß der Azidose einteilen:

- **mild:** pH-Wert < 7,30, Bikarbonat < 15 mmol/l
- **mäßig:** pH-Wert < 7,20, Bikarbonat < 10 mmol/l
- **schwer:** pH-Wert < 7,10, Bikarbonat < 5 mmol/l

Bei Kindern und Jugendlichen kann sie erstmals bei Erstmanifestation oder auch als Komplikation bei bereits bestehendem und behandeltem Diabetes auftreten (in 75 % Zusammenhang mit Therapieverweigerung oder Fehlverhalten bei Erkrankungen). (27) Risikofaktoren für eine DKA waren laut einer Studie von Fritsch et. al. Migrationshintergrund, weibliches Geschlecht und Teenager zwischen 11 und 15 Jahren. (28)

Laut Danemann manifestieren 15 – 67 % aller Kinder mit einer DKA (davon 40 – 50 % zwischen 0 und 4 Jahren), wobei die Häufigkeit bei Erstmanifestation im umgekehrten Verhältnis zur Inzidenz einer bestimmten geografischen Region steht. Demnach haben Länder mit einer niedrigen Inzidenz eine hohe DKA Rate bei Erstmanifestation. (1)

Eine in Österreich durchgeführte Studie zwischen 1989 und 2008 ergab, dass 37,2 % der Kinder unter 15 Jahren eine DKA bei Manifestation der Erkrankung zeigten; 25,7 % wiesen eine milde Form und 11,5 % hingegen eine schwere Form auf. Ein Patient starb an den Folgen der DKA. (29)

Desweiteren ergab die Studie, dass trotz einer signifikanten Inzidenzsteigerung während dieses Zeitraumes (von 8,4 auf 18,4/100.000) keine bedeutende Veränderung der DKA Prävalenz bei Manifestation beobachtet wurde, und dass vor allem Kinder unter 2 Jahren (darunter insbesondere Mädchen) ein erhöhtes Risiko haben. (29)

Innerhalb Österreichs verzeichnen Tirol und Wien das höchste Risiko. Mögliche Ursachen wären in Tirol die weiten Distanzen zur Versorgung (nur in Innsbruck möglich), und in Wien der hohe Migrationshintergrund in der Bevölkerung, der z.B. oftmals zu sprachlichen Barrieren führt. (29)

### Klinik der Ketoazidose

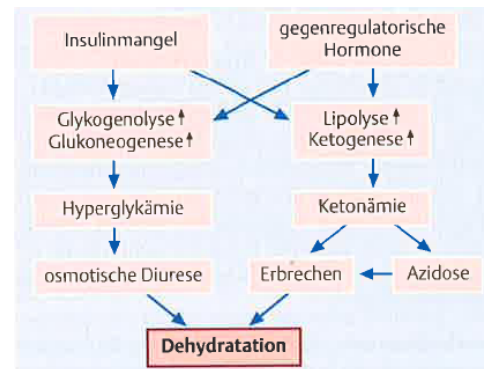
#### **Anfangs:**

- Polydipsie
- Polyurie
- Gewichtsabnahme
- Abgeschlagenheit
- Leistungs- und Konzentrationsschwächen

#### **Später:**

- Exsikkosezeichen: trockene Haut und Schleimhäute, rissige Lippen, eingesunkene weiche Bulbi und reduzierter Turgor
- Symptome des hypovolämischen Schocks: Tachykardie, Hypotonie, Zentralisation des Kreislaufs, Oligo- bis Anurie

Die DKA kann zu einem Hirnödem und einer zerebralen Krise führen und somit letal enden. Die Mortalität der DKA ist in den verschiedenen Populationen sehr unterschiedlich und variiert zwischen 0,18 und 0,25 %. (27)



**Abbildung 5: Pathogenese der DKA**  
[modifiziert nach: (16)]

## 1.5. Inzidenzentwicklung

### 1.5.1. Weltweit

Zahlreiche Studien zeigen, dass die Inzidenz des Typ-1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten weltweit kontinuierlich gestiegen ist. (2-4,4-6)

Gale et al. zufolge war die Inzidenz in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts relativ konstant und niedrig. Ab bzw. nach den 50er Jahren kam es aber ungefähr zu selben Zeit zu einem deutlichen Ansteigen der Inzidenz in Skandinavien, Großbritannien und Sardinien.

Weiters wurde beobachtet, dass der Inzidenzanstieg in Ländern mit niedriger Inzidenz steiler, und in Ländern mit hoher Inzidenz eher flacher war. (2)

Außerdem zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle (Finnland 42/100.000/Jahr vs. Mazedonien 3/100.000/Jahr), wobei aber anzumerken ist, dass Sardinien neben Finnland die höchste Inzidenzrate aufweist, und Irland eine sehr niedrige im Vergleich zu Großbritannien zeigt. Unter anderem variieren die Inzidenzhäufigkeiten auch innerhalb eines Landes, z.B. Italien: Sardinien mit 30/100.000/Jahr vs. Lombardei 12/100.000/Jahr. (6)

Abbildung 6 zeigt die Inzidenzraten/Jahr für T1DM bei Kindern und Jugendlichen (0 – 14 Jahren) in verschiedenen Ländern.

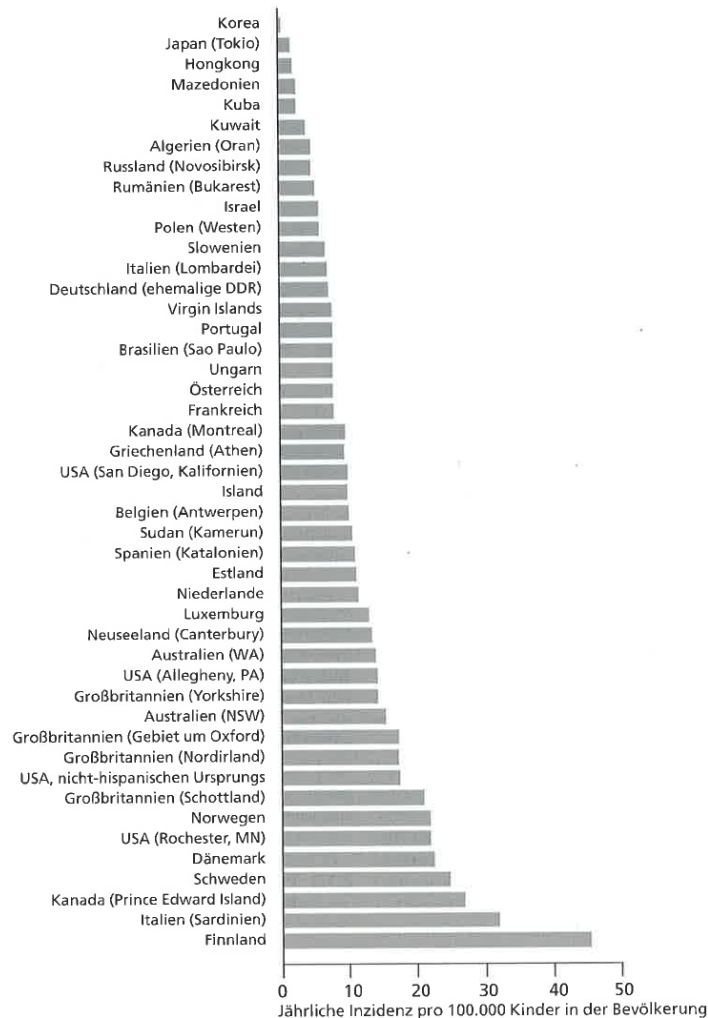


Abbildung 6: Inzidenzverteilung weltweit [modifiziert nach: (6)]

Patterson et al. und die EURODIAB Study Group zeigen, dass es zwischen 1989 und 2003 zu signifikanten jährlichen Inzidenzsteigerungen (0,6% - 9,3 %) in Europa gekommen ist. Die gesamte jährliche Steigerung betrug 3,9 %, wobei es in der Altersgruppe zwischen 0 und 4 Jahren zum größten Anstieg kam (5,4 %). Die steilsten Inzidenzanstiege wurden in Zentral- und Osteuropa beobachtet. Im Jahr 2005 manifestierten 24 % zwischen 0 und 4 Jahren, 35 % in der Altersgruppe von 5 – 9 Jahren und 41 % von 10 – 14 Jahren (insgesamt 15.000). (3)

### 1.5.2. Österreich

Auch in Österreich zeigt sich dieser Trend. Die Inzidenzrate verdoppelte sich von 7,3/100.000 zwischen 1979 und 1984 auf 14,6/100.000 zwischen 2000 und 2005. Dieser signifikante Anstieg wurde in allen Altersgruppen und beiden Geschlechtern beobachtet, wobei es zum steilsten Anstieg zwischen 2000 und 2005 kam. Besonders bei Kindern unter 5 Jahren kam es

auch zu einer dramatischen Inzidenzsteigerung in den letzten Jahren. War vor 2000 die jährliche Steigerung noch 2,4 %, stieg sie in den darauffolgenden Jahren auf 9,2 % an. (4)

Hinsichtlich saisonaler Manifestationsunterschiede findet man bei Jungen in den Altersgruppen 5 - < 10 und 10 - < 15 Jahren eine Häufung von Erstmanifestationen im Oktober/November bzw. Dezember/Jänner, bei den Mädchen hingegen (auch in denselben Altersgruppen) im März bzw. Oktober. Bei Kindern unter 5 Jahren, in der Altersgruppe mit dem steilsten Anstieg, wurden diese saisonalen Unterschiede nicht beobachtet. Das mag darauf hindeuten, dass diese einem ziemlich konstanten Level an möglichen neuen beschleunigenden Umweltfaktoren exponiert sind. (4)

### **1.5.3. Inzidenzprognose**

Prognostisch geht man davon aus, dass die Inzidenz in den nächsten Jahren in Europa weiter ansteigen wird. Im Jahre 2020 rechnet man mit 24.400 neuen Fällen (im Vergleich zu 15.000 im Jahre 2005) und einer Verdoppelung bei Kindern unter 5 Jahren mit einer gleichmäßigeren Verteilung innerhalb der Altersgruppen (0 – 4 Jahre: 29 %, 5 – 9 Jahre: 37 %, 10 – 14 Jahre: 34 %). (3)

## **2 PATIENTINNEN UND METHODEN**

### **2.1. PatientInnen**

Für diese retrospektive Studie wurden alle Kinder und Jugendliche (n = 318) von 0 bis unter 19 Jahren aus der Steiermark, die zwischen 1999 und 2009 an T1DM erkrankt sind und an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz (n = 227) und am LKH Leoben (n = 91) behandelt wurden, erfasst. Man kann weitgehend ausschließen, dass andere, periphere Krankenhäuser Kinder und Jugendliche bei Erstmanifestation therapieren. Diese sollten sofort an die Universitäts-Kinderklinik Graz bzw. an das LKH Leoben überwiesen werden.

### **2.2. Daten aus Graz**

Die PatientInnendaten aller Inzidenzblätter von 1999 bis 2009 wurden zum ersten Mal gesammelt elektronisch erfasst. In drei Microsoft Excel 2007 Tabellen (PatientInnenliste gesamt, Univ.-Klinik Graz, LKH Leoben) wurden die PatientInnendaten folgend definiert:

Variable	Beschreibung																		
<b>ID</b>	Identifikationsnummer																		
<b>PatientIn</b>	Vor- und Nachnamen der/des PatientIn																		
<b>Geschlecht</b>	m (männlich), w (weiblich)																		
<b>Geburtsdatum</b>	Tag der Geburt der/des PatientIn; Format: dd-mm-jjjj																		
<b>Manifestationsdatum</b>	Datum der Neuerkrankung an T1DM; Format: dd-mm-jjjj																		
<b>Manifestationsalter</b>	Excel Formel: =DATEDIF(D13;E13;"y")																		
<b>Postleitzahl (PLZ)</b>	Postleitzahl des Wohnortes																		
<b>Ort</b>	Wohnort der/des PatientIn																		
<b>Bezirk</b>	<table border="0"> <tr> <td>1... Bruck an der Mur</td> <td>10... Leibnitz</td> </tr> <tr> <td>2... Deutschlandsberg</td> <td>11... Leoben</td> </tr> <tr> <td>3... Feldbach</td> <td>12... Liezen</td> </tr> <tr> <td>4... Fürstenfeld</td> <td>13... Murau</td> </tr> <tr> <td>5... Graz</td> <td>14... Mürzzuschlag</td> </tr> <tr> <td>6... Graz-Umgebung</td> <td>15... Radkersburg</td> </tr> <tr> <td>7... Hartberg</td> <td>16... Voitsberg</td> </tr> <tr> <td>8... Judenburg</td> <td>17... Weiz</td> </tr> <tr> <td>9... Knittelfeld</td> <td></td> </tr> </table>	1... Bruck an der Mur	10... Leibnitz	2... Deutschlandsberg	11... Leoben	3... Feldbach	12... Liezen	4... Fürstenfeld	13... Murau	5... Graz	14... Mürzzuschlag	6... Graz-Umgebung	15... Radkersburg	7... Hartberg	16... Voitsberg	8... Judenburg	17... Weiz	9... Knittelfeld	
1... Bruck an der Mur	10... Leibnitz																		
2... Deutschlandsberg	11... Leoben																		
3... Feldbach	12... Liezen																		
4... Fürstenfeld	13... Murau																		
5... Graz	14... Mürzzuschlag																		
6... Graz-Umgebung	15... Radkersburg																		
7... Hartberg	16... Voitsberg																		
8... Judenburg	17... Weiz																		
9... Knittelfeld																			
<b>Ketoazidose bei EM</b>	<p>Angabe über eine diabetische Ketoazidose bei Erstmanifestation</p> <p>0 = nein; 1 = ja; 2 = keine Angabe (kA)</p> <p>Folgende Laborparameter wurden für die Beurteilung einer Ketoazidose herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutglukosewerte über 200 mg/dl</li> <li>- pH &lt; 7,3</li> <li>- Bikarbonat &lt; 15 mmol/L</li> </ul>																		
<b>Verwandtschaft</b>	<p>Verwandte mit diagnostiziertem T1DM</p> <p>0... Niemand  1... Vater  2... Mutter  3... Geschwister  4... Großeltern  5... Onkel, Tante  6... Cousin, Cousine  7... Gestationsdiabetes der Mutter</p>																		
<b>Blutzucker</b>	Blutzuckerwerte bei Aufnahme (mg/dl) der/des PatientIn bei Erstmanifestation																		
<b>Diabetesspezifische AK bei EM</b>	<p>Angabe über diabetesspezifische Antikörper bei Erstmanifestation</p> <p><u>Normwerte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GADA &lt; 0,9 U/ml</li> <li>- IA2 &lt; 0,75 U/ml</li> <li>- IAA &lt; 3,0 U/ml</li> <li>- ICA positiv oder negativ</li> </ul> <p>+ = positiv (wenn über Normwerte)  - = negativ  kA = keine Angaben</p>																		

Tabelle 3: Definition der Variablen.

### **Ad Ketoazidose bei EM**

Die diabetische Ketoazidose wird je nach Schweregrad in

- **mild:** pH-Wert < 7,30, Bikarbonat < 15 mmol/l
- **mäßig:** pH-Wert < 7,20, Bikarbonat < 10 mmol/l
- **schwer:** pH-Wert < 7,10, Bikarbonat < 5 mmol/l

eingeteilt. In meiner Arbeit wurde der Datensatz „Ketoazidose bei Erstmanifestation“ nur mit Ketoazidose ja, nein bzw. keine Angaben definiert.

