

Diplomarbeit

**Der Einfluss unterschiedlicher Insulintherapiestrategien
auf das Outcome bei Kleinkindern
mit Diabetes mellitus Typ 1**

**Die konventionelle Insulintherapie und die Insulinpumpentherapie
im langzeitigen Vergleich**

eingereicht von
Genia Leonhardt

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elke Fröhlich-Reiterer

und

Ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas

Graz, 21.11.2016

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, am 21.11.2016

Genia Leonhardt eh.

Für Papa

Danksagungen

Zu aller Erst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Elke Fröhlich-Reiterer bedanken. Sie hat mir und dieser Arbeit die Zeit gelassen, die nötig war und hatte immer zur richtigen Zeit motivierende Worte bereit, um Sorgen und Zweifel zu bezwingen. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Studie nicht möglich gewesen und ich hoffe sehr, ich kann ihr durch meine Arbeit eine kleine Bereicherung für ihre Arbeit ermöglichen, die sie mit so viel Einsatz ausübt.

Herrn Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas danke ich als Zweitbetreuer für seine Zeit und Geduld, mit mir und meinem mathematischen Verständnis. Er war mir eine sehr große Hilfe, hat mich immer wieder auf den richtigen Weg zurückgebracht und mich bis zum Ende dieser Arbeit unterstützend begleitet.

Um dem gerecht werden zu können, was Sigi für mich getan hat, bräuchte ich wohl viele Worte und Seiten. An dieser Stelle soll einfach gesagt sein, dass ich heute ohne ihn nicht da wäre, wo ich nun endlich angekommen bin. Danke dafür und vieles mehr.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meiner Mutter bedanken, die mich, immer schon, genau so begleitet und unterstützt, wie man es sich als Tochter nur wünschen kann. Meinem Bruder Gregor danke ich für die Selbstverständlichkeit seines Vertrauens in mich, das keiner Worte oder Gesten bedarf.

Ich danke Aaron und Severin dafür, dass sie mich stets daran erinnern, dass beste Freunde immer da sind, auch wenn sie sehr weit weg sind.

Auch bei meiner Freundin Martina möchte ich mich bedanken – für ihre Unterstützung und Aufmunterung, auf die ich mich immer, zu jeder Tages- und Nachtzeit verlassen kann. Wir haben zu zweit bereits viele kleine und größere Hürden bewältigt – und so auch diese.

Bei Nina und Moritz möchte ich mich an dieser Stelle für die gemeinsame Studienzeit bedanken, die ich mit dieser Arbeit nun als Letzte von uns beende. Mit ihnen habe ich Freundschaften gewonnen, die über die Studienzeit hinausgewachsen sind und ohne sie, wären die letzten Jahre nur halb so schön gewesen.

Trude und Rudi danke ich für ihre liebevolle Unterstützung und Hilfsbereitschaft, die mir vor allem in den letzten Wochen zu der nötigen Erholung verholfen hat.

Und natürlich danke ich Oliver für seine Hilfe, dafür, dass er alles schöner und mich sehr glücklich macht.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Zusammenfassung.....	11
Abstract.....	13
1. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	14
1.1 „Diabetes Mellitus“	14
1.1.1 Definition	14
1.1.2 Klassifikation	14
1.1.2.1 Klinische Klassifikation des Diabetes mellitus.....	14
1.1.2.2 Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus.....	16
1.1.3 Klinik.....	22
1.2 Typ-1-Diabetes	22
1.2.1 Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen	22
1.2.1.1 Weltweit	22
1.2.1.2 Europa	24
1.2.1.3 Österreich	25
1.2.2 Ätiopathogenese des T1D	25
1.2.2.1 Genetische Aspekte.....	26
1.2.2.2 Das HLA–System	27
1.2.2.3 Erbrisiko.....	28
1.2.2.4 Umweltfaktoren.....	29
1.2.2.5 Psychosoziale Faktoren und die Hygienehypothese	35
1.2.3 Prädiktion des T1D.....	36
1.2.4 Akutkomplikationen	39
1.2.4.1 Diabetische Ketoazidose (DKA).....	39
1.2.4.2 Hypoglykämien	40
1.2.5 Langzeitfolgen	42
1.2.6 Die Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen	43
1.2.6.1 Therapieziele	43

1.2.6.2 Verlaufsphasen.....	46
1.2.6.3 Insulinpräparate	47
1.2.6.4 Die passende Insulindosis	50
1.2.6.5 Therapeutische Besonderheiten bei Kleinkindern.....	52
1.2.6.6 Insulintherapiestrategien.....	53
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	68
3. MATERIAL UND METHODEN	69
3.1 Studiendesign	69
3.2 Kriterien für die Studienpopulation	69
3.3 Datenerhebung	70
3.4 Kriterien für den Datensatz	71
3.5 Zielgrößen.....	71
3.5.1 Hauptzielgröße	71
3.5.2 Nebenzielgrößen	72
3.6 Datenauswertung.....	72
3.6.1 Berechnung des mittleren HbA1c-Wertes	72
3.6.2 Beurteilung des Therapieverlaufs.....	73
3.7 Statistische Auswertung.....	73
3.8 Anonymisierung und Datenschutz	74
3.9 Ethische Bewertung	74
4. ERGEBNISSE	75
4.1 Deskriptive Analyse	75
4.1.1 Größe der Studienpopulation und des Datensatzes.....	75
4.1.2 Die unterschiedlichen Gruppen der Insulintherapiestrategien	79
4.1.3 Follow-Up	80
4.2 Die glykämische Kontrolle.....	82
4.2.1 Der Mittelwert des HbA1c.....	82
4.2.2 Der HbA1c-Wert im Therapieverlauf	83
4.2.3 Akutkomplikationen im Therapieverlauf.....	87
4.2.3.1 Schwere Hypoglykämien	87
4.2.3.2 Diabetische Ketoazidosen (DKAs).....	88
4.2.4 Beispiele des Verlaufs der glykämischen Kontrolle	89
4.2.4.1 Beispiele aus der Gruppe der CSII-Therapie.....	90

4.2.4.2 Beispiele aus der Gruppe der CT	92
4.2.4.3 Beispiele aus der Gruppe mit Therapiewechsel von einer CT zu einer CSII-Therapie.....	94
4.2.4.4 Beispiele aus der Gruppe mit Therapiewechsel von einer CT zu einer B/B-Therapie	98
5. DISKUSSION	102
5.1 Der Mittelwert des HbA1c	103
5.2 Der HbA1c-Wert im Therapieverlauf.....	103
5.3 Akutkomplikationen.....	108
5.3.1 Schwere Hypoglykämien.....	108
5.3.2 Diabetische Ketoazidosen (DKAs)	110
5.4 Limitationen	112
5.5 Schlussfolgerung	113
Literaturverzeichnis	114

Abkürzungen

ADA	American Diabetes Association	IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
B/B	Basis-Bolus-Therapie	IFG	Impaired fasting glucose
BE	Broteinheit	IGT	Impaired glucose tolerance
BZ	Blutzucker	ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
CGM	Kontinuierliche Glukosemonitoring	KE	Kohlenhydrateinheit
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Infusion/Insulinpumpentherapie	KG	Körpergewicht
CT	Conventional therapy/Konventionelle Therapie	LADA	Latent autoimmune diabetes of adults
DKA	Diabetische Ketoazidose	LKH Graz	Landeskrankenhaus- Universitätsklinikum Graz
DPV	Diabetes-Patienten- Verlaufsdokumentation	MHC	Major histocompatibility complex
DQOL	Diabetes quality of life	MDI	Multiple daily injection
DTSQ	Diabetes treatment satisfaction questionnaire	MODY	Maturity onset diabetes of the young
EM	Erstmanifestation	NBZ	Nüchternblutzucker
GADA	Glutamatdecarboxylase- Antikörper	NPH- Insulin	Neutrales Protamininsulin Hagedorn
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c	oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
HLA	Human leucozyte antigen	PLGM	Predictive low glucose management
IAA	Insulinautoantikörper	SuP	Sensorunterstützte Pumpentherapie
IA2A	Tyrosinphosphatase IA-2 Autoantikörper	T1D	Typ-1-Diabetes mellitus
ICA	Inselzellantikörper	T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
ICT	Intensive conventional therapy/Intensiviert – konventionelle Therapie	WHO	World Health Organization
IDF	International Diabetes Federation	Zn8A	Zinktransporter 8 Autoantikörper

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die Inzidenz des T1D bei Kindern im Alter von 0 – 14 Jahren in verschiedenen Regionen und im Verlauf der Zeit [modifiziert nach (13)]	24
Abb. 2: Die multifaktorielle Ätiopatogenese des T1D [modifiziert nach (25)].....	26
Abb. 3: Der Zusammenhang zwischen geografischer Variation der UV-Strahlung und T1D-Inzidenz	33
Abb. 4: Die Entwicklung der Insulinpumpentherapie in Deutschland und Österreich [modifiziert nach (68)].....	58
Abb. 5: Die Komponenten eines Insulinpumpen-Systems [modifiziert nach (72)].....	61
Abb. 6: Die Größe der Studienpopulation und des Datensatzes nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien	76
Abb. 7: Die T1D-Erstmanifestationen im Alter < 7 Jahren pro Jahr im Zeitraum 2005-2015	78
Abb. 8: Der HbA1c-Wert bei der ersten Ambuanzkontrolle nach Erstmanifestation in den vier Therapiegruppen	78
Abb. 9: Die Größe der vier Therapiegruppen	79
Abb. 10: Die Länge des Follow-Up in den Therapiegruppen	80
Abb. 11: Der HbA1c-Wert in den vier Therapiegruppen	83
Abb. 12.: Die Verteilung der absoluten Differenzen in den vier Therapiegruppen.....	86
Abb. 13: Die Anzahl der schweren Hypoglykämien und DKAs pro Therapiestrategie	88
Abb. 14: Ein guter und ein schlechter Therapieverlauf unter einer CSII-Therapie	90
Abb. 15: Ein guter und ein schlechter Therapieverlauf unter einer CT	92
Abb. 16: Ein guter Therapieverlauf bei einem Wechsel der Strategie von einer CT auf eine CSII-Therapie.....	94
Abb. 17: Ein schlechter Therapieverlauf bei einem Wechsel der Strategie von einer CT auf eine CSII-Therapie.....	96
Abb. 18: Ein guter Therapieverlauf bei einem Wechsel der Strategie von einer CT auf eine B/B–Therapie	98
Abb. 19: Ein schlechter Therapieverlauf bei Wechsel der Therapiestrategie von einer CT auf eine B/B–Therapie	100

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus [(4)]	15
Tab. 2: Blutglukosegrenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus oder einer Form einer gestörten Glukoseregulation nach Empfehlungen der WHO von 1999 und 2006 [modifiziert nach (3)]	16
Tab. 3: Angeborene und erworbene Störungen, die mit einem Diabetes mellitus bzw. einer gestörten Glukosetoleranz assoziiert sein können [modifiziert nach (1,8)].....	20
Tab. 4: Charakteristische Unterschiede zwischen dem T1D, T2D und dem monogenetischen Diabetes bei Kindern und Jugendlichen [modifiziert nach: (1,3,4,10)].....	21
Tab. 5: T1D Inzidenz weltweit 2015 [modifiziert nach (15)].....	23
Tab. 6: Risiko-Schätzung für die T1D-Entwicklung nach Angaben der ADA 2014 [modifiziert nach (3,22)]	28
Tab. 7: Die Inselzellautoantikörper bei T1D und ihre Bedeutung für die Risikobestimmung [modifiziert nach (3,22,27)].....	38
Tab. 8: Inhalte der Initialschulung nach Erkrankungsmanifestation [modifiziert nach (45)].....	44
Tab. 9: Die Verlaufsphasen des T1D und die entsprechende Insulintagesdosis bei Kindern und Jugendlichen [modifiziert nach (12)]	47
Tab. 10: Richtwerte des Insulintagesbedarfs bei Kindern [modifiziert nach (12)].....	52
Tab. 11: Geschlechtsaufteilung der Studienpopulation	77
Tab. 12: Charakteristika der vier Therapiegruppen	81
Tab. 13: Absolute Differenzen in jeder der vier Therapiegruppen	85
Tab. 14: Absolute Differenzen in den Gruppen mit Therapiewechsel.....	85
Tab. 15: Einfaktorielle Varianzanalyse der absoluten Differenzen in den vier Therapiegruppen	85
Tab. 16: Scheffé-Test.....	86
Tab. 17: Die Anzahl der Akutkomplikationen pro Therapiegruppe	88
Tab. 18: Die Anzahl der Akutkomplikationen in den Gruppen mit einem Wechsel der Therapiestrategie	89

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund: Typ-1-Diabetes mellitus (T1D) ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Ein Autoimmunprozess führt zu einer Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas. Seit einigen Jahren beobachtet man einen drastischen Inzidenzanstieg, am stärksten in der Altersgruppe der Kleinkinder (1-5 Jahre). Die Insulinsubstitution stellt die einzige, lebenslange und lebenswichtige Therapie des T1D dar. Seit 15 Jahren etabliert sich besonders bei Kleinkindern zunehmend die Insulinpumpe als effiziente und sichere Therapie bei T1D.

Fragestellung: Thema dieser Arbeit ist die Therapie von, an T1D erkrankten Kleinkindern. Die Kernfrage lautet, welche Strategien der Insulintherapie bei dieser PatientenInnengruppe im Verlauf der letzten 10 Jahre an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz eingesetzt wurden und wie sich diese im therapeutischen Outcome unterscheiden. Es wurden 4 Therapiestrategien in Bezug auf die glykämische Kontrolle, sowie die Häufigkeit von Akutkomplikationen (diabetische Ketoazidose und schwere Hypoglykämien) verglichen.

Material und Methoden: Diese Studie basiert auf einer retrospektiven Datenanalyse. Durch eine openMEDOCS-Recherche wurden alle PatientInnen ermittelt, die im Alter von 1-7 Jahren zwischen Jänner 2005 bis Mai 2015 an T1D erkrankten und an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz behandelt werden. Die PatientInnen wurden in vier Therapiegruppen (Insulinpumpentherapie, konventionelle Therapie, konventionelle Therapie mit Umstellung auf Insulinpumpentherapie bzw. auf Basis-Bolus-Therapie) eingeteilt und in Bezug auf das therapeutische Outcome miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die Studienpopulation von 70 PatientInnen bestand aus 39 Knaben und 31 Mädchen, mit einem mittleren Alter von 3,3 Jahren bei Diabetes-Erstmanifestation. In der Gruppe der Insulinpumpentherapie kam es zu einer Verbesserung des mittleren HbA1c-Wertes um durchschnittlich 0,27 Prozentpunkte, in der Gruppe mit Umstellung von einer konventionellen Therapie auf die Insulinpumpentherapie um 0,41 Prozentpunkte. In der Studienpopulation zeigten sich 16 Ereignisse einer Akutkomplikation. Es handelte sich um 12 schwere Hypoglykämien und um 4 diabetische Ketoazidosen. 11 der schweren Hypoglykämien fanden unter konventioneller Therapie statt und eine unter Basis-Bolus-

Therapie. Bei den diabetischen Ketoazidosen ergaben sich 2 unter Insulinpumpen- und 2 unter Basis-Bolus-Therapie.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass es sich bei der CSII-Therapie um eine effiziente und sichere Methode bei Kleinkindern, im Sinne einer Reduktion der schweren Hypoglykämien und einer Tendenz zu einer verbesserten glykämischen Stoffwechselkontrolle, handelt.

Abstract

Background: Type 1 Diabetes mellitus (T1D) is one of the most common metabolic disorders in childhood. It is triggered by autoimmune processes leading to destruction of β cells of the pancreas. In the last decade a steep increase in the incidence of T1D has been observed, with largest increase among toddlers. The therapy for T1D is lifelong insulin replacement. Over the last 15 years insulin pumps have been established as an efficient and safe treatment, especially in toddlers.

Aim: The aim of this study was to compare different insulin treatments in toddlers over the last 10 years at the Department of Paediatrics at the Medical University Graz, and to evaluate the therapeutic outcomes of these different strategies. Four different treatment strategies were compared in terms of glycaemic control and the frequency of acute complications (diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia).

Materials and Methods: The study is a retrospective data analysis. We analysed all patients with T1D onset between 1 to 7 years of age between January 2005 to May 2015 who are subsequently treated at the Department of Paediatrics. Patients were classified to one of the four therapy groups: Insulin pump therapy (CSII), conventional therapy (CT), CT switched to CSII or CT switched to multiple-daily-injection-therapy (MDI).

Results: The study population consists of 70 patients: 39 boys and 31 girls. The mean age at diabetes onset was 3.3 years. Improvements of the average HbA1c were found in the CSII treatment group (by 0.27 per cent) and in the group switching from CT to CSII (by 0.41 per cent). We found 16 events of acute complications: 12 severe hypoglycaemic episodes and 4 DKAs. 11 severe hypoglycaemic events occurred during CT, one event was recorded during MDI-therapy. DKAs occurred two times under CSII- and also two times under MDI-therapy.

Conclusions: The results of this study indicate that CSII is an efficient and safe method of insulin treatment in toddlers with a decrease of severe hypoglycaemic events and a tendency to improved glycaemic control.

Key words: type 1 diabetes – treatment strategies – outcome – acute complications

1. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

1.1 „Diabetes Mellitus“

1.1.1 Definition

Die Bezeichnung „Diabetes mellitus“ umfasst eine Gruppe von Stoffwechselstörungen mit heterogener Ätiologie, die durch das gemeinsame Leitsymptom einer persistierenden Hyperglykämie charakterisiert ist. Durch Defekte der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung entstehen Störungen im Kohlenhydrat-, Fett-, und Eiweißstoffwechsel mit den typischen Symptomen einer diabetesspezifischen Hyperglykämie (1,2). Langfristig kann die Erkrankung zu Schädigung, Dysfunktion bis hin zum Versagen verschiedener Gewebe und Organe führen (2).

1.1.2 Klassifikation

Die derzeit gültige Klassifikation des Diabetes mellitus der ADA (American Diabetes Association, 2015) und der WHO (World Health Organisation, 1999) basiert auf den verschiedenen ätiologischen Typen des Diabetes mellitus und teilt die Erkrankung in Typ I-IV ein. Weiters unterscheidet man drei klinische Stadien (1).

1.1.2.1 Klinische Klassifikation des Diabetes mellitus

Gemäß den Empfehlungen der WHO aus den Jahren 1999 und 2006 werden drei klinische Stadien des Diabetes mellitus unterschieden (1):

1.1.2.1.1 Stadium der normalen Glukoseregulation mit Normoglykämie

Die venös und kapillär im Plasma gemessene Glukosewerte betragen $< 6,1$ mmol/l bzw. < 110 mg/dl (1).

1.1.2.1.2 Stadium der gestörten Glukoseregulation

Mit diesem Überbegriff wird das Stadium der gestörten Glukosetoleranz (IGT = impaired glucose tolerance) und/oder der gestörten Nüchternglukose (IFG=impaired fasting glucose) bezeichnet. Es handelt sich um Stoffwechselzustände, die zwischen einer normalen Glukosehomöostase und einem manifesten Diabetes mellitus einzustufen sind. Sie gelten als Risikokategorien (1,3).

Die Nüchtern-Glukosekonzentration im venösen Plasma beträgt bei einer IFG $6,1-6,9$ mmol/l bzw. $110-125$ mg/dl und bei einer IGT $< 7,0$ mmol/l bzw. < 126 mg/dl. Als „nüchtern“ gilt, wenn über einen Zeitraum von ≥ 8 h keine Kalorienaufnahme erfolgt (4).

Sowohl eine IGT, als auch eine IFG kann sich zu einem Diabetes weiterentwickeln, das Risiko dafür ist bei einer IGT wesentlich höher als bei einer IFG (1,3).

1.1.2.1.3 Stadium des Diabetes mellitus

Die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus wird anhand der Nüchtern-Glukosewerte, des oralen Glukosetoleranz-Tests (oGTT) oder des Hämoglobin A1c (HbA1c) gestellt.

Unabhängig von Alter und Geschlecht wird der Diabetes durch mehrfach gemessene erhöhte Blutglukose-Werte an mindestens zwei verschiedenen Tagen festgestellt. Bestehen bei klinischem Verdacht widersprüchliche Messergebnisse, wird die Diagnose mittels oGTT gestellt (4). Dabei werden nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers (NBZ) 1,75g/kg KG Glukose oral verabreicht. Nach 120 Minuten wird eine erneute Blutzuckerbestimmung durchgeführt (5).

In Tabelle 1 werden die etablierten Grenzwerte für einen manifesten Diabetes dargestellt.

Grenzwerte für die Diagnose eines Manifesten Diabetes mellitus	
Nicht nüchtern	≥ 200 mg/dl + Klassische Symptome oder ≥ 200 mg/dl an 2 Tagen
Nüchtern-Glukose (venöses Plasma)	≥ 126 mg/dl an 2 Tagen
2-h-Glukose nach oGTT (venöses Plasma)	≥ 200 mg/dl an 2 Tagen
HbA1c	≥ 6,5% (48mmol/mol) an 2 Tagen

Tab. 1: Standard-Diagnostik des Diabetes mellitus [(4)]

In der Klassifikation nach klinischen Kriterien wird das Stadium des Diabetes mellitus in drei Kategorien unterteilt (3):

Nicht insulinbedürftig

Es werden nichtpharmakologische Methoden bzw. andere Medikamente und noch kein Insulin für die Behandlung des Diabetes eingesetzt.

Insulinbedürftig für eine gute Stoffwechseleinstellung

Mithilfe von exogen zugeführtem Insulin kann die endogene Insulinsekretion unterstützt und somit eine normoglykämie Stoffwechsellage erreicht werden.

Insulinbedürftig zum Überleben

Durch das nicht mehr nachweisbare C-Peptid zeigt sich, dass keine endogene Insulinsekretion mehr stattfindet und der Organismus vollständig auf die exogene Zufuhr angewiesen ist.

Der nachfolgenden Tabelle sind die verschiedenen Blutglukosegrenzwerte, nüchtern sowie nach einem oralen Glukosetoleranztest für die klinische Klassifizierung des Diabetes mellitus dargestellt.

		Glukosekonzentration mmol/l bzw. mg/dl		
		Vollblut Venös	Kapillär	Plasma Venös
Diabetes mellitus	Nüchtern	≥ 6,1/ ≥ 110	≥ 6,1/ ≥ 110	≥ 7,0/ ≥ 126
	oGTT-2h-Werte	≥ 10,0/ ≥ 180	≥ 11,1/ ≥ 200	≥ 11,1/ ≥ 200
Gestörte Glukosetoleranz (IGT)	Nüchtern	< 6,1/ < 110	< 6,1 / < 110	< 7,0/ < 126
	oGTT-2h-Werte	≥ 6,7/ ≥ 120	≥ 7,8 / ≥ 140	≥ 7,8/ ≥ 140
Gestörte Nüchternglukose (IFG)	Nüchtern	≥ 5,6 < 6,1 / ≥ 100 < 100	≥ 5,6 < 6,1 / ≥ 100 < 100	≥ 6,1 < 7,0 / ≥ 110 < 126
	oGTT-2h-Werte	< 6,7/ < 120	< 7,8/ < 140	< 7,8/ < 140

Tab. 2: Blutglukosegrenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus oder einer Form einer gestörten Glukoseregulation nach Empfehlungen der WHO von 1999 und 2006 [modifiziert nach (3)]

1.1.2.2 Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus

1.1.2.2.1 Typ-1-Diabetes (T1D)

IA (Immunologisch bedingt)

Bei 85 – 90% der betroffenen PatientInnen sind bei Manifestation der Erkrankung spezifische Autoantikörper im Serum nachweisbar (1).

So kommt es beim T1D zu einer, überwiegend autoimmunologisch vermittelten, Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Pankreas. Dadurch entsteht zunächst ein relativer, in weiterer Folge ein absoluter Insulinmangel, der zu einer Ketoazidose

führen kann. Es wird angenommen, dass neben einer genetischen Disposition für diesen autoimmunologischen Prozess auch exogene Trigger (Umweltfaktoren) verantwortlich sind.

Grundsätzlich kann es in jedem Lebensalter zu einer Manifestation des T1D kommen, am häufigsten tritt die Erkrankung jedoch im Kindes- und Jugendalter auf (3).

LADA (latent autoimmune diabetes of the adult)

Diese Bezeichnung beschreibt eine Sonderform des immunologisch bedingten T1D. Sie bezieht sich auf eine Untergruppe von erwachsenen PatientInnen (> 25 Lebensjahre), die ursprünglich als Typ-2-Diabetiker klassifiziert wurden und erst nach dieser Diagnose spezifische Autoantikörper entwickeln (3). Diese PatientInnen entwickeln verhältnismäßig langsam einen Insulinmangel, sodass in den ersten sechs Monaten nach der Diagnose meist keine Insulinpflicht besteht (5).

IB (Idiopathisch)

Bei 10% der PatientInnen können keine Autoantikörper nachgewiesen werden. Man spricht hier vom idiopathischen T1D (6).

1.1.2.2.2 Typ-2-Diabetes (T2D)

In der Allgemeinbevölkerung ist der T2D die häufigste Form des Diabetes. Er tritt vor allem bei Erwachsenen auf, jedoch wurde in den letzten Jahren auch bei Kindern und Jugendlichen eine deutliche Zunahme beobachtet, die vor allem bestimmte ethnische Gruppen (z.B. AmerikanerInnen mexikanisch-hispanischer und afrikanischer Herkunft) betrifft (1). Charakteristisch für den T2D ist eine relative oder absolute Insulinresistenz. Hauptsächlich handelt es sich hier um Störungen der Insulinwirkung- und -sekretion, deren zugrundeliegenden Ursachen noch nicht vollständig geklärt sind (1). Als Ursachen bzw. Risikofaktoren gelten in allen Altersklassen neben genetischen Faktoren bestimmte lebensstil-bedingte Komponenten, wie eine gesteigerte, hyperkalorische und fettreiche Nahrungszufuhr sowie Bewegungsmangel (7). Die zunehmende Anzahl von T2D-Fällen bei Kindern und Jugendlichen wird mit der steigenden Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas in Zusammenhang gebracht und führt dazu, dass bei Kindern und Jugendlichen die differentialdiagnostische Entscheidung zwischen T1D und T2D vermehrt praktische Bedeutung gewinnt (1).

1.1.2.2.3 **Andere spezifische Diabetesformen**

Wesentlich seltener als ein T1D oder T2D liegt eine Diabetesform vor, die im Rahmen oder als Folge von anderen Erkrankungen und Syndromen auftritt.

Diese spezifischen Diabetestypen werden wie folgend unterteilt (1,8):

Defekte der β -Zellfunktion

Zu dieser seltenen Diabetesform zählen vor allem bestimmte monogenetische, autosomal-dominant vererbte Defekte, die zu einer Störung der β -Zellfunktion führen. In Folge sind die Insulinsynthese- und -sekretion vermindert, während die Wirkung des Hormons wenig oder überhaupt nicht beeinträchtigt ist. Da sich die Erkrankung meist vor dem 25.

Lebensjahr mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Hyperglykämie manifestiert, wird sie als MODY (maturity-onset diabetes of the young) bezeichnet. Sie betrifft etwa 1% aller DiabetikerInnen (5). Je nach spezifischem Gendefekt werden verschiedene Typen unterschieden. Insgesamt sind zurzeit 11 MODY-Formen bekannt und es ist anzunehmen, dass in Zukunft noch weitere identifiziert werden (1,3,5). Abgesehen von den verschiedenen MODY-Typen gibt es noch andere, nicht näher bezeichnete genetische Defekte, die mit einer gestörten β -Zellfunktion einhergehen (1,8).

Eine Sonderform des genetisch bedingten Diabetes ist der Neonatale Diabetes, bei dem es sich um ein insulinpflichtiges Hyperglykämiesyndrom handelt, das in den ersten 6 Lebensmonaten auftritt und klinisch in eine transiente oder permanente Form unterteilt werden kann (9).

Genetische Defekte der Insulinwirkung

Hier handelt es sich um Erkrankungen und Syndrome, denen ein Defekt am Insulinrezeptor-Gen zugrunde liegt. Es kommt zu metabolischen Störungen, die von milden Hyperglykämien bis hin zu einem manifesten Diabetes mellitus reichen können (3).

Erkrankungen des exokrinen Pankreas

Alle Krankheitsprozesse, die mit einer Zerstörung des Pankreasgewebes assoziiert sind, können auch zu einem Diabetes mellitus führen. Hierzu zählen vor allem Erkrankungen entzündlicher, genetischer, metabolischer, traumatischer oder tumoröser Genese (1).

Endokrinopathien

Es gibt Erkrankungen, bei denen es zu einer vermehrten Produktion der kontrainsulinären

Hormone Kortisol, Glukagon, Noradrenalin und Wachstumshormon kommt. Als Folge kann es bei folgenden Diagnosen zu einem Diabetes mellitus kommen (1).

Medikamentös- oder chemikalieninduziert

Sowohl die Insulinwirkung, wie auch die Insulinsekretion kann durch verschiedene Medikamente, Hormone und Gifte vermindert werden. Beispielsweise wirken viele Immunsuppressiva stark diabetogen, weshalb der medikamenteninduzierte Diabetes mellitus in der pädiatrischen Transplantationsmedizin zunehmend an Bedeutung gewinnt (1).

Infektionen

Im Rahmen von bestimmten Virusinfektionen kann es zu einer Destruktion der β -Zellen und in Folge zu einem Diabetes mellitus kommen. So wird bei PatientInnen mit einer Röteln-Embryopathie eine erhöhte Diabetes-Inzidenz beobachtet. Ähnliche schädigende Effekte auf die β -Zellen werden auch bei anderen Virusinfektionen angenommen (1). Einige seltene immunologisch vermittelte Diabetesformen, sowie genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes assoziiert sind, werden in Tabelle 3 genannt.

Übersicht über die spezifischen angeborenen und erworbenen Formen des Diabetes	
Genetische Defekte der β-Zellfunktion	MODY 1 (Gendefekt für HNF-4 α , Chromosom 20) MODY 2 (Gendefekt für die Glukokinase, Chromosom 7) MODY 3 (Gendefekt für HNF-1 α , Chromosom 12) MODY 4 (Gendefekt für IPF-1, Chromosom 13) MODY 5 (Gendefekt für HNF-1 β , Chromosom 17) MODY 6 (Gendefekt für Neuro-D1, Chromosom 2)
Genetische Defekte in der Insulinwirkung	TYP-A-Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson-Mendelhall-Syndrom, Lipoatrophischer Diabetes, Andere
Erkrankungen des exokrinen Pankreas	Pankreatitis, Trauma/Pankreatektomie, Neoplasie, Mukoviszidose, Hämochromatose, Fibrokalkuläre Pankreopathie, Andere
Endokrinopathien	Akromegalie, Cushing Syndrom, Glukagonom, Phäochromozytom, Hyperthyreose, Andere
Medikamentös- oder chemikalieninduziert	Vacor, Pentamidin, Nikotinsäure, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid, β -adrenerge Agonisten, Thide, Dilantin, Interferon α und andere
Infektionen	Zytomegalievirus, Konnatale Röteln, Mumpsvirus
Seltene immunologisch vermittelte Diabetesformen	GAD-Antikörper beim Stiff-man-Syndrom, Interferon- α -Therapie, Anti-Insulinrezeptor-Antikörper beim SLE
Einige genetische Syndrome, die gelegentlich mit Diabetes assoziiert sind	Trisomie 21, Klinefelter-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Wolfram-Syndrom, Huntington-Chorea, Porphyrrie

Tab. 3: Angeborene und erworbene Störungen, die mit einem Diabetes mellitus bzw. einer gestörten Glukosetoleranz assoziiert sein können [modifiziert nach (1,8)]

	T1D	T2D	MODY
Häufigkeit (% der Diabetestypen bei Kindern und Jugendlichen)	90%	In den meisten Ländern < 10% (in Amerika und Japan 60-80%)	1-3%
Genetik	Polygenetisch	Polygenetisch	Monogenetisch
Elternteil mit Diabetes	2-4%	80%	90%
Ethnische Herkunft	Alle Bevölkerungs- gruppen, mit breiter Inzidenzvariabilität	Besonders hohes Erkrankungsrisiko in bestimmten ethnischen Gruppen (z.B.: Amerikaner mexikanisch- hispanischer, afrikanischer und asiatischer Herkunft)	
Alter bei Manifestation	6 Monate - junges Erwachsenenalter (Ausnahme: LADA)	Meist Erwachsene < 40 J., zunehmend auch Jüngere	Häufig nach der Pubertät (Ausnahme: MODY 2 und neonataler Diabetes)
Klinische Präsentation	Meistens akut, rasch	Variabel: von langsam, milde bis schwer	Variabel
Assoziation mit Autoimmunität	Ja	Nein	Nein
Assoziation mit Ketose	Häufig	Selten	Häufig bei neonatalem Diabetes, selten bei den anderen Formen
Assoziation mit Adipositas	Entsprechend der Hintergrundpopulation	Erhöhte Häufigkeit	Entsprechend der Hintergrunds- population
Insulinsekretion	Vermindert - fehlend	Variabel	Vermindert
Insulinsensitivität	Normal	Vermindert	Normal
Insulinabhängigkeit bei Diagnosestellung	Ja	Nein	Nein
Begleiterkrankungen	Andere Autoimmunerkrankun- gen (z.B.: Zöliakie, Hashimoto-Thyreoiditis)	Häufig mit Hypertonus, Fettstoffwechselstörun- g und Insulinresistenz assoziiert	selten

Tab. 4: Charakteristische Unterschiede zwischen dem T1D, T2D und dem monogenetischen Diabetes bei Kindern und Jugendlichen [modifiziert nach: (1,3,4,10)]

1.1.2.2.4 Gestationsdiabetes (GDM)

Jede Ausprägung der, erstmals während einer Schwangerschaft, aufgetretenen oder diagnostizierten Glukosetoleranzstörung bis hin zu einem symptomatischen Diabetes, wird als GDM klassifiziert. Dies gilt auch für Erstmanifestationen eines T1D, eines T2D oder einer anderen Diabetesform während der Schwangerschaft (4).

1.1.3 Klinik

Die klassischen Symptome eines Diabetes mellitus, die sich auch bei Kindern und Jugendlichen bei Manifestation der Erkrankung vor allem im Rahmen einer Hyperglykämie zeigen sind Polyurie, Polydypsie und Gewichtsverlust, sowie Enuresis, Müdigkeit, Nachlassen der Konzentrations- und Leistungsfähigkeit und Infektanfälligkeit. Diese Symptome halten ein paar Tage, Wochen oder Monate an und sind vor allem bei sehr kleinen Kindern nicht immer eindeutig zu erkennen (2,4,10,11).