Fehlende Laborbefunde in den Inzidenzblättern wurden direkt aus den PatientInnenakten erhoben.

### **Ad diabetesspezifische Antikörper bei Erstmanifestation**

GAD und IA2 Antikörper wurden am Institut für Nuklearmedizin Graz routinemäßig mittels Radioimmunassay (Firma Medipan) bestimmt. An der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz gab es bei 15 PatientInnen keine Angaben zu einem Antikörperbefund bei Erstmanifestation.

## **2.3. Daten aus Leoben**

Die Daten aus dem LKH Leoben wurden von OA Dr.<sup>in</sup> Sylvia Judmaier anhand einer Liste bereitgestellt und, wie in Punkt 2.2 beschrieben, auch in MS Excel 2007 Tabellen erfasst. Die Laborbefunde zur Erhebung einer DKA bei Erstmanifestation fand ich in der elektronischen Krankenakte direkt am LKH Leoben. Es konnten bei 58 PatientInnen keine Angaben über positive bzw. negative AK bei Erstmanifestation gemacht werden.

## 2.4. Anonymisierung

Nach Fertigstellung der PatientInnenlisten erfolgte die Anonymisierung mittels Vergabe von Identifikationsnummern. Die zu den ID-Nummern zugehörigen PatientInnenamen wurden mit Geburtsdatum separat in einem Microsoft Excel Dokument abgespeichert. In den anonymisierten Listen finden sich nur mehr PatientIn-ID, Geschlecht, Geburts-, Manifestationsdatum, Postleitzahl und Bezirk.

## 2.5. Statistik

Nach Beendigung der Dateneingabe wurde mittels Microsoft Excel 2007 Funktionen (Filter, Pivot-Tabellen, Diagramme, Formeln, etc.) die Auswertung der Ergebnisse erstellt. Weiters wurden die PatientInnen mit Hilfe von Pivottabellen des MS Excel den Altersgruppen 0 - < 5, 5 - < 10, 10 - < 15 und 15 - < 19 Jahren eingeteilt. In dieser Studie wurden die 15 bis unter 19-Jährigen ebenfalls in sämtlichen Auswertungen miteinbezogen, um alle PatientInnen der Kinderklinik zu erfassen. Im Gegensatz dazu umfassen österreichische bzw. weltweite Studien nur Kinder und Jugendliche von 0 bis unter 15 Jahre. Deshalb fallen Ergebnisse dieser Studie oft geringer im Vergleich zu österreichischen bzw. weltweiten Studien aus.

### 2.5.1. Inzidenzberechnungen

#### Definition der Inzidenz

„Die Inzidenz zählt die Neuerkrankungen innerhalb eines definierten Zeitraumes, und setzt sie in Bezug zu den am Anfang dieser Beobachtungsperiode nicht kranken Personen. Sie kann ebenfalls als eine Proportion (Prozentzahl, Anteil) ausgedrückt werden, bezieht sich aber implizit immer auf einen bestimmten Zeitraum.“ (30)

#### Formel

$$\text{Inzidenz } I = \text{Zahl der Neuerkrankungen bezogen auf die Population und Zeit} \quad (30)$$

## Rechenbeispiel anhand der Gesamtinzidenz

Gesamtanzahl von Neuerkrankungen von 1999 – 2009: 318

Kinder und Jugendliche von 0 - < 19 Jahre unter Risiko von 1999 bis 2009: 2.643.591

$$\text{Inzidenz } I = 318 / 2.643.591 * 100.000 = 12/100.000$$

Für die Inzidenzberechnungen gelten folgende Zahlen für Personen unter Risiko:

Jahr	0 - unter 5 Jahre		5 - unter 10 Jahre		10 - unter 15 Jahre		15 - unter 19 Jahre		Gesamt
	m	w	m	w	m	w	m	w	
<b>1999</b>	30.634	29.029	35.306	33.206	35.479	33.797	30.029	28.789	<b>256.269</b>
<b>2000</b>	29.676	28.196	34.813	32.710	35.435	33.786	29.675	28.351	<b>252.642</b>
<b>2001</b>	28.578	27.249	34.177	32.001	35.562	33.853	29.324	27.743	<b>248.487</b>
<b>2002</b>	27.703	26.311	33.382	31.366	35.868	33.837	29.031	27.422	<b>244.920</b>
<b>2003</b>	27.349	25.863	32.291	30.549	35.961	33.849	28.899	27.351	<b>242.112</b>
<b>2004</b>	27.094	25.790	31.334	29.724	35.872	33.730	28.769	27.442	<b>239.755</b>
<b>2005</b>	27.127	25.752	30.506	28.969	35.465	33.420	28.822	27.497	<b>237.558</b>
<b>2006</b>	27.105	25.882	29.507	28.263	34.868	32.748	29.177	27.500	<b>235.050</b>
<b>2007</b>	26.924	25.971	28.621	27.284	34.126	32.148	29.314	27.614	<b>232.002</b>
<b>2008</b>	26.660	25.881	28.296	26.816	33.017	31.288	29.383	27.615	<b>228.956</b>
<b>2009</b>	26.560	25.681	27.955	26.558	31.951	30.355	29.324	27.456	<b>225.840</b>
<b>Gesamt</b>	<b>305.410</b>	<b>291.605</b>	<b>346.188</b>	<b>327.446</b>	<b>383.604</b>	<b>362.811</b>	<b>321.747</b>	<b>304.780</b>	<b>2.643.591</b>

Tabelle 4: Jahresdurchschnittsbevölkerung nach Geschlecht und Altersgruppen 1999 – 2009. [modifiziert nach: (31)]

## Mögliche Fehlerquellen

- Es wurden nicht alle Fälle erfasst
- Abwanderung in andere Bundesländer (z.B. Bezirk Murau Richtung Kärnten)
- Bei Jugendlichen, ab z.B. 15 Jahren, könnte vielleicht eher der Internist erste Anlaufstelle bei Erstmanifestation sein. Somit werden diese PatientInnen nicht auf der Univ.-Klinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz bzw. am LKH Leoben erfasst.

## 2.5.2. Prävalenz

### Definition

„Die Prävalenz gibt den Anteil kranker Personen zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder den Anteil innerhalb eines gewissen Zeitraumes krank gewesener Personen (Periodenprävalenz) an einer Bezugsbevölkerung an. Sie ist also eine Proportion und kann als Prozentzahl (zwischen 0% und 100%) oder Anteil (zwischen 0 und 1) ausgedrückt werden.“

(30)

### Formel

$$\text{Prävalenz } P = \text{Zahl bestehender Fälle} / \text{Gesamtpopulation} \quad (30)$$

### Rechenbeispiel anhand der Prävalenz für die DKA

Zahl bestehender Fälle mit Ketoazidose bei Erstmanifestation 1999 - 2009: 116

Gesamtpopulation 1999 – 2009: 318

$$\text{Prävalenz } P = 116 / 318 * 100 = 36,5 \%$$

## 2.6. Ethikkommissionsantrag

Da die Arbeit mit PatientInnendaten ein Votum der Ethikkommission benötigt, wurde an die Ethikkommission der Univ.-Klinik Graz ein Antrag gestellt. Mit 20.05.2011 erklärte die Ethikkommission, dass es keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form gibt. Das Votum (EK-Nr.: 23-371 ex 10/11) ist bis 20.05.2012 gültig.

### 3 ERGEBNISSE

Die Resultate meiner Datenanalyse sind anhand von Säulen- und Liniendiagrammen, sowie in einer politischen Karte der Steiermark dargestellt.

Diese demonstrieren:

1. Erstmanifestationen in der Steiermark 1999 – 2009
2. Erstmanifestationen im Vergleich
3. Altersverteilung T1DM
4. Altersverteilung im Verlauf 1999 - 2009
5. Inzidenzentwicklung gesamt und nach Geschlecht 1999 - 2009
6. Inzidenzentwicklung der Altersgruppen 1999 - 2009
7. Altersgruppen im Vergleich hinsichtlich des Geschlechts
8. DKA bei Erstmanifestation 1999 - 2009
9. DKA bei Erstmanifestation nach Altersgruppen 1999 -2009
10. Geografische Aufteilung
11. Saisonale Manifestationsunterschiede
12. Verwandtschaftsverhältnisse
13. Antikörpernachweis bei Erstmanifestation

### 3.1. Erstmanifestationen in der Steiermark 1999 – 2009

In Abbildung 7 ist ersichtlich, dass innerhalb des Zeitraumes 1999 bis 2009 die Anzahl der Neuerkrankungen an T1DM schwankend zugenommen hat. In den Jahren 1999 und 2007 manifestierten jeweils nur 24 PatientInnen, während 2006 die höchste Anzahl an Erstmanifestationen ( $n = 36$ ) verzeichnet wurde. Im Jahr 2009 kam es bei 30 PatientInnen zur Erstmanifestation eines T1DM. Dies ergibt eine Zunahme von 25 % zum Ausgangsjahr 1999.

Im Durchschnitt wurden 29 Erstmanifestationen in dem beobachteten Zeitraum erfasst. Die höchsten Abweichungen traten in den Jahren 2006 und 2007 auf.

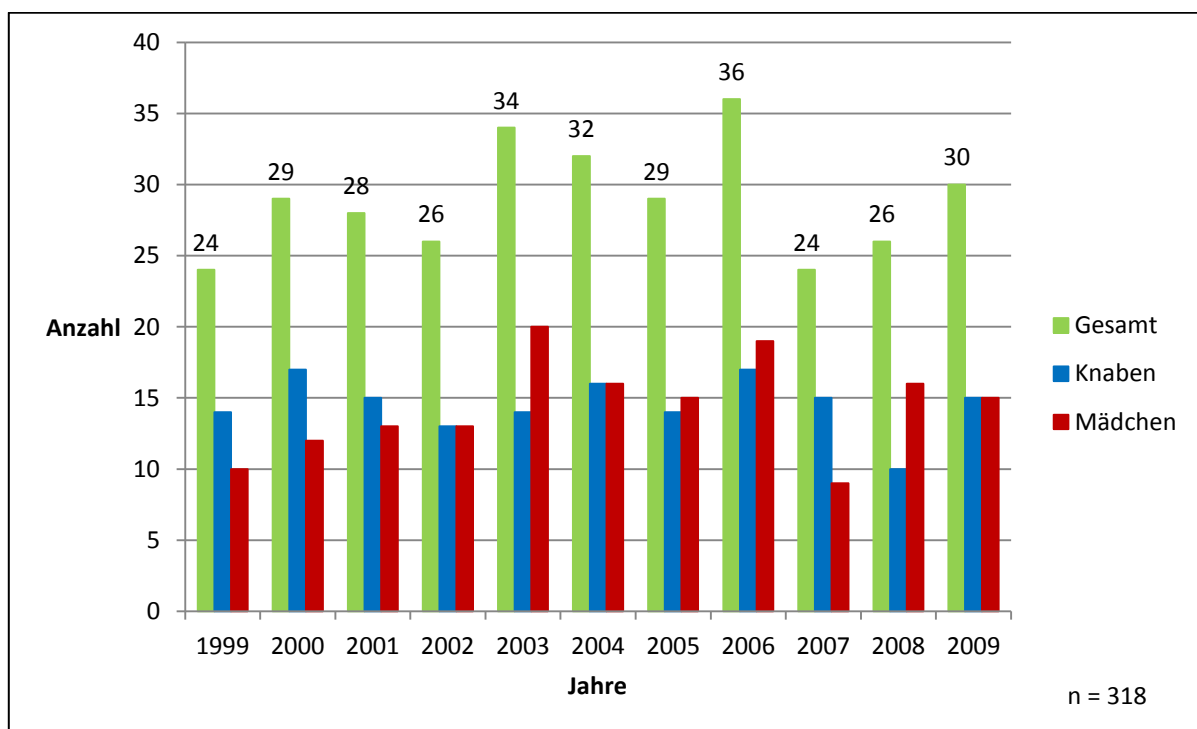


Abbildung 7: Erstmanifestationen in der Steiermark (Graz + Leoben) 1999 – 2009. Darstellung der jährlichen Inzidenzentwicklung beider Zentren. Gliederung in Gesamtanzahl der PatientInnen, sowie nach Geschlecht,  $n = 318$ .

Jahr	Gesamt	Knaben	Mädchen
1999	24	14	10
2000	29	17	12
2001	28	15	13
2002	26	13	13
2003	34	14	20
2004	32	16	16
2005	29	14	15
2006	36	17	19
2007	24	15	9
2008	26	10	16
2009	30	15	15
<b>Gesamt</b>	<b>318</b>	<b>160</b>	<b>158</b>

**Tabelle 5: Übersicht der gesamten Neuerkrankungszahlen 1999 - 2009. Detaillierte Auflistung beider Zentren, Aufgliederung in Gesamtanzahl und Geschlecht nach Jahren.**

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung geht hervor, dass es bei Mädchen zu einer Steigerung von 50 % zum Ausgangsjahr gekommen ist. Waren es 1999 nur zehn Mädchen, die an T1DM erkrankten, so wurden 2009 bereits 15 Patientinnen erfasst.

Bei den Knaben war die Anzahl der Neuerkrankungen über den Zeitraum hinweg relativ konstant. In den Jahren 1999 und 2009 manifestierten 14 bzw. 15 Knaben; die Höchstwerte mit 17 Knaben wurden 2000 und 2006 verzeichnet.

### **3.2. Erstmanifestationen im Vergleich: Graz - Leoben**

Abbildung 8 zeigt den Vergleich zwischen den Erstmanifestationen der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und des LKH Leoben.

Innerhalb des Zeitraumes 1999 bis 2009 wurden an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz 227 PatientInnen und am LKH Leoben 91 PatientInnen mit T1DM Erstmanifestation aufgenommen.

Die Steigerung an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz beträgt 44 % im Vergleich zum Ausgangsjahr. Manifestierten im Jahr 1999 nur 18 PatientInnen, waren es 2009 bereits 26 PatientInnen. In den Jahren 2000 bis 2002 erkrankten jeweils 16 PatientInnen; 2003 hingegen stieg die Anzahl auf 24; dies ist eine Steigerung von 50 % zum Vorjahr. Zwischen 2003 und 2006 schwankte die Zahl der Erstmanifestationen zwischen 23 (2005) und 25 (2006); 2007 kam es zu einer einmaligen Abnahme von 36 % mit nur 16 PatientInnen.

Im Landeskrankenhaus Leoben kam es 1999 bei sechs Kindern zur einer Erstmanifestation, während ein Jahr darauf (2000) 13 Neuerkrankungen verzeichnet wurden (Steigerung = 117 %). In den folgenden Jahren nahm die Anzahl der Erstmanifestationen wieder ab und erreichte 2008 den Tiefpunkt mit drei Erstmanifestationen. Im Jahr 2009 kam es zu vier Neuerkrankungen. Obwohl auch im LKH Leoben eine Steigerungstendenz ersichtlich ist, kam es im Vergleich zum Ausgangsjahr zu einem Rückgang von 33 %.