Handelt es sich um eine ausgeprägte Manifestationsform des T1D, zeigen sich klinische Zeichen einer Akutkomplikation, die von einer leichten Ketoazidose bis hin zum Coma diabeticum reichen kann (12). Typische Symptome dieser Befunde werden im Kapitel 2.4.2.1 näher beschrieben.

Im folgenden Teil dieser Arbeit wird näher auf den T1D eingegangen.

1.2 Typ-1-Diabetes

1.2.1 Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz des T1D bei Kindern und Jugendlichen

Diabetes mellitus zählt zu einer der häufigsten sowie weit verbreitetsten Stoffwechselerkrankungen, die weltweit in jeder Altersstufe vorkommt. Etwa 90% der Erkrankten leiden an einem T2D, 10% an einem T1D (1).

Bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes handelt es sich in > 95% der Fälle um einen T1D und zugleich um die häufigste Stoffwechselerkrankung in diesen Altersstufen (2,13,14).

1.2.1.1 Weltweit

Zahlreiche epidemiologische Studien belegen die weltweite Inzidenzzunahme des T1D bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 15 Jahren während den letzten Jahrzehnten, wobei hier starke geographische Unterschiede auffallen (1,13-15). So variiert die jährliche

Inzidenz von < 4/100.000 Kindern und Jugendlichen in den meisten Ländern Asiens, sowie Zentral- und Südamerikas bis zu > 20/100.000 in Skandinavien, Kuwait, dem UK., Kanada und in den USA (16).

Die verzeichneten Inzidenzraten weichen nicht nur zwischen verschiedenen Ländern stark voneinander ab, sondern variieren auch regional, innerhalb einzelner Länder bzw.

zwischen unterschiedlichen ethnischen Bevölkerungsgruppen (1,17). Die

IDF (International Diabetes Federation) berichtet in ihrer aktuellen Ausgabe des Diabetes Atlases 2015 bei einer weltweiten Population von 1,9 Milliarden Kindern im Alter

zwischen 0-14 Jahren von 542.000 Fällen mit T1D und 86.000 Neuerkrankungen im Jahr.

Der durchschnittliche jährliche Anstieg der Inzidenz wird weltweit mit 3% angegeben (15).

Tatsächlich muss jedoch von weitaus höheren Zahlen ausgegangen werden, da der T1D in einigen Ländern, vor allem in Afrika (16), größtenteils undiagnostiziert bleibt, betroffene

Kinder aufgrund der fehlenden Versorgung mit Insulin im Rahmen einer Ketoazidose

versterben und/oder keine aktuelle epidemiologische Datenerhebung besteht (1). In Tabelle

5 sind die zehn Länder aufgelistet, die weltweit die höchsten Inzidenzraten aufweisen.

	Land	Neuerkrankungen pro 100.000 Kindern und Jugendlichen im Jahr 2015
1	Finnland	62.3
2	Schweden	43.2
3	Kuwait	37.1
4	Norwegen	32.5
5	Saudi Arabien	31.4
6	Vereinigtes Königreich	28.2
7	Irland	26.8
8	Kanada	25.9
9	Dänemark	25.1
10	USA	23.7

Tab. 5: T1D Inzidenz weltweit 2015 [modifiziert nach (15)]

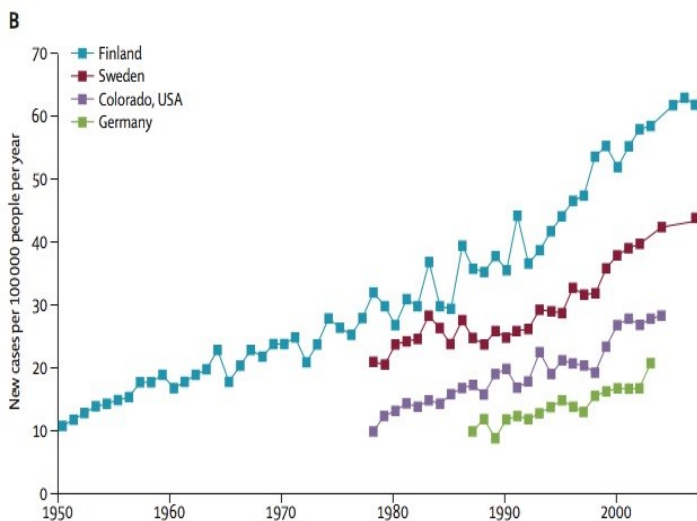
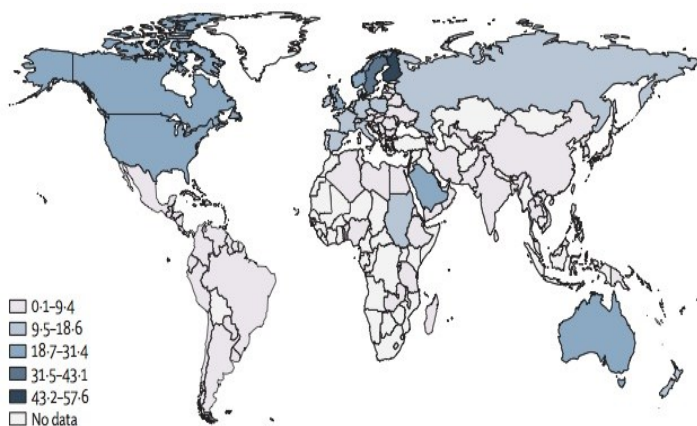


Abb. 1: Die Inzidenz des T1D bei Kindern im Alter von 0 – 14 Jahren in verschiedenen Regionen und im Verlauf der Zeit [modifiziert nach (13)]

1.2.1.2 Europa

Die verhältnismäßig höchsten Zahlen von Kindern und Jugendlichen mit T1D werden weltweit betrachtet in Europa verzeichnet – die IDF berichtet im Jahr 2015 von 140.000 Fällen und 21.600 Neuerkrankungen (15). Auch hier zeichnet sich in epidemiologischen Daten die weltweit bestehende kontinuierliche Inzidenzzunahme in den letzten Jahrzehnten ab, die am stärksten die Altersgruppe der 0-4 Jährigen betrifft (13,14,18,19). Der auffallende Anstieg begann in Europa in der Mitte des 20. Jahrhunderts, vor allem in Skandinavien, Sardinien und Großbritannien (19). Weltweit betrachtet ist Finnland schon lange das Land mit der höchsten Inzidenzrate: hier erkranken nach heutigem Stand jährlich 62.3/100.000 Kindern und Jugendlichen an einem T1D (13,15). Lange Zeit lag Sardinien an zweiter Stelle, was sich in den Darstellungen des aktuellen IDF-Diabetesatlas nicht

mehr zeigt (1,15,18). Patterson et al. beschäftigen sich in einer großen multizentrischen prospektiven Studie, basierend auf Daten der EURODIAB-Studie, einem Registriersystem mit 44 europäischen Zentren, mit den Inzidenztrends des T1D bei Kindern < 15 Jahren in 17 Ländern Europas. Im Zeitraum 1989–2003 wurde insgesamt eine mittlere Inzidenzzunahme von 3,9% nachgewiesen. In den einzelnen Altersgruppen zeigte sich für diesen Zeitraum folgender Anstieg: 0-4 Jahre: 5.4%, 5-9 Jahre: 4.3% und 10-14 Jahre: 2.9%. Unter Annahme einer linearen Regression sagt die Studiengruppe eine Prävalenzsteigerung des T1D im Kindes- und Jugendalter in Europa von 94. 000 Erkrankten im Jahr 2005 auf 160. 000 im Jahr 2020 voraus. Die Zahl der Neuerkrankungen soll sich bei Kindern im Alter von 0-4 Jahren, ohne geschlechtsspezifische Unterschiede, bis dahin verdoppeln (14).

1.2.1.3 Österreich

Auch in Österreich zeigt sich die ansteigende Inzidenzentwicklung. Wie im restlichen Europa ist bei Kindern im Alter von 0-4 Jahren die stärkste Zunahme an T1D Neuerkrankungen zu verzeichnen (20). Während in den Jahren von 1979-1984 von der Austrian Diabetes Incidence Study Group eine Inzidenzrate von 7,3/100. 000 Kindern und Jugendlichen verzeichnet wurde, stieg diese in der Zeitperiode von 2000-2005 auf das Doppelte, nämlich auf 14,6/100. 000 an. Diese Zunahme an T1D Neuerkrankungen wurde in dem 26-jährigen Beobachtungszeitraum sowohl bei beiden Geschlechtern ($p < 0.01$), als auch bei allen Altersstufen im Kindes- und Jugendalter < 15 Jahren festgestellt. Der steilste Inzidenzanstieg zeigte sich in den letzten fünf Jahren der Studie, in der Altersgruppe der 0 - 4 Jährigen: Während bis zum Jahr 1994 weitgehend stabile Inzidenzzahlen, und bis kurz vor dem Jahr 2000 eine jährliche Steigerung von 2,4% in dieser Altersgruppe verzeichnet worden waren, kam es seither zu einer drastischen Zunahme der T1D Neuerkrankungen mit einem jährlichen Anstieg um 9.2% (20). Die auffällige geographische Varianz und vor allem der starke Inzidenzanstieg in den letzten Jahrzehnten lassen vermuten, dass neben einer genetischen Disposition bestimmten Umweltfaktoren eine durchaus größere Bedeutung in der Entstehung des DM1 zukommt als lange Zeit vermutet wurde (13,16,21).

1.2.2 Ätiopathogenese des T1D

Der T1D ist eine komplexe, ätiopathologisch heterogene Erkrankung, deren zugrundeliegenden pathogenetischen Prozesse bisher noch nicht vollständig geklärt werden konnten. Man geht heute davon aus, dass es sich in den meisten Fällen (TYP1A) um eine

schubweise verlaufende, autoimmunologisch-gesteuerte Destruktion der insulinproduzierenden β -Zellen der Pankreas handelt, der sowohl eine genetische Disposition als auch der Einfluss verschiedener Umweltfaktoren (Virusinfektionen, Ernährungsfaktoren etc.) zugrunde liegen (13,17,21-24).

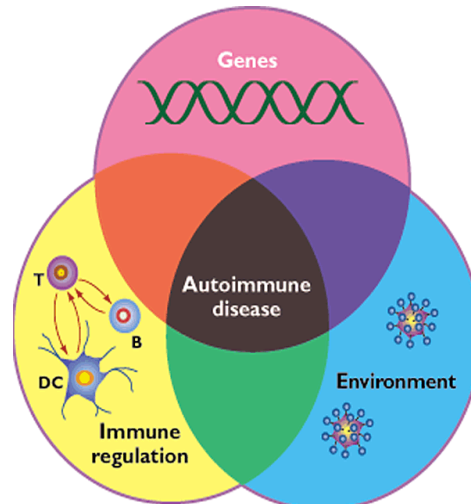


Abb. 2: Die multifaktorielle Ätiopathogenese des T1D [modifiziert nach (25)]

1.2.2.1 Genetische Aspekte

Nach heutiger Auffassung spielen in der Pathogenese des T1D verschiedene genetischen Faktoren, die mit nicht-genetischen Krankheitskomponenten interagieren (z.B.: Umweltfaktoren), für die Initiierung des autoraktiven Krankheitsprozesses eine Rolle (17,21,22). Man geht jedoch davon aus, dass auch der Disposition, auf bestimmte Umweltfaktoren mit der beschriebenen Immunantwort zu reagieren, eine genetische Komponente zugrunde liegt. Da sich sowohl die Anzahl der krankhaft veränderten Gene, als auch die betroffenen Genloci in den einzelnen PatientInnen unterscheiden, handelt es sich um eine sehr heterogene genetische Erkrankung, zu der es bei bestimmten Genkonstellationen kommen kann. Es ergibt sich somit eine individuelle Empfänglichkeit, einen manifesten T1D zu entwickeln (22). Eine Abschätzung der Bedeutung der genetischen wie auch nicht-genetischen Krankheitskomponenten wird durch Untersuchungsergebnisse bei ein- und zweieiigen Zwillingen möglich: Bei eineiigen Zwillingspaaren wird eine Konkordanz von 40-60% beobachtet, bei Zweieiigen liegt sie bei 20%. Auch das Manifestationsalter korreliert bei eineiigen Zwillingen auffallend stärker ($r=0,94$) als bei zweieiigen Zwillingen ($r=0,53$) Zugleich lässt sich aus diesen Zahlen auch auf die Rolle anderer ätiologischer Faktoren schließen (22). Bisher konnten

beinahe 40 verschiedene, für einen T1D prädisponierende, Genloci identifiziert werden (13,22), wobei dem MHC- (Major Histocompatibility Complex) bzw. HLA-System (Human Leukocyte Antigen) eine besonders große Bedeutung nachgewiesen werden konnte (3).

1.2.2.2 Das HLA-System

HLA-Antigene, auch als MHC-Moleküle bezeichnet, sind genetisch determinierte Oberflächenmerkmale kernhaltiger Zellen des Menschen, die für die Differenzierung zwischen körpereigenen und körperfremd wichtig sind. Sie bestimmen nicht nur, auf welche Antigene, sondern auch in welchem Ausmaß das Immunsystem reagiert. Man unterteilt die MHC-Moleküle in Klasse I-III (22). Klasse I Moleküle regulieren die Funktion von zytotoxischen Lymphozyten bei deren Erkennung von abzuwehrenden Zielzellen, Klasse II Moleküle befinden sich auf Antigen-präsentierenden-Zellen, wo sie von T-Helferzellen erkannt werden und bei Klasse III Molekülen handelt es sich um Bestandteile des Komplementsystems und um verschiedene Zytokine (5). Die stärksten Diabetes-prädisponierenden Gene befinden sich größtenteils auf Chromosom 6, im Bereich von 4 verschiedenen Genloci (HLA-Region A,B,C,D).

Man geht heute davon aus, dass diese Gene etwa 60% der gesamten genetischen Komponente des T1D ausmachen (21). Neben einigen empfänglichkeitsvermittelnden Allelen, sind auch Genloci bekannt, denen eine protektive Funktion zugesprochen wird (22,26). Es ist noch nicht vollständig erforscht, über welche Prozesse und Mechanismen das HLA-System begünstigende bzw. protektive Funktionen für eine T1D-Erkrankung ausübt. Zu den typischen, bereits beschriebenen Diabetes-Symptomen kommt es schließlich, wenn 80-90% der β -Zellen zerstört sind (13,16,22). Die Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen verläuft umso schneller, je jünger die Kinder sind (22). Auch wenn noch weiterer Aufklärungsbedarf über die genauen pathogenetischen Prozesse besteht, konnten Studien über HLA-Moleküle und ihre Funktion bisher einen wesentlichen Schritt für die Einschätzung des Erkrankungs- und Erbrisikos für den T1D ermöglichen. Es handelt sich bei den HLA-Molekülen somit um die wichtigsten identifizierten Risiko-Gene für eine T1D-Erkrankung, deren Bestimmung eine Aussage über das Erkrankungsrisiko ermöglicht. Es soll hervorgehoben werden, dass erst ein Nachweis von immunologischen Markern, wie Autoantikörpern, und Stoffwechselfparametern eine genaue Prognose bzw. Aussage über eine Krankheitsmanifestation erlaubt (22).

1.2.2.3 Erbrisiko

Da es sich beim T1D um eine polygene und multifaktoriell bedingte Stoffwechselstörung handelt, kann das tatsächliche Risiko, daran zu erkranken, nur geschätzt werden. Aus Studien weiß man, dass etwa 10-13% aller neu-diagnostizierter Kinder aus einer Familie mit mindestens einem erstgradigen Verwandten mit T1D stammen. Die Erkrankungsprävalenz liegt hier bei 5%, ohne familiäre Belastung ist das Erkrankungsrisiko 10-mal niedriger. Auch das Verwandtschaftsverhältnis muss bei der Risikoeinschätzung miteinbezogen werden. Das Risiko ist unter betroffenen Geschwistern höher als zwischen Eltern und Kindern, und wird größer, wenn mehrere Verwandte 1. Grades Typ-1-Diabetiker sind. Das höchste Erkrankungsrisiko betrifft eineiige Zwillinge (22). Es folgt eine Übersicht über das geschätzte Risiko für die Entwicklung eines T1D.

Diabetes in der Familie		Geschätztes Risiko für einen T1D
Kein Diabetes in der Familie, Durchschnitt in der nichtdiabet. Bevölkerung		0,3%
Verwandte 1. Grades mit Diabetes		5%
Ein Elternteil mit T1D	Vater	6%
	Mutter bei Geburt < 25 J.	4%
	Mutter bei Geburt ≥25 J.	1%
Beide Elternteile mit T1DM		20%
Geschwister mit T1D		5 - 6%
HLA ident		15 - 30%
DR3, DR4 positiv		ca. 30%
HLA-halbident		8-12%
HLA-different		ca. 1%
Eineiige Zwillinge mit T1DM		25 – 50%

Tab. 6: Risiko-Schätzung für die T1D-Entwicklung nach Angaben der ADA 2014 [modifiziert nach (3,22)]

1.2.2.4 Umweltfaktoren

Man geht heute mit Gewissheit von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese des T1D aus. Das bedeutet, dass es neben der genetischen Komponente noch externe Faktoren gibt, die bei der Entstehung eines T1D eine Rolle spielen, wie aus folgenden evidenzbasierten Daten ersichtlich wird:

- Die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen liegt deutlich $< 100\%$.
- Bei $< 10\%$ der Personen, die prädisponierende HLA-Regionen aufweisen, kommt es tatsächlich zu einem manifesten T1D.
- Die Inzidenzzahlen variieren innerhalb von Europa sehr stark.
- Die zunehmende Inzidenz in den letzten 50 Jahren kann in diesem Zeitraum und Ausmaß nicht ausreichend mit genetischen Veränderungen oder einer erhöhten Geburtenrate bei T1D-erkrankten Eltern erklärt werden.
- Migrationsstudien zeigten eine Inzidenzzunahme bzw. -anpassung bei Populationen, die von Regionen mit niedriger T1D-Inzidenz in Regionen mit höheren Inzidenzzahlen umgesiedelt waren (22,23).

In zahlreichen Studien wurden in den letzten Jahrzehnten vor allem folgende Umweltfaktoren und ihr möglicher Einfluss auf die Entstehung eines T1D beobachtet und untersucht: Virusinfektionen, Stildauer und Ernährungsfaktoren, Toxine, Ante- und perinatale Faktoren sowie psychosoziale Komponenten. Bis heute konnten zwar noch keine Umweltfaktoren mit Sicherheit als T1D-assoziiert identifiziert werden (17,26), doch geht man davon aus, dass es sowohl schädigende wie auch protektive Komponenten der Umwelt gibt, die bei der Entstehung des Autoimmunprozesses eine Rolle spielen (3).

1.2.2.4.1 Virusinfektionen

Ausgehend von den Beobachtungen, dass T1D-Manifestationen vermehrt in Herbst- und Wintermonaten (13,18) sowie immer wieder örtlich und zeitlich auffallend gehäuft auftreten, geht man heute von einem kausalen Zusammenhang zwischen bestimmten Virusinfektionen und einer T1D-Erkrankung aus. Bisher wurden 13 relevante Viren identifiziert: Entero- (vor allem Coxsackie-), Röteln-, Mumps-, Zytomegalie-, Varizellen-, Poliomyelitis-, Hepatitis-A- und Influenzaviren, um die wichtigsten davon zu nennen (21,22,26). Es gibt verschiedene Ansätze, über welche ätiopathogenetische Mechanismen Virusinfektionen zu einer T1D-Entstehung beitragen könnten (22):

- Viren infizieren und zerstören direkt die β -Zellen des Pankreas.

- Virusinfektionen führen in β -Zellen zu einer Expression von Antigenen, die vom Immunsystem als fremd erkannt und zerstört werden.
- Viren und β -Zellen exprimieren ähnliche Antigene, sodass das Immunsystem nicht unterscheiden kann. Man bezeichnet diesen Prozess als „molecular mimikry“.
- Viren aktivieren MHC-Gene und bewirken so das Expressieren von MHC-Molekülen der Klasse II, die wiederum die autoimmunologische β -Zell-Destruktion induzieren.
- Virusinfektionen führen direkt über immunmodulatorische Prozesse zu der Fehlregulierung des Immunsystems mit Zerstörung der β -Zellen.

Es konnte bisher noch nicht mit Sicherheit geklärt werden, über welchen Mechanismus Viren die β -Zellen tatsächlich schädigen. Durch Tierversuche weiß man, dass eine genetische Disposition für die Erkrankung ebenfalls vorhanden sein muss (3).

Ursprünglich galten die Folgen einer Rötel-Virusinfektion als typisches Argument für eine virus-induzierte T1D-Erkrankung, da 50% aller Kinder mit einer Rötelnembryopathie im Laufe der Zeit einen manifesten T1D entwickelten. Inzwischen konnte in den meisten westlichen Ländern durch Impfprogramme eine erfolgreiche Immunisierung und somit eine Eliminierung der kongenitalen Rötelninfektion erreicht werden (21,22).

Heute wird vordergründig der Gruppe der Enteroviren, im Speziellen dem Coxsackie-B-4 Virus, eine Bedeutung in der Ätiopathogenese für den T1D zugesprochen (22,27). Es fällt auf, dass die Diabetes-Manifestationen und der saisonale Inzidenztrend der Infektionen übereinstimmen (18,21). Weiters wird vermutet, dass Enteroviren mit anderen Risikofaktoren interagieren und so beispielsweise die Immunantwort auf Nahrungsantigene verstärken (21).

1.2.2.4.2 Ernährungsfaktoren und Stlldauer

Prospektive Geburtskohorten Studien zeigen, dass autoimmunologische Zerstörungsprozesse der β -Zellen des Pankreas bereits während des ersten Lebensjahrs nachweisbar sind. Diese Erkenntnis impliziert ein sehr frühes Einwirken von Risikofaktoren und stellt den Ausgangspunkt von der Annahme dar, dass bestimmte Nahrungsantigene als Bestandteil der Säuglingsernährung eine Rolle in der Entstehung des T1D spielen. Obwohl es hier, zum Teil auch geographisch bzw. kulturell bedingt, sehr kontroverse Meinungen gibt, weisen doch die meisten Studienergebnisse darauf hin, dass eine frühzeitige Ernährung mit komplexen fremden Proteinen, wie Kuhmilch- oder Weizenproteinen, einen Einfluss auf die T1D-Inzidenz bei genetisch prädisponierten

Kindern haben könnte (21-24). Dieser Ansatz geht mit Überlegungen über den Einfluss der Stilldauer einher. Auch Vitamin-D Mangel, sowie ein hoher Nitrat-, und Nitrit Gehalt in Nahrungsmitteln werden in diesem Zusammenhang als mögliche Risikofaktoren diskutiert (21,22).

Die Kuhmilchhypothese und der Einfluss der Stilldauer

Zahlreiche epidemiologische, klinische und tierexperimentelle Studien haben sich bisher mit der Bedeutung von Kuhmilchproteinen für die Entwicklung eines T1D auseinandergesetzt. So ergab sich in einer Metaanalyse aus 13 Fall-Kontrollstudien ein 1,37-fach erhöhtes Erkrankungs-Risiko für Kinder, die kürzer als 3 Monate gestillt wurden, sowie ein 1,57-fach erhöhtes Risiko bei Kindern, die während der ersten 3 Lebensmonate bereits zusätzlich Kuhmilchprodukte erhielten. Diese Ergebnisse zeigen eine besondere Relevanz bei Kindern, die vor dem 4. Lebensjahr an einem T1D erkranken. Weiters fand man bei einem Vergleich der Stillgewohnheiten in jenen der insgesamt 18 miteinbezogenen Ländern die höchsten T1D-Inzidenzzahlen, in denen die geringsten Stillhäufigkeiten verzeichnet wurden (22).

Man geht heute davon aus, dass gestillte Kinder über die Muttermilch nicht nur immunstärkende Substanzen aufnehmen, sondern dass sie auch später Beikost erhalten, die mit Kuhmilch- oder Weizenproteinen Bestandteile beinhaltet, die eine potenziell schädigende Wirkung haben. Studienergebnisse über die Bedeutung des Zeitpunkts der Zufütterung von Beikost für die Entwicklung eines T1D zeigen kontroverse Ergebnisse (21-23,26). Das TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk), eine internationale prospektive Präventionsstudie, soll im Jahr 2017 Aufschluss darüber geben, ob die Kuhmilchhypothese zur Primärprävention des T1D angenommen werden kann (21,22).

Gluten

Es ist schon lange bekannt, dass die Inzidenz von Zöliakie, einer Intoleranz gegen Kleberproteine (11), bei Kindern und Jugendlichen mit T1D höher als bei gesunden Gleichaltrigen ist. Dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Tatsache zurückzuführen, dass bei beiden Erkrankungen ein Zusammenhang mit den Risikogenen HLA DR3, HLA DQ2 und HLA DQ8 besteht (21). Die Frage, ob glutenhaltige Nahrung und der Zeitpunkt der Einführung glutenhaltiger Beikost auch einen ätiopathogenetischen Einfluss auf die Entwicklung eines T1D haben kann, wird kontrovers diskutiert (22,23,28). Einige Studien

belegen einen Zusammenhang zwischen der frühen Exposition glutenhaltiger Nahrung und dem Auftreten der T1D-spezifischen Inselzellautoimmunität (22). In der deutschen BABYDIAB-Studie konnte gezeigt werden, dass eine, vor dem 3. Lebensmonat eingeführte, glutenhaltige Nahrung mit einem signifikant erhöhtem Risiko, Autoantikörper gegen die β -Zellen des Pankreas zu entwickeln, assoziiert ist (29). Dieses Ergebnis konnte auch in anderen Studien belegt werden (22).

Solange es noch keine eindeutigen Beweise für T1D-fördernde bzw. -protektive Ernährungsfaktoren gibt, soll gemäß den Empfehlungen für Säuglingsernährung in den ersten 4 bis 6 Lebensmonaten ausschließlich gestillt und erst anschließend Beikost zugeführt werden (22).

Nitrate, Nitrite und Nitrosaminverbindungen

Einige Nahrungsmittel (Gemüse, bestimmte Fleischprodukte) sowie Trinkwasser können einen hohen Nitrat-Anteil aufweisen. Dieses wird im Darm zu Nitrit reduziert, welches wiederum mit Aminen und Amiden zu N-Nitroso-Verbindungen reagiert. Diese Verbindungen zeigten im Tierexperiment einen direkt β -Zell-toxischen Effekt. Ferner vermutet man, dass sie auch die diabetogene Wirkung bestimmter Virusverbindungen verstärken (22). In einer schwedischen Fall-Kontrollstudie konnte eine Korrelation zwischen einem gesteigerten Nitrat- und Nitritkonsum bei Kindern und einem erhöhten T1D-Risiko bewiesen werden. Auch andere ökologische Analysen kamen zu dem Ergebnis, dass ein gesteigerter Nitrat-Anteil im Trinkwasser mit einer erhöhten T1D-Inzidenz bei Kindern in Verbindung gebracht werden kann. Welche Dosis einen schädigenden Effekt bewirkt, zu welchem Zeitpunkt bzw. in welchem Alter sich die Exposition besonders ungünstig auswirkt und einige weitere Fragen zu diesem Thema gilt es in Zukunft noch zu klären (21). Einen weiteren wichtigen Aspekt stellen antioxidative Nahrungsbestandteile, wie Vitamin C und E, dar, denen eine protektive Funktion der β -Zellen vor Schädigungen durch N-Nitrosoverbindungen zugesprochen wird (21-23).

Vitamin D

Vitamin D bzw. seine biologisch aktive Form Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol), die unter UV-Lichteinfluss aus 7-Dehydrocholesterol in der Haut entsteht, wird schon seit Längerem als Immunmodulator und protektiver Faktor bei verschiedensten Erkrankungen, darunter auch T1D, angesehen. Diese Annahme wurde durch die Feststellung untermauert, dass beinahe alle Zellen des Immunsystems Vitamin-D-Rezeptoren tragen (22,23,30).

Ein weiteres Argument, das für den schützenden Effekt von Vitamin D spricht, können die Ergebnisse einiger epidemiologischer Studien liefern, in denen die inverse Beziehung zwischen monatlichen Stunden mit Sonnenschein und der T1D-Inzidenz nachgewiesen wurde (30). Eine Substudie der EURODIAB-Studie bewies, dass durch eine Vitamin D Supplementierung in der Kindheit, das Risiko an T1D zu erkranken, signifikant gesenkt werden kann (22), um nur eine von vielen Studien zu nennen, die diesen protektiven Effekt belegen kann (22,23,30). Es gibt auch Daten, die dafür sprechen, dass durch eine nahrungsergänzende Vitamin-D-Einnahme während der Schwangerschaft das T1D-Erkrankungsrisiko in der Kindheit gesenkt werden kann (30). Das Thema um den Zeitpunkt und die passende Dosis einer Vitamin-D-Supplementierung als protektive Maßnahme wird in naher Zukunft eine wichtige Forschungsfrage darstellen (21,22,30,31). Es handelt sich hier auf jeden Fall um einen vielversprechenden Ansatz zur Prävention, in der Kindheit eine Autoimmunität gegen die β -Zellen zu entwickeln.

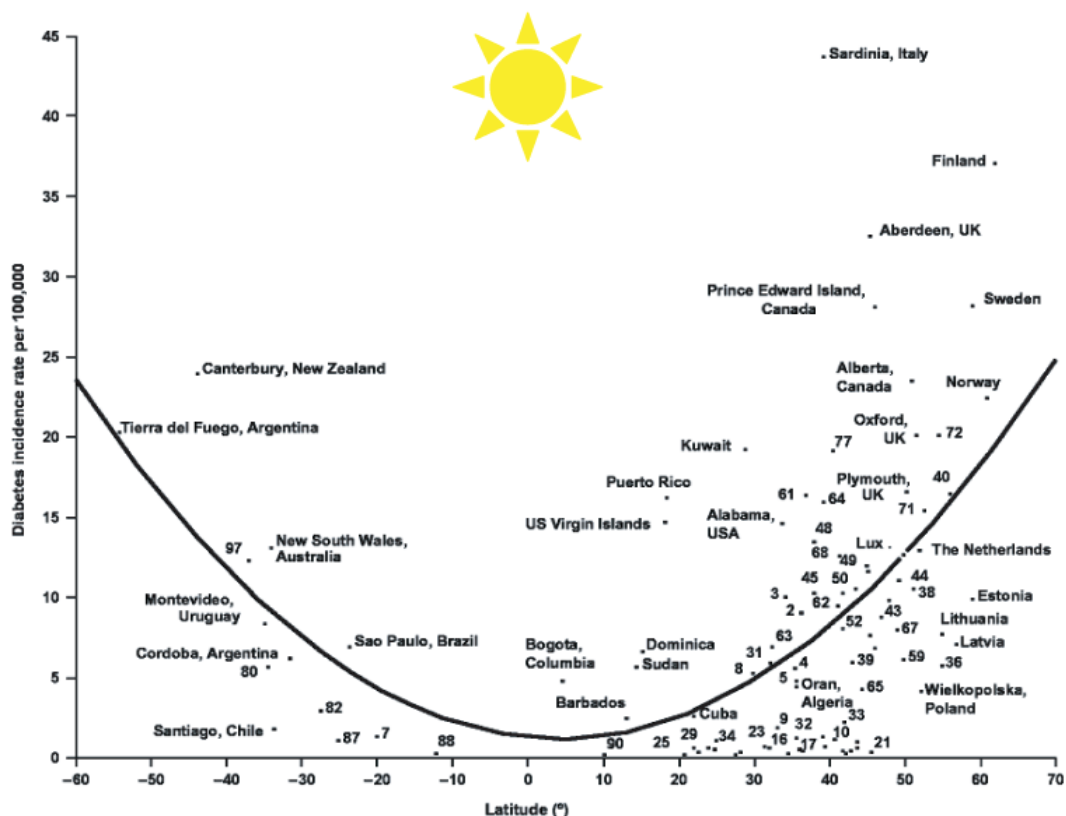


Abb. 3: Der Zusammenhang zwischen geografischer Variation der UV-Strahlung und T1D-Inzidenz

1.2.2.4.3 **Ante- und Perinatale Faktoren, Wachstum**

Ausgehend von der Erkenntnis, dass es schon im Laufe der ersten zwei Lebensjahre zu Anzeichen der, für den T1D typischen, autoreaktiven Prozesse kommen kann (21,22), wurden zunehmend Umweltfaktoren auf ihre ätiopathogenetische Funktion untersucht, die kurz vor und nach der Geburt eines Kindes zum Tragen kommen könnten. Die Datenlage über diese Komponenten konnte bisher jedoch kaum eindeutige Beweise für schädigende bzw. protektive Faktoren erbringen, da die Ergebnisse der einzelnen Studien zum Teil sehr kontrovers ausfallen.

Ante- und Perinatale Faktoren

Ergebnisse der bereits erwähnten BABYDIAB-Studie zeigen, dass per Kaiserschnitt geborene Kinder ein mehr als doppelt so hohes Risiko T1D-Erkrankungsrisiko haben als Spontangeborene. Es konnte auch herausgefunden werden, dass die Darmflora von per Kaiserschnitt geborenen Kindern Ähnlichkeiten mit jener von Diabetikern aufweist. Daraus schließt man, dass sich bei Kindern, die per Kaiserschnitt geboren werden, der fehlende Kontakt mit bestimmten Bifidobakterien der gesunden Vaginalflora auf die Beschaffenheit der kindlichen Darmflora und somit auch auf das Immunsystem auswirkt (22). Andere Studien belegen eine Assoziation zwischen einem erhöhtem Risiko, an T1D zu erkranken und einer ABO- oder Rhesus-Inkompatibilität bei Mutter und Kind, während wieder andere Daten ein hohes Geburtsgewicht als potenziellen Risikofaktor belegen (21,22). Eine Komponente, die in diesem Zusammenhang auch immer wieder als Einflussfaktor diskutiert wird, ist das mütterliche Alter. Ursprünglich ging man davon aus, dass mit zunehmenden Alter der Mutter eine niedrigere T1D-Inzidenz ihrer Kinder besteht. Neuere Studie widerlegen diese Annahme mit Ergebnissen, die bei Kindern von Müttern > 35 Jahre ein höheres Erkrankungsrisiko zeigen, als bei Müttern < 25 Jahren (21,22,32).

Wachstum

Sowohl eine stärkere Gewichtszunahme, als auch ein gesteigertes Längenwachstum in der Kindheit konnten in verschiedenen Studien mit einem erhöhtem T1D-Risiko in Verbindung gebracht werden. Die sogenannte „Akzelerator-Hypothese“ geht davon aus, dass für die zunehmende Zahl an Kindern mit T1D Übergewicht und Insulinresistenz eine bedeutende Rolle spielen (33).

Es wird vermutet, dass ein gesteigertes Wachstum einen erhöhten Insulinbedarf bedingt (21). Zudem gibt es die Hypothese, dass eine rasche Gewichts- und Größenzunahme einen

β -Zell-Stress, im Sinne einer gesteigerten β -Zell-Belastung, induziert und somit zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beiträgt. Experimentell konnte außerdem gezeigt werden, dass aktive β -Zellen anfälliger für eine Zytokin-induzierte Schädigung sind, als ruhende bzw. inaktive Bereiche (21,23).

1.2.2.5 Psychosoziale Faktoren und die Hygienehypothese

1.2.2.5.1 Psychosoziale Faktoren

Der ätiopathogenetische Einfluss von psychosozialen Faktoren auf die Entwicklung eines T1D wurde stets sehr kontrovers diskutiert. Nun gibt es zunehmend mehr evidenzbasierte Daten, die belegen, dass bestimmte Lebensereignisse, im engeren Sinn verschiedenste Formen von Stresssituationen, die Manifestation eines T1D begünstigen können (21,22). So beobachtet man, dass ein T1D häufig nach einem Infekt auftritt und auch anderen Belastungen wie Verletzungen, Operationen oder psychischen Traumata wird eine manifestationsfördernde Wirkung zugesprochen. Als zugrundeliegenden Mechanismus vermutet man eine gesteigerte Sekretion von Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, Glukokortikoiden und dem Wachstumshormon, die allesamt in „Stress-Situationen“ freigesetzt werden und kontrainsulinär wirksam sind. Die Mehrsekretion dieser Hormone könnte eine Glukosetoleranzstörung verstärken und bei schon bestehender und fortgeschrittener β -Zell-Destruktion, wenn etwa 80% der Zellen zerstört sind, die klinische Manifestation des T1D (mit)bewirken (22).

1.2.2.5.2 Hygienehypothese

Einen weiteren Aspekt zur Krankheitsentstehung des T1D liefert die „Hygiene-Hypothese“, der in zahlreichen Studien nachgegangen wurde (13,22,34,35). Dieser liegt die Beobachtung zugrunde, dass Kinder, die in Familien mit höherem Einkommen aufwachsen, auch ein gesteigertes Erkrankungsrisiko aufweisen, im Vergleich zu jenen Kindern, die aus ärmeren bzw. niedrigeren sozialen Verhältnissen stammen. In der Hypothese wird die Vermutung formuliert, dass unter schlechteren hygienischen bzw. pathogenreicheren Bedingungen das Immunsystem gestärkt wird und somit eine geringe Prädisposition für Autoimmunerkrankungen wie T1D, besteht (22). Evidenz für die Hygienehypothese liefern unter anderem Studienergebnisse, in denen sich zeigt, dass die T1D-Inzidenz bei jenen Kindern am höchsten ist, die die geringste Exposition gegenüber häufigen Infektions-Krankheiten während der Kindheit aufweisen. Es konnte zwar noch kein definitiver Beweis diese Vermutungen zur Ätiopathogenese des T1D bestätigen, doch

hofft man, hier in naher Zukunft beweisende Daten und somit einen wichtigen präventiven Ansatz vorlegen zu können (34).

Abschließend soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass es sich sowohl bei den genetischen Aspekten, als auch bei den Einflüssen der verschiedensten Umweltfaktoren um komplexe Mechanismen handelt, die bisher weder einzeln noch in ihrer Interaktion bei der Ätiopathogenese eines T1D vollständig aufgeklärt werden konnten. Daher können für PatientInnen und Angehörige auch noch keine Empfehlungen für einen optimalen Lebensstil ausgesprochen werden (22). Während einige Autoren die beschriebenen Umweltfaktoren als Krankheits-trigger bezeichnen, die bei gegebener genetischer Disposition einen manifesten T1D auslösen können, gehen andere von einer komplexeren Interaktion zwischen Genetik und Umwelt aus. Die genauen zugrundeliegenden Mechanismen gilt es in Zukunft noch zu klären (13,21,26).

1.2.3 Prädiktion des T1D

Prinzipiell unterscheidet man im Krankheitsverlauf des T1D drei Stadien (3):

1. Stadium der genetischen Prädisposition
2. Stadium des Prä-Typ-1-Diabetes, in dem die Infiltration und autoimmunologisch gesteuerte Destruktion der β -Zellen beginnt und Diabetes-assoziierte Autoantikörper nachweisbar sind
3. Stadium des manifesten T1D, wenn 80-90% der insulinproduzierenden β -Zellen zerstört sind. Gekennzeichnet ist dieses Stadium durch chronische Hyperglykämie und Glukosurie. Bei 85-90% der Betroffenen sind zu diesem Zeitpunkt Autoantikörper nachweisbar (1,13).

Wie erläutert geht man heute davon aus, dass bei der Zerstörung der β -Zellen autoreaktive T-Lymphozyten und deren Mediatoren (z.B.: Tumornekrosefaktor α) eine zentrale Rolle spielen. Der Autoimmunprozess scheint Monate bis Jahre vor der klinischen Krankheitsmanifestation zu beginnen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, Betroffene im sogenannten prädiabetischen Stadium zu diagnostizieren, um Strategien zur Prävention der Krankheitsprogression zu entwickeln. Bisher gibt es jedoch keine Methoden, um diese spezifischen T-Zellen im peripheren Blut zu bestimmen und dadurch bereits das Stadium des Prä-Typ-1-Diabetes zu erkennen (22,27,35). Durch die Entwicklung von Methoden zur Prädiktion des T1D konnte jedoch herausgefunden werden, dass sich mit Assays zu

Untersuchungen der humoralen Autoimmunität das prädiabetische Stadium diagnostizieren lässt. Die identifizierten humoralen Antikörper haben zwar im Gegensatz zu den reaktiven T-Lymphozyten keine pathogenetische Relevanz, doch etablierte sich das Screening auf folgende Antikörper gegen bestimmte diabetes-spezifische Autoantigene als die Methode mit der höchsten Sensitivität und Spezifität, um Personen mit einem T1D-Erkrankungsrisiko zu identifizieren (22,27):

- Inselzellantikörper (ICA)
- Insulinautoantikörper (IAA)
- Autoantikörper gegen Glutaminsäure-Decarboxylase (GADA)
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA2A)
- Autoantikörper gegen Zinktransporter (ZnT8A)

In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass das T1D-Erkrankungsrisiko stark mit der Anzahl an positiv nachgewiesenen Antikörpern korreliert. Auch die Ausprägung der Erkrankung scheint sich darin, sowie in der Höhe des Titers, widerzuspiegeln (22,27). Bei Kindern mit einem Verwandten 1. Grades mit T1D können bereits in sehr jungen Jahren spezifische Autoantikörper nachweisbar sein. So konnte in der BABYDIAB-Studie bei 11% der beobachteten Kinder mit einem an T1D erkrankten Elternteil im Alter von zwei Jahren einer der genannten Autoantikörper nachgewiesen werden, in 3,5% waren es sogar mehrere. Die Ergebnisse einer finnischen Studie zeigen für Kinder, die im Alter < 6 Jahren positiv auf zwei oder mehr Autoantikörper getestet wurden, ein Risiko von über 76,5%, vor dem 10. Lebensjahr an einem T1D zu erkranken. Kinder, die im gleichen Alter nur eine Art Autoantikörper aufwiesen, blieben in dieser Studie gesund (27). Durch den Nachweis verschiedener Antikörper lässt sich also der positiv prädiktive Wert für das Erkrankungsrisiko steigern (22).

Autoantikörper	Funktion	Nachweisbarkeit und klinische Bedeutung
ICA	Antikörper gegen alle 4 Zelltypen (α , β , δ , ϵ) der Langerhans-Inseln des Pankreas	Bei bis zu 90% aller T1D-Manifestationen Besonders bei Kindern hoher positiv-prädiktiver Wert Heute im klinischen Alltag nicht mehr relevant

Autoantikörper	Funktion	Nachweisbarkeit und klinische Bedeutung
IAA	Antikörper gegen körpereigenes Insulin und Proinsulin	Bei fast 100% der Kinder < 5Jahren mit T1D Sind die häufigsten Autoantikörper im Kindesalter Nach begonnener Insulintherapie Nachweis nicht mehr aussagekräftig
GADA	Antikörper gegen das Enzym Glutamatdecarboxylase	Bei 70 – 90% aller T1D-Manifestationen Nach IAA am häufigsten bei Kindern Bei LADA in > 90% positiv
IA2A	Antikörper gegen das Enzym Tyrosinphosphatase	Bei 60 – 70% der betroffenen Kinder und Jugendlichen Vermutlich mit schneller Progression assoziiert
ZnT8	Antikörper gegen das Efflux-Transporter-Protein ZinkT8 (Teil des Sekretionsapparats der β -Zellen)	Bei 60-80% zum Diagnosezeitpunkt von T1D nachweisbar Erhöhen die Risikoeinschätzung bei Kindern

Tab. 7: Die Inselzellautoantikörper bei T1D und ihre Bedeutung für die Risikobestimmung [modifiziert nach (3,22,27)]

Man geht davon aus, dass über 85% der zukünftigen T1D-PatientInnen durch eine Untersuchung auf die verschiedenen Autoantikörper erkannt werden können. Die Empfehlungen lauten, in der Primärdiagnostik mehrere der genannten Autoantikörper zu bestimmen, um das Risiko genauer definieren zu können. Zurzeit gibt es noch keine bewiesenen präventiven Maßnahmen gegen den T1D. Daher wird auch ein generelles Screening, sowohl in der Allgemeinbevölkerung, als auch bei Kindern- und Jugendlichen mit T1D-Fällen in der Familie, nicht empfohlen (22,27).

1.2.4 Akutkomplikationen

Sowohl bei Manifestation, als auch im Krankheitsverlauf während einer Insulin-Therapie eines T1D können Akutkomplikationen auftreten. Zum einen handelt es sich dabei um die diabetische Ketoazidose (DKA), welche die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit T1D darstellt. Zum anderen kann es, als akute Nebenwirkung einer Insulintherapie, zu Hypoglykämien unterschiedlichen Ausmaßes kommen. Die Inzidenz an schweren Hypoglykämien möglichst gering zu halten wird neben einem niedrigen HbA1c-Wert als wichtigstes Ziel und Qualitätsmerkmal einer Insulin-Therapie definiert (36).

1.2.4.1 Diabetische Ketoazidose (DKA)

Wie bereits erwähnt, kommt es bei einem T1D zunächst zu einem relativen bzw. partiellen und in weiterer Folge zu einem absoluten Insulinmangel. Dies führt über eine Verkettung verschiedener pathophysiologischer Mechanismen in unterschiedlichen Geweben und Organen des Körpers, bei denen das gestörte Stoffwechselgleichgewicht zwischen Insulin und Glukagon eine wesentliche Rolle spielt, zu einer Hyperglykämie und Hyperketonämie. In Folge kann es zu erheblichen Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, bis hin zu einer diabetischen Ketoazidose kommen.

Diese wird biochemisch über eine ausgeprägte Hyperglykämie mit Blutglukosewerten > 200 mg/dl sowie venöse pH-Werte $< 7,3$ und/oder Bikarbonatwerte < 15 mmol/l definiert. Der Schweregrad einer Ketoazidose wird durch das Ausmaß der Azidose folgendermaßen definiert:

- mild: pH-Wert (venös) $< 7,3$; Bikarbonat < 15 mmol/l,
- mäßig: pH-Wert (venös) $< 7,2$; Bikarbonat < 10 mmol/l,
- schwer: pH-Wert (venös) $< 7,1$; Bikarbonat < 5 mmol/l.

Die DKA kann sowohl bei Manifestation als auch im Krankheits- und Therapieverlauf eines T1D als Akutkomplikation auftreten (36). Sie stellt, trotz zunehmend verbesserten Präventions- und Therapiestrategien in den letzten Jahren, die Hauptursache für Hospitalisierung und Mortalität bei T1D-PatientInnen dar (37). Typische klinische Befunde einer DKA sind zu Beginn Polydipsie, Polyurie, Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit sowie Leistungs- und Konzentrationsverlust. Weitere charakteristische Zeichen sind der Acetongeruch der Ausatemluft und des Urins, sowie eine beschleunigte und tiefe Atmung (Kussmaulatmung). Auch abdominelle Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen können auftreten. Im weiteren Verlauf kommt es durch die hypertone Dehydratation zu Exsikkose-Zeichen wie trockene Haut und Schleimhäute, rissige Lippen

und eingesunkene, weiche Augäpfel. Hinweise für eine beginnende Hirnexsikkose sind Sehstörungen, Kopfschmerzen und Unruhe- bzw. Angstzustände. Als Folge der Hirnexsikkose bei einer schwer verlaufenden DKA kann sich bei Kindern und Jugendlichen ein sogenanntes Coma diabeticum mit Bewusstseinseintrübung bis hin zum Bewusstseinsverlust entwickeln. Ein schneller, flacher Puls, sowie ein niedriger Blutdruck und eine Zentralisation des Kreislaufs mit Oligo- bis Anurie weisen auf einen hypovolämischen Schock hin. Die Mortalität einer DKA bzw. deren Folgen variiert populationsspezifisch zwischen 0,18-0,25% (36).

Die Inzidenz bei Diabetes-Manifestation liegt bei Kindern und Jugendlichen bei 15-70%, im Speziellen bei Kindern < 2 Jahren und bei Jugendlichen besteht ein hohes Risiko einer DKA zum Manifestationszeitpunkt der Erkrankung (36,38,39). Im Verlauf einer bekannten Diabetes-Erkrankung ist das Risiko einer DKA vor allem bei Kindern mit ungünstiger Stoffwechsel-Einstellung und Ketose-Neigung erhöht. Weitere prädiktive Parameter sind ein erhöhter mittlerer HbA1c-Wert, höhere Insulindosen, eine längere Diabetes-Dauer, Gastroenteritis mit Erbrechen, das weibliche Geschlecht, speziell im peripubertalen Alter, sowie psychische Erkrankungen (36,39). Im Bezug auf den Effekt der Insulintherapie auf die DKA-Rate besteht derzeit keine einheitliche Meinung. In einer großen, multi-zentrischen Studie mit 28.770 an T1D erkrankten Kindern und Jugendlichen aus Deutschland und Österreich konnte kein Unterschied der DKA-Raten unter den verschiedenen Formen der Insulintherapie gefunden werden (37). Danne et al. gehen davon aus, dass die meisten ketoazidotischen Entgleisungen nach einer Diabetes-Diagnose auf ein absichtlich herbeigeführtes oder durch Nachlässigkeit verursachtes therapeutisches Fehlverhalten der Kinder, Jugendlichen und/oder ihrer Eltern zurückzuführen ist (36).

1.2.4.2 Hypoglykämien

Bei Hypoglykämien handelt es sich um die häufigsten akuten Komplikationen bzw. Nebenwirkungen einer Insulintherapie. Sie stellen ein konstantes Risiko für alle betroffenen Kinder und Jugendliche dar und sind daher von großer praktischer Relevanz. Da sich eine hypoglykämie Stoffwechsellage bei jeder/m anders und durch sehr unterschiedliche Symptome präsentieren kann, existiert keine einheitliche Definition der Hypoglykämie über Werte des Blutzuckerspiegels. Meist werden Glukosekonzentrationen von 70 mg/dl (4 mmol/l) oder 65 mg/dl (3,6 mmol/l) als Grenzwerte zur Hypoglykämie angenommen (36,40). Gemäß den praktischen Empfehlungen für Kinder und Jugendliche mit T1D sollten die Blutglukosekonzentrationen möglichst über 70 mg/dl gehalten werden

(36). Um das Ausmaß einer Hypoglykämie beurteilen und entsprechend therapeutisch reagieren zu können unterscheidet man unterschiedliche Schweregrade (36):

- Leichte Hypoglykämie (Grad 1): Das Kind bzw. der/die Jugendliche nimmt sie wahr und kann selbstständig durch die Zufuhr schnell wirksamer Kohlenhydrate darauf reagieren.
- Mäßige Hypoglykämie (Grad 2): Hier wird bereits fremde Hilfe benötigt, um die Stoffwechsellage wieder zu normalisieren. Dies wird durch eine orale Kohlenhydrat-Zufuhr erreicht.
- Schwere Hypoglykämie (Grad 3): Es kommt zu einer Bewusstseinsintrübung oder einem Bewusstseinsverlust (mit oder ohne Krampfanfall). Hier ist eine parenterale Therapie mit Glukagon oder i.v. Glukose indiziert.

Die wichtigsten Ursachen einer Hypoglykämie sind eine verstärkte Insulinwirkung, im Sinne einer Überdosierung, ein vermindertes Kohlenhydratangebot und/oder intensive körperliche Anstrengung. Als Risikofaktoren gelten ein Alter < 6 Jahren, niedrige HbA1C-Level, eine längere Diabetesdauer, sowie Hypoglykämie-Wahrnehmungsprobleme (40). Betroffene bzw. ihre Angehörigen beschreiben eine weite Bandbreite an Symptomen, darunter sind Blässe, Weinerlichkeit, Schwäche, Kopfschmerzen, Hunger und Irritabilität die häufigsten. Um eine schwere Hypoglykämie durch eine rechtzeitige Behandlung zu verhindern, ist es wichtig, dass sowohl die betroffenen Kinder und Jugendlichen, als auch ihre Eltern die individuellen Hypoglykämie -Anzeichen gut kennen, wahrnehmen und entsprechend darauf reagieren können (36).

Die meisten Hypoglykämien verlaufen asymptomatisch und werden oft gar nicht oder nur durch Blutglukosemessungen identifiziert (36,40). Zu solchen hypoglykämischen Episoden ohne subjektiv wahrnehmbare Symptome kommt es mehrmals im Monat. Die Angaben über die Inzidenz von symptomatischen milden, mäßigen und auch schweren Hypoglykämien schwanken in der Literatur beträchtlich. Was jedoch in mehreren Zentren bewiesen werden konnte, ist, dass in den letzten Jahrzehnten bei Kindern und Jugendlichen mit Zunahme der ICT (Intensiviert konventionelle Therapie)- und später der CSII-Therapie bei verbesserter Stoffwechseleinstellung mit niedrigerem HbA1c-Werten seltener schwere Hypoglykämien auftreten (36).

1.2.5 Langzeitfolgen

Die langfristige Prognose von Kindern und Jugendlichen mit T1D wird wesentlich durch mögliche Spätkomplikationen, i.e.S. durch die vaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes, bestimmt.

Zum einen führt eine chronische Hyperglykämie bei inadäquat regulierten Stoffwechselverhältnissen zur diabetischen Mikroangiopathie, die vor allem an der Retina (Retinopathie), den Nierenglomerula (Nephropathie) und dem Nervengewebe (Neuropathie) auftritt (2,13,41). Die Mikroangiopathie entwickelt sich langsam und wird meist nach 10 bis 15-jähriger Diabetesdauer, durchaus jedoch schon im Jugendlichen-Alter, klinisch manifest (2,41). Zum anderen kann sich eine diabetische Makroangiopathie entwickeln, bei der es bereits in der Kindheit zu einer beschleunigten Atherosklerose der großen Gefäße kommt. Selten kann es im Jugendalter auch zu einer diabetes-assoziierten Arthropathie kommen, die dann als Bewegungseinschränkung in den kleinen Gelenken von Fingern und Zehen auffällig wird (42).

All diese Folgeerkrankungen vermindern langfristig nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen, sondern verkürzen auch ihre Lebenserwartung. Man geht davon aus, dass nach einer 20-jährigen Erkrankungsdauer 40% der Betroffenen an einer Nephropathie, die meist in weiterer Folge zu einer arteriellen Hypertension führt, und 80% an einer Retinopathie leiden (41). Außerdem besteht als Folge der diabetischen Makroangiopathie für T1D-PatientInnen ein zehnfach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (13). Es konnte bewiesen werden, dass sich die verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten des T1D in den vergangenen Jahren, im Speziellen durch den Paradigmenwechsel von konventioneller zur intensivierten Insulintherapie, positiv auf die Stoffwechselkontrolle und in Folge auch auf die Prognose von betroffenen Kindern und Jugendlichen auswirkt (13,41,43). Der pädiatrischen Betreuung kommt in der Prävention der beschriebenen Folgeerkrankungen somit eine wesentliche Bedeutung zu. Um das Risiko für die betroffenen Kinder und Jugendlichen zu senken, werden in den ISPAD-Leitlinien 2014 folgende regelmäßige Follow-up -und Screeninguntersuchungen empfohlen: Als Parameter für eine adäquate somatische Entwicklung sollen routinemäßig Körpergröße, Gewicht und Pubertätsstadium kontrolliert werden. Auch der Blutdruck sowie die Stichstellen sollten bei jeder Kontrolluntersuchung dokumentiert werden. Des Weiteren wird empfohlen, alle 3 Monate den HbA1c-Wert zu bestimmen. Die Untersuchung der Nieren- und Leberfunktionsparameter, sowie die Kontrolle des Blutbildes und des Lipidstatus sind einmal jährlich indiziert. Bei Manifestation eines T1D

vor Pubertätsbeginn soll nach 5-jähriger Erkrankungsdauer oder im Alter von 11 Jahren ein Screening auf Mikroalbuminurie, als Hinweis auf eine mögliche Nephropathie, sowie eine Fundoskopie, auf Anzeichen einer Retinopathie, erfolgen. Kommt es während der Pubertät zu einer T1D Manifestation wird empfohlen, diese Untersuchungen bereits nach 2-jähriger Erkrankungsdauer vorzunehmen (2,41).

1.2.6 Die Insulintherapie bei Kindern und Jugendlichen

Da die verschiedenen Strategien der Insulintherapie das grundlegende Thema dieser Studie und Arbeit darstellen, soll an dieser Stelle etwas genauer darauf eingegangen werden.

1.2.6.1 Therapieziele

Die Insulintherapie bei T1D ermöglicht die Substitution des fehlenden körpereigenen, endogenen Insulins. Sie ist lebensnotwendig und ein Leben lang erforderlich. Als solche soll sie, unter Einhaltung bestimmter medizinischer Ziele, eine möglichst selbstbestimmte, flexible Lebensführung ermöglichen und muss individuell geplant werden. Dabei müssen neben physiologischen Komponenten, wie Alter, Geschlecht und Wachstum auch Aspekte wie die psychische Befindlichkeit, die soziale Lage und andere Lebensumstände berücksichtigt werden.

Es handelt sich bei Insulin um einen potenten Wirkstoff, der in inadäquater Dosierung zu gefährlichen und sogar lebensbedrohlichen Entgleisungen des Stoffwechsels führen kann (12). Daher ist es unerlässlich, dass neben dem/r behandelnden Arzt/Ärztin auch die betroffenen Kinder und Jugendlichen, sowie ihre Eltern zu Experten der Erkrankung des T1D werden. Denn in der alltäglichen Langzeitbehandlung liegt die Verantwortung für eine adäquate Therapiedurchführung und somit letzten Endes für den Therapieerfolg bei den PatientInnen bzw. bei ihren Eltern oder Erziehungsberechtigten. Es ist somit für jede/n PatientIn ein an die unterschiedlichen Grundbedingungen und Bedürfnisse angepasstes Therapiekonzept der Insulintherapie anzustreben (12,42,44). Es wird allgemein empfohlen, Kinder und Jugendliche nach Manifestation eines T1D aus medizinischen Gründen sowie wegen der notwendigen Initialschulung für 1-2 Wochen im Rahmen eines stationären Aufenthalts zu betreuen. Mit der Diagnose „Diabetes mellitus“ sind zu Beginn meist viele und vor allem angstbesetzte Gefühle und Vorstellungen assoziiert (12). Es gilt, PatientInnen und Eltern im Rahmen mehrere Arztgespräche sowie einer Schulung durch ein qualifiziertes, multidisziplinäres Team mit der Erkrankung und einem Leben mit dieser vertraut zu machen und darauf vorzubereiten. Dabei sollte Rücksicht auf die Fähigkeiten,

Lebensumstände und Bedürfnisse der betroffenen Kinder und ihrer Eltern genommen werden (45). Im weiteren Krankheitsverlauf sollen im Sinne des Standards einer qualifizierten Langzeittherapie wiederholte Diabetesschulungen stattfinden, die sich an die kognitive und körperliche Reife der Kinder und Jugendlichen, deren Lebenssituation und den Erfordernissen ihrer individuellen Diabetestherapie orientieren (46).

Themen und Ziele der Initialschulung

- Unterstützung bei der emotionalen Bewältigung der Diagnose und Krankheitsakzeptanz
- Physiologische und pathophysiologische Grundlagen
- Grundlagen der Insulintherapie
- Vermittlung praktischer Fertigkeiten zur Durchführung der Insulintherapie
- Grundlagen einer ausgewogenen Ernährung
- Stoffwechselkontrollen, Hypoglykämien und Hyperglykämien
- Therapieziele
- Folgekomplikationen
- Psychosoziale Aspekte sowie weitere Themen wie Sport, Krankheit, Kindergarten und Schule etc.

Tab. 8: Inhalte der Initialschulung nach Erkrankungsmanifestation [modifiziert nach (45)]

Folgende medizinischen Ziele sollen in der Langzeitbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit T1D im Vordergrund stehen (2,12):

- Vermeidung von Akutkomplikationen im Sinne von akuten Akutkomplikationen, wie schwere Hypoglykämien oder diabetische Ketoazidosen bzw. diabetisches Koma.
- Prävention diabetes-assoziiertes, mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen, auch im subklinischen Stadium. Hierfür ist eine weitgehend normoglykämische Einstellung des Blutzuckers sowie eine frühzeitige Diagnose und Therapie von möglichen Risikofaktoren (u.a. Arterielle Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas) notwendig.
- Normale körperliche Entwicklung, im Sinne von Längenwachstum, Gewichtszunahme und Pubertätsbeginn, sowie eine altersentsprechende Leistungsfähigkeit und psychosoziale Entwicklung.

Während der, in regelmäßigen Abständen stattfindenden, Termine der ambulanten Langzeitbetreuung gilt es, mit den betroffenen Kindern und Jugendlichen, sowie deren Familie individuell anzustrebende Therapieziele zu formulieren und diese zu verfolgen. Dies gilt insbesondere für die Parameter der glykämischen Kontrolle – den HbA1c-Wert und den Blutzucker.

1.2.6.1.1 **Blutzucker**

Die Selbstkontrolle des Stoffwechsels durch Messung des Blutzuckers kann als Momentaufnahme der aktuellen Stoffwechsellage gesehen werden. Sie ist für das alltägliche Management und das adäquate Reagieren auf unterschiedliche Situationen durch Dosisanpassungen unabdingbar. Die individuellen Messzeitpunkte und Häufigkeiten der Blutzuckerkontrolle sind in Abhängigkeit von der Insulintherapiestrategie, des damit verbundenen Hypoglykämie-Risikos und der Notwendigkeit von Selbstanpassungen, durchzuführen (47). Ohne diese mehrmals täglich durchgeführten Blutzuckerbestimmungen ist eine adäquate Therapie des T1D, im Speziellen die intensivierten Formen der Insulinsubstitution, nicht vertretbar. Je flexibler eine Insulintherapie aufgebaut ist, umso häufiger sind Blutzuckerkontrollen indiziert (12).

Seit einigen Jahren gibt es mit dem kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) ein Messverfahren, das laufend die Blutglukosekonzentration bestimmen und Durchschnittswerte errechnen kann. Hier messen minimal-invasiv applizierte Sensoren die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit der Haut oder Subkutis. Das CGM stellt derzeit kein Routineverfahren zur Selbstkontrolle des Blutzuckers dar. Es gibt jedoch bestimmte Indikationen, bei denen für diagnostische oder therapeutische Zwecke der Einsatz solcher Messgeräte als sinnvoll erachtet wird. Bei der Insulintherapie mittels CSII wird das CGM beispielsweise bei der sogenannten sensorunterstützten Pumpentherapie für therapeutische Zwecke genutzt (12,47).

1.2.6.1.2 **HbA1c**

HbA1c ist die stabile Fraktion des glykierten Hämoglobins, das aufgrund der mittleren Lebensdauer von Erythrozyten als langfristiges, heute verfügbares „Blutzuckergedächtnis“ die Qualität der Stoffwechseleinstellung für einen Zeitraum von 6–8 Wochen repräsentiert (4). Der HbA1c-Wert gilt als der geeignetste Parameter um die glykämische Kontrolle, vor allem in der Langzeitbehandlung, und somit auch das Therapie-Outcome, zu beurteilen. Er sollte alle 3 Monate bestimmt werden (2,12).

In der aktualisierten Version von 2014 der Guidelines der ISPAD (International Society für Pediatric and Adolescent Diabetes) sowie von der APEDÖ (Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Österreichs) wird für alle Altersgruppen ein Ziel HbA1c von < 7,5% (58,5 mmol/l), ohne dem Auftreten von schweren Hypoglykämien und unter möglichst geringen Blutzuckerschwankungen empfohlen (2,12,46). Für das individuell definierte Therapieziel jedes/r Patienten/in bedeutet dies, stets einen

Kompromiss zwischen dem notwendigen Schutz vor Hypoglykämien und der Prävention von Folgeerkrankungen finden zu müssen. Das definierte Ziel der glykämischen Kontrolle muss sich stets an den individuell möglichen metabolischen und psychosozialen Kapazitäten des/der Betroffenen orientieren. Es gilt für jeden/r Patient/in, den ihm/ihr möglichen niedrigsten, normoglykämischen HbA1c-Wert dauerhaft zu erreichen, ohne dass es dabei zu Hypoglykämien kommt (2,11). Bei der Verwirklichung der Therapieziele stehen den betroffenen Kindern und Jugendlichen sowie ihren Familien verschiedenste Mitglieder der ambulanten Diabetesbetreuung zur Seite.

1.2.6.2 Verlaufsphasen

1.2.6.2.1 Initialphase

Bei Manifestation eines T1D ist der Insulinbedarf vorerst relativ hoch. Hierbei ist die erforderliche Insulin-Dosis umso höher, je länger die Erkrankung zuvor undiagnostiziert bestanden hat. Der Insulintagesbedarf beträgt abhängig vom Alter, sowie je nach mildem, mäßigem oder ausgeprägtem Manifestationstyp zwischen 0,5 und 2,5 I.E./kg KG (12,44).

1.2.6.2.2 Remissionsphase

Einige Tage bis Wochen nach Manifestation und Beginn der Insulintherapie kann bei 90% der PatientInnen die tägliche Insulindosis nach und nach auf 0,5 bis 0,8 I.E./kg KG reduziert werden. Man bezeichnet diese Zeit als Remissionsphase, auch „honeymoon period“ genannt (12,42). Wenn der exogene Insulintagesbedarf in dieser Zeit weniger als 0,5 I.E./kg KG beträgt, wie es bei 30-60% der Kinder und Jugendlichen mit T1D der Fall ist, wird dies als „partielle temporäre Remission“ bezeichnet. Dem Phänomen der Remissionsphase liegt die Restfunktion von noch intakten Inselzellen zugrunde, da es durch die initiale Insulintherapie zu einer partiellen Erholung des endokrinen Pankreas kommt. Man nimmt an, dass sich exogen zugeführtes Insulin protektiv auf die noch funktionsfähigen β -Zellen auswirkt (12,42). Da auch die Insulinantikörperbildung durch mehrfaches Ab- und wieder Ansetzen der Therapie vermutlich stärker stimuliert wird, als durch eine kontinuierliche Gabe sehr niedriger Insulindosen, lauten die Empfehlungen, auch in der Remissionsphase die Insulin-substitution beizubehalten (12). Die exakte Dauer der Remissionsphase ist nicht vorhersehbar. Bei Kleinkindern mit T1D tritt generell eine kürzere Remission auf, als in anderen Altersstufen (12,48,49). Bei den meisten PatientInnen kommt es nach 1-2 Jahren, spätestens aber nach 2-4 Jahren, zu einem Wiederanstieg des Insulinbedarfs (12,42).

1.2.6.2.3 Postremissionsphase

Schließlich beginnt die Postremissionsphase des T1D, die eintritt, wenn schließlich kein endogenes Insulin mehr verfügbar ist. Die tägliche Insulindosis liegt bei Kindern vor der Pubertät zwischen 0,8 und 1,0 I.E./kg KG. Während der Pubertät kommt es durch die Wachstums- und Entwicklungsprozesse, im Speziellen durch die Wirkung insulin-antagonistischer Hormone (Kortikoide, Wachstumshormon, Sexualhormone), zu einem Anstieg des täglichen Insulinbedarfs. Nach der Pubertät sinkt die erforderliche Insulintagesdosis wieder, bis sie dann jenseits des 20. Lebensjahres den täglichen Bedarf von 0,6 bis 0,7 I.E./kg KG der Erwachsenen erreicht (12). In Tabelle 9 wird zusammenfassend der Insulintagesbedarf bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf die verschiedenen Verlaufsphasen des T1D dargestellt:

Verlaufsphase	Dauer der Phase	Insulintagesbedarf (I.E./kg KG)
Initialphase	1-2 Wochen	0,5-1,5
Remissionsphase	1-2 Jahre	< 0,5
	3-4 Jahre	0,5-0,8
Postremissionsphase	Lebenslang	> 0,8

Tab. 9: Die Verlaufsphasen des T1D und die entsprechende Insulintagesdosis bei Kindern und Jugendlichen [modifiziert nach (12)]

1.2.6.3 Insulinpräparate

In der Insulintherapie unterscheidet man grundsätzlich 4 Gruppen von Insulinpräparaten (3):

- Normalinsuline mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- Verzögerungsinsuline mit langsamem Wirkungseintritt und langer Wirkdauer
- Kombinationsinsuline mit konstanten Mischungen aus Normal- und Verzögerungsinsulinen
- Insulin-Analoga, als modifizierte Insuline mit rascherer oder langsamerer Absorptionsrate als Normal- und Verzögerungsinsuline

Alle Insulinpräparate müssen parenteral verabreicht werden (47), da Insulin als Protein in Magen und Darm abgebaut wird, bevor es wirksam werden kann (42). Nach subkutaner Injektion eines Insulinpräparats mittels Injektionsspritze, Pen oder Pumpe, hängen der

Anstieg der Seruminsulin-Konzentration und die biologische Halbwertszeit vordergründig von der Absorptionsrate ab. Die biologische Halbwertszeit kann je nach Insulinpräparation stark variieren und ist bei subkutan injiziertem Normalinsulin etwa 10-mal so lang wie jene des endogen sezernierten Insulins (5,2 +/- 0,7 min.) bei Stoffwechselgesunden, das direkt über den Pfortaderkreislauf in die Leber und von dort in die Peripherie gelangt (3,50). In Österreich stehen die Insulinpräparate grundsätzlich in einer Konzentration von 100 I.E. Insulin/ml zur Verfügung, es gibt jedoch auch Präparate in höheren Konzentrationen (300 I.E. bzw. 500 I.E.) (47).