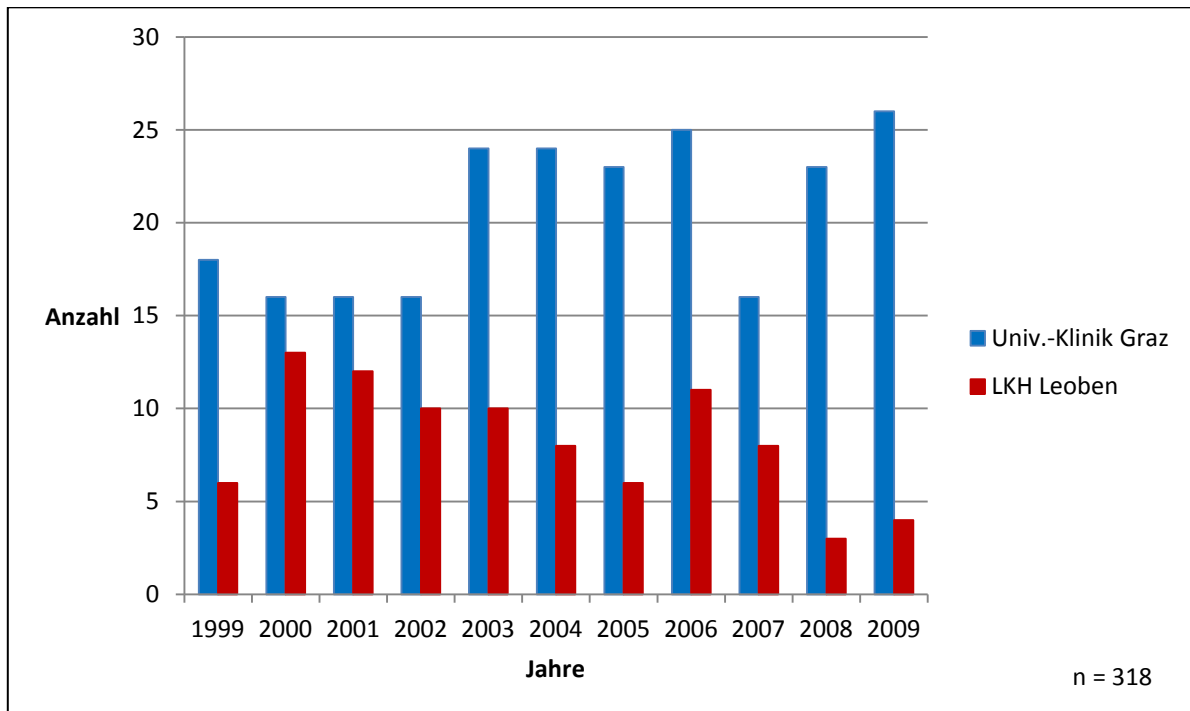


Abbildung 8: Erstmanifestationen im Vergleich. Darstellung beider Zentren von 1999 – 2009, n = 318.

Jahr	Univ.-Klinik Graz	LKH Leoben	Gesamt
1999	18	6	24
2000	16	13	29
2001	16	12	28
2002	16	10	26
2003	24	10	34
2004	24	8	32
2005	23	6	29
2006	25	11	36
2007	16	8	24
2008	23	3	26
2009	26	4	30
<b>Gesamt</b>	<b>227</b>	<b>91</b>	<b>318</b>

Tabelle 6: Übersicht der Erstmanifestationszahlen aus Graz + Leoben. Genaue Auflistung nach Jahren, Gesamtanzahl und Neuerkrankungszahlen aus Graz und Leoben.

### 3.3. Altersverteilung T1DM

Abbildung 9 zeigt, dass die Altersgruppe 10 bis unter 15 Jahre den größten Anteil mit 34 % in der Altersverteilung verzeichnet, gefolgt von den 5 bis unter 10-Jährigen mit 31,4 %. Die Altersklassen 0 bis unter 5 Jahre und 15 bis unter 19 Jahre weisen einen Anteil von 23,6 % bzw. 11,0 % auf.

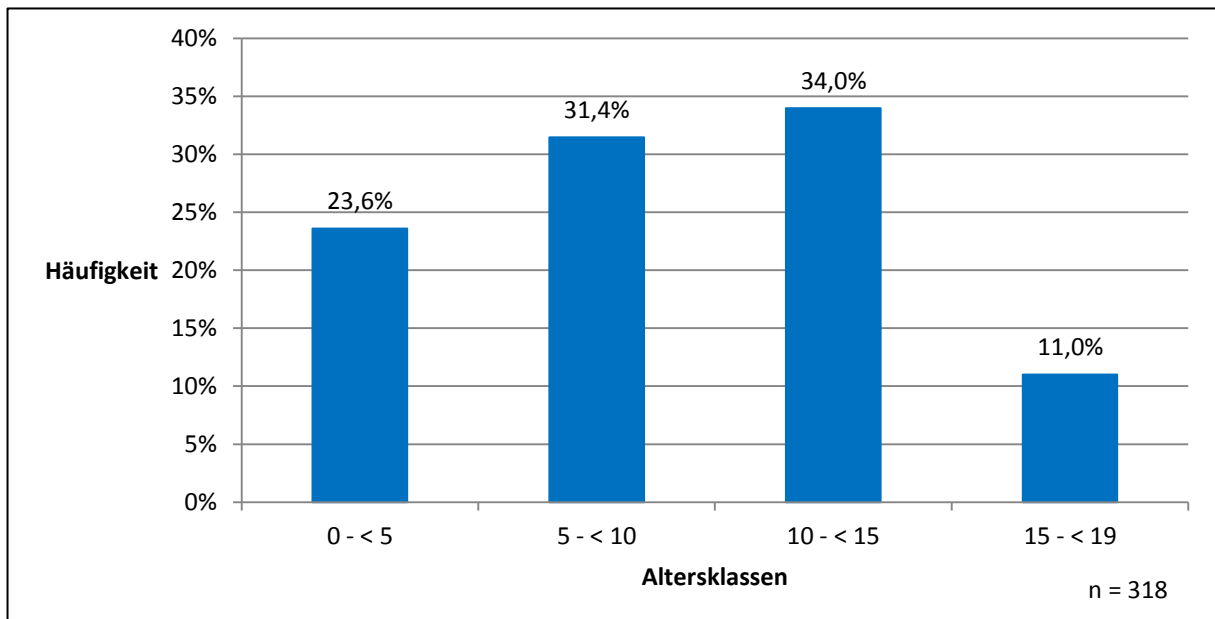


Abbildung 9: Altersverteilung T1DM. n = 318.

Altersgruppen	Anzahl
0 - < 5	75
5 - < 10	100
10 - < 15	108
15 - < 19	35
<b>Gesamt</b>	<b>318</b>

Tabelle 7: Überblick der Neuerkrankungszahlen nach Altersgruppen (Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und LKH Leoben).

### 3.4. Altersverteilung im Verlauf 1999 - 2009

Abbildung 10 zeigt die Altersverteilung im Verlauf für beide Zentren.

#### 0 bis unter 5 Jahre

Diese Altersgruppe verzeichnete eine leichte Zunahme an Erstmanifestationen mit einer 20%igen Steigerung zum Ausgangsjahr (1999: n = 5, 2009: n = 6) mit zwei Höhepunkten in den Jahren 2000 (n = 10) und 2006 (n = 12).

#### 5 bis unter 10 Jahre

Anhand der Grafik ist ersichtlich, dass die Erstmanifestationen in der Gruppe der 5 bis unter 10-Jährigen stark zugenommen haben. Es kam zu einer 160%igen Steigerung zum Ausgangsjahr (1999: n = 5) mit Höchstwerten in den Jahren 2000 (n = 13) und 2009 (n = 13).

#### 10 bis unter 15 Jahre

In der Altersklasse 10 bis unter 15 Jahre kam es im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen zwar zum Höchstwert an Erstmanifestationen (2003: n = 16), dennoch aber generell zu einem Abfall von 40 % zum Ausgangsjahr (1999: n = 10, 2009: n = 6).

#### 15 bis unter 19 Jahre

Bei den 15 bis unter 19 Jährigen kam es zu einer Steigerung von 25 % verglichen zum Ausgangsjahr (1999: n = 4, 2009: n = 5).

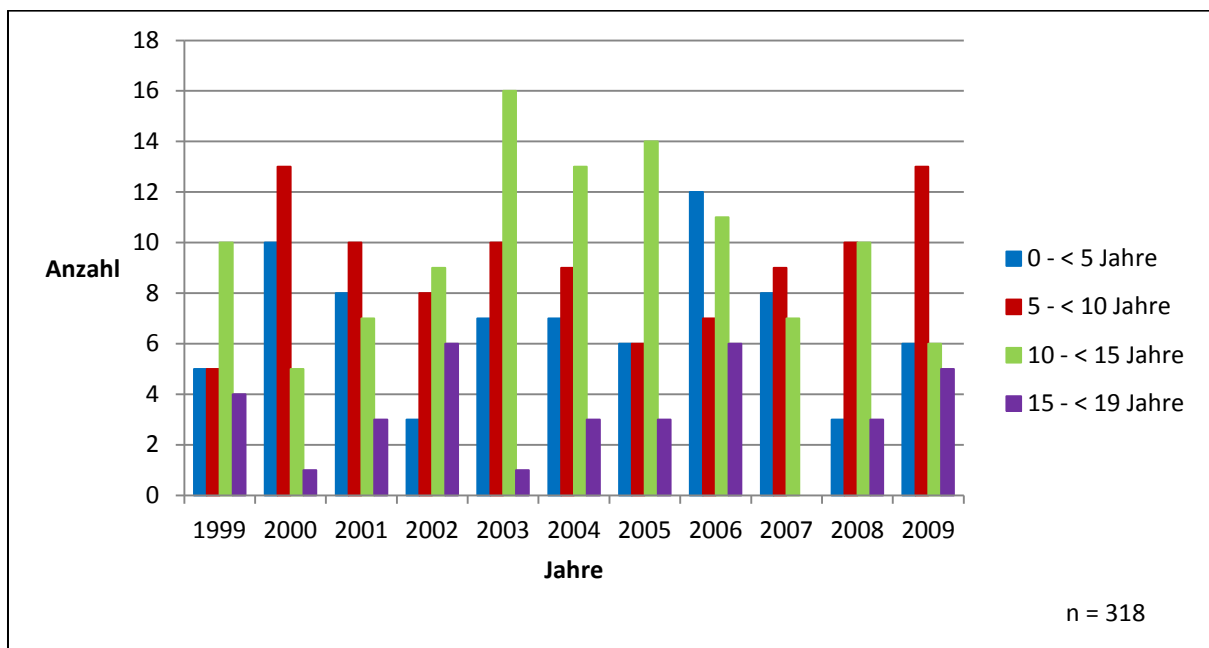


Abbildung 10: Altersverteilung im Verlauf (beide Zentren). Jährlicher Vergleich der Altersgruppen über 11 Jahre, n = 318.

Jahr	0 - < 5 Jahre	5 - < 10 Jahre	10 - < 15 Jahre	15 - < 19 Jahre
1999	5	5	10	4
2000	10	13	5	1
2001	8	10	7	3
2002	3	8	9	6
2003	7	10	16	1
2004	7	9	13	3
2005	6	6	14	3
2006	12	7	11	6
2007	8	9	7	-
2008	3	10	10	3
2009	6	13	6	5

Tabelle 8: Überblick der Erstmanifestationen nach Altersgruppen 1999 – 2009.

### 3.5. Inzidenzentwicklung 1999 – 2009

#### Gesamt

Abbildung 11 zeigt die Zunahme der Inzidenz im Zeitraum von 1999 bis 2009 (+ 41 %). Im Jahr 1999 betrug die Inzidenz 9,4/100.000 und erreichte im Jahr 2006 einen Höhepunkt mit 15,3/100.000. Am Ende des Beobachtungszeitraumes im Jahr 2009 betrug T1DM Inzidenz 13,3/100.000. Das Risiko an einem T1DM in der Steiermark von 1999 bis 2009 zu erkranken, betrug bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis unter 19 Jahren 12/100.000.

Die Gesamtinzidenz für Kinder und Jugendliche von 0 bis unter 15 Jahre betrug in diesem Zeitraum 14/100.000.

#### Mädchen

Die Inzidenz bei Mädchen betrug 1999 noch 8/100.000 und steigerte sich ebenfalls, mit zwei Spitzen in den Jahren 2003 und 2006, auf 13,6/100.000 im Endjahr 2009. Das ergibt eine Steigerung von 70 %.

#### Knaben

Bei den Knaben betrug die Inzidenz im Ausgangsjahr 10,7/100.000 und steigerte sich bis 2009 auf 13/100.000 (+ 21,5 %).

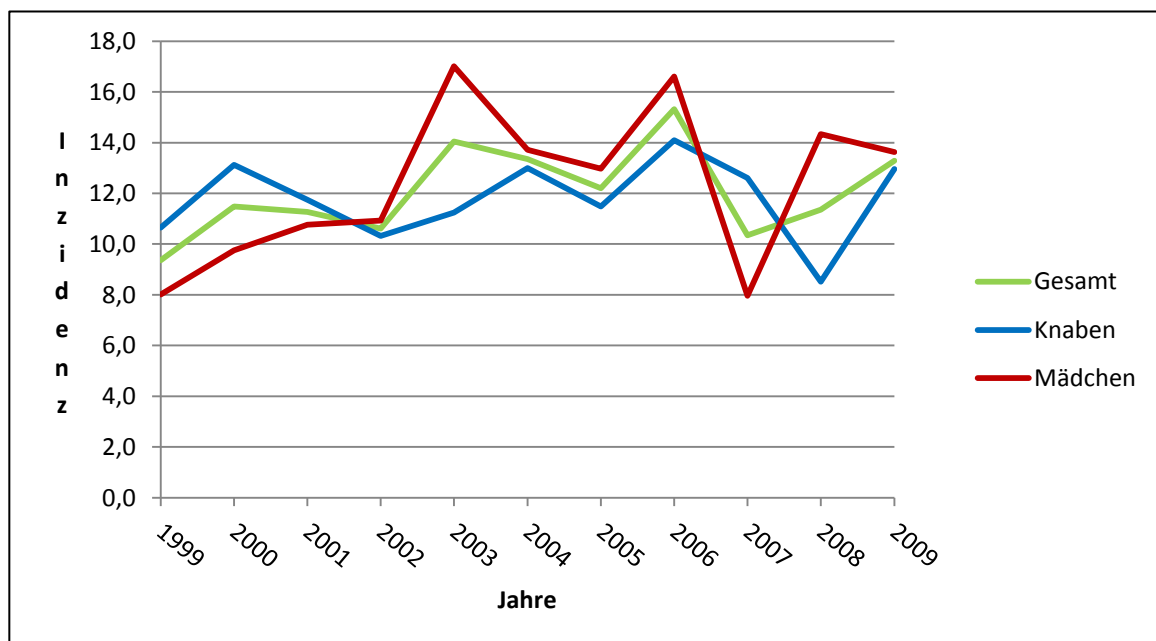


Abbildung 11: Inzidenzentwicklung pro 100.000 1999 – 2009 gesamt und nach Geschlecht. Gesamt n = 318, Knaben n = 160, Mädchen n = 158.

Jahr	Gesamt	Knaben	Mädchen
1999	9,4	10,7	8,0
2000	11,5	13,1	9,8
2001	11,3	11,8	10,8
2002	10,6	10,3	10,9
2003	14,0	11,2	17,0
2004	13,3	13,0	13,7
2005	12,2	11,5	13,0
2006	15,3	14,1	16,6
2007	10,3	12,6	8,0
2008	11,4	8,5	14,3
2009	13,3	13,0	13,6

Tabelle 9: Inzidenzentwicklung pro 100.000 1999 – 2009.

### 3.6. Inzidenzentwicklung nach Altersgruppen 1999 – 2009

Abbildung 12 zeigt die Entwicklung der Inzidenz nach Altersklassen.

#### 0 bis unter 5 Jahre

Bei den 0 bis unter 5-Jährigen kam es zur einer 37%igen Zunahme verglichen zum Ausgangsjahr (1999: 8,4/100.000, 2009: 11,5/100.000). Die höchste Inzidenz wurde 2006 mit 22,6/100.000 verzeichnet.