1.2.6.3.1 Normalinsulin

Es handelt sich hier um die älteste pharmazeutische Zubereitung des Insulins. Der Wirkungsverlauf von subkutan injiziertem Normalinsulin unterscheidet sich erheblich von dem des körpereigenen Insulins: Die Halbwertszeit ist etwa 10-fach verlängert, der Wirkungseintritt erfolgt 15-30min. nach subkutaner Injektion und das Wirkungsmaximum wird, je nach Dosierung, nach 1,5 und 3 h erreicht. Auch die Wirkungsdauer nimmt mit steigender Dosis zu. Das Absinken der Seruminsulinkonzentration auf den Basalwert dauert Stunden, im Gegensatz zur endogenen Insulin-Sekretion, bei der dieser schon nach wenigen Minuten erreicht wird. Normalinsulin findet in vielen Ländern Anwendung im Bereich der ICT. Hier wird es mit Spritzen oder auch bei der Insulinpumpentherapie als Prandialinsulin angewendet. Außerdem kann Normalinsulin auch intravenös appliziert werden und wird so bei der Initialtherapie nach Manifestation des T1D, sowie bei Akutkomplikationen (DKAs) und Operationen eingesetzt (42,47,50). Um ein Wirkungsprofil zu erreichen, das sich noch besser für die Prandialinsulinsubstitution bei intensivierter Insulintherapie eignet, wurden Insulin-Analoga mit schnellerem Wirkungseintritt und kürzerer Wirkungsdauer entwickelt (3). Normalinsulin-Präparate von den verschiedenen Herstellungs-Firmen sind unter den Namen Insuman Rapid®, Huminsulin Normal® und Actrapid® im Handel (47).

1.2.6.3.2 Verzögerungsinsulin

Um die Anzahl der mehrmals täglichen, schmerzhaften Injektionen zu vermindern, wurden die sogenannten Verzögerungs- oder Depotinsuline entwickelt, bei denen die Absorption des subkutan injizierten Insulins verzögert wird. Sie werden heute vor allem für den Basalinsulinbedarf bei der Intensivierten Insulintherapie eingesetzt, am häufigsten das sogenannte NPH (Neutrales Protamininsulin Hagedorn)-Insulin (47,50). Bei diesem

besteht der Wirkungseintritt nach 1,5 h, das Wirkungsmaximum nach 4-5h und die Wirkungsdauer beträgt 16-22h. NPH-Insuline können in jedem Verhältnis mit Normalinsulin gemischt werden. Ein Nachteil dieses Insulinpräparats ist, dass es als Suspension vorliegt und als solche vor jeder Injektion gründlich durmisch werden muss (3,50). In mehreren Studien konnten auffällige intra- und interindividuelle Variationen der Insulinerumkonzentration belegt werden, die neben Absorptionseffekten auch auf die ungenaue Durchmischung der Suspension zurückzuführen ist (50). Insuman® Basal, Huminsulin® Basal, Insulatard® und Protaphane® sind einige der zur Verfügung stehenden Präparate (47).

1.2.6.3.3 Kombinations- bzw. Mischinsuline

Bei diesen Insulinpräparaten handelt es sich um konstante Mischungen aus Normal- und NPH-Insulin oder aus basalen und schnell wirksamen Insulinanaloga. Sie sind u.a. als Insuman® Comb 15, 25 oder 50, Mixtard® 30, Humalog® Mix 25 oder 50 und NovoMix® 30, 50 oder 70 erhältlich (47). Sowohl bei der CT mit 2 Insulininjektionen täglich, als auch im Rahmen einer ICT werden heute vordergründig freie Mischungen aus Normal- und NPH-Insulin unmittelbar vor der Injektion eingesetzt, sodass Mischinsuline im Bereich der pädiatrischen Diabetologie nur in Ausnahmesituationen verwendet werden (3,50).

1.2.6.3.4 Kurzwirksame Insulinanaloga

Insulinanaloga weisen im Vergleich zu Humaninsulin eine veränderte Aminosäuresequenz auf. Dadurch entsteht eine veränderte Selbstassoziation der Insulinmoleküle, woraus sich im Vergleich zu Humaninsulin andere pharmakokinetische Eigenschaften ergeben. Im Vergleich zu den Normalinsulin-Präparaten kommt es zu einer früher einsetzende postprandiale Glukosesenkung (50).

Kurzwirksame Insulinanaloga wirken bereits nach 5-15 min., erreichen nach 1-3 h ihr Wirkungsmaximum und haben eine Wirkdauer von 3-5 h (47). Aufgrund ihres Wirkungsprofils werden kurzwirksame Insulinanaloga sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern und Jugendlichen mit T1D als Prandialinsulin mit Injektionsspritzen, Pens oder Insulinpumpen eingesetzt. Ein Vorteil dieser Insulinpräparate ist, dass auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden kann. Es ist auch möglich, die Insulininjektion erst nach dem Essen zu applizieren, wenn man weiß, wieviel ein Kind tatsächlich während einer Mahlzeit gegessen hat (44,51,52). Im Jahr 2012 setzten nach Datenlage der DPV-

Wiss-Initiative (eine prospektive standardisierte multizentrische Dokumentation diabetologischer Versorgungsqualität in Deutschland und Österreich) 71% aller pädiatrischen PatientInnen mindestens einmal täglich ein kurzwirksames Insulinanalogon ein.

Ein weiterer Vorzug dieser Insulinpräparate ist eine, im Vergleich zu Normalinsulin-Präparaten, stärker ausgeprägte Verminderung des postprandialen Blutglukoseanstiegs (51). Nachteilig ist, dass beim Einsatz kurzwirksamer Insulinanaloga für Zwischemahlzeiten eine zusätzliche Insulin-Gabe erforderlich ist, während ein Bolus Normalinsulin diese ebenfalls abdeckt (12,44). Trotz dieses metabolischen Vorteils der kurzwirksamen Insulinanaloga konnten die meisten klinischen Studien keine eindeutige Verbesserung des HbA1c-Wertes durch die Therapie mit diesen Präparaten belegen. In Bezug auf die Inzidenz von milden und schweren Hypoglykämien besteht derzeit keine einheitliche Meinung über den möglichen positiven Einfluss von kurzwirksamen Insulinanaloga (47,53).

Bei der Insulinpumpentherapie weisen kurzwirksame Insulinanaloga durch ihr Wirkungsprofil relevante Vorteile gegenüber Normalinsulin-Präparaten auf und werden für diese Insulintherapie besonders häufig eingesetzt (12,51). Die derzeit eingesetzten kurzwirksamen Insulinanaloga-Präparate sind unter den Namen Humalog® (Lispro), NovoRapid® (Aspart) und Apidra® (Glulisin) auf dem Markt (47,50).

1.2.6.3.5 Langwirksame Insulinanaloga

Um die Basalinsulinsubstitution bei der intensivierten Insulintherapie zu verbessern, wurden Insulinanaloga entwickelt, die ein besonders gleichmäßiges und langdauerndes Wirkungsprofil aufweisen. So sind diese Insulinpräparate durch eine besonders lange Absorptionsrate gekennzeichnet, die durch Verschiebung des pH-Werts in einen Bereich, in dem Insulin besonders schwer löslich ist, erreicht wird (3). Eine signifikante Verbesserung des HbA1c-Werts konnte durch den Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga bei T1D bisher noch nicht belegt werden. Jedoch scheint sich die Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga, im Vergleich zum NPH-Insulin, positiv auf die Hypoglykämierate, im Speziellen nachts, auszuwirken (50). Die gängigen Präparate sind Lantus® (Glargin), Levemir® (Detemir) und Tresiba® (Degludec) (47,50).

1.2.6.4 Die passende Insulindosis

Die Insulindosis wird ausschließlich über den aktuellen Insulinbedarf errechnet.

Dieser, sowie die Wahl des Insulinpräparats, werden durch verschiedene Faktoren bestimmt:

- Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht
- Essgewohnheiten, Körperliche Aktivität, schulische bzw. berufliche Tätigkeit, Sozialverhalten
- Manifestationsalter, Diabetesdauer- bzw. phase, Verlauf der Erkrankung, Vorkommen von akuten oder chronischen Komplikationen

Der Therapieerfolg und die Prognose der Erkrankung werden einzig durch die Qualität der Stoffwechseleinstellung, nicht durch die Höhe der Insulindosis, bestimmt. Durch regelmäßige Stoffwechselfbstkontrollen im Sinne von Blutglukosebestimmungen muss die Insulindosis täglich ermittelt und angepasst werden. Wenn der gemessene Blutzucker zwischen 70 und 160 mg/dl (3,9-8,9 mmol/l) beträgt, der HbA1c-Wert im Zielbereich ($\leq 7,5\%$) liegt und keine schweren Hypoglykämien vorkommen, kann die Insulindosis als adäquat berechnet angesehen werden (12).

Die bekannten Insulinsekretionsraten von stoffwechselgesunden Erwachsenen ermöglichen eine Schätzung des Insulinbedarfs von Kindern und Jugendlichen (12,47). Da der Insulintagesbedarf jedoch auch von der Erkrankungsphase, der damit verbundenen β -Zell-Restaktivität und Insulin-Sensitivität abhängig ist, gilt es stets, die Insulindosis individuell anzupassen. Dabei muss das Ausmaß des Insulinmangels, die Insulinsensitivität, die Nahrungsaufnahmegewohnheiten und körperliche Aktivitäten sowie die Pharmakokinetik- und dynamik der verschiedenen Insulinpräparate berücksichtigt werden (47).

Auch die zirkadianen Schwankungen der Insulinwirksamkeit, die mit den tagesrhythmischen Sekretionsmustern insulinantagonistischer Hormone zusammenhängen, gilt es bei der Insulinsubstitution zu berücksichtigen. Dies betrifft vor allem die intensivierten Insulintherapiestrategien. So liegt am Morgen (Dawn-Phänomen), sowie am späteren Nachmittag (Dusk-Phänomen) eine Hyperglykämieeigung vor, während es am späteren Vormittag und um die Mittagszeit, sowie in der ersten Nachthälfte nach Mitternacht zu einer Hypoglykämieeigung kommt, die eine entsprechend vorsichtige Dosierung des Insulins erfordert (12).

In der Regel senkt 1 I.E. (Normal-) Insulin den Blutzucker bei Erwachsenen um etwa 30 mg/dl (1,5 mmol/l), bei größeren Kindern um etwa 50 mg/dl (2,5 mmol/l) und bei kleinen Kindern mit < 25 kg KG um 100 mg/dl (5,6 mmol/l) oder mehr, sodass hier Dosisanpassungen mit $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$ Insulineinheiten erfolgen (42). Die genaue Absenkungsrate durch 1

I.E. Normalinsulin unterliegt einer großen individuellen Variabilität und ist u.a. vom Gewicht und Alter des/der PatientIn abhängig. Auch der Injektionszeitpunkt spielt aufgrund des zirkadian schwankenden Insulinwirkungsprofils eine Rolle (12). Im Speziellen für die intensivierete Insulintherapie, bei der versucht wird, das physiologische Insulinsekretionsmuster zu imitieren, gilt es, den nahrungsabhängigen Prandialinsulinbedarf differenziert vom nahrungsunabhängigen Basalinsulinbedarf anzusehen und zu berechnen. T1D-PatientInnen benötigen die prandiale Insulin-substitution, um die durch die Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate zu metabolisieren und eine Hyperglykämie nach dem Essen zu verhindern. Das Basalinsulin hemmt die Glukoneogenese in der Leber und reguliert so die hepatische Glukoseproduktion (12). Im Kapitel 1.2.6.5.2 soll im Zusammenhang mit der intensivierten Insulintherapie die Bedeutung von Prandial- und Basalinsulin etwas detaillierter erläutert werden.

Insulinbedarf		
Insulintagesbedarf	0,8-1,0 I.E./kg KG	
Basalinsulintagesbedarf	0,3-0,35 I.E./kg KG	
Prandialinsulindosis	Morgens	1,5-2,5 I.E./KE
	Mittags	1,0-1,5 I.E./KE
	Abends	1,5-2,0 I.E./KE
	Nachts	-0,5-1,0 I.E./KE
Blutglukoseabsenkungsrate nach 1 I.E. Normalinsulin	Morgens	20-30 mg/dl (1,1-1,7 mmol/l)
	Mittags	40-50 mg/dl (2,2-2,8 mmol/l)
	Abends	30-40 mg/dl (1,7-2,2 mmol/l)
	Nachts	60-80 mg/dl (3,3-4,4 mmol/l)
Täglicher Kalorienbedarf	45-70 kcal/kg KG	

Tab. 10: Richtwerte des Insulintagesbedarfs bei Kindern [modifiziert nach (12)]

1.2.6.5 Therapeutische Besonderheiten bei Kleinkindern

Alle Phasen der kindlichen Entwicklung weisen unterschiedliche Merkmale und Eigenheiten im Hinblick auf die verschiedenen Aspekte, die es bei der Wahl einer passenden Insulintherapie zu beachten gilt, auf. Gleich wie bei erwachsenen DiabetikerInnen gilt auch bei Kleinkindern und Jugendlichen das Therapieziel einer möglichst normnahen Stoffwechseleinstellung – doch sind die Voraussetzungen dafür durch die sich stetig verändernden Entwicklungsphasen erschwert (54).

Da sich diese Studie größtenteils mit T1D-PatientInnen befasst, bei denen die Erkrankung im Alter ≤ 6 Jahren manifest wurde, soll an dieser Stelle speziell auf Besonderheiten des Kleinkindesalters eingegangen werden. Die Therapie des T1D bei Kleinkindern birgt bestimmte Herausforderungen und Schwierigkeiten, mit denen sich vorerst vor allem die Eltern der betroffenen Kinder auseinandersetzen müssen. Denn Säuglinge und Kleinkinder können zu Beginn weder die Krankheit noch die Therapie verstehen (46).

Kinder dieser Altersklasse weisen nicht nur eine erhöhte Insulin-Sensitivität, sondern auch ein unregelmäßiges bzw. schwer kalkulierbares Bewegungs-, Nahrungsaufnahme- und Schlafverhalten auf. Außerdem kommt es in diesem Alter häufig zu interkurrenten Infekten, auf die auch mit der Insulintherapie adäquat reagiert werden muss (42,44,55,56). Weiters wurde in einigen Studien gezeigt, dass die Inzidenz von schweren Hypoglykämien im Rahmen eines T1D bei sehr jungen Kindern besonders hoch ist. Zugleich besteht die Annahme, dass sich das Gehirn im Kleinkindes-Alter besonders stark und schnell weiterentwickelt und daher in diesem Alter eine stärkere Vulnerabilität gegenüber Hypoglykämien aufweist (55). Die Ergebnisse mehrerer Studien belegen verminderte kognitive, im Speziellen neuropsychologische Fähigkeiten (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Visuell-räumliches Vorstellungsvermögen) bei Kindern und Jugendlichen mit langer Diabetesdauer, ganz besonders bei jenen, die bereits im Kleinkindes-Alter an einen manifesten T1D entwickelten (36,55-58). In letzter Zeit verfolgt man zunehmend den Ansatz, dass die beeinträchtigte intellektuelle Entwicklung von Kindern, die in sehr jungen Jahren an T1D erkranken, nicht allein auf schwere Hypoglykämien, sondern generell auf schlechte Stoffwechseleinstellungen, nicht zuletzt auch auf langfristige psychosoziale Effekte der Erkrankung, zurückzuführen ist (36,56).

Zuletzt soll betont werden, dass im Kleinkindesalter die Therapieverantwortung ganz bei den Eltern bzw. Erziehungsberechtigten liegt. Ziel ist es, die Verantwortung etwa ab dem Schulalter langsam auf die Kinder zu übergeben, sodass in der Pubertät eine weitgehende Selbstständigkeit der PatientInnen erreicht werden kann. Das Therapiekonzept sollte sich im Sinne einer solchen Entwicklung gestalten (44).

1.2.6.6 Insulintherapiestrategien

Es gibt zwei Strategien der Insulinsubstitution (12):

- die konventionelle Insulintherapie (CT) und
- die intensivierete Insulintherapie, wobei diese wiederum

- mit Injektionen als Intensivierte konventionelle Therapie (ICT) bzw. Basis-Bolus-Therapie oder
- mit Insulinpumpen als CSII (Kontinuierliche subkutane Insulininfusion) durchgeführt werden kann.

Es ist wichtig zu betonen, dass T1D bzw. die Therapie dieser chronischen Erkrankung die Selbstständigkeit, Integration und Flexibilität des betroffenen Kindes und seiner Familie stark beeinflussen kann (54). Grundsätzlich soll eine Entscheidung zwischen den möglichen Arten der Insulintherapie zwischen dem/der behandelnden/r Arzt/Ärztin, den betroffenen Kindern und ihrer Eltern gefällt und erörtert werden. Bei den Indikationsstellungen für die jeweiligen Strategien sollten neben medizinischen Aspekten auch psychosoziale und pädagogische Komponenten eine Rolle spielen (3).

Heute wird empfohlen und weitverbreitet vertreten, sich bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unmittelbar nach T1D-Manifestation für eine Form der intensivierten Insulintherapie zu entscheiden (12,47).

1.2.6.6.1 Die konventionelle Insulintherapie

Bei der konventionellen Insulintherapie (CT) wird ein- bis zweimal täglich Insulin injiziert, wobei $\frac{2}{3}$ der Tagesdosis aus einem Verzögerungsinsulin, und $\frac{1}{3}$ aus Normalinsulin bestehen. Dieses Injektionsschema entspricht nicht dem Sekretionsmuster der körpereigenen β -Zellen, weshalb die konventionelle Insulintherapie als nichtphysiologische Methode der Insulinsubstitution angesehen werden muss.

In einem Verhältnis von etwa 2:1 wird morgens vor der ersten Mahlzeit und abends vor dem Abendessen ein Verzögerungsinsulin mit oder auch ohne einem Anteil an Normalinsulin injiziert (12). Während die Menge des Verzögerungsinsulins relativ konstant gehalten werden kann, sollte die Dosierung des kurzwirksamen Insulins flexibel an die aktuelle Stoffwechsellage und Nahrungsaufnahme angepasst werden. Da die Menge des Normalinsulins bei dieser Therapiestrategie jedoch nur einen geringen Anteil der gesamten Insulintagesdosis ausmacht, muss die Nahrungsmenge zwangsläufig an die vorgegebene Wirkung des Verzögerungsinsulins angepasst werden (12).

Die zirkadianen Schwankungen der Insulinsensitivität können mit der Strategie der CT nicht optimal miteinbezogen werden. Dadurch können sich in der Früh und am Nachmittag Hyperglykämien und um die Mittagszeit und nachts Hyperglykämien ergeben (3).

Während bis zu Beginn der 1980er ausschließlich die CT angewendet wurde (59), spielt sie heute in der Praxis der pädiatrischen Diabetologie eine untergeordnete Rolle. Sie wird als Dauertherapie als obsolet angesehen und heute nur noch selten angewendet. Heutzutage werden Kinder und Jugendliche bereits von Anfang an mit einer ICT im Sinne einer Basis-Bolus-Therapie oder einer Insulinpumpe therapiert.

1.2.6.6.2 Die intensivierte Insulintherapie (ICT)

Das Prinzip der ICT

Die intensivierten bzw. funktionellen Formen der Insulinsubstitution beruhen auf dem Prinzip, das physiologische Sekretionsmuster der β -Zellen möglichst gut zu imitieren. Daher wird der nahrungsabhängige Prandialinsulinbedarf durch die Injektion von Normalinsulin oder einem kurzwirksamen Insulinanalogon vor bzw. nach den Mahlzeiten, differenziert vom Basalinsulinbedarf gedeckt. Der Basalinsulinbedarf erfordert ein- oder auch mehrmals täglich eine nahrungsunabhängige Gabe von NPH-Insulin oder einem langwirksamen Insulinanalogon. Auf diese Weise soll die basale Insulinsekretion zur Regulation der hepatischen Glukoseproduktion nachgeahmt und ersetzt werden (12,47). Bei Kindern und Jugendlichen werden etwa 60-70% der benötigten Tagesinsulindosis als kurzwirksames Prandialinsulin, die restlichen 30-40% als Basalinsulin verabreicht. Je jünger die Kinder sind, umso geringer sollte der Anteil des Basalinsulins sein, während er im Erwachsenenalter etwa 50% einnimmt (60).

Auf diese Art kann der Zirkadianrhythmus der Insulinwirkung annähernd imitiert werden. Voraussetzung hierfür ist die Kenntnis über das individuelle tagesrhythmische Wirkungsprofil von Insulin, sowie der anderen, den Glukosestoffwechsel regulierenden, insulin-antagonistischen Hormone. Da die endogene Sekretion all dieser Hormone und die damit verbundenen Änderungen auf den Insulinbedarf intra- und interindividuell stark variieren, ist der Versuch, das physiologische Insulin-Sekretionsmuster zu imitieren, ein komplexes Verfahren (12).

Die Insulindosis

Wie bereits erwähnt ist die Prandialinsulindosis in Abhängigkeit von der Menge an Kohlenhydraten, die während einer Mahlzeit aufgenommen werden, durch die Injektion eines kurzwirksamen Insulins zu verabreichen. Sie wird als Quotient aus der benötigten Insulinmenge pro Kohlenhydrateinheit bzw. Proteineinheit (BE) ($1 \text{ KE} = 1 \text{ BE} = 10\text{-}12\text{g}$ Kohlenhydrate) mit „Insulin/BE“ bzw. „BE-Faktor“ angegeben. Dieser Quotient variiert

von Patient/In zu Patient/In und ist in Abhängigkeit verschiedenster Einflussgrößen von Betroffenen stets neu zu ermitteln. Bei den einflussnehmenden Komponenten handelt es sich neben Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Diabetesphase, Erkrankungsdauer und Zusammensetzung der Mahlzeiten auch um Komponenten wie die zirkadiane Veränderung der Insulinsensitivität, die Art des prandialen Insulinpräparats (Normalinsulin oder kurwirksames Insulinanalogon), die Injektionsart, der Spritz-Ess-Abstand und letzten Endes auch die Effizienz der basalen Insulinsubstitution (3,12). Zusätzlich zu dem BE-Faktor muss vor jeder präprandialen Insulininjektion der aktuelle Blutzuckerspiegel beachtet und mit einer entsprechenden Korrekturinsulindosis in die Berechnung der erforderlichen Insulindosis miteinbezogen werden. Wie für die Prandialinsulindosis müssen auch für die richtige Korrekturinsulindosis die individuellen Absenkungsraten des Blutzuckerspiegels ermittelt werden. Die individuell und tageszeitlich variierenden Absenkungsraten können bei der intensivierten Insulintherapie auch zwischen den Mahlzeiten, zu jeder Tages- und Nachtzeit angewendet werden, um durch eine entsprechende Korrekturinsulindosis hohe Blutglukosewerte zu senken (12). Die tägliche Basalinsulinbedarf beträgt im Kleinkindesalter 0,2, bei Kindern 0,3 I.E./kg KG. Die adäquate Dosis an Verzögerungsinsulin (NPH-Insulin oder ein langwirksames Insulinanalogon) bei Kindern und Jugendlichen mit T1D kann im Rahmen eines Fastentages ermittelt werden (12,47). Die Differenzierung zwischen Prandial- und Basalinsulinwirkung erfolgt unter Verwendung von Insulinanaloga präziser als mit NPH- und Normalinsulin, sodass das physiologische Verhältnis von Basal- und Prandialinsulinbedarf realer imitiert werden kann. Dies kommt auch dem Prinzip der Insulinpumpentherapie näher (12). In epidemiologischen Studien konnte bisher kein eindeutiger Vorteil der intensivierten Insulintherapie für alle pädiatrischen Altersgruppen im Vergleich zur CT belegt werden, was auch die Datenlage zu diesem Thema repräsentiert (12,42,44,61).

Die Entwicklung der ICT

Der Umstellungsprozess von der konventionellen auf intensiviertere Insulintherapie mit 4, 5 oder 6 Injektionen am Tag begann in den 1980er Jahren (3). Als wegweisend werden die evidenzbasierten Daten des DCCT (diabetes control and complications trial) und einer Nachfolgestudie betrachtet, die sich mit T1D-PatientInnen im Alter von 13-39 Jahren befasst. Bei intensivierter Insulintherapie zeigte sich eine verbesserte Stoffwechsellage in der initialen Therapiephase sowie in Folge ein besseres Outcome in Bezug auf mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen (62-64). Der Zusammenhang zwischen der Qualität

der Stoffwechselkontrolle bei T1D und dem Risiko für Folgeerkrankungen konnte für Kinder wie Jugendliche mehrfach bewiesen werden und erfordert für alle T1D-PatientInnen vom Manifestationszeitpunkt an die bestmögliche Stoffwechseleinstellung (41,43,44,47). Heute wird für alle pädiatrischen Altersgruppen eine Form der intensivierten Insulin-substitution als primäre Therapie der Wahl bei T1D empfohlen und überwiegend eingesetzt (2,12,42). Lange Zeit wurde die intensivierte Insulintherapie hauptsächlich als Basis-Bolus-Therapie durchgeführt. Etwa seit dem Jahr 2000 werden jedoch auch zunehmend Insulinpumpen bereits ab dem Manifestationszeitpunkt zur Therapie eingesetzt (3). Die Voraussetzungen für eine langfristig zufriedenstellende metabolische Kontrolle werden als günstig angesehen, wenn sich betroffene Kinder und Jugendliche mit ihren Eltern bereits unmittelbar nach Ausbruch der Erkrankung für eine der beiden Methoden der intensivierten Insulintherapie entscheiden (10). Zudem gibt es einige Studien, die zeigen, dass sich intensivere und flexiblere Strategien der Insulintherapie bei guten Stoffwechsel-ergebnissen durch eine hohe Patientenzufriedenheit auszeichnen (44,65).

1.2.6.6.3 Die Insulinpumpentherapie (CSII)

Das Prinzip der CSII-Therapie

Diese Strategie der Insulintherapie beruht auf dem Prinzip, durch einen kontinuierlichen Insulinfluss das physiologische Sekretionsmuster des Pankreas zu imitieren (54). Dazu wird für den basalen Insulinbedarf stetig über eine externe Arzneimittelpumpe, einen Katheter und eine subkutan liegende Verweilkanüle ein kurzwirksames Insulin verabreicht. Zu den Mahlzeiten und für Blutzuckerkorrekturen werden vom/von der Patienten/in selbst durch Betätigen der Pumpe Boli mit der erforderlichen, individuell berechneten, Insulindosis an kurzwirksamen Insulin abgegeben (60). Es wird ausschließlich ein kurzwirksames Insulinanalogon in den Insulinpumpen verwendet (12,60,66). Auf diese Weise soll das Ziel einer möglichst physiologischen Insulinsubstitution und somit einer verbesserten Stoffwechselkontrolle erreicht werden. Der wesentliche Unterschied und Vorteil zur ICT als Basis-Bolus-Therapie besteht darin, dass eine noch exaktere Anpassung an den basalen und prandialen Insulinbedarf möglich ist (60).

Die Entwicklung der CSII-Therapie

Bis Anfang der 1990er wurde der Großteil der Kinder und Jugendlichen mit T1D mit der CT, bestehend aus 2 Injektionen am Tag, behandelt. Im weiteren Entwicklungsverlauf der Insulintherapiestrategien setzte sich anschließend zunehmend die ICT mit 4, 5 oder 6 mal täglicher Insulinapplikation durch. Seit etwa 15 Jahren kommt auch die CSII als Therapiemethode bei T1D vermehrt zur Anwendung (54,66,67). Als eine alternative Form der intensivierten Insulintherapie mit mehrmals täglichen Insulininjektionen wurde sie bereits Ende der 1970er Jahre eingeführt. Vorerst konzentrierte sich der Einsatz der Insulinpumpen vordergründig auf jugendliche T1D-PatientInnen, die Erfahrung in der ICT und eine gute Stoffwechsellage aufweisen konnten. In den letzten paar Jahren ist eine deutliche Veränderung der Altersgruppe und Indikationsstellung im Bereich der CSII geschehen (54). So werden seit etwa 10 Jahren zunehmend PatientInnen im Kleinkindesalter von Erkrankungsmanifestation an mit der Methode der CSII therapiert (12,64). Inzwischen stellen Kleinkinder sogar jene pädiatrische Altersgruppe dar, in der Insulinpumpen prozentual betrachtet am häufigsten eingesetzt werden (54). Nach der ICT nimmt die CSII heute den Platz der zweithäufigsten Therapiestrategie bei Kindern und Jugendlichen mit T1D ein (57). Die Angaben der DPV-Wiss Initiative im Jahr 2014 spiegeln diesen Entwicklungstrend wider: 49% aller Kinder und Jugendlichen mit T1D wurden mit einer Insulinpumpe therapiert, in der Altersgruppe von Kindern < 5 Jahren waren es 84% und bei Jugendlichen im Alter zwischen 15-18 Jahren nur 38% (67).

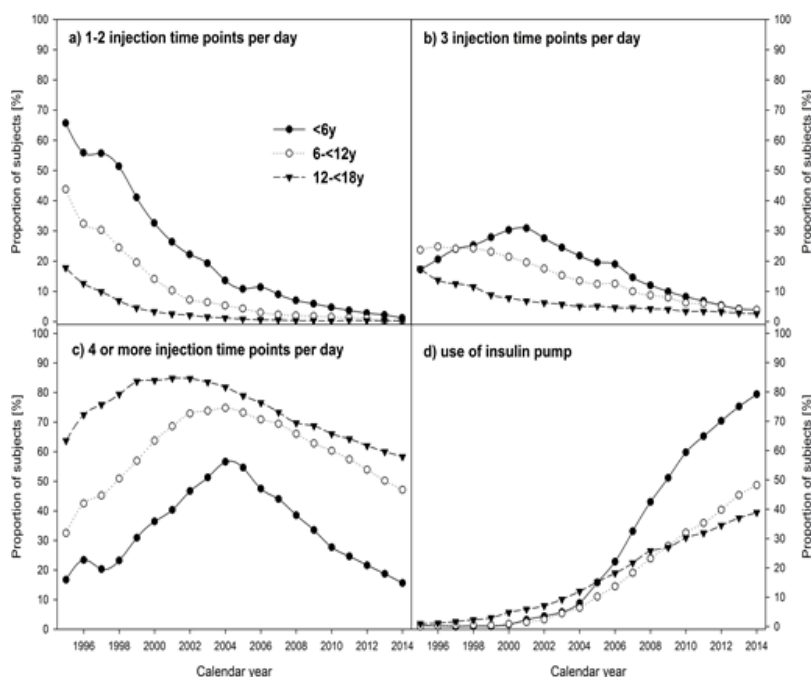


Abb. 4: Die Entwicklung der Insulinpumpentherapie in Deutschland und Österreich [modifiziert nach (68)]

Vorteile der CSII-Therapie

Die Therapie mittels CSII kann im Vergleich zu einer ICT mit mehrfachen Insulininjektionen in allen Altersgruppen vorteilhaft sein (12,69,70). Besonders bei Kleinkindern gerät die Basis-Bolus Therapie aufgrund des niedrigen Insulinbedarfs, der oft variablen und unvorhersehbaren Tagesabläufe und den häufigen Injektionen oftmals an die Grenzen ihrer Möglichkeiten einer optimalen Stoffwechselkontrolle. So kann es für Eltern bzw. betreuende Personen eine permanente Herausforderung darstellen, eine möglichst normnahe Stoffwechseleinstellung ohne schwere Akutkomplikationen, im Speziellen Hypoglykämien, zu erzielen. Als Folge einer unzureichenden Kontrolle des Blutzuckerspiegels kann es zu rezidivierenden und/oder schweren (nächtlichen) Hypoglykämien sowie zu einer verminderten Spontanität und Flexibilität im Alltag aller Beteiligten kommen (66). Da die besonderen Umstände und Bedürfnisse der PatientInnengruppe im Kleinkindesalter mithilfe einer CSII-Therapie realistischer umsetzbar sind, konnte sich diese Insulintherapiestrategie in den letzten Jahren vorrangig für die Behandlung von Kleinkindern etablieren (3,54,66).

Durch die zunehmenden klinischen Erfahrungen, die sich aus dem vermehrten Einsatz von Insulinpumpen bei Kindern und Jugendlichen mit T1D ergaben, zeichneten sich einige Vorteile dieser Therapiemethode ab. So ermöglicht die flexible Dosierung der kontinuierlichen basalen Insulinrate, die je nach Bedarf (halb-) stündlich programmiert wird, in Kombination mit Boli, die ohne schmerzhaftes Injektion, jederzeit abgegeben werden können, größere Freiheiten in alltäglichen Situationen wie ungeplante körperliche Aktivitäten oder Zwischenmahlzeiten. Damit wird eine kindgerechte Spontanität für Betroffene geschaffen (12,54,60). Weiters ermöglicht die variabel und individuell bestimmbare Basalinsulin-Dosis im Vergleich zur ein- bis zweimal täglichen Injektion eines Verzögerungsinsulins eine bessere Berücksichtigung der zirkadianen Schwankungen des Insulinbedarfs. Dies erweist großen Nutzen für die Behandlung des Dawn-Phänomens und die Vermeidung von nächtlichen Hypoglykämien (12,54). Ein Aspekt, der insbesondere bei Kleinkindern eine Rolle spielt, ist die Art der Insulinapplikation. In diesem Alter ist oft die subkutane Injektion von Seiten des Kindes wie auch von Eltern und betreuenden dritten Personen (KindergärtnerInnen, Großeltern etc.) mit mehr Angst besetzt, als das Bedienen eines technischen Geräts wie die Insulinpumpe (66,71).

Indikationen und Voraussetzungen für eine CSII-Therapie

Heute gelten in Orientierung an einen europäischen, amerikanischen und internationalen Expertenkonsensus der Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetes (ISPAD 2014) folgende Indikationsstellungen für die Insulinpumpentherapie (12,51,60):

- Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder
- Kinder und Jugendliche mit starkem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden (Dawn-Phänomen)
- Schwere Hypoglykämien, sowie rezidivierende/nächtliche Hypoglykämien (trotz ICT)
- HbA1c-Wert unter ICT nicht im Zielbereich
- Starke Blutzuckerschwankungen unter ICT, unabhängig vom HbA1c-Wert
- Beginnende mikro- oder makrovaskuläre Folgeerkrankungen
- Sondersituationen (z.B. Nadelphobie, Autismus, ketogene Diät)
- Wunsch nach flexibler Lebensgestaltung (unregelmäßiger Tagesablauf in Schule oder Ausbildungsstätte, Sport u.v.m.) bzw. eingeschränkte Lebensqualität unter der bisherigen Therapiestrategie
- Schwangere Jugendliche

Nicht zuletzt ist für den langfristigen Erfolg einer Insulinpumpentherapie, wie auch bei jeder anderen Therapiestrategie, die Motivationslage der Betroffenen von Bedeutung. Auch dies gilt es bei der Indikationsstellung miteinzubeziehen (12). Für eine fachgerechte und erfolgreiche Insulinpumpentherapie sollten folgende Mindestanforderungen an die PatientInnen und deren Familien bzw. Betreuungspersonen erfüllt sein (60):

- Fähigkeit zur korrekten Durchführung einer ICT, im Sinne eines Basis-Bolus-Regimes
- Teilnahme an einer Insulinpumpen-Schulung
- Bereitschaft zu regelmäßigen Blutzuckerselbstkontrollen (mind. 5 mal/Tag) sowie zur Protokollierung der BZ-Werte, BE-, und Bolusgaben
- Bereitschaft, die Termine der regelmäßigen ambulanten Kontrollen wahrzunehmen

Die Insulinpumpe als technisches Gerät

Das System der Insulinpumpe setzt sich im Wesentlichen aus folgenden Bestandteilen zusammen (3):

1. Gehäuse mit Display und Bedientasten, Elektronik für die Überwachung und Steuerung der Insulinabgabe des Motors,

2. Ampulle oder Reservoir mit Insulin (kurzwirksames Insulinanalogon oder Normalinsulin) gefüllt,
3. Inserter (Infusionsset) mit Stahl oder Kunststoffkanüle,
4. Anlagehilfe für das Infusionsset



Abb. 5: Die Komponenten eines Insulinpumpen-Systems [modifiziert nach (72)]

Die Wahl zwischen verschiedenen Pumpen diverser Hersteller ist in erster Linie in Abhängigkeit von der Erfahrung des/der behandelnden/er Arzt/ärztin und der Mitarbeiter des Diabetes-Teams zu treffen und soll nach eingehender Beratung mit den Betroffenen erfolgen. Es gibt auch eine Vielzahl an Katheterarten, die sich in Länge von Katheter und Kanüle, sowie in Abkoppelbarkeit und Beschaffenheit (Stahl oder Kunststoff) unterscheiden. Bei der Wahl der Katheterlänge spielt es eine Rolle, ob die Kinder ihre Pumpe z.B. auf dem Rücken in einem speziellen Rucksack oder am Gürtel tragen wollen. Es gilt zu beachten, dass der Katheter nicht abgeknickt oder beschädigt wird, weshalb stets zu einer kürzeren Länge und oft zu einem Stahlkatheter geraten wird (12). Um eine gute Insulinleistung zu gewährleisten und um Lipohypertrophien und Hautinfektionen zu vermeiden soll der Katheter alle 1-3 Tage gewechselt werden. Dabei ist es wichtig, bestimmte hygienische Maßnahmen einzuhalten. Als Einstichstellen eignen sich Bauch, Hüfte und Oberschenkel (12). Mit all diesen theoretischen, wie praktischen Aspekten gilt es, die betroffenen Kinder und ihre Eltern im Rahmen der Schulung vertraut zu machen.

Die Insulindosis

Das der CSII zugrundeliegende Prinzip der Insulinsubstitution ist dem der ICT sehr ähnlich. Wie bei der Basis-Bolus-Therapie entfallen auch bei der Insulinpumpentherapie 30-40% der Insulintagesdosis auf die Basalrate. Der gesamte Basalinsulinbedarf wird entsprechend dem altersabhängigen, physiologischen zirkadianen Insulinbedarf in

stündliche Basalraten aufgeteilt (12,54). Um die Berechnung und Programmierung der individuellen Basalrate zu erleichtern, wurden anhand eines großen Datenpools von Klinkert et al. und der „AG Insulinpumpentherapie im Kindes- und Jugendalter“ Basalratenermittlungshilfen erstellt. Diese sogenannten Basalratenschieber geben abhängig vom Körpergewicht die stündliche Basalrate vor. Durch das Auslassen einer Haupt- und der nachfolgenden Zwischenmahlzeit bei regelmäßigen BZ-Messungen kann die programmierte Basalrate überprüft und angepasst werden. Bei einer richtigen Basalrateneinstellung erfordert jede Nahrungszufuhr einen Bolus. Andernfalls ist die Basalrate zu hoch eingestellt (12,54).

Der Insulinbedarf kann sich bei Infekten oder bei erhöhter körperlicher Aktivität auch vorübergehend verändern, was eine temporäre Anpassung der Basalrate erfordert. Oft ist der Gesamtinsulinbedarf unter einer CSII-Therapie um 10-15% niedriger als bei der Basis-Bolus-Therapie (66). Die Dosis der Boli für die prandiale Insulinsubstitution ist auch bei der CSII-Therapie je nach Tageszeit und der vorgesehenen KE-Menge mittels KE-Faktor zu berechnen (12,54).

Bei Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga kann der Bolus bei niedrigen präprandialen Blutzuckerwerten auch direkt nach der Mahlzeit verabreicht werden. So kann die Prandialinsulindosis entsprechend der tatsächlich eingenommenen Kohlenhydratmenge berechnet werden (44,51,52). Ein weiterer Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Normal-Insulin ist die Möglichkeit der häufigeren und schnelleren Abgabe eines Korrekturbolus, ohne dass es zu einer überlappenden Wirkung von hintereinander abgegebenen Bolusdosen kommt. Ein Nachteil der Insulinanaloga ist die raschere Entwicklung eines Insulinmangelzustands (z.B. bei einem Katheterverschluss), sodass die Insulinpumpe höchstens 2h abgelegt werden darf (12).

In den Ergebnissen einer Studie der europäischen PedPump-Gruppe zur Insulinpumpentherapie zeigte sich eine starke Assoziation zwischen der Anzahl der täglich abgegebenen Boli und der Qualität der Stoffwechseleinstellung: je häufiger Kinder einen Insulinbolus abgaben, desto niedriger war ihr HbA1c-Wert (73).

Wie auch bei der Basis-Bolus-Therapie wird bei Verwendung einer Insulinpumpe tagsüber eine Blutglukosekonzentration von 100 mg/dl (5,6 mmol/l) und nachts von 140 mg/dl angestrebt. Bei Kindern im Alter < 6 Jahren sollten die Zielwerte etwas höher definiert werden, um das Risiko einer Hypoglykämie, das kleine Kinder oft selbst schwer erkennen, zu vermindern (12). Da die handelsüblichen Insulinpumpen den Blutzucker nicht messen

(„open loop“) sind regelmäßige Blutzuckerselbstkontrollen derzeit auch bei der CSII-Therapie unabdingbar (60).

Der Boluskalkulator und weitere Funktionen der Insulinpumpe

Die Größe der benötigten Korrekturboli ergibt sich aus der individuellen Insulinsensitivität und der vorgesehenen Blutzuckerabsenkung. Hierbei kann die Verwendung eines Boluskalkulators hilfreich sein. Das in die Pumpensoftware integrierte Berechnungsprogramm gibt unter Berücksichtigung des aktuellen Blutzuckers, der vom/von der Patient/in eingegebenen Kohlenhydratmenge sowie der individuell definierten Zielblutzuckerwerte und Korrekturfaktoren einen Vorschlag für einen kombinierten Mahlzeiten-Korrekturbolus ab (12,60). Die Ergebnisse einiger Studien belegen, dass eine konsequente Verwendung dieser Funktion zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle führen kann (74,75). Voraussetzung für die Anwendung eines Boluskalkulators ist, dass der/die PumpenpatientIn regelmäßig die Bolusvorschläge kritisch überprüft und trotzdem stets in der Lage ist, einen Bolus selbstständig korrekt zu berechnen (12,60).

Einige Pumpenmodelle verfügen auch über eine Alarmfunktion bei vergessener Bolusabgabe oder ermöglichen verschiedene Bolusarten (z.B. „verzögerter Bolus“ oder „dualer Bolus“), um eine optimale prandiale Insulinsubstitution zu gewährleisten (60). Da die Insulinpumpen der heutigen Zeit über gute Sicherheitssysteme verfügen, die unabhängig voneinander ständig alle Funktionen überprüfen, kommt es nur sehr selten zu technischen Problemen. Falls ein Fehler auftritt, gibt die Pumpe Alarmtöne und/oder Vibrationen ab, bis der/die PatientIn darauf reagiert (12).

Die Weiterentwicklung des Systems der Insulinpumpentherapie

Durch neuere technische Entwicklungen ist es inzwischen auch möglich ein CSII-System mit einer kontinuierlichen s.c. Glukosemessung in Echtzeit zu kombinieren. Diese neue Therapieform, auch sensorunterstützte Insulinpumpentherapie (SuP) bezeichnet, gibt Alarmsignale bei Hypo- und Hyperglämien ab und unterbricht die Insulinzufuhr bei wiederholter Hypoglykämiewarnung (12). Der positive Effekt einer SuP auf die glykämische Kontrolle konnte sowohl im Vergleich zu einer CSII, als auch zu einer Basis-Bolus-Therapie, empirisch belegt werden (76). So zeigte sich bei Kindern mit neu manifestiertem T1D unter Anwendung einer SuP eine positive Beeinflussung der glykämischen Variabilität und der C-Peptid-Restsekretion (77). Eine noch jüngere Entwicklung der Hypoglykämieabschaltfunktion ist der PLGM-Algorithmus („predictive

low glucose management“). Dieser soll für eine prädiktive Abschaltung der Pumpe sorgen, wenn sich die Glukosekonzentrationen in eine hypoglykämische Richtung entwickeln, die beim Wiederanstieg des Blutzuckers wieder aufgehoben wird. Den Ergebnisse einer ersten Datenanalyse zufolge, kann die Hypoglykämiegefahr auch während sportlicher Betätigung, durch den PLGM-Algorithmus beträchtlich gesenkt werden (78). Es ist zu erwarten, dass Systeme mit Abschaltung bei prädiktiver Hypoglykämie-Warnung zunehmend klinische Verwendung erfahren werden, um Anzahl und Dauer der Hypoglykämien weiter zu reduzieren (12). Auf diese Weise wird bereits seit vielen Jahren mit großer Intensität der Weg zu einem vollständigen „Closed-Loop-System“, im Sinne eines „künstlichen Pankreas“, bestritten. Dieses soll die Funktion von Insulinpumpe und CGM vereinen: Entsprechend der aktuellen, kontinuierlich gemessenen Werte des Sensors sowie den vorausgegangenen individuellen Sensorglukose- und Insulininfusionsdaten soll die Basalrate konstant angepasst und zusätzliche erforderliche Bolusabgaben automatisch abgegeben werden können. Zurzeit wird das „Closed-Loop-System“ experimentell realisiert und geprüft. Nun bedarf es noch weiterer Optimierung, Zulassung und kommerzieller Einführung – womit ein weiterer bedeutender Meilenstein in der Diabetes-Therapie erreicht sein wird (12).

1.2.6.6.4 Die aktuelle Datenlage zur Insulinpumpentherapie

Seitdem es Insulinpumpen als Therapiestrategie des T1D gibt, haben sich zahlreiche Studien mit dieser Therapieform beschäftigt und versucht, signifikante Unterschiede bzw. Vorteile im Vergleich zu einer Basis-Bolus-Therapie oder zu belegen. Die Datenlage dazu ist reichhaltig und komplex – die Meinungen und Ergebnisse weichen auseinander. An dieser Stelle der Arbeit soll ein zusammenfassender Überblick über bestimmte Aspekte der CSII-Therapie erstellt werden.

Glykämische Kontrolle

Bisher liegen noch keine einheitlich konsistenten Ergebnisse darüber vor, ob und für welche T1D-PatientInnen die Insulinpumpentherapie im Hinblick auf die Qualität der glykämischen Kontrollen, im Sinne einer HbA1c-Wert Verbesserung, einer ICT als Basis-Bolus-Therapie, überlegen ist (12,44).

Der Großteil der zahlreichen Studien, Metaanalysen, und Fallserien in denen die CSII-Therapie und die ICT miteinander verglichen werden, konnte Ergebnisse aufweisen, die für eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei T1D-PatientInnen unter einer CSII-

Therapie sprechen (79-81). Einige Daten beziehen sich auch speziell auf pädiatrische Altersgruppen (82-85) bzw. PatientInnen im Kleinkindesalter (86-88). Zudem belegen viele Studien bei pädiatrischen PatientInnen einen signifikant häufiger im Zielbereich liegenden HbA1c-Wert, wenn mehr als 6 mal täglich ein Bolus mit der Insulinpumpe abgegeben wird (12). Es gibt jedoch auch Studien, die die CSII als eine effiziente und sichere Methode der Insulinsubstitution bestätigen, jedoch keine wesentlichen Verbesserungen der glykämischen Kontrolle im Vergleich zu einer ICT als Basis-Bolus-Therapie feststellen können (56,57,64,89,90). Aus den Ergebnissen einiger Studien geht auch hervor, dass sich der HbA1c-Wert vor allem bei jenen PatientInnen unter einer CSII-Therapie verbesserte, die zuvor unter einer ICT durch sehr hohe HbA1c-Werte aufgefallen waren (91,92).

Hypoglykämien

Trotz der in dieser Altersgruppe überwiegend eingesetzten modernen Insulintherapiestrategien besteht bei Kleinkindern ein höheres Hypoglykämie-Risiko als bei älteren Kindern (93). Bei der bisher umfangreichsten Langzeitstudie, einer Fall-Kontrollstudie aus Australien, zur Pumpentherapie bei Kindern mit T1D, wurden 345, mit einer Insulinpumpe therapierte, Kinder und Jugendliche, über einen Zeitraum von 11 Jahren (1999-2001) mit „statistischen Zwillingen“ verglichen, die ausschließlich mit einer ICT behandelt wurden. Neben einer Verbesserung des HbA1c-Wertes zeigte sich auch die Hypoglykämierate am Ende der Studie bei der Insulinpumpen-Gruppe um 30% niedriger als bei der ICT-Gruppe (83). Berghäuser et al. untersuchten in einer multizentrischen Studie 343 Kinder in Deutschland und Österreich, bei denen innerhalb von vier Wochen nach Manifestation eine Insulinpumpentherapie initiiert wurde. Diese Patientengruppe wurde mit einer Gruppe von Kindern verglichen, bei der die Insulinsubstitution nach dem Schema einer ICT durchgeführt wurde: Die HbA1c-Level beider Gruppen waren gut und zeigten keine signifikanten Unterschiede, während das Vorkommen schwerer Hypoglykämien signifikant seltener bei PatientInnen mit CSII-Therapie festgestellt wurde (64). Eine verminderte Rate an schweren Hypoglykämien bei Kindern mit einer Insulinpumpentherapie konnte auch in vielen anderen Studien belegt werden (82,84,86-88,91,94).

Diabetische Ketoazidosen

Da in der Insulinpumpe vorwiegend kurzwirksame Insulinanaloga verwendet werden kann es bei unbemerkten Katheterverschluss oder technischen Defekten somit innerhalb sehr kurzer Zeit zu einem Insulinmangel und Symptomen einer diabetischen Ketoazidose kommen. Ein erhöhtes Ketoazidose-Risiko galt somit bei Einführung der CSII-Therapie als Sorge dieser Methode und wurde auch in einigen frühen Studien festgestellt. Inzwischen haben sich sowohl die technischen Komponenten, als auch die medizinische Erfahrung im Umgang mit Insulinpumpen stetig weiterentwickelt (60). Die heutige Datenlage spricht dafür, dass bei adäquater Schulung der PatientInnen die DKA-Rate bei CSII-Therapie nicht höher ist als bei der ICT (57,60,64,84,87). Die bereits erwähnte australische Fall-Kontroll-Studie berichtet in der Gruppe der, mit Insulinpumpen therapierten Kindern sogar über eine Verminderung der Hospitalisierungen aufgrund von DKAs (83).

Lebensqualität

Da die Insulinpumpentherapie im Hinblick auf Nahrungsaufnahme, Kindergarten-, Schul- und Arbeitszeiten sowie Freizeitaktivitäten eine flexiblere Lebensführung ermöglicht, kann sie besser an die verschiedensten Alltagsbedingungen angepasst werden und so ein kindgerechtes Leben mit T1D erleichtern (60). Eine hohe PatientInnen-Zufriedenheit sowie der Gewinn an Lebensqualität, für betroffene Kinder und Jugendliche, wie auch für ihre Familien, sind wesentliche Therapieaspekte der CSII. Dies wird in der Literatur und der aktuellen Datenlage, dokumentiert durch standardisierte Fragebogen (DQOL, Diabetes Quality of Life und DTSQ, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) und freie Interviews einheitlich beschrieben (57,81,87-90,95,96).

Am Ende des theoretischen Teils dieser Arbeit soll betont werden, worauf auch einige Autoren in ihren Arbeiten aufmerksam machen: Der Erfolg der Insulintherapie, auch jener der Insulinpumpentherapie, wird stark von der Motivation und dem Engagement der Familie, sowie einer aufmerksamen medizinischen Beratung und Betreuung beeinflusst (12,87,88,97). Auch wenn die CSII-Therapie unter den entsprechenden Bedingungen zu sehr guten Stoffwechselergebnissen führen und daher auch als effiziente und sichere Therapiestrategie empfohlen werden kann, sollte bedacht und akzeptiert werden, dass sie nicht für jedes Kind als die passende Therapieoption angesehen werden kann (12). Trotz der zahlreichen Daten, die inzwischen zum Thema und den verschiedensten Aspekten der CSII-Therapie aufliegen, gibt es derzeit noch wenig Studien, die die

Ergebnisse der Insulinpumpentherapie bei Kleinkindern im langzeitigen Verlauf, im Sinne mehrerer Jahre, beschreiben. Um ein Bild davon zubekommen, wie sich die Stoffwechsel-ergebnisse der T1D-PatientInnen im Kleinkindalter über die Jahre und im Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Graz, und somit in weiten Teilen der Steiermark, entwickeln, wurde die nachfolgend beschriebene Studie initiiert und durchgeführt.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Das Thema dieser Arbeit ist die Therapie des T1D bei Kleinkindern, jener Altersgruppe, die am stärksten von der zunehmenden Inzidenz der Erkrankung betroffen ist. Da in dieser Altersgruppe um das Jahr 2000 ein Paradigmenwechsel von der CT und Basis-Bolus-Therapie zu CSII-Therapie stattgefunden hat, soll anhand einer retrospektiven Datenanalyse ein Vergleich zwischen diesen Formen der Insulinsubstitution aufgestellt werden. Die Kernfrage der Studie bezieht sich darauf, ob sich die unterschiedlichen Therapieformen im therapeutischen Outcome voneinander unterscheiden. Das Outcome soll anhand des Langzeitverlaufs der glykämischen Kontrolle (HbA1c-Wert) sowie der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien und DKAs beurteilt werden.

Die Nullhypothese lautet, dass die Insulinpumpentherapie im langzeitigen Verlauf keine Vorteile, im Sinne eines besseren therapeutischen Outcomes, im Vergleich zur Basis-Bolus-Therapie und der CT erbringt. Die Alternativhypothese dazu geht davon aus, dass die Insulinpumpentherapie, im Vergleich zu den anderen Therapiestrategien, langfristig zu einem besseren therapeutischen Outcome führt.

Während es in der Literatur ausreichend Daten gibt, die Vorteile der Insulinpumpentherapie im therapeutischen Outcome, im Sinne einer verbesserten glykämischen Kontrolle und einer geringeren Anzahl an schweren Hypoglykämien, bei Jugendlichen und Erwachsenen belegen, besteht darüber bei Kleinkindern noch keine einheitliche Meinung. Die Studienlage über das PatientInnenkollektiv der Kleinkinder ist kontrovers und beträchtlich kleiner als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Zudem gibt es wenig Ergebnisse, die sich auf einen langfristigen Zeitraum beziehen.

Anhand dieser Studie soll ein Vergleich zwischen den drei Insulintherapiestrategien hergestellt werden, um Aufschluss darüber zu gewinnen, welche Therapiestrategie sich am besten dazu eignet, in dieser Altersgruppe ein langfristig zufriedenstellendes therapeutisches Outcome zu erreichen.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse im Untersuchungszeitraum 2005-2015 aus den Krankenakten der „Ambulanz für Endokrinologie, Diabetes und Adoleszentenmedizin“ der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz.

3.2 Kriterien für die Studienpopulation

Für die PatientInnen, die in die Datenanalyse miteinbezogen wurden, galten folgende Einschlusskriterien:

- Kinder im Alter von ≤ 12 Monaten bis 7 Jahren (vollendetes 6. Lebensjahr)

Im Rahmen der Datenerhebung ergaben sich 11 PatientInnen, die im gewählten Zeitraum der Studie bei EM 6 Jahre oder etwas älter waren. Um die PatientInnenanzahl und somit die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wurden diese Kinder auch in die Studie miteinbezogen.

- T1D Erstmanifestation (EM) im Zeitraum von 2005-2015
- Insulinsubstitution nach der konventionellen Insulintherapie, der Basis-Bolus-Therapie und/oder der Insulinpumpentherapie an der „Ambulanz für Endokrinologie, Diabetes und Adoleszentenmedizin“ der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Daraus ergab sich ein initialer Datensatz von 76 PatientInnen.

Aufgrund einer mangelnden Aussagekraft bei zu wenig vorhandenen Daten wurden all jene Kinder, bei denen der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und der letzten miteinbezogenen Ambulanzkontrolle im Jahr 2015 ≤ 1 Jahr betrug, nicht in die Datenanalyse miteinbezogen. Unter Berücksichtigung dieses Ausschlusskriteriums ergab sich eine Studienpopulation von 70 PatientInnen, die je nach Insulintherapiestrategie folgenden 4 Gruppen zugeteilt wurden:

- Insulinpumpentherapie (CSII)
- Konventionelle Insulintherapie (CT)
- Therapiewechsel von Konventioneller- auf Insulinpumpentherapie
- Therapiewechsel von Konventioneller- auf Basis-Bolus-Therapie (B/B-Therapie)

3.3 Datenerhebung

Zu Beginn wurden mithilfe einer openMEDOCs-Recherche anhand der festgelegten Einschlusskriterien alle PatientInnen elektronisch erfasst, die auf das definierte PatientInnenkollektiv zutrafen. Nach Erstellung der PatientInnenliste und der entsprechenden Anonymisierung wurden die Daten aus den Ambulanz- Krankenakten erhoben.

Alle T1D-PatientInnen, die an der „Ambulanz für Endokrinologie, Diabetes und Adoleszentenmedizin“ der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz therapiert werden, kommen, je nach Qualität der Stoffwechseleinstellung, alle 6 Wochen - 3 Monate zu einer ambulanten Kontrolle. Hier werden verschiedenste Parameter wie Größe, Gewicht, Blutdruck, Insulintagesbedarf (Basis- und Bolusinsulin) und HbA1c-Wert erhoben und kontrolliert. Weiters werden Akutkomplikationen, wie das Auftreten von Hypoglykämien, leichten wie schweren, oder DKAs dokumentiert.

Für die Studie wurden folgende Daten aus den Krankenakten erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Datum der Diabetes-Erstmanifestation
- Datum der Ambulanzkontrolle
- Größe und Gewicht
- Insulintherapiestrategie
- Insulintagesdosis (Basal- und Prandialbedarf)
- HbA1c
- Stationäre Aufenthalte
- Akutkomplikationen und damit verbundene stationäre Aufenthalte
 - Schwere Hypoglykämien
 - Diabetische Ketoazidosen

Diese Daten der Ambulanzkontrollen wurden in einem Abstand von 3 Monaten erhoben, sodass sich pro Behandlungsjahr, gemäß Quartalen, die Daten von vier Untersuchungen ergaben. Dabei wurde stets mit der ersten Ambulanzkontrolle nach der Erstmanifestation begonnen. Ambulanzkontrollen, bei denen in den Krankenakten kein dokumentierter HbA1c-Wert vorlag, wurden prinzipiell nicht in den Datensatz der Studie aufgenommen. Die erhobenen, pseudoanonymisierten Daten wurden in eine Tabelle im MS Excel 2013 eingetragen und dort passwortgeschützt gespeichert.

3.4 Kriterien für den Datensatz

Aufgrund der meist sehr hohen HbA1c-Werte zu Beginn der Insulintherapie sowie der anschließenden Remissionsphase kann der HbA1c-Wert der ersten Ambulanzkontrolle nach Erstmanifestation, im Bezug auf das therapeutische Outcome der jeweiligen Insulintherapiestrategien, nicht als repräsentativ gewertet werden. Da dies erst nach einem Zeitraum von 6-8 Wochen möglich ist, wurde in dieser Studie eine Differenz von mindestens 7 Wochen (49 Tage) zwischen dem Datum der Erstmanifestation und den ersten, für die Analyse der HbA1c-Werte relevanten Daten der Ambulanzkontrollen angenommen.

Die angegebene Dauer der Insulintherapie im Sinne des Follow-Ups bezieht sich auf das Datum der EM.

Da in dieser Studie das Therapie-Outcome der verschiedenen Methoden im langfristigen Verlauf der Insulinsubstitution verglichen werden soll, wurde festgelegt, dass eine Therapieform, unter der pro PatientIn nur Daten von < 4 Ambulanzkontrollen vorliegen, aufgrund einer mangelnden Aussagekraft bei dieser geringen Anzahl an Werten nicht verwertet wird.

Bei zwei PatientInnen ergab sich ein zweimaliger Wechsel der Insulintherapiestrategie: Von einer initialen CT erfolgte erst eine Umstellung auf eine B/B-Therapie und von dieser schließlich auf eine Insulinpumpentherapie. Da es sich hier um eine zu geringe Anzahl an PatientInnen handelt, um eine repräsentative Therapiegruppe darzustellen, wurden jene Ambulanzkontrollen, die unter der CSII-Therapie stattfanden, nicht in die Auswertung miteinbezogen. Es handelte sich hier um einen sehr kleinen Datensatz im Vergleich zu jenem, der unter der CT und der B/B-Therapie erhoben wurde.

3.5 Zielgrößen

3.5.1 Hauptzielgröße

Da in dieser Studie das Langzeit-Therapie-Outcome beurteilt werden soll, wurde der HbA1c-Wert, in der Literatur meist gleichgesetzt mit der „glykämischen Kontrolle“, als Hauptzielgröße definiert. Nach den Leitlinien der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) gilt die Stoffwechseleinstellung bei Kindern und Jugendlichen mit T1D bei HbA1c-Werten von $\leq 7,5\%$ (58mmol/l) als „optimal“, bei Werten von 7,6% (60mmol/l) bis 9,0% (75mmol/l) als „mäßig“ und bei Werten $> 9\%$ (75mmol/l) als „sehr schlecht“ (50). In dieser Studie wird neben einer Berechnung des durchschnittlichen HbA1c-Werts auch sein langfristiger Verlauf von einigen ausgewählten

Patientinnen dargestellt und beurteilt, um so die Entwicklung der glykämischen Kontrolle im Laufe der Zeit bei den unterschiedlichen Therapiestrategien gut bewerten zu können. Seit einigen Jahren wird der HbA1c-Wert in der Einheit „mmol/mol“ angegeben. In dieser Arbeit wurde mit der alten Einheit in „Prozent“ gerechnet und auch die Ergebnisse werden dementsprechend angegeben.

3.5.2 Nebenzielgrößen

Neben dem HbA1c-Wert definierten wir das therapeutische Outcome auch noch über die Häufigkeit von Akutkomplikationen, zu denen es im Rahmen einer T1D-Erkrankung kommen kann. Diese wurden als Nebenzielgrößen in die Datenanalyse miteinbezogen. Zum einen handelt es sich um schwere Hypoglykämien. Im Rahmen dieser Studie wurde das Vorkommen von schweren Hypoglykämien Grad III erhoben. Es kommt hier zu einem Bewusstseinsverlust und/oder einem Krampfanfall, was in jedem Fall eine Fremdhilfe und meist eine parenterale Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthalts erforderlich macht (36,40). An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass jene schweren Hypoglykämien, die im Rahmen einer, im Kindesalter häufig vorkommenden und eine Hypoglykämie oftmals begünstigenden, Gastroenteritis auftraten, nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden.

Zum anderen wurde das Auftreten von DKAs unter der Insulintherapie erfasst.

3.6 Datenauswertung

3.6.1 Berechnung des mittleren HbA1c-Wertes

Um das therapeutische Outcome der unterschiedlichen Therapiestrategien der Insulinsubstitution in dieser Studie zu beurteilen, wurde die Qualität der glykämischen Kontrolle bewertet. Dazu wurde primär von jedem/r PatientIn der Mittelwert (arithmetisches Mittel, Durchschnitt) aller ermittelten HbA1c-Werte, beginnend bei jenem mit mindestens 7 wöchigem Abstand zur Erstmanifestation, berechnet. Bei Kindern, die im Verlauf der Studie mit zwei Strategien therapiert wurden, berechneten wir für die Ergebnisse unter den jeweiligen Methoden der Insulinsubstitution entsprechend getrennte Mittelwerte.

Anhand dieser Mittelwerte wurde für jede der vier Therapiegruppen der mittlere HbA1c-Wert berechnet und ein Vergleich aufgestellt. Für die zwei Therapiegruppen, in denen ein Wechsel der Therapiestrategie stattfand, wurden außerdem der Durchschnitt der HbA1c-

Werte für die jeweiligen Formen der Insulintherapie vor bzw. nach der Umstellung berechnet und miteinander verglichen.

3.6.2 Beurteilung des Therapieverlaufs

Um die Entwicklung des HbA1c-Wertes im Verlauf des gewählten Zeitraums beurteilen zu können wurde von jedem/r PatientIn der mittlere HbA1c-Wert der ersten beiden, in die Studie miteinbezogenen, Ambulanzkontrollen mit jenem der letzten beiden Untersuchungen verglichen. Dazu wurde die absolute Differenz zwischen den beiden Mittelwerten berechnet und in Prozentpunkten angegeben.

Ergab sich ein Ergebnis im positiven Bereich wurde dies als Verschlechterung beurteilt, da am Ende der Datenerhebung dieser Studie ein höherer mittlerer HbA1c-Wert vorlag, als zu Beginn. Da sich ein Ergebnis im negativen Bereich ergab, wenn sich im Mittel niedrigere HbA1c-Werte am Ende des Untersuchungszeitraums ergaben, als zu Therapiebeginn, wurde dies als eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle interpretiert.

Der Verlauf der HbA1c-Werte ist durch kleinere und gelegentlich auch größere Schwankungen geprägt. Daher hätte der Vergleich zwischen letzter und erster miteinbezogener Ambulanzkontrolle den Verlauf der Werte nicht ausreichend repräsentiert. Um den Vergleich dennoch bei allen PatientInnen, auch bei jenen mit nur 4 Ambulanzkontrollen, durchführen zu können, wurden die zwei ersten bzw. zwei letzten Ambulanzkontrollen für die Beurteilung des Verlaufs der glykämischen Kontrolle gewählt. Nach diesem Prinzip berechneten wir in der Studie für jeden/r PatientIn die relative Differenz zwischen den festgelegten Mittelwerten. Anschließend wurde anhand dieser Werte der Mittelwert der relativen Differenzen über alle der vier Therapiegruppen berechnet um einen Vergleich aufstellen zu können.

In den beiden Gruppen mit einem Wechsel der Therapiestrategie wurde auf diese Art und Weise auch der Verlauf des HbA1c-Wertes vor und nach der Umstellung beurteilt.

3.7 Statistische Auswertung

Die Daten wurden primär mit deskriptiven statistischen Methoden analysiert, teilweise mit MS Excel (Microsoft Corp.) teilweise mit SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY). Die Darstellung der Daten erfolgte mit Boxplots.

Signifikanztests wurden bei metrischen Daten mit t-Tests zum Vergleich von Mittelwerten durchgeführt (Irrtumswahrscheinlichkeit 5%), bzw. mit MannWhitney-U-Test bei nicht-

normalverteilten Daten oder kleinen Fallzahlen. Der Gruppenvergleich erfolgte mit Methoden der Varianzanalyse (ANOVA), der Scheffé-Test erlaubt den gezielten Vergleich einzelner Therapieformen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Hypothesentest auf Grund des retrospektiven Charakters der Studie und den unterschiedlichen Zeitfenstern eher exploratorischen Charakter haben.

3.8 Anonymisierung und Datenschutz

Nach der Erstellung der PatientInnenliste erfolgte gemäß dem Datenschutzgesetz 2000 die Pseudoanonymisierung durch die Vergabe von fortlaufenden Identifikationsnummern. Diese wurden mit den dazugehörigen Namen der PatientInnen in einem Dokument im MS Word 2013 passwortgeschützt abgespeichert. Die Datenverarbeitung erfolgte in einer Excel-Tabelle und einem SPSS-Datenblatt und wurde ebenfalls passwortgeschützt an zugangsbeschränkten Computern gespeichert.

Der Zugriff auf die Originaldaten sowie deren Verschlüsselung ist nur autorisierten Personen möglich.

3.9 Ethische Bewertung

Um diese Studie durchführen zu können, wurde ein Antrag auf Beurteilung eines klinischen Forschungsprojektes bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Hierzu wurden ein Konzeptformular und ein Studienprotokoll verfasst, worin Vorgang und Zielsetzung der Studie erläutert werden. Dem Votum der Ethikkommission zufolge besteht kein Einwand gegen die Durchführung dieser Studie in vorliegender Form (EK Nr: 26-470 ex 13/14).

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

In diesem Teil der Arbeit werden Mittelwert, Standardabweichung, sowie Minima und Maxima in folgender Weise angegeben: $\bar{x} \pm SD$ (Minima; Maxima).

4.1.1 Größe der Studienpopulation und des Datensatzes

Das ermittelte initiale PatientInnenkollektiv von 76 Personen ergab einen Datensatz von 1523 Untersuchungen.

Unter Berücksichtigung des Ausschlusskriteriums über den Zeitraum zwischen Erstmanifestation und letzter dokumentierter Ambulanzkontrolle von < 1 Jahr und dem daraus resultierenden Drop-Out von 6 PatientInnen mit 33 Untersuchungen ergab sich die Studienpopulation von 70 PatientInnen mit 1490 Datensätzen. Da ein Zeitraum von mindestens 7 Wochen zwischen dem Datum der Erstmanifestation und der ersten, in die Datenauswertung miteinbezogenen Ambulanzkontrolle vorausgesetzt wurde, verringerte sich der Datensatz von 1490 auf 1396 Untersuchungen. Die Zahl der PatientInnen veränderte sich durch dieses Kriterium nicht.