#### 5 bis unter 10 Jahre

In der Gruppe der 5 bis unter 10-Jährigen kam es zu einem enormen Anstieg von rund 226 % bzw. zu einer Verdreifachung der Ausgangsinzidenz. Im Jahr 1999 betrug die Inzidenz in dieser Altersgruppe noch 7,3/100.000 und erreichte in den darauffolgenden Jahren 23,8/100.000 (2009).

#### 10 bis unter 15 Jahre

Lediglich Kinder bzw. Jugendliche von 10 bis unter 15 Jahren verzeichneten einen Rückgang der Inzidenz. Waren es 1999 noch 14,4/100.000, verzeichnete diese Gruppe im Jahr 2009 nur mehr eine Inzidenz von 9,6/100.000. Dies ergibt eine Abnahme zum Ausgangsjahr von rund 33 %.

### 15 bis unter 19 Jahre

Die Altersklasse 15 bis unter 19 Jahre verzeichnete auch einen leichten Inzidenzanstieg von rund 29 % im Vergleich zum Ausgangsjahr (1999: 6,8/100.000, 2009: 8,8/100.000).

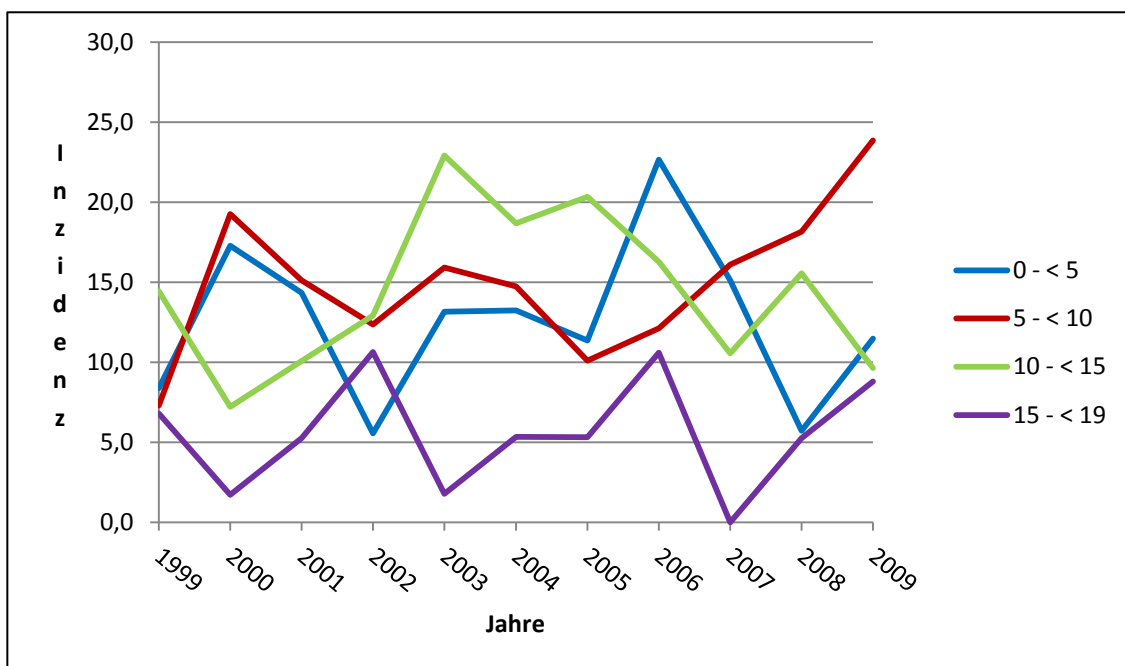


Abbildung 12: Inzidenzentwicklung pro 100.000 1999 – 2009 nach Altersgruppen.

Jahr	0 - < 5	5 - < 10	10 - < 15	15 - < 19
1999	8,4	7,3	14,4	6,8
2000	17,3	19,3	7,2	1,7
2001	14,3	15,1	10,1	5,3
2002	5,6	12,4	12,9	10,6
2003	13,2	15,9	22,9	1,8
2004	13,2	14,7	18,7	5,3
2005	11,3	10,1	20,3	5,3
2006	22,6	12,1	16,3	10,6
2007	15,1	16,1	10,6	0,0
2008	5,7	18,1	15,6	5,3
2009	11,5	23,8	9,6	8,8

Tabelle 10: Inzidenzentwicklung pro 100.000 nach Altersgruppen.

### 3.7. Altersgruppen im Vergleich hinsichtlich des Geschlechts

Abbildungen 13 und 14 zeigen die Verteilung der Altersgruppen bezogen auf das Geschlecht von 1999 bis 2009. Insgesamt manifestierten 158 Mädchen und 160 Knaben innerhalb des untersuchten Zeitraumes.

#### **Mädchen**

##### 0 bis unter 5 Jahre

In der Gruppe der 0 bis unter 5-jährigen Mädchen kam es zwar im Jahr 2006 ( $n = 8$ ) zu einem Höhepunkt, dennoch blieb die Anzahl an Neuerkrankungen im Endjahr (2009) im Vergleich zum Ausgangsjahr (1999) gleich ( $n = 1$ ).

##### 5 bis unter 10 Jahre

Aus dem Liniendiagramm geht hervor, dass vor allem Mädchen in der Altersgruppe 5 bis unter 10 Jahren einen enormen Zuwachs in dem beobachteten Zeitraum verzeichneten. War es im Jahr 1999 nur ein Mädchen, erkrankten 2009 bereits 8 Mädchen. Das ergibt eine achtfache Steigerung zum Ausgangswert.

##### 10 bis unter 15 Jahre

In der Altersgruppe 10 bis unter 15-jähriger Mädchen kam es zu einem Spitzenwert von 11 Erstmanifestationen im Jahr 2003. Verglichen zum Ausgangsjahr kam es aber dennoch zu einer rund 43%igen Abnahme an Erstmanifestationen (1999:  $n = 7$ , 2009:  $n = 4$ ).

##### 15 bis unter 19 Jahre

In der Gruppe der 15 bis unter 19-Jährigen blieb die Anzahl an Erstmanifestationen über die Jahre relativ konstant. In den Jahren 2002 und 2004 kam es zu jeweils drei Erstmanifestationen und in den Jahren 2000 und 2007 zu überhaupt keiner Neuerkrankung.

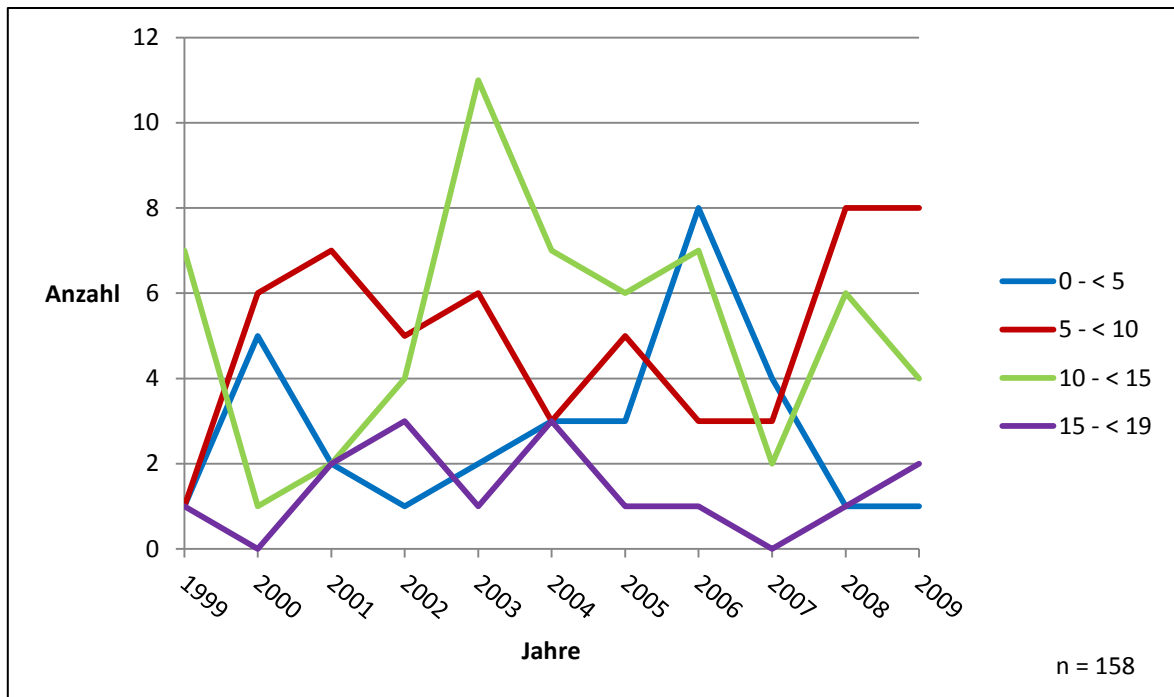


Abbildung 13: Altersgruppen weiblich im Verlauf.

Jahr	0 - < 5	5 - < 10	10 - < 15	15 - < 19
1999	1	1	7	1
2000	5	6	1	0
2001	2	7	2	2
2002	1	5	4	3
2003	2	6	11	1
2004	3	3	7	3
2005	3	5	6	1
2006	8	3	7	1
2007	4	3	2	0
2008	1	8	6	1
2009	1	8	4	2
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>55</b>	<b>57</b>	<b>15</b>

Tabelle 11: Altersgruppen weiblich im Verlauf.

## **Knaben**

Bei den Knaben kam es allgemein in allen Altersgruppen zu starken Schwankungen.

### 0 bis unter 5 Jahre

Bei den 0 bis unter 5-Jährigen kam es zu einer 25%igen Zunahme verglichen mit dem Ausgangsjahr (1999: n = 4, 2009: n = 5).

### 5 bis unter 10 Jahre

Auch die 5 bis unter 10-Jährigen können eine Zunahme von 25 % verglichen zum Ausgangsjahr verzeichnen (1999: n = 4, 2009: n = 5). Zu drei Spitzenwerten kam es in den Jahren 2000 (n = 7), 2004 (n = 6) und 2007 (n = 6), und im Jahr 2005 zu einem Tiefpunkt mit nur einer Neuerkrankung.

### 10 bis unter 15 Jahre

Bei den 10 bis unter 15-Jährigen kam es zu einer rund 33%igen Abnahme (1999: n = 3, 2009: n = 2). Im Jahr 2005 kam es zu einem Höhepunkt an Erstmanifestationen mit 8 Patienten.

### 15 bis unter 19 Jahre

In der Altersklasse der 15 bis unter 19-jährigen Knaben kam es zu einem Höhepunkt mit 5 Erstmanifestationen im Jahre 2006. In den Jahren 2003, 2004 und 2007 gab es hingegen keine Neuerkrankungen in dieser Altersklasse. Es kam zu keiner Zu- bzw. Abnahme an Erstmanifestationen verglichen zum Ausgangsjahr (1999: n = 3, 2009: n = 3).

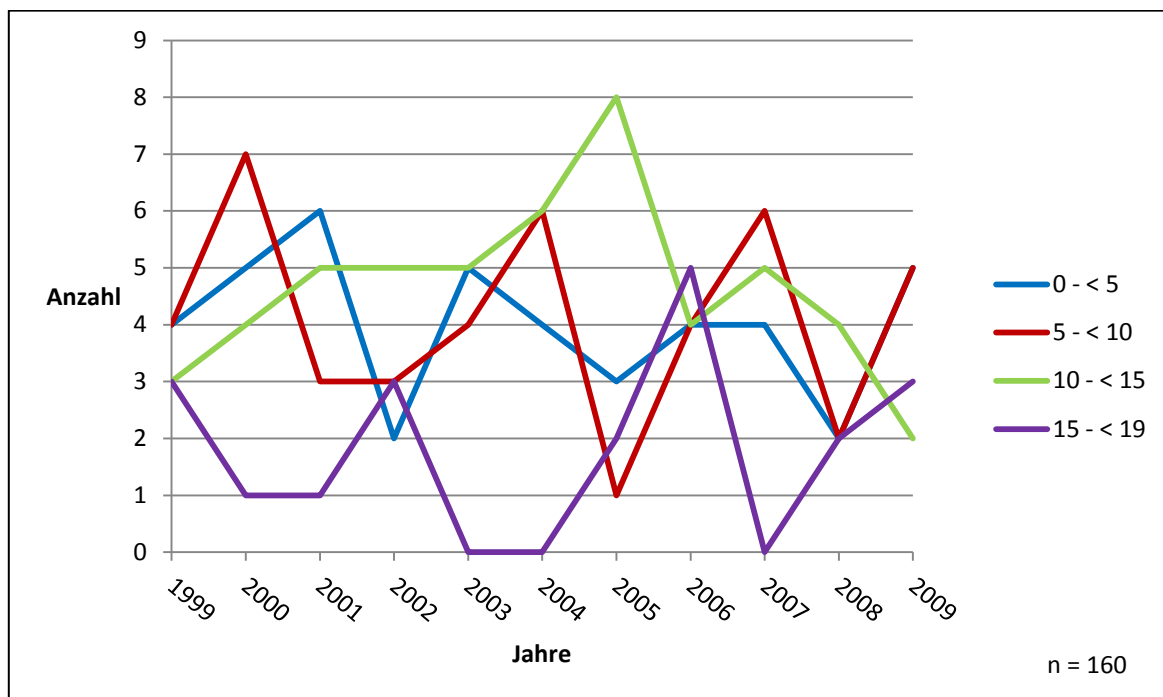


Abbildung 14: Altersgruppen männlich im Verlauf.

Jahr	0 - < 5	5 - < 10	10 - < 15	15 - < 19
1999	4	4	3	3
2000	5	7	4	1
2001	6	3	5	1
2002	2	3	5	3
2003	5	4	5	0
2004	4	6	6	0
2005	3	1	8	2
2006	4	4	4	5
2007	4	6	5	0
2008	2	2	4	2
2009	5	5	2	3
<b>Gesamt</b>	44	45	51	20

Tabelle 12: Altersgruppen männlich im Verlauf.

### 3.8. DKA bei Erstmanifestation

Ein weiterer Aspekt meiner Datenerhebung war die diabetische Ketoazidose bei Erstmanifestation. Abbildung 15 zeigt die relative Häufigkeit der DKA bei Erstmanifestation in den unterschiedlichen Altersgruppen und Abbildung 16 die DKA bei Erstmanifestation im Verlauf.

Bei vier von 318 PatientInnen lagen keine Angaben bzgl. DKA vor. Von den restlichen 314 PatientInnen wiesen 116 (37 %) eine DKA bei Erstmanifestation auf und 198 manifestierten ohne diabetische Ketoazidose.

#### **DKA Prävalenz**

Die DKA Prävalenz für den Zeitraum 1999 bis 2009 betrug durchschnittlich 36,5 %. Im Jahr 1999 betrug sie 41,7 % und am Ende des Beobachtungszeitraumes 40 % (- 1,7 %).

Das Risiko einer DKA bei Erstmanifestation betrug in den Altersgruppen:

- 0 - < 5 Jahre: 32,8 %,
- 5 - < 10 Jahre: 25,9 %
- 10 - < 15 Jahre: 31,9 %
- 15 - < 19 Jahre: 9,5 %.