Durch das Festlegen einer Mindestanzahl an vorliegenden Kontrolluntersuchungen von 4 pro Therapieform und PatientIn kam es zu einem weiteren Drop-Out von 25 Datensätzen, bei einer gleichbleibenden Anzahl von 70 PatientInnen.

Da bei jenen zwei PatientInnen, die im Verlauf der Beobachtungszeit dieser Studie mit drei Insulintherapiestrategien behandelt wurden, die erhobenen Daten der Ambulanzkontrollen unter CSII-Therapie nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden, reduzierte sich der Datensatz um weitere 11 Untersuchungen.

Somit ergab sich eine finale Studienpopulation von 70 PatientInnen mit einem Datensatz von insgesamt 1360 Ambulanzkontrollen. Im Mittel ergab sich pro PatientIn ein Datensatz von $19,4 \pm 10,7$ (5;43) Untersuchungen.

Anhand dieses Datensatzes soll in dieser Studie mithilfe der HbA1c-Werte, sowie dem Vorkommen von schweren Hypoglykämien oder DKAs das therapeutische Outcome bei unterschiedlichen Insulintherapiestrategien bei T1D beurteilt werden.

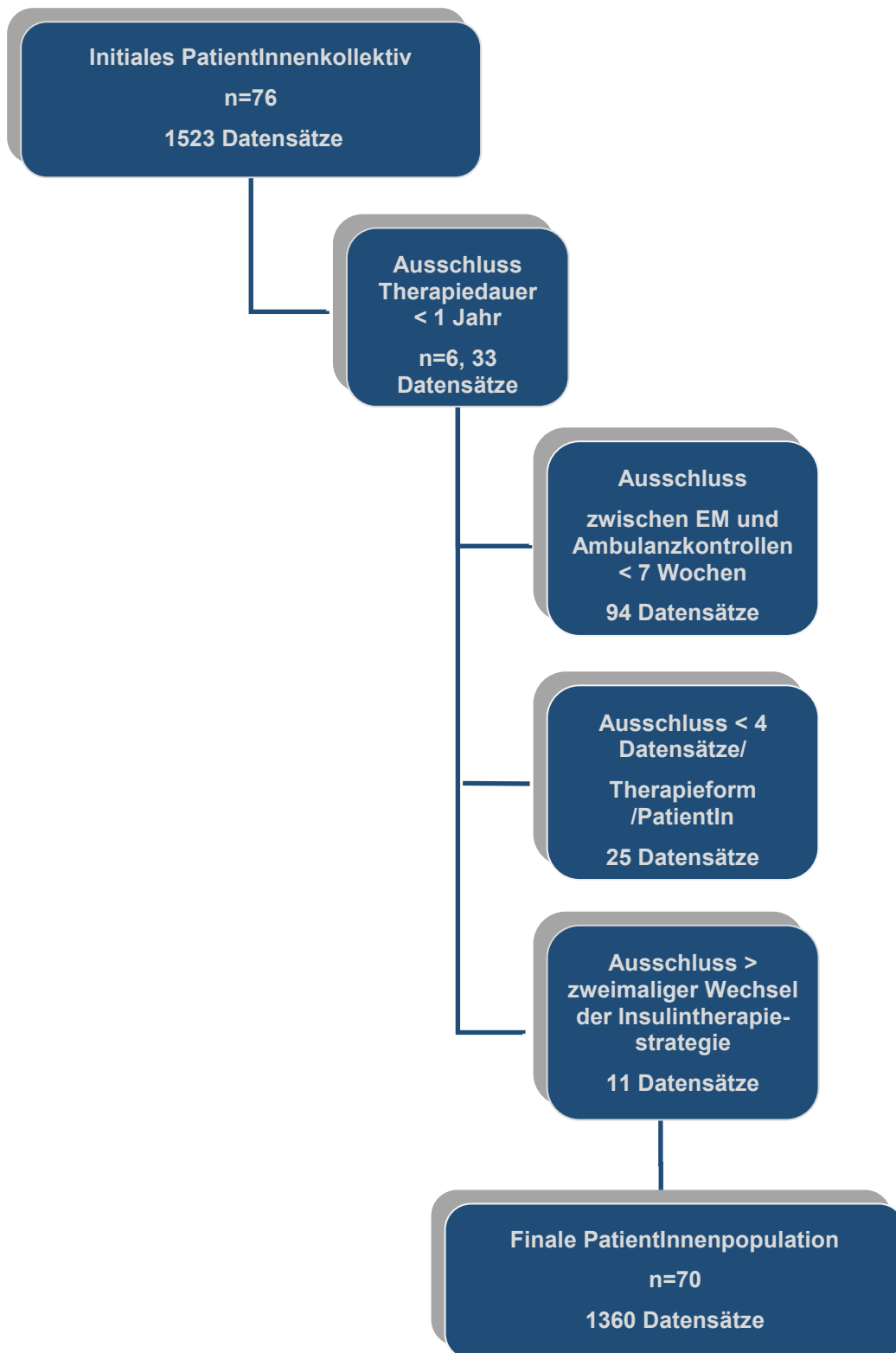


Abb. 6: Die Größe der Studienpopulation und des Datensatzes nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien

Charakteristika der Studienpopulation bei Erstmanifestation und 1. Ambulanzkontrolle

Bei der Studienpopulation von 70 Kindern handelte es sich um 39 Knaben (55,7%) und 31 Mädchen (44,3%).

STUDIENPOPULATION	n=70	
GESCHLECHT	n	%
männlich	39	55,7%
weiblich	31	44,3%

Tab. 11: Geschlechtsaufteilung der Studienpopulation

Bei Diabetes-Erstmanifestation betrug das mittlere Alter des PatientInnenkollektivs $3,3 \pm 1,3$ (0,7;6,4) Jahre. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Altersunterschied zwischen den verschiedenen Therapiestrategiegruppen ($p=0,007$). Am ältesten waren die Kinder zum Zeitpunkt der EM in der CT – Gruppe, am jüngsten in jener Gruppe, in der es zu einer Umstellung von der CT zu einer CSII-Therapie kam.

Bei der ersten Ambulanzkontrolle nach EM waren die Kinder im Mittel $0,99 \pm 0,12$ (0,73;1,34) m groß und wogen $15,4 \pm 4,3$ (8,8;36,5) kg.

Der HbA1c-Wert bei der ersten Untersuchung nach EM betrug im Mittel $10,2 \pm 1,6$ (1,0;13,8) %. Die Signifikanztestung ergab hier keinen relevanten Unterschied zwischen den vier Therapiegruppen ($p=0,0636$). Die Verteilung der mittleren HbA1c-Werte bei EM ist in Abbildung 9 dargestellt. In Tabelle 12 sind diese Kenngrößen in den einzelnen Gruppen der Insulintherapiestrategien zusammengefasst.

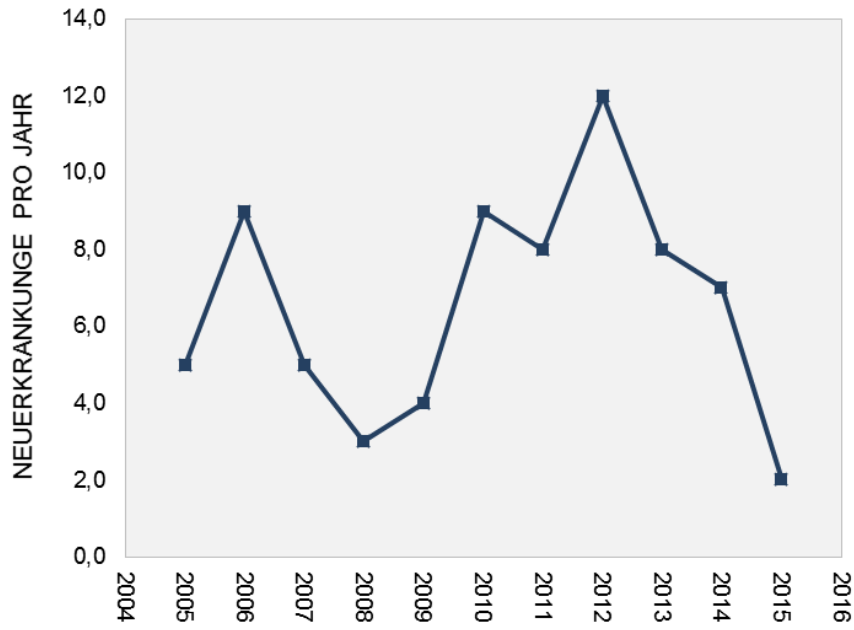


Abb. 7: Die T1D-Erstmanifestationen im Alter < 7 Jahren pro Jahr im Zeitraum 2005-2015

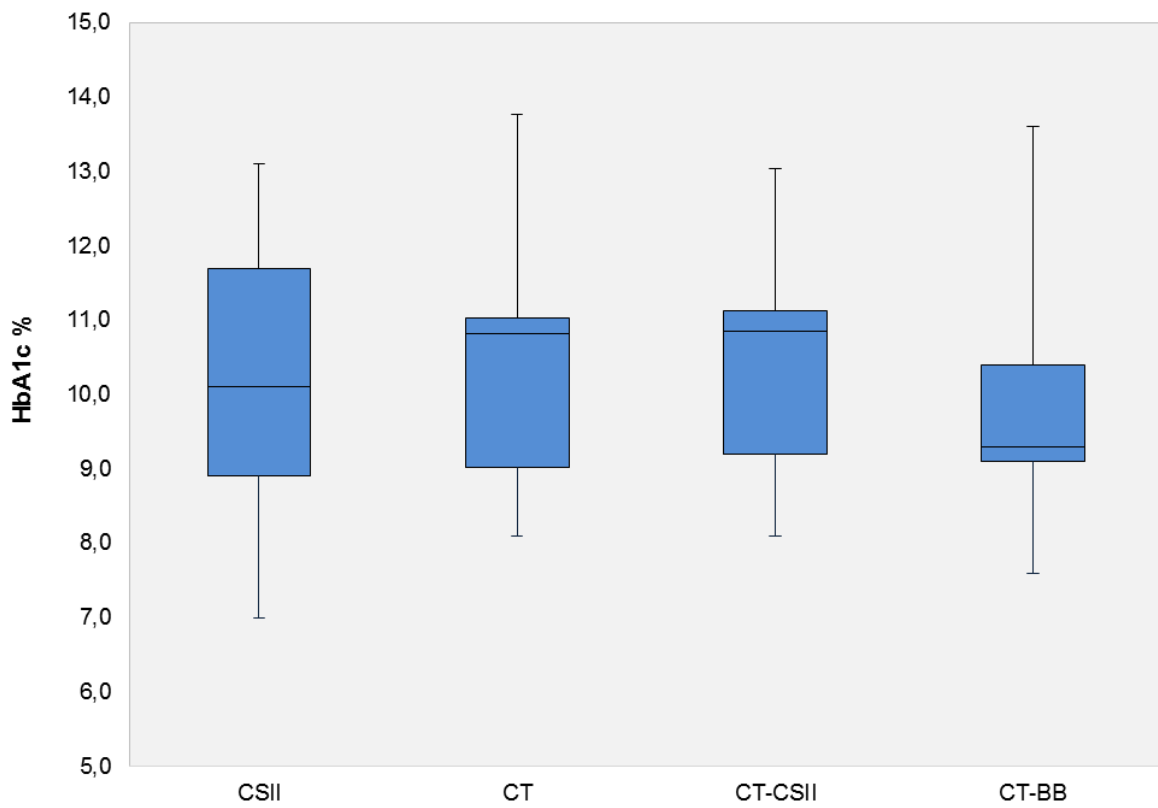


Abb. 8: Der HbA1c-Wert bei der ersten Ambuanzkontrolle nach Erstmanifestation in den vier Therapiegruppen

4.1.2 Die unterschiedlichen Gruppen der Insulintherapiestrategien

25 (35,7%) der insgesamt 70 Kinder wurden während des Untersuchungszeitraums dieser Studie ausschließlich mit einer Insulinpumpe therapiert. Von den insgesamt 1360 Untersuchungen ergaben alle miteinbezogenen Ambulanzkontrollen dieser Gruppe einen Datensatz von 286 (21,03%).

Im Mittel umfasste der Datensatz pro PatientIn $11,4 \pm 5,6$ (5;31) Datensätze, die in die Analyse miteinbezogen wurden.

14 (20%) Kinder wurden nur nach dem Schema der CT therapiert, woraus sich Daten aus insgesamt 205 (14,95%) erhobenen Ambulanzkontrollen ergaben. Pro PatientIn lagen im Mittel $14,6 \pm 6,5$ (8;29) Datensätze vor.

Weitere 14 (20%) Kinder wechselten im Verlauf der Studie von einer CT auf eine CSII-Therapie. Die Zahl aller Ambulanzkontrollen dieser PatientInnen betrug 311 (22,87%). Von diesen 311 Datensätzen fanden 148 (47,59%) unter CT und 163 (52,41%) unter CSII-Therapie statt. Im Mittel ergaben sich pro PatientIn dieser Therapiegruppe $22,2 \pm 5,2$ (14;34) Datensätze.

17 (24,3%) Kinder wurden nach einer initialen CT auf eine B/B-Therapie umgestellt, wodurch sich für diese Therapiegruppe insgesamt ein Datensatz von 558 (41,03%) der insgesamt 1360 Ambulanzkontrollen ergab. Davon ergaben sich 347 (62,19%) Datensätze für die Zeit, in der die CT und 211 (37,81%) in der die CSII-Therapie eingesetzt wurde. Die Berechnung der mittleren Anzahl an Ambulanzkontrollen pro PatientIn dieser Gruppe ergab einen Wert von $32 \pm 8,4$ (11;43).

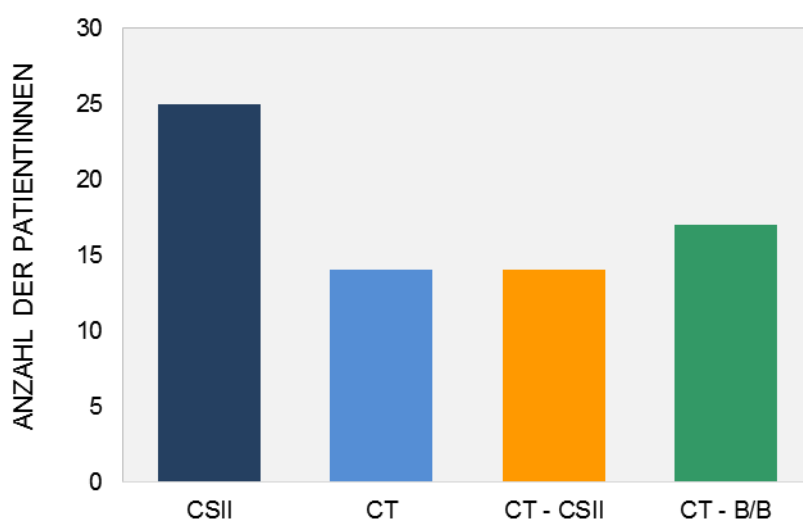


Abb. 9: Die Größe der vier Therapiegruppen

4.1.3 Follow-Up

Insgesamt umfasst der Beobachtungszeitraum dieser Studie 10 Jahre, von März 2005 bis einschließlich Oktober 2015. Das Follow-Up (Dauer der Insulintherapie) dieser Studie wurde anhand des Datums der Erstmanifestation und der letzten, in die Studie miteinbezogenen Ambulanzkontrolle berechnet und ergab für die gesamte Studienpopulation eine mittlere Dauer von $4,7 \pm 2,7$ (1,0;10,2) Jahren.

Bei PatientInnen, die ausschließlich mittels Insulinpumpe therapiert wurden, betrug das Follow-Up im Rahmen dieser Studie im Mittel $2,7 \pm 1,7$ (1,0;8,7) Jahre.

In der Gruppe der CT wurden die PatientInnen im Verlauf des Untersuchungszeitraums im Mittel $3,4 \pm 1,6$ (1,5;6,9) mit dieser Therapiestrategie behandelt.

Jene Kinder, die der Gruppe mit einem Therapiestrategiewechsel von einer CT auf eine CSII zugeordnet waren, wurden im Mittel $5,3 \pm 1,3$ (3,4;8,5) Jahre nach der Methode einer der beiden Therapiestrategien therapiert. Davon dauerte die Zeit unter CT bis zum Therapiewechsel im Mittel $2,3 \pm 1,3$ Jahre, danach folgte eine mittlere Dauer von $2,5 \pm 0,9$ Jahren, in der die CSII-Therapie eingesetzt wurde.

Bei PatientInnen die zuerst mit einer CT und anschließend mit einer B/B-Therapie behandelt wurden, ergab sich ein mittleres Follow-Up von $8,0 \pm 2,1$ (2,6;10,2) Jahren. Die Kinder dieser Therapiegruppe wurden im Mittel $4,7 \pm 1,8$ Jahre mit der Strategie der CT und anschließend $2,8 \pm 1,3$ Jahre mit einer B/B-Therapie behandelt.

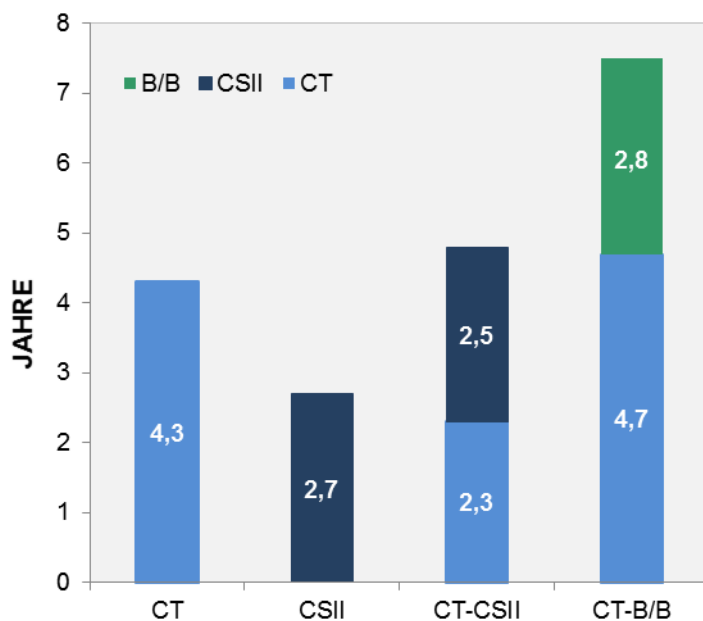


Abb. 10: Die Länge des Follow-Up in den Therapiegruppen

AMBULANZKONTROLLEN (n)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
Summe	286	205	311	558
MW	11,4	14,6	22,2	32,8
SD	5,6	6,5	5,2	8,4
Min	5	8	14	11
Max	31	29	34	43

ALTER BEI EM (Jahre)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
MW	3,0	4,3	2,7	3,4
SD	1,3	1,5	1,1	1,0
Min	1,3	0,7	1,2	1,6
Max	6,0	6,4	5,5	4,9

GRÖÙE BEI EM (m)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
MW	0,96	1,08	0,94	1,00
SD	0,10	0,15	0,10	0,09
Min	0,79	0,73	0,76	0,82
Max	1,20	1,34	1,16	1,13

GEWICHT BEI EM (kg)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
MW	14,1	18,8	13,6	15,9
SD	3,0	6,0	3,1	3,3
Min	9,9	9,0	8,8	10,0
Max	22,0	36,5	21,7	20,0

HbA1c BEI EM (%)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
MW	10,2	10,4	10,4	9,7
SD	1,7	1,7	1,4	1,6
Min	7,0	8,1	8,1	7,6
Max	13,1	13,8	13,0	13,6

LÄNGE FOLLOW-UP (Jahre)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
MW	2,7	3,4	5,3	8,0
SD	1,7	1,6	1,3	2,1
Min	1,0	1,5	3,4	2,6
Max	8,7	6,9	8,5	10,2

Tab. 12: Charakteristika der vier Therapiegruppen

4.2 Die glykämische Kontrolle

4.2.1 Der Mittelwert des HbA1c

In der Gruppe der CSII-Therapie ergab sich für den Untersuchungszeitraum dieser Studie ein mittlerer HbA1c-Wert von $7,7 \pm 0,6$ (6,7; 9,2)% und ein Median von 7,7 (Q1=7,3; Q3=8,1). Den ISPAD-Kriterien zufolge ist dieser Mittelwert des HbA1c – Wertes von 7,7% als „mäßige Stoffwechselkontrolle“ zu bewerten.

Der mittlere HbA1c-Wert der PatientInnen, die der Gruppe der CT zugeordnet waren, beträgt $7,8 \pm 0,5$ (6,9; 8,5) mit einem Median von 7,7 (Q1=6,9; Q3 = 8,5). Auch dieses Ergebnis ist als eine „mäßige Stoffwechselkontrolle“ zu beurteilen.

Für die Therapiegruppe, in der sowohl die CT als auch eine CSII-Therapie eingesetzt wurde, ergab sich im Mittel ein HbA1c-Wert von $7,9 \pm 0,5$ (6,9; 8,7)%, mit einem Median von 8,0 (Q1=7,7; 8,2). Auch dieser Mittelwert des HbA1c gilt nach den ISPAD – Kriterien als eine „mäßige Stoffwechselkontrolle“. Für die Zeit, in der die PatientInnen nach der Methode der CT therapiert wurden, zeigte sich ein mittlerer HbA1c-Wert von $8,0 \pm 0,5$ (7,2; 9,0)%, für den Zeitraum unter CSII-Therapie ergab sich ein Wert von $7,8 \pm 0,5$ (6,6; 8,7)%. Beide Mittelwerte des HbA1c-Wertes werden als „mäßige Stoffwechselkontrolle“ bewertet.

Die Berechnung des mittleren HbA1c-Wertes für die Therapiegruppe, in der zuerst eine CT und anschließend eine B/B-Therapie angewandt wurde, ergab $8,1 \pm 0,5$ (7,4; 9,4)%, mit einem Median von 8,0 (Q1=7,8; Q3=8,3). Auch dieses Ergebnis repräsentiert eine „mäßige Stoffwechselkontrolle“. Die Berechnung der mittleren HbA1c-Werte in den beiden Subgruppen ergab für die Zeit unter CT einen Wert von $8,0 \pm 0,5$ (7,2; 8,9)% und unter B/B-Therapie von $8,2 \pm 0,6$ (7,5; 9,8)%. Beide Werte befinden sich im Bereich einer „mäßigen Stoffwechselkontrolle“.

Wie aus diesen Zahlen und Abbildung 11 ersichtlich ist, unterscheiden sich die Mittelwerte des HbA1c-Wertes unter den unterschiedlichen Therapiestrategien nicht wesentlich voneinander. Der niedrigste Mittelwert der HbA1c-Werte ergab sich in der Therapiegruppe der CSII-Therapie, bei der sich dieser um 0,1 Prozentpunkte von dem mittleren HbA1c der Gruppe unter CT unterscheidet. Der Whitney-Mann-U-Test ergab hier kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der Vergleich der Werte vor und nach einem Therapiewechsel zeigt, dass sich der mittlere HbA1c-Wert nach der Umstellung von einer CT auf eine CSII um 0,2 Prozentpunkte verbessert hat, während er nach einem Wechsel auf eine B/B-Therapie um 0,2 Prozentpunkte angestiegen ist. Auch hier ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

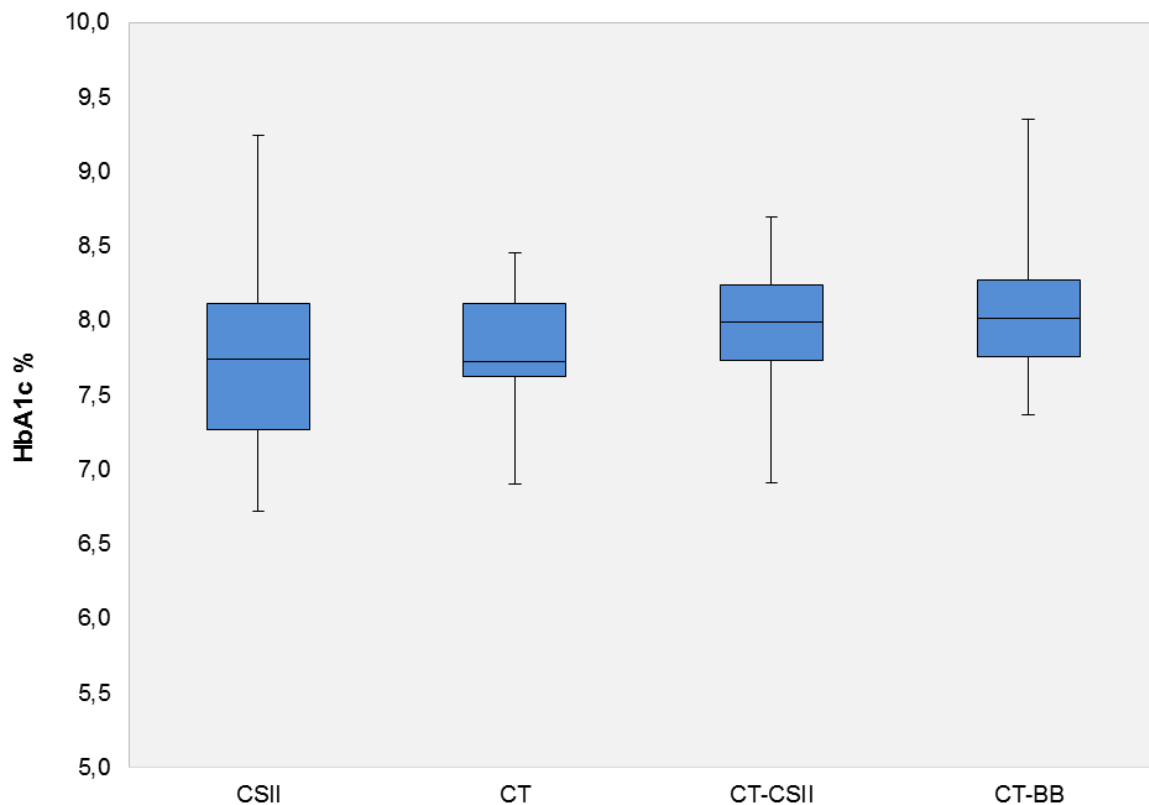


Abb. 11: Der HbA1c-Wert in den vier Therapiegruppen

4.2.2 Der HbA1c-Wert im Therapieverlauf

Die Mittelwerte der Differenzen ergaben in der Gruppe der CSII-Therapie eine mittlere absolute Differenz von $-0,27 \pm 0,87$ (-2,40; 1,35) Prozentpunkten. Das Ergebnis im negativen Bereich zeigt auf, dass die HbA1c-Werte am Ende der Studie im Durchschnitt niedriger waren, als bei Therapiebeginn. Dies wird als Verbesserung der glykämischen Kontrolle interpretiert.

In der Therapiegruppe der CT zeigte sich eine durchschnittliche Differenz von $0,16 \pm 1,29$ (-1,50; 3,30) Prozentpunkten. Da es sich hier um einen positiven Betrag handelt, kann behauptet werden, dass bei PatientInnen, die ausschließlich mit einer CT behandelt wurden, die durchschnittlichen HbA1c-Werte am Ende des Beobachtungszeitraums in einem höheren Bereich lagen, als kurz nach Therapiebeginn. Dies wird in dieser Studie als eine Verschlechterung der Stoffwechseleinstellung beurteilt.

Die mittlere Differenz in der Gruppe mit einem Therapiestrategiewechsel von CT auf eine CSII-Therapie beträgt $-0,34 \pm 0,76$ (-1,60; 0,85) Prozentpunkte. Dieses Ergebnis zeigt auf,

dass der mittlere HbA1c-Wert am Ende der Studie unter CSII-Therapie niedriger war, als zu Beginn der Insulintherapie unter CT.

Für diese Therapiegruppe wurde die Entwicklung des HbA1c-Wertes unter den beiden eingesetzten Therapiestrategien auch getrennt berechnet. Hier zeigte sich für die Behandlungszeit, in der die PatientInnen mit einer CT behandelt wurden, eine mittlere Differenz von $0,07 \pm 0,91$ (-1,25; 1,75) Prozentpunkten zwischen dem durchschnittlichem HbA1c-Anfangswert und Endwert. Das Ergebnis wird entsprechend der Bewertung des Verlaufs in dieser Studie als eine sehr geringe Verschlechterung der glykämischen Kontrolle unter CT interpretiert. Für die Zeit nach der Umstellung auf die CSII-Therapie ergab sich eine mittlere Differenz von $-0,41 \pm 0,65$ (-1,75; 0,45) Prozentpunkten zwischen den mittleren HbA1c-Werten zu Beginn dieser Therapiestrategie und am Ende der Studie. Dies wird als eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle nach dem Therapiewechsel, im Verlauf der CSII-Therapie, bewertet. Es handelt sich hier um die größte Differenz im negativen Bereich und somit um die stärkste Verbesserung, die sich bei den vier Therapiegruppen, sowie den jeweiligen Subgruppen bei Therapiewechsel, ergab. Für all jene PatientInnen, die von einer CT auf eine B/B-Therapie umgestellt wurden, zeigte sich im Mittel eine Differenz von $0,44 \pm 1,06$ (-0,85; 2,75) Prozentpunkten. Dieses Ergebnis bedeutet, dass in dieser Gruppe der mittlere HbA1c-Wert am Ende der Beobachtungszeit dieser Studie unter der B/B-Therapie höher war, als zu Beginn unter CT. Es handelt sich hier um die größte Differenz im positiven Bereich, was bedeutet dass es im Verlauf der Therapie in dieser Gruppe zu der stärksten Verschlechterung der glykämischen Kontrolle kam.

Auch in dieser Therapiegruppe wurden die beschriebenen Berechnungen für die Zeit vor und nach dem Wechsel der Therapiestrategie durchgeführt. Sie ergaben im Mittel eine Differenz von $0,30 \pm 0,89$ (-1,45; 1,95) Prozentpunkten für den Verlauf unter CT. Dieses Ergebnis repräsentiert eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Für die darauffolgende Zeit unter einer B/B-Therapie zeigte sich für alle betroffenen PatientInnen im Durchschnitt eine Differenz von $0,22 \pm 0,65$ (-0,60; 1,55) Prozentpunkten. Dieses Ergebnis bedeutet, dass die beiden letzten in die Studie aufgenommenen HbA1c-Werte im Mittel höher waren, als die beiden ersten, die unter B/B-Therapie erhoben wurden. Dies wurde im Sinne einer Verlaufsbeurteilung der glykämischen Kontrolle als Verschlechterung definiert, wobei auffällt, dass die Differenz vor dem Therapiewechsel einen größeren Betrag ergab, als nach der Umstellung auf eine B/B – Therapie.

Absolute Differenzen (Gesamt)	CSII	CT	CT - CSII	CT - BB
MW	-0,27	0,16	-0,34	0,44
SD	0,87	1,29	0,76	1,06
Min	-2,40	-1,50	-1,60	-0,85
Max	1,35	3,30	0,85	2,75

Tab. 13: Absolute Differenzen in jeder der vier Therapiegruppen

Absolute Differenzen vor und nach Therapiewechsel	CT - CSII		CT	
	CT	CSII	CT	B/B
MW	0,07	-0,41	0,30	0,22
SD	0,91	0,65	0,89	0,65
Min	-1,25	-1,75	-1,45	-0,60
Max	1,75	0,45	1,95	1,55

Tab. 14: Absolute Differenzen in den Gruppen mit Therapiewechsel

In der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) ergab sich für die absoluten Differenzen der vier Therapiegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,087$). Die Nullhypothese dieser Arbeit kann somit nicht verworfen und die Alternativhypothese nicht bestätigt werden.

EINFAKTORIELLE ANOVA					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	7,308	3	2,436	2,280	0,087
Innerhalb der Gruppen	70,521	66	1,068		
Gesamt	77,829	69			

Tab. 15: Einfaktorielle Varianzanalyse der absoluten Differenzen in den vier Therapiegruppen

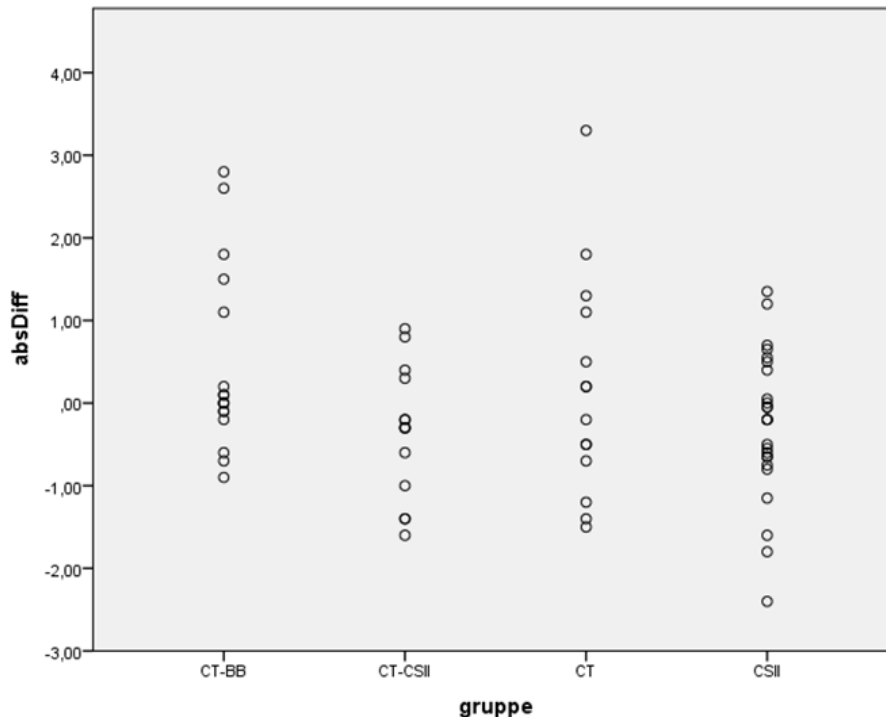


Abb. 12.: Die Verteilung der absoluten Differenzen in den vier Therapiegruppen

Da es sich um eine explorative Studie handelt, wurde trotz dieses Ergebnisses ein weiterer Test auf statistische Signifikanz durchgeführt. Dabei wurden die mittleren absoluten Differenzen all jener Kinder, die im Verlauf der gesamten Studie mit einer Insulinpumpentherapie behandelt wurden, mit dem Rest der Studienpopulation, der sich aus der Gruppe der reinen CT sowie der Gruppe mit einem Wechsel von einer CT auf eine B/B-Therapie zusammensetzte, verglichen. Hier ergab der angewendete Scheffé-Test einen schwachen, jedoch statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,018$, $p=0,024$). Dieses Ergebnis bedeutet, dass es in jenen beiden Therapiegruppen, in denen es, von EM an, oder nach einem Therapiewechsel, zur Anwendung der CSII-Therapie kam, zu einer signifikanten Verbesserung der mittleren HbA1c-Werte im Therapieverlauf kam, wenn sie mit jenen beiden Gruppen verglichen werden, in denen ausschließlich die CT bzw. die CT und B/B-Therapie eingesetzt wurden. Unsere Berechnung ergaben, dass die Verbesserung auf die Ergebnisse unter CSII-Therapie zurückzuführen sind.