#### DKA Häufigkeit hinsichtlich Altersklassen

Anhand des Diagramms in Abbildung 15 ist ersichtlich, dass vor allem Kinder von 0 bis unter 5 Jahren mit einer diabetischen Ketoazidose manifestierten (51 %). In den anderen Altersklassen (5 - < 10, 10 - < 15 und 15 - < 19 Jahren) manifestierten 30 %, 34 % bzw. 31 % der Kinder und Jugendlichen mit einer DKA.

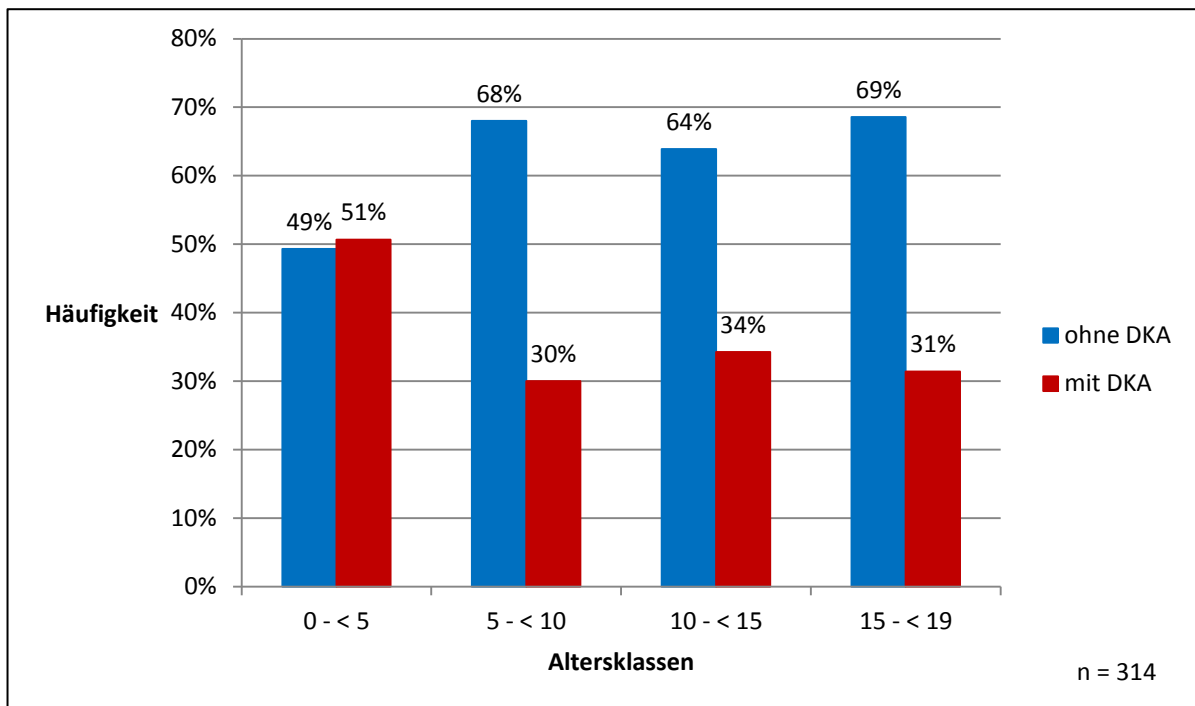


Abbildung 15: Häufigkeit der DKA bei Erstmanifestation. Gegenüberstellung der Erstmanifestationen mit (n = 116) und ohne DKA (n = 198) in Prozent.

Altersgruppen	ohne DKA	mit DKA	keine Angabe	Gesamt
0 - < 5	37	38	-	75
5 - < 10	68	30	2	100
10 - < 15	69	37	2	108
15 - < 19	24	11	-	35
<b>Gesamt</b>	<b>198</b>	<b>116</b>	<b>4</b>	<b>318</b>

Tabelle 13: Tabellarische Auflistung der Manifestationen mit/ohne DKA.

### DKA im Verlauf

Abbildung 16 zeigt das Auftreten einer DKA bei Erstmanifestation zwischen 1999 und 2009. Das Jahr 2006 verzeichnete einen Spitzenwert von 17 Kindern, die mit einer DKA manifestierten. Im Vergleich zum Ausgangsjahr kam es zu einer Steigerung von 20 % der DKA bei Erstmanifestation.

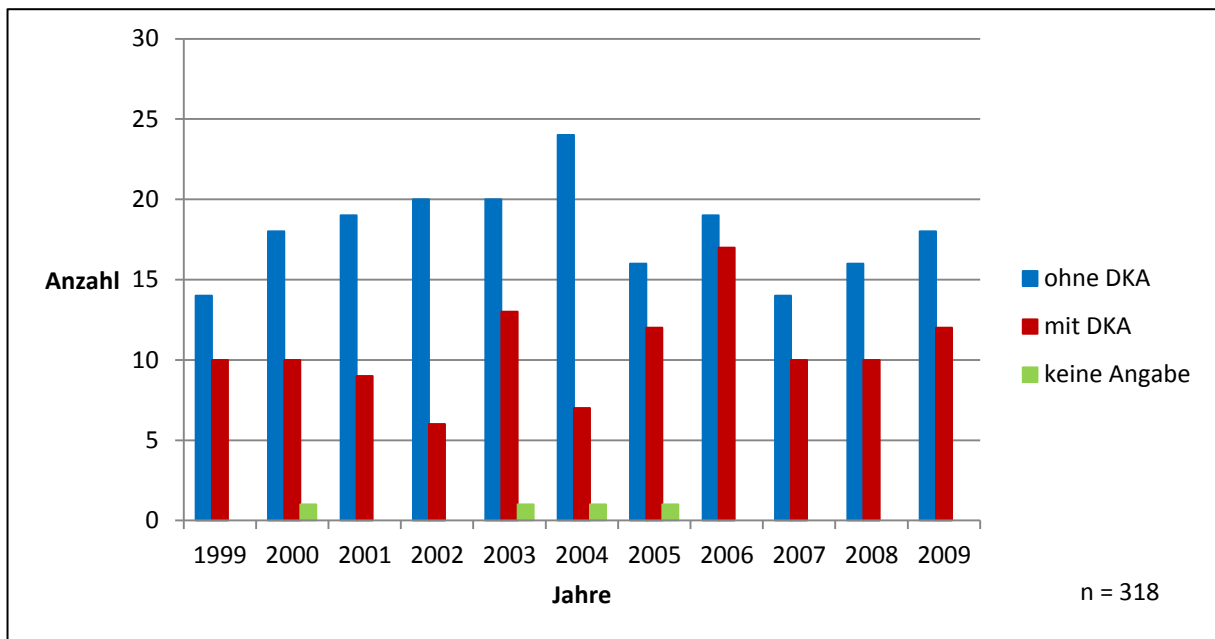


Abbildung 16: DKA bei Erstmanifestation im Verlauf. n = 318

Jahr	ohne DKA	mit DKA	keine Angabe
1999	14	10	-
2000	18	10	1
2001	19	9	-
2002	20	6	-
2003	20	13	1
2004	24	7	1
2005	16	12	1
2006	19	17	-
2007	14	10	-
2008	16	10	-
2009	18	12	-
<b>Gesamt</b>	<b>198</b>	<b>116</b>	<b>4</b>

Tabelle 14: Überblick DKA bei Erstmanifestation 1999 – 2009.

### 3.9. DKA bei Erstmanifestation nach Altersgruppen 1999 – 2009

#### 0 bis unter 5 Jahre

In der Altersgruppe 0 bis unter 5 Jahre manifestierten über den gesamten Zeitraum 38 PatientInnen mit einer diabetischen Ketoazidose. Im Jahr 2006 kam es zu einem Höchstwert von sieben diabetischen Ketoazidosen. Insgesamt kam es verglichen zum Ausgangsjahr (1999: n = 5, 2009: n = 4) zu einer Abnahme von 20 %.

### 5 bis unter 10 Jahre

Bei den 5 bis unter 10-Jährigen zeigten 30 PatientInnen eine DKA bei der Erstmanifestation. In dieser Altersklasse kam es im Jahre 2009 zu einem Höchstwert mit sechs diabetischen Ketoazidosen. In dieser Altersklasse kam es zu einer beachtlichen 6-fachen Steigerung zum Ausgangsjahr (1999: n = 1, 2009: n = 6).

### 10 bis unter 15 Jahre

In dieser Altersklasse manifestierten von 1999 bis 2009 37 PatientInnen mit einer DKA. Das Jahr 2006 verzeichnet den Höchstwert mit sechs DKA. Insgesamt kam es in dieser Altersklasse zu einer Abnahme von rund 67 % verglichen zum Ausgangsjahr (1999: n = 3, 2009: n = 1).

### 15 bis unter 19 Jahre

Bei den 15 bis unter 19-Jährigen war die Anzahl der PatientInnen mit DKA bei EM über die Jahre relativ konstant mit einem Höchstwert im Jahr 2006 (n = 3).

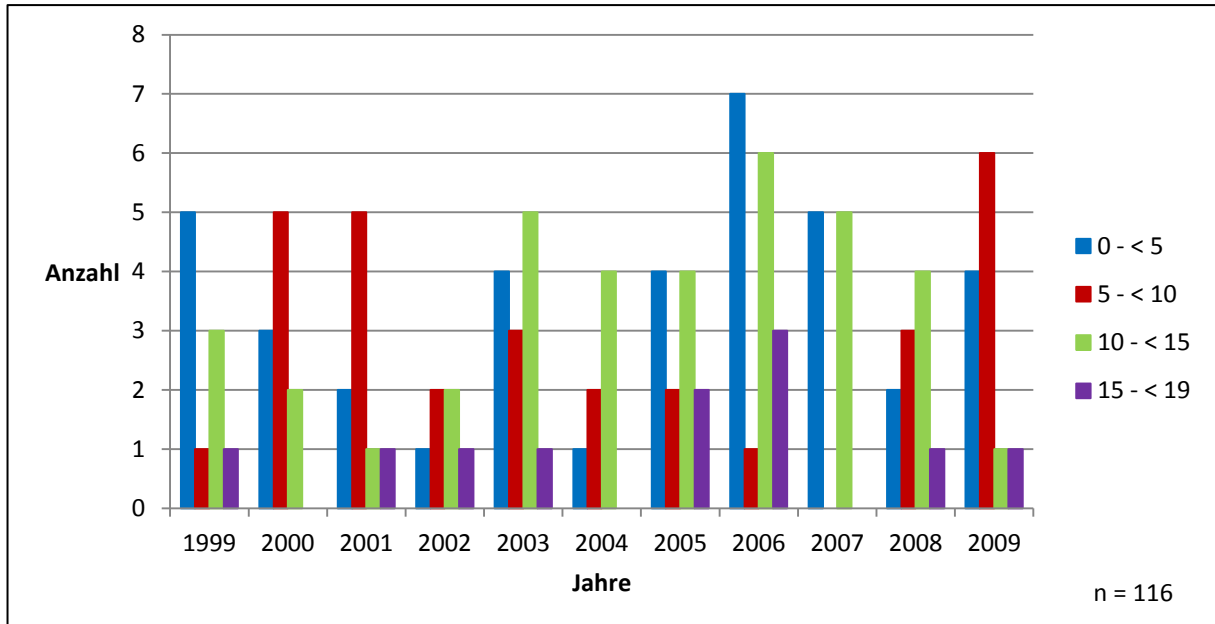


Abbildung 17: : DKA bei Erstmanifestation (1999-2009). Verlauf über 11 Jahre, gegliedert in Altersgruppen, n = 116.

Jahr	0 - < 5	5 - < 10	10 - < 15	15 - < 19	Gesamt
1999	5	1	3	1	10
2000	3	5	2	-	10
2001	2	5	1	1	9
2002	1	2	2	1	6
2003	4	3	5	1	13
2004	1	2	4	-	7
2005	4	2	4	2	12
2006	7	1	6	3	17
2007	5	-	5	-	10
2008	2	3	4	1	10
2009	4	6	1	1	12
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>30</b>	<b>37</b>	<b>11</b>	<b>116</b>

Tabelle 15: Tabellarische Auflistung DKA bei Erstmanifestation nach Altersgruppen, 1999 – 2009.

### 3.10. Geografische Aufteilung

Die politische Karte Steiermarks (Abb. 18) zeigt die geografische Aufteilung der Neuerkrankungsfälle.

In den Bezirken Murau und Radkersburg wurden innerhalb von elf Jahren keine neuen Fälle eines T1DM registriert. Im Bezirk Fürstenfeld waren es lediglich zwei Fälle. In den Bezirken Graz und Graz-Umgebung kam es zu den meisten Erstmanifestationen (Graz: 72, Graz-Umgebung: 35). Im Mittelfeld liegen die Bezirke Bruck a. d. Mur und Leibnitz mit 24 Erstmanifestationen, sowie Feldbach und Weiz mit jeweils 25 Neuerkrankungen zwischen 1999 und 2009. Gefolgt werden sie von den Bezirken Mürzzuschlag (n = 19), Voitsberg (n = 18), Judenburg (n = 17), Deutschlandsberg (n = 15), Liezen (n = 12) und Knittelfeld (n = 11). Die Bezirke Hartberg und Leoben weisen jeweils neun bzw. zehn Erstmanifestationen auf.

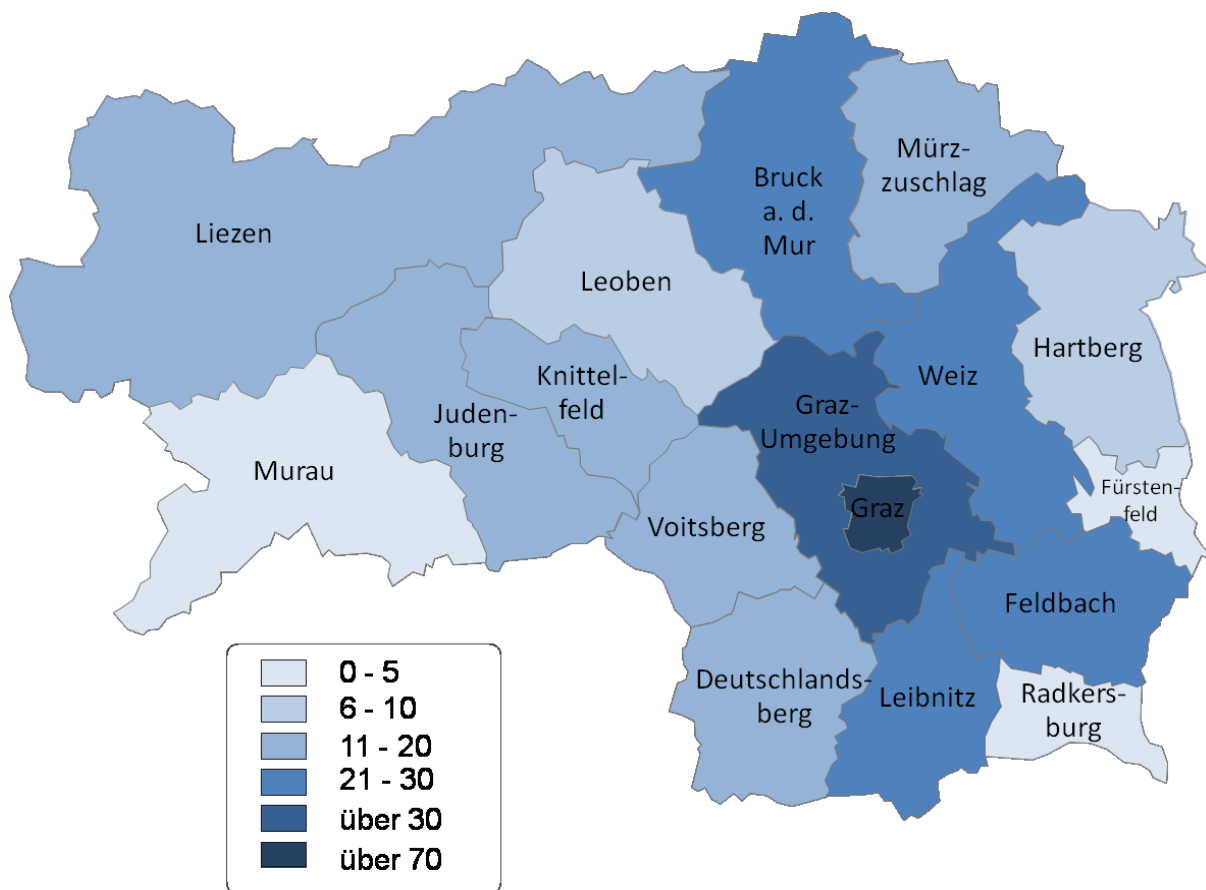


Abbildung 18: Geografische Aufteilung. Politische Karte der Steiermark mit farblicher Kennzeichnung bezogen auf die Anzahl von Neuerkrankungsfällen.

Bezirke	Anzahl
Bruck an der Mur	24
Deutschlandsberg	15
Feldbach	25
Fürstenfeld	2
Graz	72
Graz-Umgebung	35
Hartberg	9
Judenburg	17
Knittelfeld	11
Leibnitz	24
Leoben	10
Liezen	12
Murau	0
Mürzzuschlag	19
Radkersburg	0
Voitsberg	18
Weiz	25
<b>Gesamt</b>	<b>318</b>

Tabelle 16: Überblick über alle 17 Bezirke.

### 3.11. Saisonale Manifestationsunterschiede

In Abbildung 19 werden die saisonalen Unterschiede hinsichtlich der T1DM Manifestation dargestellt. Zwischen 1999 und 2009 kam es vorwiegend in den Wintermonaten November, Jänner und Februar zu Erstmanifestationen. Im Jänner erkrankten 12 % von insgesamt 318 PatientInnen. Im November und Februar waren es jeweils rund 10 %. Im März und in den Sommermonaten Juni und Juli manifestierten jeweils nur 5 % und 7 % aller PatientInnen.

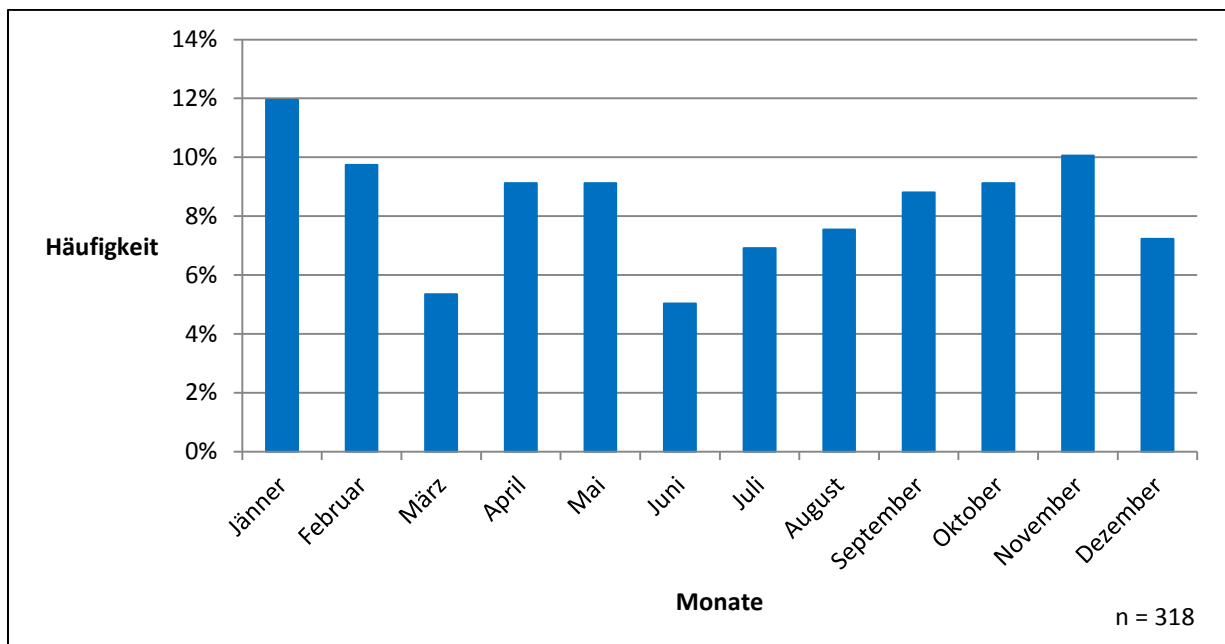


Abbildung 19: Saisonale Manifestationsunterschiede. Darstellung der Manifestationshäufigkeit über das ganze Jahr (1999 – 2009), n = 318.

Monat	Anzahl	Prozent
Jänner	38	12%
Februar	31	10%
März	17	5%
April	29	9%
Mai	29	9%
Juni	16	5%
Juli	22	7%
August	24	8%
September	28	9%
Oktober	29	9%
November	32	10%
Dezember	23	7%
<b>Gesamt</b>	<b>318</b>	<b>100%</b>

Tabelle 17: Übersicht der saisonalen Inzidenzzahlen von 1999 – 2009.

### 3.12. Verwandtschaftsverhältnisse

Die Auswertung, hinsichtlich einer weiteren T1DM Erkrankung innerhalb der Familien, ergab, dass 5 % aller PatientInnen zumindest einen Onkel oder eine Tante mit der Erkrankung aufweisen und bei etwa 4 % auch der Vater betroffen ist. Geschwister sind in rund 2 % betroffen. Bei 85 % der PatientInnen fanden wir keine weiteren Familienmitglieder mit T1DM. Bei vier PatientInnen gibt es jeweils zwei Betroffene in der Familie und zwei PatientInnen weisen sogar drei Betroffene in der Familie auf.

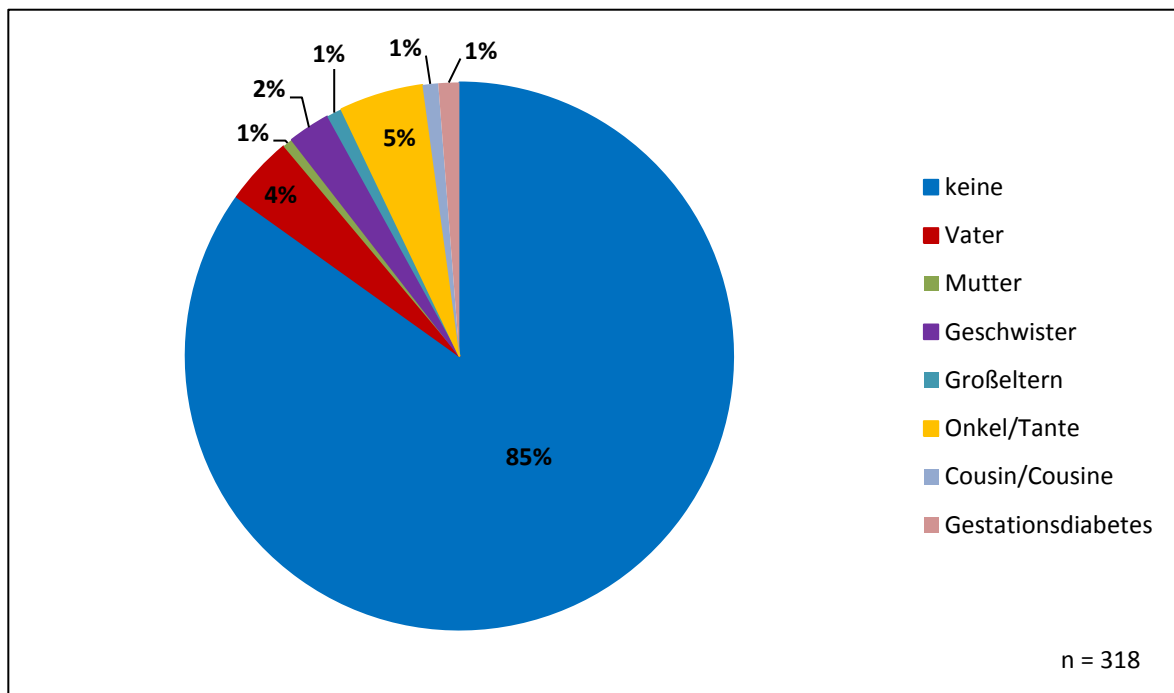


Abbildung 20: Verwandtschaftsverhältnisse.

Verwandtschaftsgrad	Anzahl	%
keine	275	85%
Vater	13	4%
Mutter	2	1%
Geschwister	8	2%
Großeltern	3	1%
Onkel/Tante	16	5%
Cousin/Cousine	3	1%
Gestationsdiabetes	4	1%
<b>Gesamt</b>	<b>324</b>	<b>100%</b>

Tabelle 18: Auflistung der Inzidenzfälle innerhalb der Verwandtschaft.

### 3.13. Antikörpernachweis bei Erstmanifestation

#### Beide Zentren

Bei insgesamt 73 PatientInnen (23 %; Graz: n = 15, Leoben: n = 58) von 318 PatientInnen lagen keine Angaben über das Vorhandensein eines oder mehrerer diabetesspezifischer Antikörper bei Erstmanifestation vor. Grund dafür ist, dass vor dem Jahr 2005 die Antikörpernachweise unvollständig bzw. nicht dokumentiert wurden.

Die Antikörperbefunde von 245 PatientInnen werden in den Abbildungen 21 und 22 aufgeschlüsselt dargestellt.

Abbildung 21 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Antikörper bei Erstmanifestation. Die Antikörper GAD (48 %, n = 153) und IA2 (47 %, n = 149) waren annähernd gleich häufig positiv. ICA- und IAA-Nachweise waren, insofern durchgeführt, nur in 2 bzw. 4 % der Fälle positiv.

Abbildung 22 zeigt die Häufigkeit positiver Antikörper bei Erstmanifestation. Ein positiver AK wurde bei 88 PatientInnen (27,7 %) und zwei positive AK bei 103 PatientInnen (32,4 %) nachgewiesen. Bei neun PatientInnen (2,8 %) konnten bei Erstmanifestation drei Antikörper nachgewiesen werden.

Negative Antikörperbefunde (Definition: 2 oder mehr negative AK, restliche AK keine Angaben) wiesen 42 PatientInnen (13,2 %; Graz: n = 33, Leoben: n = 9) auf. Bei 0,9 % der PatientInnen war nur ein Antikörper negativ und die restlichen AK nicht angegeben. Dieses Ergebnis wurde nicht in die Grafik (Abb. 22) aufgenommen.

#### Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Tabelle 20 zeigt, dass die Antikörper GAD (n = 137) und IA2 (n = 131) gleich häufig positiv an der Univ.-Klinik für Kinder - und Jugendheilkunde Graz waren.

Von insgesamt 227 PatientInnen wiesen 76 einen Antikörper, 94 zwei Antikörper und 6 PatientInnen drei Antikörper bei Erstmanifestation auf.

Negative Antikörperbefunde waren bei 33 PatientInnen zu finden. 3 PatientInnen konnten nicht in die Auswertung der negativen Antikörperbefunde miteinbezogen werden. Grund dafür war nur ein negativer Antikörper und keine Angaben zu den restlichen Antikörpern.

Bei 15 PatientInnen wurden keine Angaben zu einem positiven bzw. negativen Antikörperbefund bei Erstmanifestation gemacht.

### LKH Leoben

Im LKH Leoben (n = 91) waren die Antikörper GAD (n = 16) und IA2 (n = 18) auch wieder gleich häufig positiv.

12 PatientInnen wiesen einen Antikörper, 9 zwei Antikörper und 3 PatientInnen drei Antikörper bei Neuerkrankung auf.

Bei 9 PatientInnen lagen negative Antikörperbefunde vor und bei 58 PatientInnen lagen keine Angaben zu diabetesspezifischen Antikörpern bei Erstmanifestation vor.

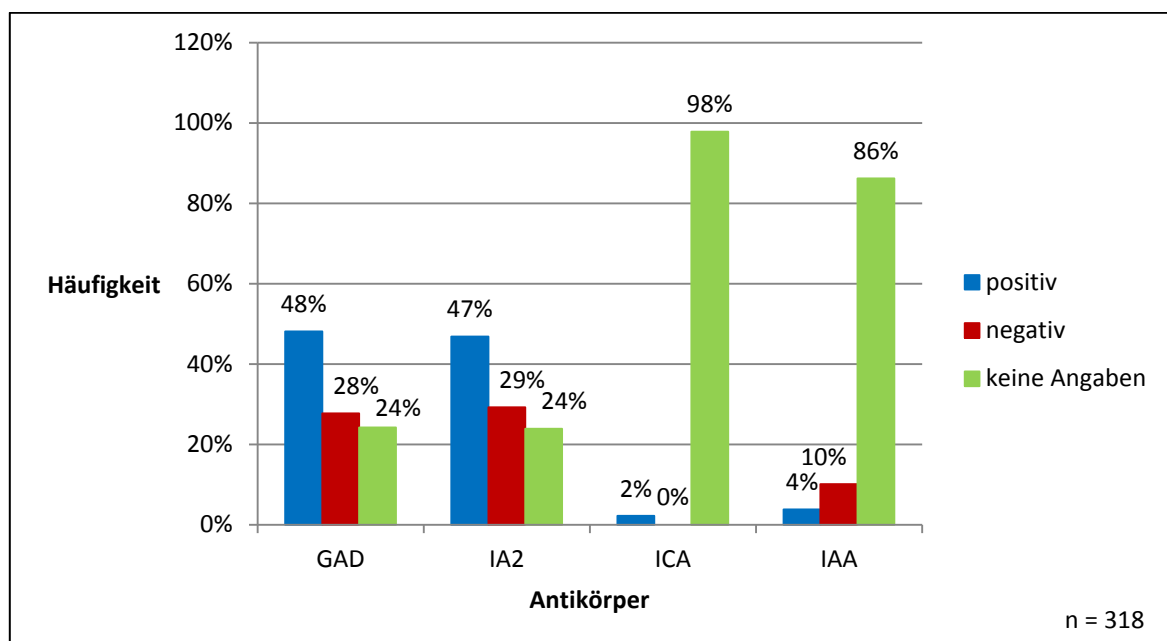


Abbildung 21: Antikörpernachweis bei Erstmanifestation, beide Zentren, in Prozent. n = 318

Antikörper	positiv	negativ	keine Angabe
GAD	153	88	77
IA2	149	93	76
ICA	7	0	311
IAA	12	32	274

Tabelle 19: Anzahl der Antikörpernachweise bei Erstmanifestation, beide Zentren, n = 318.