KONTRAST - TESTS							
		Kontrast	Kontrastwert	Standardfehler	T	df	Signifikanz (2-seitig)
Abs.	Varianzen sind gleich	1	-1,2385	0,50817	-2,437	66	0,018
Diff	Varianzen sind nicht gleich	1	-1,2385	0,52804	-2,345	42,696	0,024

Tab. 16: Scheffé-Test

4.2.3 Akutkomplikationen im Therapieverlauf

Im gesamten Datensatz der 1360 Ambulanzkontrollen, die in die Bewertung des HbA1c-Wertes im Verlauf einer Insulintherapie miteinbezogen wurden, zeigten sich bei 11 PatientInnen (15,7%) der Studienpopulation von 70 PatientInnen, insgesamt 16 Ereignisse einer Akutkomplikation.

Unter den betroffenen 11 Kindern kam es bei zwei Kindern im Therapieverlauf zu jeweils zwei schweren hypoglykämischen Entgleisungen, bei einem Kind kam es sowohl zu einer schweren Hypoglykämie als auch zu einer DKA und bei einem/r PatientIn wurden im Verlauf der Insulintherapie eine schwere Hypoglykämie und zwei DKAs dokumentiert. Bei den restlichen 7 Kindern zeigte sich jeweils ein Ereignis einer Akutkomplikation pro PatientIn.

Im Vergleich der Therapiegruppen fällt auf, dass 15 der insgesamt 16 Ereignisse einer Akutkomplikation in den beiden Gruppen mit einem Wechsel der Therapiestrategie stattfanden: 7 Fälle wurden bei jenen Kindern erhoben, die von einer CT auf eine CSII umgestellt wurden. Dabei kam es zu 5 schweren Hypoglykämien unter CT und zu 2 DKAs unter CSII Therapie. In der Gruppe mit einer Umstellung auf eine B/B-Therapie kam es im Verlauf des Beobachtungszeitraums der Studie zu 8 Akutkomplikationen. Dabei handelt es sich bei 5 Fällen um eine schwere Hypoglykämie unter CT. Nach dem Wechsel der Therapiestrategie kam es unter der B/B-Therapie zu einer schweren Hypoglykämie und 2 DKAs. Alle 3 Entgleisungen ergaben sich bei einem/r PatientIn.

Da sowohl schwere Hypoglykämien als auch DKAs kritische und zum Teil sogar lebensbedrohliche Zustände darstellen können, ist es üblich, diese im Rahmen eines stationären Aufenthalts zu therapieren. Bei 3 der betroffenen 11 Kinder dieser Studie konnte kein Arztbrief oder eine andere Dokumentation einen stationären Aufenthalt im Rahmen der Akutkomplikation bestätigen. In den Krankenakten der Ambulanz wurde vermerkt, dass diese PatientInnen durch eine entsprechende Heimversorgung von ihren Familien betreut und versorgt werden konnten.

4.2.3.1 Schwere Hypoglykämien

Bei 12 Ereignissen handelte es sich um eine schwere Hypoglykämie. Dies entspricht in unserer gesamten Studienpopulation 3,6 schweren Hypoglykämien/100 PatientInnenjahren. In jener Therapiegruppe, in der ausschließlich die CT eingesetzt wurde, ergab sich eine schwere Hypoglykämie und bei PatientInnen, die durchgehend mit einer CSII-Therapie behandelt wurden, kam es zu keiner Akutkomplikation.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 11 der 12 schweren Hypoglykämien während einer CT auftraten. Dies entspricht einer Anzahl von 6,5/100 PatientInnenjahren für alle Zeiträume, in denen, in den verschiedenen Gruppen dieser Studie, eine CT eingesetzt wurde. Für die Zeit unter einer B/B-Therapie ergaben unsere Berechnungen 2,1 schwere Hypoglykämien/100 PatientInnenjahren. Es traten keine schweren Hypoglykämien unter Insulinpumpentherapie auf.

4.2.3.2 Diabetische Ketoazidosen (DKAs)

Bei 4 der 16 Akutkomplikationen handelte es sich um diabetische Ketoazidosen. Dies entspricht in der gesamten Studienpopulation 1,2 DKAs/100 PatientInnenjahren.

Diese Ereignisse lassen sich nicht eindeutig einer einzigen Therapieform zuordnen. DKAs ergaben sich sowohl unter CSII- als auch unter B/B-Therapie und traten wesentlich seltener als schwere Hypoglykämien auf.

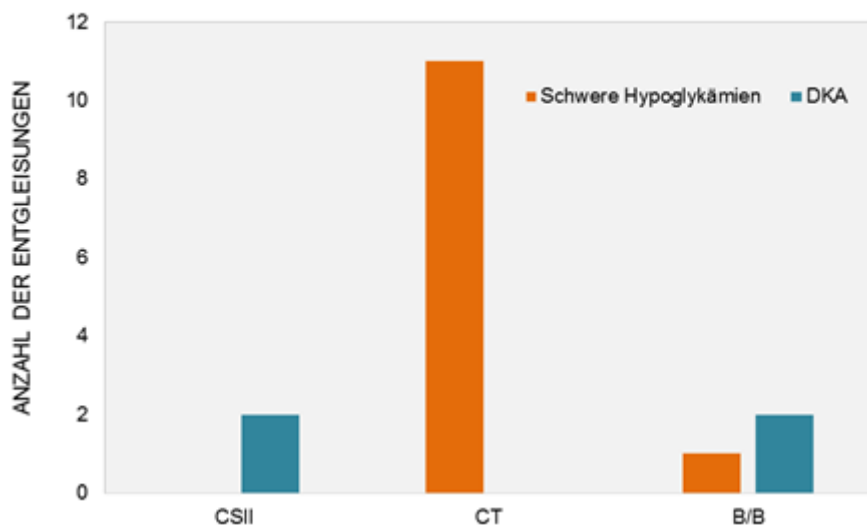


Abb. 13: Die Anzahl der schweren Hypoglykämien und DKAs pro Therapiestrategie

Akutkomplikationen im Therapieverlauf	CSII	CT	CT – CSII	CT - BB
Hypoglykämien Grad III/IV	0	1	5	6
Diabetische Ketoazidose	0	0	2	2

Tab. 17: Die Anzahl der Akutkomplikationen pro Therapiegruppe

Akutkomplikationen im Therapieverlauf	CT-CSII		CT-BB	
	CT	CSII	CT	B/B
Hypoglykämien Grad III/IV	5	0	5	1
Diabetische Ketoazidose	0	2	0	2

Tab. 18: Die Anzahl der Akutkomplikationen in den Gruppen mit einem Wechsel der Therapiestrategie

4.2.4 Beispiele des Verlaufs der glykämischen Kontrolle

Um den Therapieverlauf unter den verschiedenen Methoden der Insulinsubstitution genauer darzustellen, wurden aus jeder Gruppe der Studie zwei PatientInnen ausgewählt. Anhand ihrer Verlaufskurven der HbA1c-Werte soll die Entwicklung der glykämischen Kontrolle im langfristigen Verlauf exemplarisch dargestellt werden. Dazu wurde jeweils ein/eine PatientIn mit guter und einer/eine mit unzureichender Stoffwechselkontrolle gewählt. Um einen möglichst langen Therapieverlauf darzustellen, wurde bei der Auswahl auf ein möglichst langes Follow-Up und einen, damit verbundenen, großen Datensatz geachtet. Für die Beurteilung des Verlaufs wurde, wie bereits bei den Therapiegruppen, auch bei den ausgewählten Fällen die absolute Differenz zwischen einem durchschnittlichem HbA1c-Wert zu Beginn der Insulintherapie und einem, der die glykämische Kontrolle am Ende der Datenerhebung repräsentiert, berechnet. Um die Stoffwechseleinstellung genauer darzustellen, wurden nicht die Mittelwerte der ersten und letzten zwei, sondern jeweils der ersten und letzten vier HbA1c-Werte miteinander verglichen, die in etwa die Ambulanzkontrollen eines Behandlungsjahres umfassen. Die Daten von erhobenen Ambulanzkontrollen, die nicht in Verlaufsbeurteilung miteinbezogen wurden, sind in den Abbildungen durch eine Strichlinie gekennzeichnet. Schwere Hypoglykämien sind mit einem orangen, DKAs mit einem türkisen Pfeil gekennzeichnet.

4.2.4.1 Beispiele aus der Gruppe der CSII-Therapie

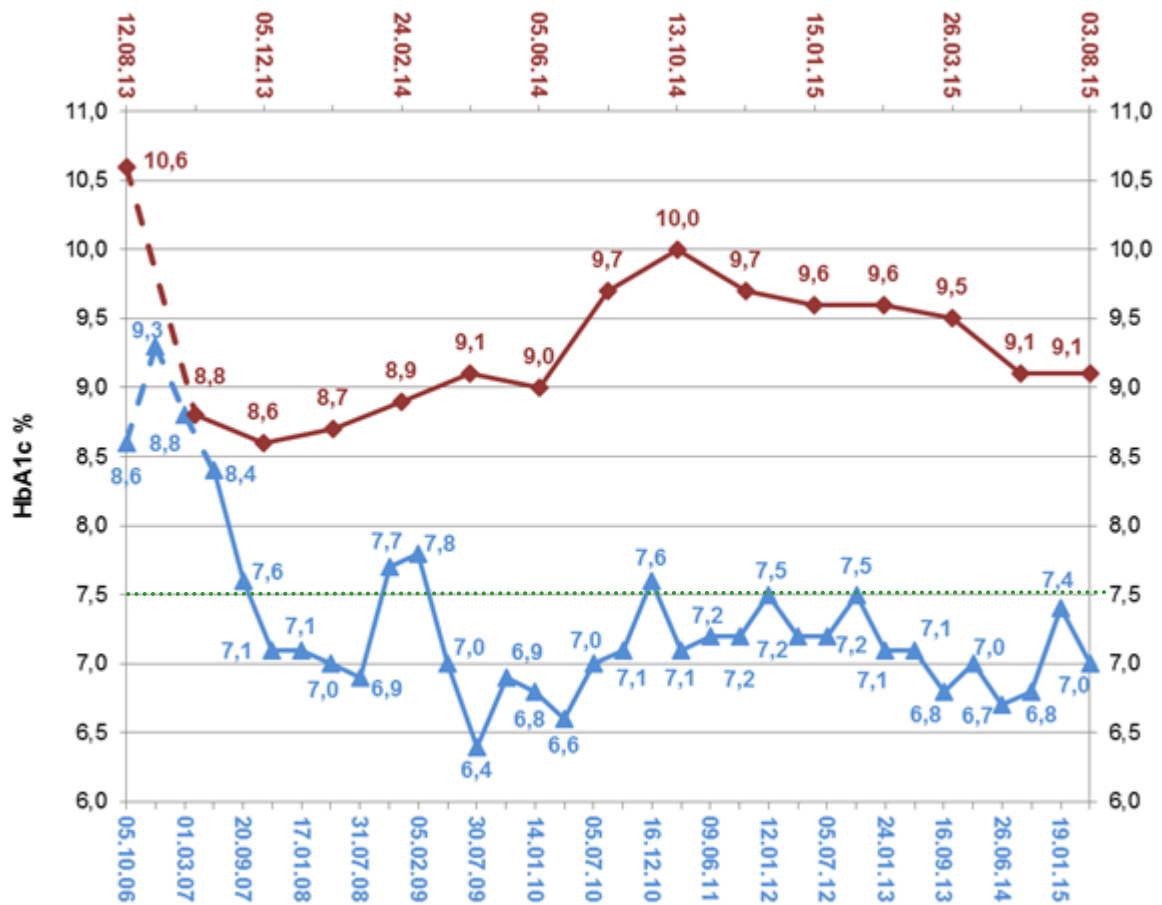


Abb. 14: Ein guter und ein schlechter Therapieverlauf unter einer CSII-Therapie

PatientIn 1: Die blaue Kurve beschreibt den Verlauf einer effizienten CSII-Therapie. Das Follow-Up umfasst hier den Zeitraum von 8,7 Jahren, der gesamte Datensatz besteht aus 31 Ambulanzkontrollen. Das Kind war bei EM 1,7 Jahre alt und wurde bis zum Alter von 10,4 Jahren in dieser Studie beobachtet.

Bei den ersten drei Ambulanzkontrollen nach EM im Jahr 2006 wurde der/die Patient/in mit einer CT therapiert. In der ersten Ambulanzkontrolle nach EM betrug der HbA1c-Wert 8,6%, was im Vergleich zum Durchschnitt der Studienpopulation von 10,2% ein niedriger Wert ist. Wie bereits erklärt wurde eine Anzahl von < 4 Ambulanzkontrollen pro Therapiestrategie nicht in die Beurteilung der glykämischen Kontrolle miteinbezogen, sodass sich die Verlaufsbeurteilung nur auf die Zeit unter CSII-Therapie bezieht.

Der Mittelwert der ersten vier HbA1c-Werte ergab 7,5%, jener der letzten vier Ambulanzkontrollen 7,0%. Die Differenz der Mittelwerte der ersten und letzten vier HbA1c-Werte ergab -0,59 Prozentpunkte. Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass sich

der HbA1c zu Beginn der CSII-Therapie, wie auch am Ende der Studie im Zielbereich einer „optimalen Stoffwechseleinstellung“ befand und im Verlauf der Zeit niedriger wurde. Wie in der graphischen Darstellung ersichtlich ist, befand sich der/die PatientIn die meiste Zeit des Therapieverlaufs, bei 87% aller Ambulanzkontrollen, trotz der üblichen Schwankungen des HbA1c-Wertes, im Bereich einer „optimalen Stoffwechseleinstellung“. Ausgehend von dem initialen HbA1c-Wert von 8,4% wurde bereits bei der dritten Ambulanzkontrolle unter CSII-Therapie der Zielbereich einer „optimalen Stoffwechseleinstellung“ erreicht. Dieser konnte bis auf drei Ambulanzkontrollen, bei denen der Zielbereich von 7,5% um maximal 0,3 Prozentpunkte überschritten wurde, kontinuierlich gehalten werden.

PatientIn 2: Die rote Kurve stellt den Krankheitsverlauf eines/r Patient/In mit schlechtem Therapieerfolg dar. Das Follow-Up beginnt im Jahr 2013 und endet im Jahr 2015. Das Kind wurde ab einem Alter von 2,5 bis zum Alter von 4,5 Jahren in dieser Studie beobachtet. Die Größe des Datensatzes umfasst 14 erhobene Ambulanzkontrollen. Mit einem HbA1c-Wert von 10,7% bei der ersten Ambulanzkontrolle nach EM bestand hier bereits zu Beginn der Insulintherapie ein höherer Wert als in der durchschnittlichen Studienpopulation. Der Mittelwert der ersten vier, in die Beurteilung der glykämischen Kontrolle miteinbezogenen, HbA1c-Werte betrug 8,7%, was als „mäßige Stoffwechselkontrolle“ bewertet wird. Bei den letzten vier HbA1c-Werten ergab sich ein arithmetisches Mittel von 9,3% und somit eine „sehr schlechte Stoffwechselkontrolle“. Die Differenzberechnung zeigte eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle um 0,58 Prozentpunkte.

In der Verlaufskurve des HbA1c-Wertes ist erkennbar, dass der Zielbereich einer „optimalen Stoffwechselkontrolle“ mit $\leq 7,5\%$ nie erreicht wurde. Ab der dritten Ambulanzkontrolle im Jahr 2014 befand sich der HbA1c-Wert im Bereich einer „sehr schlechten Stoffwechselkontrolle“ und stieg im selben Jahr bis zu einem Maximum von 10% an. Im weiteren Verlauf sank der HbA1c-Wert zwar wieder um 0,8 Prozentpunkte ab, blieb jedoch im Bereich einer „sehr schlechten Stoffwechselkontrolle“. Insgesamt lag die glykämische Kontrolle bei 71% der Ambulanzkontrollen in diesem Bereich.

4.2.4.2 Beispiele aus der Gruppe der CT

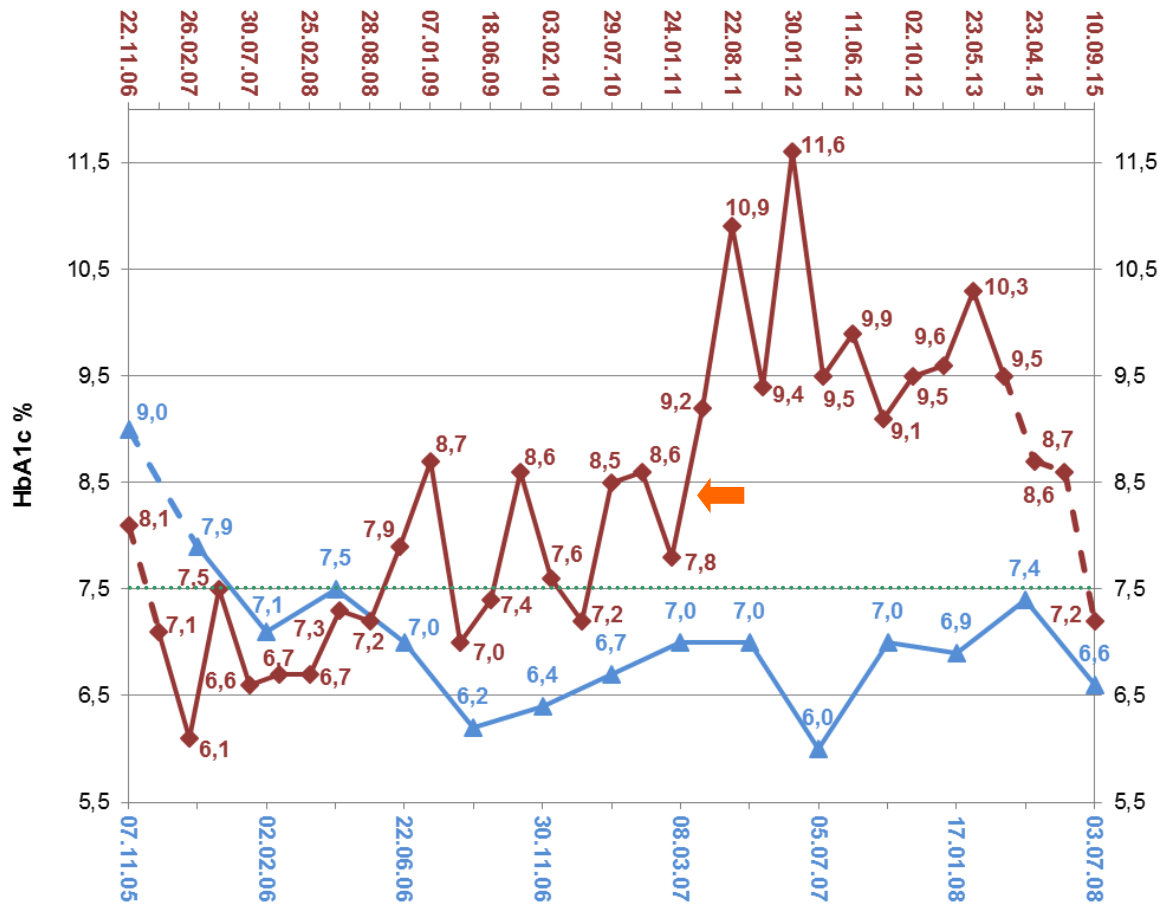


Abb. 15: Ein guter und ein schlechter Therapieverlauf unter einer CT

PatientIn 3: Auch hier repräsentiert die blaue Kurve einen guten Therapieverlauf. Das Kind erkrankte im Jahr 2005 an einem T1D und wurde im Rahmen dieser Studie in einem 2,9 jährigen Follow-Up, bis ins Jahr 2008, beobachtet. Für die Jahre danach liegen aufgrund eines Umzuges der Familie in ein anderes Bundesland keine Daten mehr vor. Der erhobene Datensatz besteht aus 14 Ambulanzkontrollen. Das Kind war bei Krankheitsmanifestation 3,9 Jahre und bei der letzten Untersuchung an der Grazer Kinderklinik 6,4 Jahre alt.

Der erste HbA1c-Wert nach EM betrug 9,0%, was niedriger als im Durchschnitt der Studienpopulation ist. Der Mittelwert der ersten vier in die Verlaufsbeurteilung miteinbezogenen HbA1c-Werte ergab 7,4%, womit behauptet werden kann, dass sich die glykämische Kontrolle bereits zu Beginn der Therapie im Bereich der „optimalen Stoffwechselkontrolle“ befand. Am Ende der Beobachtungszeit ergab sich ein

durchschnittlicher HbA1c-Wert von 7,0%, was ebenfalls einer Stoffwechselkontrolle im Zielbereich entspricht. In der berechneten Differenz von -0,4 Prozentpunkten lässt sich die Verbesserung der Werte bestätigen. Wie in der Kurve erkennbar ist, befanden sich die Werte des/der PatientIn bis auf die erste Ambulanzkontrolle nach EM stets im definierten Zielbereich. Insgesamt lagen 93% aller HbA1c-Werte im Bereich einer „optimalen Stoffwechseleinstellung“.

PatientIn 4: In der roten Kurve wird ein schlechter Therapieverlauf dargestellt, der ein Follow-Up von 6,7 Jahren umfasst. Im Jahr 2013 wurde eine Umstellung auf eine B/B-Therapie durchgeführt. Da zu dieser Methode jedoch < 4 Ambulanzkontrollen bis zum Ende der Studie stattfanden, wird ausschließlich der Verlauf unter CT dargestellt und beurteilt. Der Datensatz besteht aus 29 Ambulanzkontrollen. Bei EM war das betroffene Kind 4,2 Jahre alt und wurde bis ins Alter von 10,8 Jahren mit einer CT therapiert. Mit dem ersten, nach EM ermittelten HbA1c-Wert von 8,1% befand sich der/die PatientIn in einem besseren Bereich als der Durchschnitt der PatientInnen.

Die ersten vier HbA1c-Werte ergaben einen durchschnittlichen Wert von 6,8%, was einer „optimalen Stoffwechselkontrolle“ entspricht. Am Ende der Therapie, was wir bei den ausgewählten PatientInnen durch die letzten 4 Ambulanzkontrollen definierten, lag der mittlere HbA1c-Wert mit 9,7% im Bereich einer „sehr schlechten Stoffwechselkontrolle“. Die Berechnung der absoluten Differenz dieser Mittelwerte ergab 2,9 Prozentpunkte und zeigte somit auch die Verschlechterung der Werte im Therapieverlauf an.

Der Graph stellt den sehr variablen Verlauf der ersten vier Behandlungsjahre dar. In diesem Zeitraum wurde der Zielbereich des HbA1c von $\leq 7,5\%$ immer wieder erreicht und verlassen. Danach ist deutlich eine steigende Tendenz der Werte zu erkennen, die sich überwiegend im Bereich einer „sehr schlechten Stoffwechselkontrolle“ befinden. Bei den zwei Spitzenwerten von 10,9% und 11,6% zeigten sich zwar bei den Ambulanzkontrollen darauf stets wieder verbesserte Werte – die „sehr schlechte Stoffwechselkontrolle“ konnte jedoch bis zum Ende der CT nicht abgewandt werden. Es ist anzunehmen, dass daher die Umstellung auf eine B/B-Therapie erfolgte. Insgesamt befanden sich 38% der Werte in einem „optimalen“, 24% in einem „mäßigen“ und 38% in einem „sehr schlechten“ Bereich der glykämischen Kontrolle, wobei sich der Therapieverlauf im Sinne einer Verschlechterung entwickelte. Ein weiterer Hinweis für den ausbleibenden Therapieerfolg ist, dass es im Jahr 2011 zu einer schweren Hypoglykämie kam.

4.2.4.3 Beispiele aus der Gruppe mit Therapiewechsel von einer CT zu einer CSII-Therapie

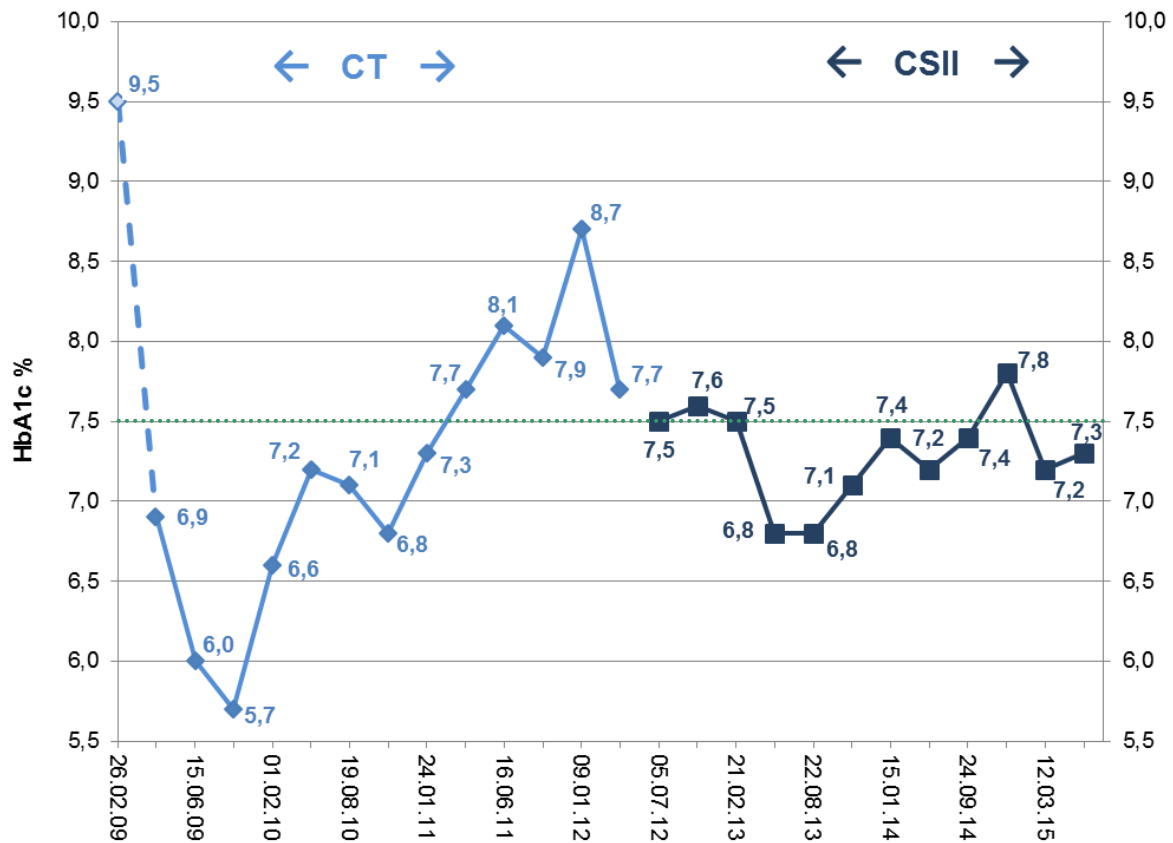
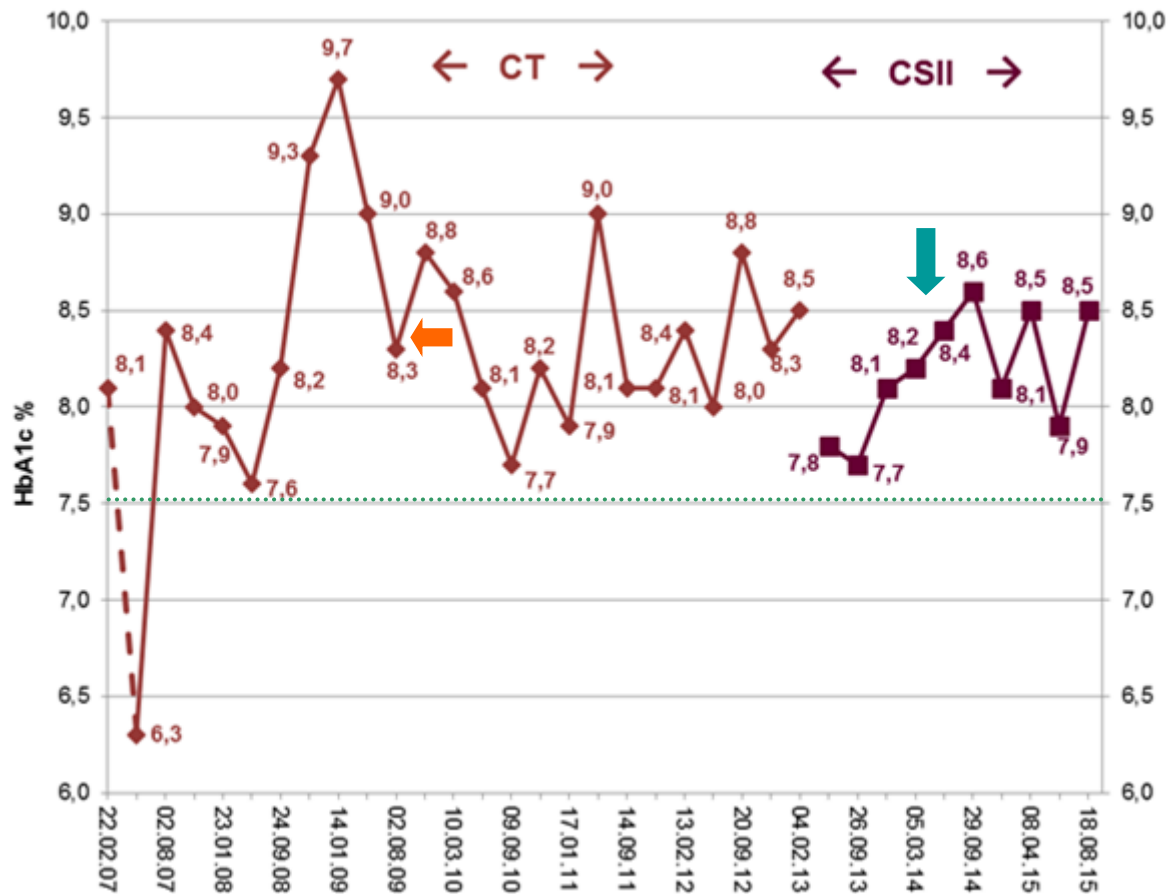


Abb. 16: Ein guter Therapieverlauf bei einem Wechsel der Strategie von einer CT auf eine CSII-Therapie

PatientIn 5: Der erfolgreiche Therapieverlauf, der mit der hell- und dunkelblauen Kurve dargestellt wird, beschreibt den Fall eines Kindes, das im Jahr 2009 an T1D erkrankte. 3,4 Jahre, bis Mitte des Jahres 2012, wurde der/die PatientIn mit einer CT therapiert. Nach der Umstellung auf eine CSII-Therapie wurde das Kind 2,96 Jahre bis ins Jahr 2015 beobachtet. Der Datensatz umfasst 25 Ambulanzkontrollen, davon fanden 13 unter CT und 12 unter CSII-Therapie statt. Der/die PatientIn war bei EM 3,96 Jahre und bei der ersten Ambulanzkontrolle nach der Therapienumstellung auf eine Insulinpumpe 7,3 Jahre alt. Am Ende des 6,3 jährigen Follow-Up war das Kind 10,3 Jahre alt. Der erste nach EM dokumentierte HbA1c-Wert betrug 9,5%. Die ersten vier, miteinbezogenen HbA1c-Werte zu Beginn der CT ergaben im Mittel einen Wert von 6,3% und repräsentieren somit die

Remission während des ersten Behandlungsjahres. Für das Ende der CT zeigte sich ein mittlerer HbA1c-Wert von 8,1%, wodurch eine Verschlechterung zu einer „mäßigen Stoffwechseleinstellung“ erkennbar ist. Auch das Ergebnis der Differenz-berechnung, die 1,8 Prozentpunkte ergab, zeigt diese Entwicklung der glykämischen Kontrolle. Der durchschnittliche HbA1c-Wert der ersten vier Ambulanzkontrollen unter CSII-Therapie befand sich mit 7,4% wieder im Bereich einer „optimalen Stoffwechselkontrolle“, was auch im Verlauf der Kurve erkennbar ist. Auch am Ende der Studie lag der HbA1c-Wert im Durchschnitt bei 7,4% und somit im Zielbereich der glykämischen Kontrolle. Insgesamt lagen die HbA1c-Werte des/der PatientIn bei 76% aller Ambulanzkontrollen im Bereich einer „optimalen Stoffwechselkontrolle“. Unter CT war dies bei 61,5% der 13 Untersuchungen der Fall, unter CSII bei 83% der 12 Ambulanzkontrollen. Nur zweimal wurde im Verlauf der Insulinpumpentherapie der Zielbereich von $\leq 7,5\%$ um 0,1 und 0,3 Prozentpunkte überschritten.



Patientin O: in der roten und violetten Kurve sieht man den sehr variablen Verlauf einer Therapie, die eine weniger optimale Entwicklung nahm. Nach der EM im Jahr 2007 wurde die Behandlung für 6,3 Jahre mit einer CT durchgeführt. Anschließend wurden in der Studie 2,1 Jahre unter CSII-Therapie beobachtet. Das Follow-Up von 8,5 Jahren umfasst die Daten von 34 Ambulanzkontrollen, davon wurde bei 24 eine CT und bei 10 eine CSII-Therapie eingesetzt. Das Alter des Kindes betrug bei EM 1,6 Jahre, nach Therapieumstellung 7,9 Jahre und am Ende der Studie im Jahr 2015 10,1 Jahre. Kurz nach EM wurde bei der ersten Ambulanzkontrolle ein HbA1c-Wert von 8,1% dokumentiert. Der durchschnittliche HbA1c-Wert zu Beginn der Therapie lag mit 7,6% im unteren und somit besseren Bereich der „mäßigen Stoffwechselkontrolle“, während bei den letzten vier Ambulanzkontrollen unter CT im Mittel ein Wert von 8,4% vorlag, der zwar um 0,8 Prozentpunkte höher ist, jedoch noch immer einer „mäßigen“ glykämischen Kontrolle entspricht. In der Kurve wird dargestellt, dass es in dieser Zeit vier mal zu HbA1c-Werten im „sehr schlechten“ Bereich kam und dass nach der ersten miteinbezogenen Ambulanzkontrolle nie wieder der Zielbereich erreicht werden konnte. Insgesamt lagen 79% der Ambulanzkontrollen im „mäßigen Bereich“ und 17% im „sehr schlechten“. Nach Umstellung auf die Insulinpumpentherapie lag der mittlere HbA1c mit 8,0% wieder etwas niedriger, jedoch immer noch innerhalb der „mäßigen Stoffwechselkontrolle“. Am

Ende der Beobachtungszeit der Studie zeigte sich in der Berechnung ein Mittelwert von 8,2%, was im Vergleich zum Beginn der CSII-Therapie eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bedeutet. Die Differenz der Werte beträgt 0,2 Prozentpunkte und beschreibt die Entwicklung im Sinne einer leichten Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Insgesamt lagen während der CSII-Therapie alle Werte im Bereich einer „mäßigen Stoffwechselkontrolle“. Es zeigten sich etwas geringere Schwankungen als unter der CT. Im Vergleich des mittleren HbA1c-Wertes am Ende der Studie unter CSII, mit dem zu Beginn unter CT ergab sich eine Differenz von 0,6 Prozentpunkten, was die Verschlechterung im Verlauf dieses Falls beschreibt. Außerdem kam es im Jahr 2009 unter der CT zu einer schweren Hypoglykämie, sowie im Jahr 2014, unter CSII-Therapie, zu einer DKA, was deutlich macht, dass es sich hier um einen problematischen bzw. komplikationsreichen Therapieverlauf handelt.