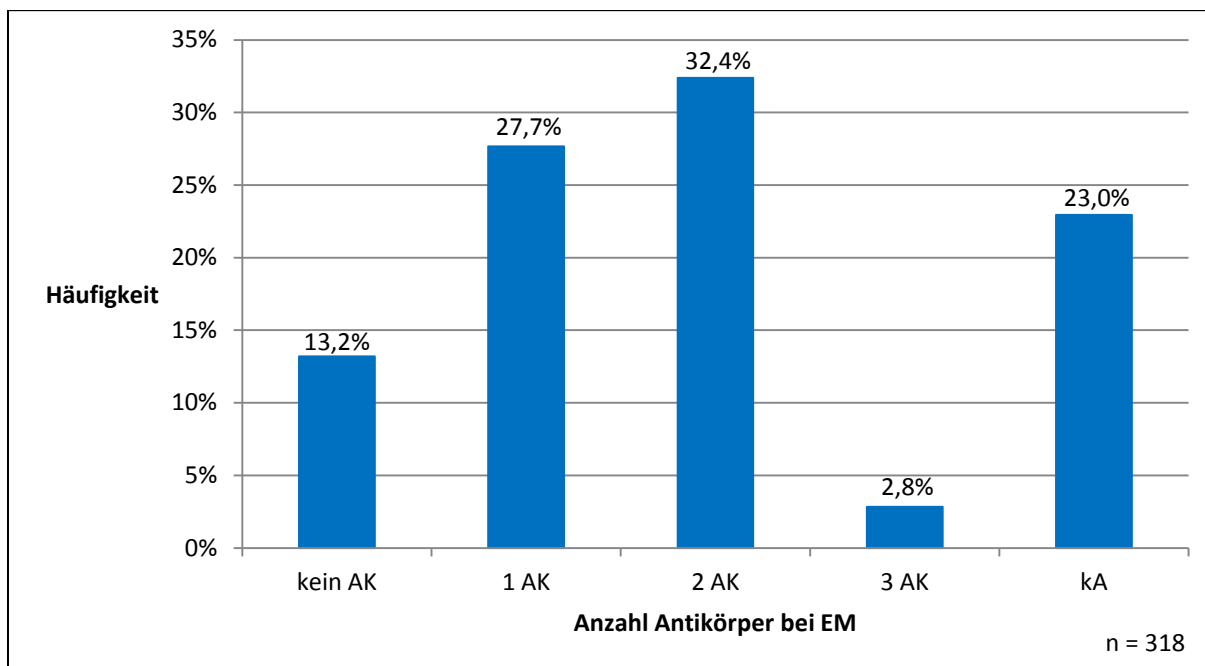


Abbildung 22: Häufigkeit der Antikörper bei EM, gereiht nach Anzahl, beide Zentren, n = 318.

Antikörper	positiv	negativ	keine Angabe
GAD	137	71	19
IA2	131	78	18
ICA	7	0	220
IAA	7	4	216

Tabelle 20: : Antikörpernachweise bei Erstmanifestation, Univ.-Klinik Graz, n = 227.

Antikörper	positiv	negativ	keine Angabe
GAD	16	17	58
IA2	18	15	58
ICA	0	0	91
IAA	5	28	58

Tabelle 21: Antikörpernachweise bei Erstmanifestation LKH Leoben, n = 91.

## 4 DISKUSSION

In internationalen und nationalen Studien wurde eine Inzidenzsteigerung des T1DM beschrieben. (1-6) Diesen Trend können wir auch in der Steiermark beobachten.

### 4.1. Inzidenzentwicklung

#### Steiermark

In der Steiermark kam es zur einer Inzidenzsteigerung von 41 % im Vergleich zum Ausgangsjahr (1999: 9,4/100.000, 2009: 13,3/100.000). Im Beobachtungszeitraum 1999 bis 2009 verzeichneten Knaben als auch Mädchen eine Inzidenzzunahme von 21,5 % bzw. 70 % verglichen zum Ausgangsjahr. In der Altersgruppe 5 bis unter 10 Jahre kam es zu einer Verdreifachung der Inzidenz (+ 226 %), während die 0 bis unter 5-Jährigen und 15 bis unter 19-Jährigen eine Zunahme von 37 % bzw. 29 % verzeichneten. Lediglich in der Altersklasse 10 bis unter 15 Jahre kam es zu einer Inzidenzabnahme im Vergleich zum Ausgangsjahr (- 33 %). Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und unter 19 Jahren betrug die Gesamtinzidenz in diesem Zeitraum 12/100.000. Zwischen 0 und unter 15 Jahren betrug sie 14/100.000.

Im Vergleich zu österreichischen (Prof. Schober) und internationalen Inzidenzstudien wurden in dieser Studie andere Altersgruppen gewählt. Dadurch entstehen Abweichungen in den Ergebnissen.

#### Österreich

Publikationen von Schober weisen ebenfalls auf einen konstanten Anstieg der T1DM Inzidenz in Österreich (12 auf 18,4/100.000; 0 bis  $\leq$  15 Jahre) zwischen 1999 und 2007 hin. (5) Eine signifikante Steigerung konnte unter anderem bei beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen (0 - < 15 Jahre) beobachtet werden (1979 – 2005), mit dem steilsten Anstieg zwischen 2000 und 2005 und in jüngeren Altersgruppen. (4)

#### Europa- bzw. weltweit

Atkinson und Eisenbarth geben eine um 40 % höhere Inzidenz im Jahr 2010 an, verglichen mit dem Jahr 1997 (11), was wir auch in der Steiermark beobachten konnten (+ 41 %). Europäische Studien beobachteten, dass die Inzidenz vorwiegend in den jüngeren Altersgruppen unter 5 Jahren anstieg, während es in der Steiermark die 5 bis unter 10-Jährigen waren, die

den stärksten Inzidenzanstieg verzeichnen konnten. (1,3,4) Atkinson und Eisenbarth postulierten ebenfalls, dass immer mehr Fälle von T1DM bei jüngeren Kindern zu sehen sein werden. (11) Patterson und die EURODIAB Studiengruppe beobachteten die geringste Steigerungsrate in der ältesten Altersgruppe (10 – 14 Jahre) und erwarten, dass die Prozentverteilung an neuen Fällen bis zum Jahre 2020 einheitlicher mit 29 % (0 – 4 Jahre), 37 % (5 – 9 Jahre) und 34 % (10 – 14 Jahre) wird. (3) Weiters wird erwartet (bis zum Jahre 2020), dass die größte Anzahl an Neuerkrankungen vor allem bei Knaben in der Altersgruppe 10 – 14 Jahre und bei Mädchen in der Altersgruppe 5 – 9 Jahre nachzuweisen sein wird. (3)

Hypothesen, warum es einen Shift zu jüngeren Altersgruppen gibt, lassen sich möglicherweise entweder anhand vermehrter Exposition gegenüber aggressiver Umweltfaktoren oder der rasanten Gewichtszunahme der Bevölkerung erklären. (1) Generell können diese drastischen Anstiege der Inzidenz nicht mehr nur auf die genetische Anfälligkeit zurückzuführen sein. Eine Annahme ist, dass die Anforderung einer genetischen Anfälligkeit aufgrund der erhöhten Umweltbelastung geringer geworden ist. (3)

## **4.2. Ketoazidose bei Erstmanifestation**

### Steiermark

In der Steiermark wiesen rund 37 % aller Kinder und Jugendlichen bei Erstmanifestation eine diabetische Ketoazidose auf; davon rund 51 % in der Altersgruppe von 0 bis unter 5 Jahren, gefolgt von den 10 bis unter 15-Jährigen mit 34 %.

### Österreich

Die Ergebnisse weisen Parallelen zu der österreichweiten Inzidenzstudie von Schober et. al. auf. Hier manifestierten ebenfalls rund 37 % der PatientInnen (0 bis 15 Jahre) mit einer DKA, vor allem in jüngeren Altersklassen (< 2 Jahre 60 % DKA Häufigkeit). Das geringste Risiko für eine diabetische Ketoazidose hatten Kinder zwischen 7 und 8 Jahren. (29)

### Weltweit

Auch Daneman gab eine 40 bis 50%ige Häufigkeit einer DKA bei Erstmanifestation bei Kindern von 0 bis 4 Jahren an. (1)

Diese Resultate lassen auch in der Steiermark darauf schließen, dass sich der Krankheitsverlauf bei jüngeren Kindern aggressiver präsentieren kann, und diese Altersgruppen im Vergleich zu anderen anfälliger hinsichtlich Dehydratation sein könnten, da unter anderem meist klassische Diabetessymptome bei sehr jungen PatientInnen fehlen können. (29) Desweiteren könnten auch fehlende Aufmerksamkeit und Aufklärung der Eltern, Lehrer und KindergärtnerInnen hinsichtlich Diabetessymptome Gründe für dramatische Krankheitsverläufe sein.

### DKA Prävalenz

Hinsichtlich DKA Prävalenz in der Steiermark kam es verglichen zum Ausgangsjahr zu einer geringen Abnahme von nur 1,7 % (1999: 41,7 %, 2009: 40 %). Zu dieser Conclusio kamen auch Schober et. al., die auch keine signifikante Abnahme der DKA Prävalenz in Österreich in einer rezenten Studie beobachten konnten. (29) Dies steht allerdings im Kontrast zu den DKA Prävalenzen in Finnland und Italien, die klare Abnahmen (inverse Korrelation zwischen Inzidenzrate und DKA Prävalenz) verzeichneten. (29)

Diese Entwicklung dürfte einerseits auf die erhöhte Aufmerksamkeit in Ländern mit hohen Inzidenzzahlen (z.B. Finnland: Prävalenzabnahme von 29,5 auf 18,9 %) und andererseits auf diverse Kampagnen und Präventionsprogrammen (DIPP) zurückzuführen sein, die mit Hilfe von Informationsmaterial (Plakate, Karten mit Guidelines), Ärzte, Kindergärten, Lehrer, Eltern und Schüler auf spezifische DKA Symptome aufmerksam machen wollen, mit dem Ziel, die DKA Häufigkeit zu senken. (29,32)

Ein solches Präventionsprogramm war auch in der Provinz Parma/Italien zielführend. Hier konnte man die DKA Prävalenz mit Hilfe von Plakaten, geschulten Lehrern und Guideline-Karten für die Diagnose von T1DM von 78 % auf 12,5 % senken. (29,32) Auf den Plakaten waren Frühsymptome des T1DM abgebildet und beschrieben (z.B. Bettnässen). Die wurden in Volks-, Mittelschulen und Ordinationen von Kinderärzten in der Provinz ausgehängt. Die Guideline-Karten wurden Kinderärzten und zum Teil auch Lehrern und Eltern ausgehändigt. Auf der Kartenvorderseite waren Frühsymptome (Bettnässen, Nykturie und Durst) und Spätsymptome (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit) aufgelistet. Auf der Rückseite waren die Diagnosekriterien hinsichtlich eines IDDM laut WHO angegeben. (32)

Das NCDQ Projekt in Norwegen erzielte Erfolge durch die Gründung eines Benchmarking-Systems für Diabetesbehandlung. Dieses zeigte signifikante Verbesserungen verbunden mit Änderungen im Management und der Qualität von Screeningprozessen. (33)

Seit 2009 gibt es auch österreichweit eine DKA Präventionskampagne; initiiert durch die IDF (International Diabetes Federation) und unter der Schirmherrschaft der ÖDG und ÖGKJ. Mit Plakaten wird versucht, Kindergärten, Ärzte, Eltern, Apotheker und Schulkinder auf die wichtigsten Krankheitssymptome aufmerksam zu machen. Ziel ist es, Kinder so früh wie möglich behandeln zu können und somit die DKA Häufigkeit in Österreich zu senken. (34)

### **4.3. Geografische Aufteilung**

Die größte Zahl an Erstmanifestationen war in den Bezirken Graz (n = 72) und Graz-Umgebung (n = 35) zu verzeichnen. Gründe dafür sind wahrscheinlich zum einen die höheren Einwohnerzahlen in diesen Regionen und zum anderen die aggressiveren Umweltfaktoren, denen Kinder bzw. Jugendliche in Großstädten und städtischer Umgebung möglicherweise ausgesetzt sind. Außerdem dürfte die Anzahl der Immigranten in Städten größer sein als auf dem Land. Deshalb könnte man vermuten, dass Kinder und Jugendliche, die aus einem Land mit hoher Inzidenzrate einwandern, vielleicht früher oder später in der Steiermark an einem T1DM erkranken. Es muss jedoch hinzugefügt werden, dass der Großteil der Immigranten in Graz aus der Türkei oder dem ehemaligen Jugoslawien stammt. Diese Länder weisen eine niedrige Inzidenzrate auf. (6)

Grund für eine hohe Inzidenz im Bezirk Leibnitz (n = 24) könnte das Vorkommen von nitrat-haltigem Wasser sein, welches vor allem im Leibnitzer Feld nachweisbar ist. (35)

Gründe, warum in den Bezirken Murau und Radkersburg keine Erstmanifestationen in dem beobachteten Zeitraum verzeichnet wurden, könnten die Abwanderung in ein anderes Bundesland (Murau z.B. nach Kärnten oder Salzburg) oder das Aufsuchen eines peripheren Krankenhauses (z.B. 15-jährige/r PatientIn sucht peripheres Krankenhaus im Bezirk Radkersburg bei Erstmanifestation auf) sein.

## 4.4. Saisonale Manifestationsunterschiede

Die Wintermonate November, Jänner und Februar waren die manifestationsstärksten Monate in der Steiermark im Zeitraum 1999 bis 2009. Auch dieses Ergebnis korreliert gut mit den Ergebnissen nationaler und internationaler Studien überein. Hier könnten die im Vergleich zu den Sommermonaten hohen Manifestationszahlen auf einen niedrigen Vitamin-D-Status und/oder auf eine vermehrte Exposition gegenüber viraler Infektionen in den Wintermonaten zuzuschreiben sein. (4,8,12,14,19,21,22)

## 4.5. Verwandtschaftsverhältnisse

### Steiermark

In der Steiermark sind bei 85 % der PatientInnen keine weiteren Familienmitglieder Typ-1-Diabetiker. Bei 4 % der PatientInnen ist der Vater Typ-1-Diabetiker und bei nur ca. 1 % die Mutter. 5 % hingegen weisen entweder einen Onkel oder eine Tante mit T1DM auf.

### Europa- bzw. weltweit

Atkinson und Eisenbarth zufolge weisen 85 % aller neudiagnostizierten PatientInnen keine weiteren Familienmitglieder mit T1DM auf. (11) Das relative Erkrankungsrisiko für Kinder von Vätern bzw. Müttern mit T1DM liegt bei 6 bzw. 1 %. (18) Auch hier sind die Ergebnisse internationaler Studien mit den Resultaten meiner Studie vergleichbar.

## 4.6. Antikörpernachweis bei Erstmanifestation

### Steiermark

In der Steiermark konnte bei rund 63 % zumindest einer von vier Antikörpern bei Erstmanifestation nachgewiesen werden.

GAD Antikörper waren bei 48 % (n = 153) und IA2 Antikörper bei 47 % (n = 149) der PatientInnen bei Erstmanifestation positiv. ICA wurde, wenn angegeben, nur bei 2% der PatientInnen detektiert.

Einen positiven Antikörper wiesen 88 PatientInnen (27,7 %) auf. Bei 103 PatientInnen (32,4 %) konnten bei EM zwei verschiedene Antikörper festgestellt werden und bei 9 PatientInnen (2,8 %) sogar drei. Negative AK-Befunde lagen zu 13,2 % vor.

Aufgrund lückenhafter Dokumentation der Antikörperbefunde (keine Angaben: 23 %) und großteils nicht durchgeführter Untersuchungen hinsichtlich IA2- und IAA Antikörper weichen die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu internationalen Ergebnissen ab. Deshalb ist leider auch keine direkte Gegenüberstellung möglich.

In Hinsicht auf zukünftige Studien sollte auf allen Inzidenzblättern dezidiert vermerkt werden, welche Antikörper bei Erstmanifestation untersucht wurden und welche positiv bzw. negativ waren. Zusätzlich sollte eine lückenlose Dokumentation in der jeweiligen PatientInnenakte erfolgen.

### Europa- bzw. weltweit

85 bis 90 % der PatientInnen weisen positive diabetesspezifische Antikörper bei Erstmanifestation auf. (7,11,19)

In einer Studie von Sabbah et al. konnten bei 4 % der PatientInnen keine AK bei Erstmanifestation nachgewiesen werden; bei 32,3 % konnte ein Antikörper, bei 7,8 % zwei Antikörper und bei 17,9 % drei positive Antikörper detektiert werden.

### **Inselzellantikörper (ICA)**

Diese Antikörper sind bei 50 bis 70 % aller Neuerkrankungen nachweisbar, verschwinden aber meist wieder. Weiters ist deren Nachweis altersabhängig. (19) In meiner Studie lagen in 98 % der Fälle keine Angaben über einen positiven bzw. negativen ICA Befund vor.

Das dürfte darauf zurückzuführen sein, dass vor 2005 ICA Befunde entweder schlecht dokumentiert oder nicht durchgeführt wurden und nach 2005 vorwiegend GAD- und IA2 Antikörper bei Erstmanifestation untersucht wurden.

### **Insulinautoantikörper (IAA)**

Auch diese Antikörper sind altersabhängig. (19) Bei 86 % der PatientInnen konnten keine Angaben über einen Befund dieser Antikörper bei Erstmanifestation gemacht werden; Gründe sind wiederum entweder schlechte Dokumentation oder fehlende Tests bei Erstmanifestation.

### **Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GADA)**

GAD-Antikörper können zum Zeitpunkt der Erstmanifestation bei ca. 70 – 90 % der PatientInnen nachgewiesen werden. (19) In der Steiermark wiesen rund 48 % der PatientInnen

positive GAD-Antikörper bei Erstmanifestation auf. Auch hier dürfte die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser und internationalen Studien in der schlechten Dokumentation der Antikörperbefunde liegen.

### **Tyrosinphosphatase-Antikörper (IA2)**

IA2 Antikörper können bei 30 bis 80 % der PatientInnen bei Neuerkrankung detektiert werden. (10,24) In meiner Studie waren sie bei 47 % der PatientInnen bei Erstmanifestation positiv.

## **4.7. Prävention**

Da es derzeit weder eine Primär-, Sekundär-, noch eine Tertiärprävention gibt, wird auf diesem Gebiet stark geforscht. (26)

Nach Skyler et al. werden z.B. folgende Punkte hinsichtlich Prävention bzw. Heilung des Typ-1-Diabetes diskutiert. (25)

### **1. Stopp der immunologischen Zerstörung von $\beta$ -Zellen**

Methoden beinhalten zwei verschiedene anti-CD3 monoklonale Antikörper (Teplizumab und Otelixizumab), den anti-CD20 monoklonalen Antikörper Rituximab, einen GAD Impfstoff und eine Immunablation mit Cyclophosphamid und Antithymozytenglobulin und den Einsatz von unreifen autologen dendritischen Zellen. (25)

### **2. Ersatz oder Regeneration von $\beta$ -Zellen**

Interventionsstrategien mit kombinierter Nieren- und Pankreas- bzw. Inselzelltransplantation haben sich in der Vergangenheit als effektiv herausgestellt. Eine Methode, um Zellen zu modifizieren, sind die sogenannten „proteine transduction domain strategies“. (25) Weiters wurde ein bedeutender Fortschritt in der  $\beta$ -Zell-Generation von Stammzellen gemacht. Diese Zellen demonstrieren Insulingenexpression, Insulinsynthese und –verarbeitung, Insulinpackaging und Speicherung in Granula, Glukosesensing und entsprechende Freisetzung von Insulin und C-Peptid. (25)

### 3. Aufrechterhaltung der $\beta$ -Zellfunktion und Masse

Es gibt drei Komponenten, um die  $\beta$ -Zellfunktion und Masse zu erhalten:

- a) Aufheben oder Kontrolle der Immunantwort
  - b) protektive Zellen, welche für den  $\beta$ -Zell-Ersatz durch Immunisolation verwendet werden
  - c) Verwenden von pharmakologischen Mitteln, welche die  $\beta$ -Zellfunktion verbessern und potenziell die Reparatur, Regeneration oder Neogenese von  $\beta$ -Zellen stimulieren
- (25)

---

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass auch in der Steiermark ein Trend zur Inzidenzsteigerung ersichtlich ist.

Da die Ätiopathogenese des Typ-1-Diabetes und Faktoren, die zu diesem rasanten Inzidenzanstieg führen, nach wie vor unklar sind, sollte auf diesem Gebiet weiterhin geforscht werden. Deshalb könnte das Ziel zukünftiger Studien die Erforschung von immunologischen Faktoren und Umweltfaktoren der Regionen und deren eventuelle Auswirkung auf eine T1DM Manifestation sein.

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 1: Anstieg der Typ-1-Diabetesinzidenz und Änderungen der Vitamin-D-Ergänzungsempfehlungen in Finnland [modifiziert nach: (21)] .....	15
Abbildung 2: Assoziation zwischen geografischer Variation von UVB-Strahlung und Typ-1-Diabetes-Inzidenz [modifiziert nach: (21)] .....	16
Abbildung 3: Interaktion verschiedener Faktoren in der Pathogenese des T1DM [modifiziert nach: (18)].....	18
Abbildung 4: Progression des Typ-1-Diabetes Erkrankungsprozesses [modifiziert nach: (25)].....	20
Abbildung 5: Pathogenese der DKA [modifiziert nach: (16)] .....	23
Abbildung 6: Inzidenzverteilung weltweit [modifiziert nach: (6)].....	25
Abbildung 7: Erstmanifestationen in der Steiermark (Graz + Leoben) 1999 – 2009. ....	34
Abbildung 8: Erstmanifestationen im Vergleich.....	36
Abbildung 9: Altersverteilung T1DM. n = 318. ....	37
Abbildung 10: Altersverteilung im Verlauf (beide Zentren).....	39
Abbildung 11: Inzidenzentwicklung pro 100.000 1999 – 2009 .....	40
Abbildung 12: Inzidenzentwicklung pro 100.000 1999 – 2009 nach Altersgruppen. ....	42
Abbildung 13: Altersgruppen weiblich im Verlauf. ....	44
Abbildung 14: Altersgruppen männlich im Verlauf.....	46
Abbildung 15: Häufigkeit der DKA bei Erstmanifestation .....	48
Abbildung 16: DKA bei Erstmanifestation im Verlauf .....	49
Abbildung 17: : DKA bei Erstmanifestation (1999-2009) .....	50
Abbildung 18: Geografische Aufteilung.....	52
Abbildung 19: Saisonale Manifestationsunterschiede.....	53
Abbildung 20: Verwandtschaftsverhältnisse.....	54
Abbildung 21: Antikörpernachweis bei Erstmanifestation .....	56
Abbildung 22: Häufigkeit der Antikörper bei EM .....	57

# TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Unterschiede zwischen den Diabetes-Typen [modifiziert nach: (16)].....	8
Tabelle 2: Faktoren in der T1DM Pathogenese [modifiziert nach: (9)].....	9
Tabelle 3: Definition der Variablen .....	28
Tabelle 4: Jahresdurchschnittsbevölkerung nach Geschlecht und Altersgruppen 1999 – 2009. [modifiziert nach: (31)].....	31
Tabelle 5: Übersicht der gesamten Neuerkrankungszahlen 1999 - 2009 .....	35
Tabelle 6: Übersicht der Erstmanifestationszahlen aus Graz + Leoben .....	36
Tabelle 7: Überblick der Neuerkrankungszahlen nach Altersgruppen (Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und LKH Leoben).....	37
Tabelle 8: Überblick der Erstmanifestationen nach Altersgruppen 1999 – 2009. ....	39
Tabelle 9: Inzidenzentwicklung pro 100.000 1999 – 2009.....	41
Tabelle 10: Inzidenzentwicklung pro 100.000 nach Altersgruppen. ....	42
Tabelle 11: Altersgruppen weiblich im Verlauf. ....	44
Tabelle 12: Altersgruppen männlich im Verlauf.....	46
Tabelle 13: Tabellarische Auflistung der Manifestationen mit/ohne DKA.....	48
Tabelle 14: Überblick DKA bei Erstmanifestation 1999 – 2009.....	49
Tabelle 15: Tabellarische Auflistung DKA bei Erstmanifestation nach Altersgruppen, 1999 – 2009. ....	51
Tabelle 16: Überblick über alle 17 Bezirke .....	52
Tabelle 17: Übersicht der saisonalen Inzidenzzahlen von 1999 – 2009.....	53
Tabelle 18: Auflistung der Inzidenzfälle innerhalb der Verwandtschaft. ....	54
Tabelle 19: Anzahl der Antikörpernachweise bei Erstmanifestation, beide Zentren. ....	56
Tabelle 20: : Antikörpernachweise bei Erstmanifestation, Univ.-Klinik Graz.....	57
Tabelle 21: Antikörpernachweise bei Erstmanifestation LKH Leoben .....	57

# LITERATURVERZEICHNIS

---

- (1) Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006 Mar 11;367(9513):847-858.
- (2) Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002 Dec;51(12):3353-3361.
- (3) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009 Jun 13;373(9680):2027-2033.
- (4) Schober E, Rami B, Waldhoer T, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Steep increase of incidence of childhood diabetes since 1999 in Austria. Time trend analysis 1979-2005. A nationwide study. *Eur J Pediatr* 2008 Mar;167(3):293-297.
- (5) Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr* 2009 Aug;155(2):190-3.e1.
- (6) Hürter P, Danne T. Epidemiologie des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:18-31.
- (7) Hürter P, Danne T. Definition, Diagnose und Klassifikation des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:1-11.
- (8) Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002 May 30;115(1):18-29.
- (9) Kiess W, Kapellen T, Galler A, Schmidt A, Raile K. Ätiopathogenese des Diabetes mellitus Typ 1. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149(7):641-649.
- (10) Seissler J, Hatzigelaki E, Scherbaum WA. Modern concepts for the prediction of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:304-16.
- (11) Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001 Jul 21;358(9277):221-229.
- (12) TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann N Y Acad Sci* 2008 Dec;1150:1-13.
- (13) Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003 Oct 1;290(13):1721-1728.
- (14) Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010 May;91(5):1506S-1513S.
- (15) Herold G. Diabetes mellitus. Innere Medizin; eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Eigenverl.; 2011:695-709

- (16) Sitzmann FC. Diabetes mellitus. Duale Reihe Pädiatrie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007:151-156.
- (17) Sitzmann FC. Hypoglykämie. Duale Reihe Pädiatrie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007:159-162.
- (18) Hürter P, Danne T. Ätiopathogenese des Typ-1-Diabetes. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:34-55.
- (19) Hürter P, Danne T. Prädiktion des Typ-1-Diabetes. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:60-66.
- (20) Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 2003 Oct 1;290(13):1713-1720.
- (21) Hyponen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? Diabetes Obes Metab 2010 Sep;12(9):737-743.
- (22) Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol 2010 Jul;121(1-2):425-429.
- (23) Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. Diabetologia 2001 Jul;44(7):914-922.
- (24) Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. Diabetes Care 2000 Sep;23(9):1326-1332.
- (25) Skyler JS, Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. Diabetes 2011 Jan;60(1):1-8.
- (26) Hürter P, Danne T. Prävention des Typ-1-Diabetes. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:66-71.
- (27) Hürter P, Danne T. Diabetische Ketoazidose. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005:Zer405-410.
- (28) Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. Pediatr Diabetes 2011 Jun;12(4 Pt 1):307-312.
- (29) Schober E, Rami B, Waldhoer T, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. Diabetologia 2010 Jun;53(6):1057-1061.
- (30) Blankenfeld H. Einführung in die Epidemiologie. München: LMU München - Postgraduales Studium Öffentliche Gesundheit und Epidemiologie; 2006.
- (31) Statistik Austria. Demographische Indikatoren 1961 - 2009 für Steiermark. 2010; Available at: [http://www.statistik.at/web\\_de/dynamic/services/publikationen/2/publdetail?id=2&listid=2&detail=324](http://www.statistik.at/web_de/dynamic/services/publikationen/2/publdetail?id=2&listid=2&detail=324). Accessed 05/25, 2011.

(32) Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):7-9.

(33) Margeirsdottir HD, Larsen JR, Kummernes SJ, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K. The establishment of a new national network leads to quality improvement in childhood diabetes: implementation of the ISPAD Guidelines. *Pediatr Diabetes* 2010 Mar;11(2):88-95.

(34) Österreichische Diabetes Gesellschaft. DKA Präventionskampagne. 2009; Available at: [http://www.oedg.org/dka\\_praeventionskampagne.html](http://www.oedg.org/dka_praeventionskampagne.html). Accessed 07/30, 2011.

(35) Walzl C. Positive Entwicklung der Nitratwerte. 2008; Available at: <http://www.lub.at/Aktuelles/Artikel/Positive%20Entwicklung%20der%20Nitratwerte.pdf>. Accessed 09/22, 2011.

# CURRICULUM VITAE

---

## Persönliche Daten

Vorname/Nachname **Diana Mandler**

Geburtsdatum 10. November 1985

Geburtsort Lienz/Osttirol

Staatsbürgerschaft Österreich

E-Mail diana.mandler@gmail.com

## Schulbildung

1991 – 1996: Volksschule Irschen

1996 – 2000: Hauptschule Dellach/Drau,  
*Schwerpunkt Italienisch*

2000 – 2005: Handelsakademie Lienz,  
*Sprachenschwerpunkt*  
*Matura mit gutem Erfolg*

## Universitäre Ausbildung

*Seit 2006:* Studium Humanmedizin (O 202),  
Medizinische Universität Graz

1. Diplomprüfung: 27.07.2007  
2. Diplomprüfung (OSKE): 26.07.2011

derzeit: 11. Semester (Mindeststudienzeit)

### Spezielle Studienmodule:

- Dermatoonkologie
- Cased based Learning in Clinical Practice
- Notfallmedizin
- Klinische Endokrinologie - interdisziplinär
- Bindegewebserkrankungen, Diagnose und Therapie

## Famulaturen

07/2007: Allgemeinchirurgie, BKH Lienz (2 Wochen)

08/2008: Innere Medizin, Abteilung Kardiologie,  
BKH Lienz ( 2 Wochen)

08/2008: Gynäkologie und Geburtshilfe,  
BKH Lienz (2 Wochen)

04/2009: Anästhesie, KH Spittal (2 Wochen)

08/2009: Innere Medizin, LKH Laas (4 Wochen)

## Auslandserfahrungen

### selbstorganisierte Auslandsfamulaturen

02/2010: Pädiatrie (Victoria Hospital, Seychellen; 4 Wochen)

02/2011: Pädiatrie/Gynäkologie und Geburtshilfe  
(Malindi District Hospital, Kenia; 3 Wochen)

### Praktisches Jahr (3. Studienabschnitt)

08/2011: Gynäkologie und Geburtshilfe  
(Östersund, Schweden; 4 Wochen)

## Sprachkenntnisse

- Deutsch (Muttersprache)
- Englisch (Fortgeschritten)
- Italienisch (Maturaniveau)
- Schwedisch (Grundkenntnisse)
- Französisch (Grundkenntnisse)
- Spanisch (Grundkenntnisse)
  
- First Certificate in English (Cambridge)
- Medical English Kurs

## Sonstige Fähigkeiten und Kompetenzen

- Freiwillige Rettungssanitäterin, Rotes Kreuz (seit 2004)
- Erstsemestrigentutorin (Herbst 2008)
- Mitarbeiterin im Abenddienst in der Medizinischen Bibliothek Graz (seit 01/2009)

## Persönliche Interessen

Reisen, Familie und Freunde, Musik, Sport