4.2.4.4 Beispiele aus der Gruppe mit Therapiewechsel von einer CT zu einer B/B-Therapie

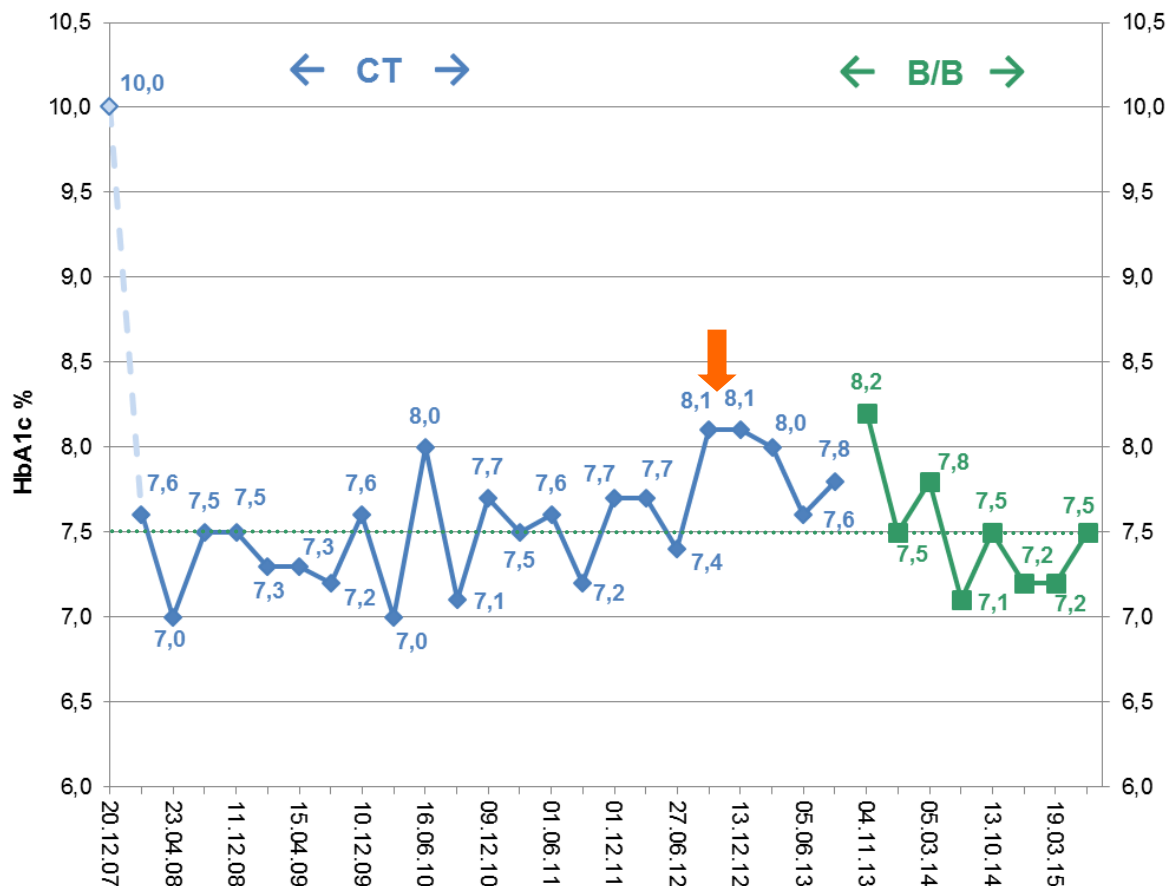


Abb. 18: Ein guter Therapieverlauf bei einem Wechsel der Strategie von einer CT auf eine B/B-Therapie

PatientIn 7: Die hellblaue und grüne Verlaufskurve beschreiben ein Follow-Up über 7,5 Jahre, wovon 5,8 Jahre unter einer CT und 1,6 Jahre unter einer B/B-Therapiestattfinden. Der Datensatz besteht aus 31 Ambulanzkontrollen – bei 23 wurde die CT und bei 8 die B/B-Therapie eingesetzt. Der/die PatientIn war 3,05 Jahre alt, als sich der T1D manifestierte. Im Alter von 8,9 Jahren wurde die Therapie umgestellt und bis zum Ende der Studie beobachtet. Bei der letzten Ambulanzkontrolle war der/die PatientIn 10,5 Jahre alt. Der erste HbA1c-Wert, der kurz nach EM dokumentiert wurde, betrug 10,0%. Der Mittelwert der HbA1c-Werte der ersten vier miteinbezogenen Ambulanzkontrollen, und somit etwa dem ersten Behandlungsjahr entsprechend, kann mit 7,4% als „optimale Stoffwechselkontrolle“ bewertet werden. Am Ende der CT lag dieser bei 7,9% und somit im Bereich einer „mäßigen Stoffwechselkontrolle“. Es kam zu einer Verschlechterung des

HbA1c-Wertes um 0,5 Prozentpunkte. Bei 48% der 23 Untersuchungen befand sich der HbA1c im „optimalen Stoffwechselbereich“, bei 52% lag eine „mäßige Stoffwechselkontrolle“ vor. In der Kurve ist abgebildet, dass es vor allem bei den letzten Ambulanzkontrollen vor dem Therapiewechsel zu einem Anstieg des HbA1c-Wertes gekommen war. Außerdem wurde bei diesem Kind im Jahr 2012 eine schwere Hypoglykämie dokumentiert, was als Indiz für die Indikation eines Therapiewechsels verstanden werden kann.

Die erste Untersuchung nach der Umstellung ist noch durch eine Spitze des HbA1c-Wertes im hohen Bereich gekennzeichnet, im weiteren Verlauf ist eindeutig ein Trend im Sinne einer Verbesserung erkennbar. Der mittlere HbA1c-Wert der ersten vier Kontrollen ergab mit 7,6% eine bessere glykämische Kontrolle als am Ende der CT, auch wenn sich dieser Wert noch im „mäßigen Stoffwechselbereich“ befindet. Die letzten vier HbA1c-Werte, die in diese Studie miteinbezogen wurden zeigen mit einem Durchschnitt von 7,3% die Verbesserung und „optimale“ glykämische Kontrolle an, zu der es im Laufe der B/B-Therapie kam. Die Differenz bestätigt diese Entwicklung mit einem Ergebnis von -0,3 Prozentpunkten. Nach der Therapieumstellung befanden sich 75% der Werte im Zielbereich, bei den restlichen 25% lag eine „mäßige Stoffwechselkontrolle“ vor. Im Vergleich der letzten vier HbA1c-Werte unter B/B-Therapie mit den ersten vier unter CT ergab sich eine Differenz von -0,05 Prozentpunkten, was darauf hinweist, dass es sich hier im Gesamten betrachtet um einen konstant guten Therapieverlauf handelt.

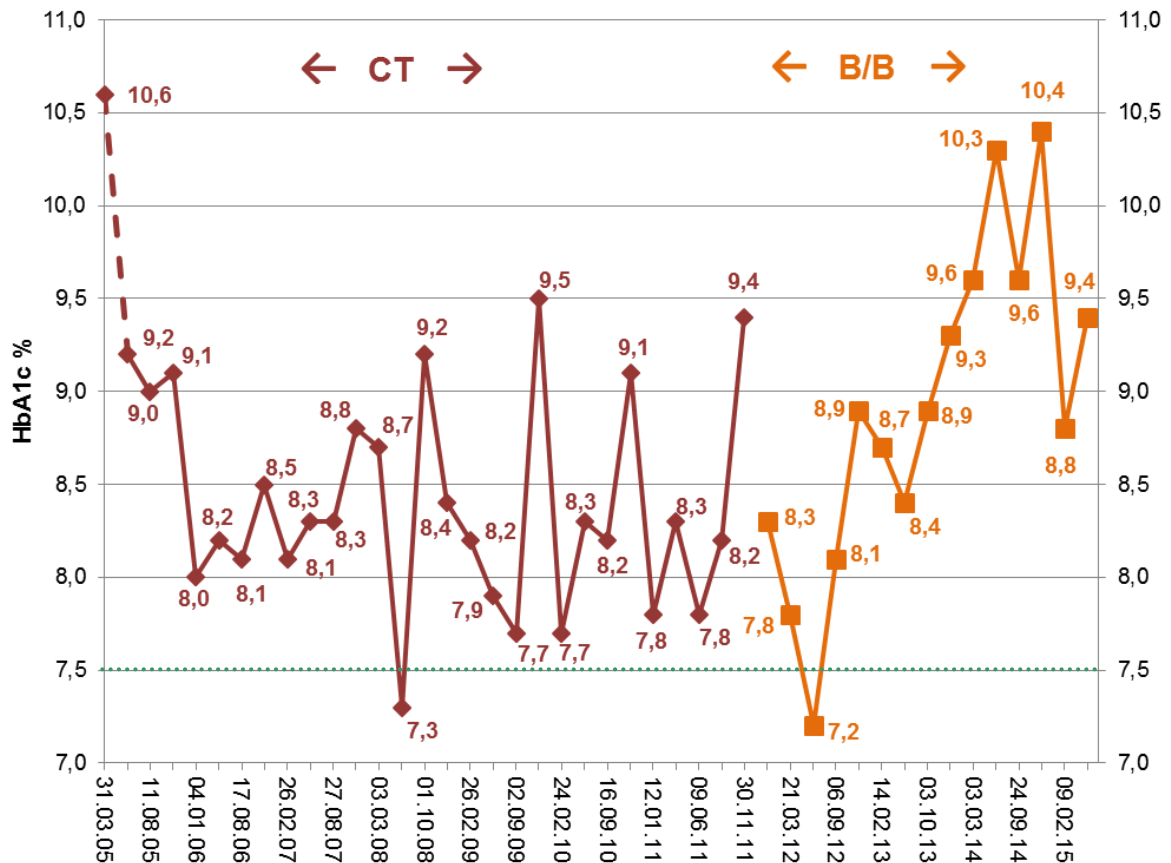


Abb. 19: Ein schlechter Therapieerfolg bei Wechsel der Therapiestrategie von einer CT auf eine B/B-Therapie

PatientIn 8: Die rote und orange Kurve in der Abbildung stellen einen sehr variablen Therapieerfolg mit einem Follow-Up von 10,2 Jahren dar. Davon wurde der/die PatientIn in den ersten 6,7 Jahren nach der Methode der CT behandelt. Anschließend wurde für 3,3 Jahre eine B/B-Therapie eingesetzt. Insgesamt wurden 43 Kontrollen zu diesem Fall in die Studie miteinbezogen, 28 unter CT und 15 unter B/B-Therapie. Bei EM war das Kind 1,8 Jahre alt. Die erste Kontrolle nach dem Therapiewechsel fand im Alter von 8,7 Jahren und die letzte miteinbezogene Untersuchung im Alter von 11,9 Jahren statt. Mit 10,6% lag der HbA1c-Wert bei der ersten Kontrolluntersuchung nach EM über dem durchschnittlichen Studienpopulation zu diesem Zeitpunkt der Insulintherapie.

Zu Beginn der Insulintherapie zeigte sich ein mittlerer HbA1c-Wert von 8,8%, was noch als „mäßige Stoffwechselkontrolle“ bewertet wird, aber bereits nahe am Bereich einer „sehr schlechten“ glykämischen Kontrolle liegt. In der Kurve ist erkennbar, dass der weitere Therapieerfolg von starken Schwankungen geprägt war. Insgesamt befanden sich die HbA1c-Werte bei 71% der 28 Ambulanzkontrollen unter CT im Bereich einer „mäßigen“ und bei 25% im Bereich einer „sehr schlechten Stoffwechselkontrolle“. Bei einer Untersuchung lag der Wert kurzfristig im Zielbereich. Am Ende der Therapiezeit unter CT

lag ein durchschnittlicher HbA1c von 8,4% vor. Die Berechnung der Differenz zwischen diesen mittleren Anfangs- und Endwerten ergab einen Betrag von -0,4. Es liegt hier somit eine Verbesserung der Werte vor, die starken Schwankungen konnten im Verlauf der Therapie jedoch nicht reduziert werden. Nach Umstellung auf die Strategie der B/B Therapie ergab die Berechnung für die ersten vier Ambulanzkontrollen einen mittleren HbA1c von 7,9% und somit eine „mäßige Stoffwechselkontrolle“. Am Ende der Studie zeigte sich die glykämische Kontrolle mit einem durchschnittlichen HbA1c-Wert von 9,6% in einem „sehr schlechten“ Bereich. Diese Verschlechterung im Laufe der B/B-Therapie zeigte sich auch im Ergebnis der Differenzberechnung, in der sich ein Anstieg des HbA1c-Wertes um 1,7 Prozentpunkte zeigte. Während der gesamten Zeit unter B/B – Therapie, befand sich HbA1c-Wert bei 53% der 15 Kontrollen im Bereich einer „mäßigen Stoffwechselkontrolle“. Bei 40% lag die glykämische Kontrolle in einem „sehr schlechten“ Bereich und auch hier konnte einmal der Zielbereich von $\leq 7,5\%$ erreicht werden. Insgesamt lässt sich aus dem Vergleich der vier letzten Kontrollen unter B/B-Therapie mit den vier ersten HbA1c-Werten unter CT durch die Differenz von 0,7 Prozentpunkten eine Verschlechterung der glykämischen Kontrolle beschreiben, was auch in der Verlaufskurve erkennbar ist.

5. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Insulinpumpentherapie im Kleinkind- und Vorschulalter eine effiziente und sichere Methode der Insulinsubstitution bei T1D darstellt. Im Therapieverlauf konnte in unserer Studienpopulation mit der CSII-Therapie eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle und eine Verminderung an schweren Hypoglykämien erreicht werden, womit sich, unseren Kriterien entsprechend, ein verbessertes therapeutisches Outcome erwies.

Die Studienlage zum Thema T1D ist angesichts der steigenden Inzidenz der Erkrankung und den technischen Fortschritten der Insulinsubstitution sehr umfangreich. In der PatientInnengruppe der Kleinkinder, in der sich die Insulinpumpentherapie in den letzten Jahren als Therapie der Wahl etablieren konnte, besteht noch Forschungsbedarf in Bezug auf das langfristige Therapie-Outcome dieser Insulintherapiestrategie. Im Speziellen liegen randomisiert-kontrollierte Studien über die CSII-Therapie in der Altersgruppe der Kleinkinder bisher nur in geringer Anzahl vor.

Es gilt heute als gesichert, dass die Insulinpumpentherapie der CT überlegen ist, sodass die CT als Therapiestrategie des T1D im Kleinkindesalter inzwischen als obsolet angesehen wird (2,12,66). Bei der Literaturrecherche für diese Arbeit fiel auf, dass es kaum Studien gibt, die das therapeutische Outcome der CT im Vergleich zu dem der CSII-Therapie in dieser Altersgruppe untersuchen. Auch Jeha et al. machen darauf aufmerksam (98).

Wie sich bei der Datenerhebung unserer Studie zeigte, dominiert bei PatientInnen, die vor dem Jahr 2009 an der Kinderklinik Graz an einem T1D erkrankten und seitdem behandelt werden, eindeutig die Therapieform der CT. Danach wurden zunehmend die Basis-Bolus- und die Insulinpumpentherapie eingesetzt.

Als Gründe für einen Wechsel der Therapiestrategie gelten schwere Hypoglykämien, eine fehlende Verbesserung der Stoffwechselkontrolle sowie der Wunsch nach mehr Flexibilität, besonders beim Essen, und nach weniger Injektionen.

Die Effizienz der Insulinpumpentherapie im Vergleich zur B/B-Therapie hinsichtlich der Reduktion von schweren Hypoglykämien gilt heute als gesichert (64,86-88,91). In Bezug auf die Verbesserung der Stoffwechselkontrolle unter Insulinpumpentherapie divergieren die Meinungen (12,44,56,57,64).

In den, im Folgenden erwähnten, Vergleichsstudien wird die B/B-Therapie gemäß der englischen Fachsprache als MDI (multiple daily injections)-Therapie angeführt. In dieser Arbeit wird im Sinne einer einheitlichen Bezeichnung „B/B-Therapie“ beibehalten.

In allen Studien bestanden zu Beginn zwischen den verschiedenen Gruppen vergleichbare Grundbedingungen in Bezug auf das mittlere Alter, die mittlere Diabetes-Dauer und den mittleren HbA1c-Wert. In unserer Studie ergab sich für den durchschnittlichen HbA1c-Wert kurz nach EM kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Therapiegruppen, im mittleren Alter bei EM zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied.

5.1 Der Mittelwert des HbA1c

Im Vergleich des mittleren HbA1c-Wertes jeder Therapiegruppe unserer Studienpopulation ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch zwischen den Therapiestrategien vor bzw. nach einer Umstellung zeigte sich keine wesentliche Verbesserung des durchschnittlichen HbA1c-Wertes. Da der Mittelwert von einzelnen Ausreißern stark beeinflusst wird und keine Aussage über die Entwicklung der glykämischen Kontrolle im Therapieverlauf erlaubt ist er für die Beurteilung des therapeutischen Outcomes unzureichend.

5.2 Der HbA1c-Wert im Therapieverlauf

Um den Verlauf einer Insulintherapie, im Sinne einer Verbesserung oder Verschlechterung der glykämischen Kontrolle, beurteilen zu können, wurde eine Differenzberechnung zwischen zwei mittleren HbA1c-Werten, die jeweils den Beginn der Insulintherapie nach EM und das Ende der Studie, repräsentieren sollen, durchgeführt.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass sich der mittlere HbA1c-Wert der beiden letzten erhobenen Ambulanzkontrollen bei PatientInnen mit CSII-Therapie im Vergleich zum Beginn der Therapie verbessern konnte. Dies zeigte sich sowohl bei PatientInnen, die ausschließlich mit einer CSII-Therapie behandelt wurden, als auch in der Therapiegruppe mit einem Wechsel von einer CT auf eine CSII-Therapie. In den anderen Therapiegruppen war eine solche Tendenz nicht erkennbar.

Der Vergleich zwischen der Insulinpumpen- und der Basis-Bolus-Therapie

Die australische Studiengruppe von Johnson et al. haben eine der wenigen aktuellen prospektiven Studien über den langfristigen Verlauf der Insulinpumpentherapie in pädiatrischen Altersgruppen durchgeführt und gingen in der Vergleichsaufstellung zwischen den unterschiedlichen Therapiestrategien ähnlich vor, wie wir. Mit einem mittleren Alter von 11,4 Jahren handelt es sich hier jedoch um eine andere Altersgruppe als

bei unserem PatientInnenkollektiv. Außerdem wurden ausschließlich PatientInnen in die Gruppe der CSII-Therapie aufgenommen, die bereits vor der Studie für mindestens 6 Monate mit einer Pumpentherapie behandelt worden waren (83). In der Studie wurden in einem 7 jährigen Follow-Up die Qualität der Stoffwechseleinstellung bei 345 PatientInnen unter Insulinpumpentherapie und bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe, in der sowohl die Methode der CT als auch der B/B-Therapie eingesetzt wurde, miteinander verglichen. In der Gruppe der Insulinpumpentherapie zeigte sich zu allen Zeitpunkten, an denen der HbA1c-Wert gemessen und verglichen wurde, eine signifikante Verbesserung der Stoffwechselkontrolle. Der HbA1c-Wert in der Vergleichsgruppe hingegen stieg im Verlauf der Studie von 8,0% auf 8,8% an. Am Ende der Studie ergab sich eine mittlere Differenz von 0,6% zwischen den beiden Kohorten. Obgleich sich nach den ISPAD-Kriterien beide im Bereich einer „mäßigen Stoffwechselkontrolle“ befanden, konnte in der Gruppe der Insulinpumpentherapie der mittlere HbA1c-Wert im letzten Jahr der Studie mit 7,9% um 0,6% niedriger bestimmt werden als zu dem initialen HbA1c-Wert von 8,0% zu Beginn der Studie (83)

Vergleichbare Verbesserungen der glykämischen Kontrolle unter CSII-Therapie konnten auch in den Ergebnissen einiger anderer Studien belegt werden (86,91,99).

So verweisen auch Pickup et al. in ihrer Meta-Analyse von 22 Studien (randomisiert-kontrollierte Studien, Beobachtungsstudien) über die Insulinpumpentherapie und B/B-Therapie bei Typ-1-DiabetikerInnen im Kindes- und Erwachsenenalter über eine mittlere Differenz des HbA1c-Wertes von 0,62 Prozentpunkte zwischen den beiden Therapiegruppen (91).

Die Studiengruppe von Berghäuser et al. kam in ihrer Arbeit zu anderen Ergebnissen. Hier wurden, basierend auf Daten der DPV-Initiative 104 Kinder im Alter von < 5 Jahren aus 63 Zentren in Deutschland und Österreich ausgewählt, die kurz nach Erstmanifestation des T1D für mindestens ein Jahr mit einer Insulinpumpe therapiert wurden (64). In einem vierteljährlichem Abstand wurden die HbA1c-Werte dieser PatientInnen mit jenen einer Kontrollgruppe aus 145 PatientInnen im gleichen Alter verglichen, die mittels der B/B-Therapie behandelt wurden. In beiden Gruppen zeigte sich ein Abfall des HbA1c-Wertes in einen adäquaten Stoffwechselbereich. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (64). Die Arbeit von Berghäuser et al. ist eine der wenigen Publikationen, die sich insofern für einen Vergleich mit unseren Ergebnissen eignet, dass bei beiden Studien die Insulinpumpentherapie bereits kurz nach Beginn der Erkrankung eingesetzt und das therapeutische Outcome analysiert wurde.

Auch Nabhan et al. fanden keine Verbesserung der glykämischen Kontrolle unter Insulinpumpentherapie. In ihrer randomisiert-kontrollierten prospektiven Studie beobachtete die Studiengruppe für 12 Monate die glykämische Kontrolle von 35 Kindern im Alter < 5 Jahren. Die Hälfte der TeilnehmerInnen wurde zu Beginn der Studie auf eine Insulinpumpentherapie eingestellt, die anderen wechselten nach 6 Monaten von einer B/B-Therapie auf das CSII-Regime. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im HbA1c-Abfall zwischen diesen beiden Gruppen (56).

Wilson et al. sowie DiMeglio et al. verglichen jeweils in randomisiert-kontrollierten Studien die glykämische Kontrolle unter CSII-Therapie und B/B-Therapie bei Kleinkindern. Beide Studien zeigten in keiner der beiden Gruppen einen statistisch signifikanten Abfall des HbA1c-Wertes. Das Follow-Up dieser Studien umfasste einen relativ geringen Zeitraum von 6 Monaten bei DiMeglio et al. und 12 Monaten bei Wilson et al. Auch die Studienpopulationen waren mit 37 und 19 PatientInnen beträchtlich kleiner als in der von uns durchgeführten Studie. Im Gegensatz zu unserer Arbeit galt in diesen Studien eine Erkrankungsdauer und Insulintherapie von mindestens 12 Monaten bei DiMeglio et al. und von 6 Monaten bei Wilson et al. als Kriterium, um eine Insulinpumpentherapie zu initiieren (57,90).

Di Meglio et al. schließen aus dem Ergebnis ihrer Studie, dass die Entscheidung für oder gegen eine CSII-Therapie anhand von individuellen Präferenzen der betroffenen Kinder und ihrer Eltern getroffen werden sollte (90).

Wilson et al. weisen in ihrer Arbeit noch darauf hin, dass alle PatientInnen, die zu Beginn der Studie auf eine CSII-Therapie eingestellt worden waren, auch nach der Studie diese Therapiestrategie beibehielten und dass sich das Ergebnis des DQOL-Fragebogens nach einem Follow-Up von 12 Monaten in dieser Gruppe signifikant verbessert hatte (57).

Eine verbesserte Lebensqualität von PatientInnen bzw. ihrer Familien, sowie eine hohe Therapie-Zufriedenheit und ein vermindertes Stressniveau von betroffenen Eltern bei Einsatz der CSII-Therapie im Vergleich zur B/B-Therapie, wird auch in den Studien von Litton et al., Skogsberg et al. und Müller - Godeffroy et al. beschrieben, um nur einige von vielen Arbeiten zu nennen, in denen diese Beobachtungen angeführt werden (87,89,95).

Die Bedeutung der Therapieumstellung auf die glykämische Kontrolle

Es muss bedacht werden, dass in vielen Studien, die auf eine signifikante Verbesserung der Stoffwechselkontrolle unter CSII-Therapie hinweisen bereits einige Monate vor Beginn

der Analysen eine Form der Insulinsubstitution bestanden hat. Dies könnte dazu führen, dass bessere Grundbedingungen für eine effiziente Therapie geschaffen werden.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass sich die durchschnittlichen HbA1c-Werte der ersten beiden, in die Analyse der glykämischen Kontrolle miteinbezogenen Ambulanzkontrollen in der Gruppe der CSII-Therapie mit $7,9 \pm 0,9$ (6,0; 9,6) nicht von jenen der PatientInnen mit CSII-Therapie unterschieden, die zuvor mit einer CT behandelt wurden. Hier ergab sich ein mittlerer HbA1c-Wert von $8,0 \pm 0,6$ (7,0; 9,7) für den Beginn der Pumpentherapie.

Die Veränderung der glykämischen Kontrolle im Verlauf der Zeit unter CSII-Therapie ergab für die, mit einer CT vorbehandelten Gruppe mit einer Verminderung des mittleren HbA1c-Wertes um 0,41 Prozentpunkte eine stärker ausgeprägte Verbesserung als in der Gruppe, in der ausschließlich Insulinpumpen eingesetzt wurden und sich der mittlere HbA1c-Wert um 0,27 Prozentpunkte verbesserte. Die Länge des Follow-Up unter CSII-Therapie betrug in der Gruppe mit vorheriger CT 2,5 Jahre und in der Gruppe, die von EM an mit Insulinpumpen therapiert worden war, 2,7 Jahre. Die Dauer der Behandlung ist somit vergleichbar. Es muss jedoch betont werden, dass es sich hier um sehr geringe Veränderungen bei einer kleinen Fallzahl und großen Streuung der Werte handelt.

Anhand dieser Ergebnisse könnte dennoch die Annahme formuliert werden, dass eine vorbestehende Insulinsubstitution nicht unbedingt einen positiven Effekt auf den Beginn der CSII-Therapie, jedoch auf deren gesamten Verlauf haben kann. Dies könnte unter anderem auch darin begründet sein, dass PatientInnen und ihre Angehörigen, die zuvor mit einer CT behandelt wurden, mit dem umfassenden therapeutischen Management der Erkrankung im Alltag schon besser vertraut und geübt darin sind.

Diese Aspekte sollten bei den Ergebnissen der hier erwähnten Studien auch mitbedacht werden.

Der Vergleich zwischen der Insulinpumpen- und der konventionellen Therapie

Der Vergleich zwischen der CSII und der CT scheint nicht mehr im Fokus der heutigen pädiatrischen Diabetes-Forschung zu sein. Es liegen nur wenige Studien dazu vor, bei den meisten handelt es sich um nicht sehr rezente Arbeiten.

In der Arbeit von Fox et al. wurden 22 T1D-PatientInnen < 6 Jahren, die zuvor für mindestens 6 Monate eine Insulinsubstitution nach der CT Methode erhalten hatten, für eine randomisiert-kontrollierte Studie in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt und entweder weiterhin mit einer CT oder mit einer neu initiierten CSII-Therapie behandelt (100).

In beiden Gruppen befand sich der mittlere HbA1c-Wert zu Beginn der Studie mit 7,6% in der Gruppe mit CT und 7,4% in der Gruppe mit CSII-Therapie, in einem guten Stoffwechselbereich. Sowohl nach 3 als auch 6 Monaten konnte in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Veränderung des mittleren HbA1c-Wertes gefunden werden (100). Die Autoren dieser älteren Arbeit (2005) schließen aus den Ergebnissen, dass es sich bei der CSII-Therapie um eine sichere Insulinsubstitution handelt, deren Nutzen und Effizienz bei Kleinkindern vor Beginn einer Therapie, entsprechend den individuellen Voraussetzungen des/der PatientIn sorgfältig erörtert und bedacht werden sollten. Außerdem wird in dieser Studie die Annahme formuliert, dass es in dieser Studienpopulation unter CSII-Therapie zu keiner Verbesserung der glykämischen Kontrolle kam, da sich der mittlere HbA1c-Wert bereits zu Beginn der Studie im Zielbereich von $\leq 7,5\%$ befand (100).

Die Arbeitsgruppe von Jeha et al. beobachtete in einer nicht-randomisierten prospektiven Beobachtungsstudie bei 10 Kindern < 6 Jahren mit T1D die Entwicklung der glykämischen Kontrolle unter CSII-Therapie für 6 Monate. Die Ergebnisse wurden mit jenen verglichen, die sich aus einer durchschnittlich 1,9 jährigen CT ergeben hatten, mit der die, nach Compliance-Kriterien ausgewählten, PatientInnen zuvor therapiert worden waren. Nach den 6 Monaten unter Insulinpumpentherapie zeigte sich ein signifikanter Abfall des HbA1c-Wertes um 13% bzw. um 1,1 Prozentpunkte im Vergleich zu den Werten am Ende der CT (98).

Trotz des unterschiedlichen Studiendesigns liegt hier der Vergleich mit jener Gruppe unserer Arbeit nahe, die nach durchschnittlich 2,3 Jahren unter CT auf eine CSII-Therapie wechselte. In unserer Studie handelte es sich um 14 PatientInnen, deren glykämische Kontrolle nach der Umstellung im Mittel noch 2,5 Jahre unter CSII untersucht wurde. Hier ergab sich unter CSII eine Verbesserung von 0,41 Prozentpunkten, wobei sich diese Angabe auf die ersten beiden Ambulanzkontrollen unter CSII-Therapie und nicht die letzten unter CT bezieht. Der mittlere HbA1c-Wert von 8,6% am Ende der CT in der Studie von Jeha et al. liegt somit in einem höheren Bereich als in unserer Arbeit, in der sich im Mittel ein Wert von 8,0% zeigte, bevor auf die CSII-Therapie umgestellt wurde.

Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass bei einem Vergleich all dieser Studienergebnisse stets die Unterschiede im jeweiligen Studiendesign, sowie in der Größe der Studienpopulation und auch der Länge des Follow-Up bedacht werden müssen.

5.3 Akutkomplikationen

Bei Akutkomplikationen, im Speziellen bei schweren Hypoglykämien, handelt es sich um einen Aspekt des therapeutischen Outcomes, der sich unter CSII-Therapie verbessert. Dies zeigen die Ergebnissen zahlreicher Studien und entspricht der Meinung, die in der Fachliteratur größtenteils, doch nicht einstimmig, vertreten wird (64,82,86,88).

Auch die Ergebnisse unserer Studie weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer Insulinpumpentherapie und einer Reduktion von schweren Hypoglykämien hin.

Bei dem Thema des Auftretens von DKAs unter CSII-Therapie gehen die Ergebnisse und Meinungen verschiedenster Autoren noch weiter auseinander, was sich ebenfalls in den Ergebnissen unserer Arbeit nachvollziehen lässt.

Es soll auch darauf hingewiesen werden, dass schwere Akutkomplikationen im Rahmen der Insulintherapie fallweise auch mehr in mangelnder Adhärenz der PatientInnen bzw. ihrer Eltern als in der Therapiestrategie begründet sein können (36). In unserer Studie wurde dieser Aspekt jedoch nicht berücksichtigt.

5.3.1 Schwere Hypoglykämien

Während die meisten Studien einen Vergleich zwischen der CSII-Therapie und der B/B-Therapie aufstellen und hier über eine verminderte Anzahl an schweren Hypoglykämien bei Einsatz von Insulinpumpen berichten (83,85,86,91,99), zeigten sich in unserer Studienpopulation 11 von 12 schweren Hypoglykämien während einer Zeit, in der die betroffenen PatientInnen mit einer CT behandelt wurden. Eine schwere Hypoglykämie wurde unter B/B-Therapie vermerkt. Dabei fällt auf, dass 11 dieser schweren Hypoglykämien in jenen zwei Gruppen stattfanden, in denen es im Behandlungsverlauf zu einem Wechsel der Therapiestrategie kam. Bis auf eine Ausnahme, kam es immer unter CT, vor dem Therapiewechsel, zu der schweren Hypoglykämie. Dieses Ergebnis repräsentiert einerseits die Indikation für den Therapiewechsel. Andererseits lässt sich daraus auch ableiten bzw. die Annahme formulieren, dass es unter einer CT häufiger zu schweren Hypoglykämien kommt als unter anderen Therapiestrategien.

Der Vergleich zwischen der Insulinpumpen- und der Basis-Bolus-Therapie

In zwei großen Beobachtungsstudien mit jeweils 291 und 100 Kindern im mittleren Alter von 13,3 und 12,5 Jahren wird von einer signifikanten Reduktion der schweren Hypoglykämien unter CSII-Therapie, im Vergleich zu einem B/B-Regime, berichtet (85,99).

Berghäuser et al. machen darauf aufmerksam, dass eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle nicht ausschließlich über einen HbA1c-Abfall, sondern auch über die Anzahl an schweren Hypoglykämien definiert werden sollte. Die Anzahl an schweren Hypoglykämien zeigte sich in der Studie unter einer Insulinpumpentherapie signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe unter B/B-Therapie (64).

Die Auswertung der randomisiert-kontrollierten Studie von Weintrob et al. hingegen, belegen für einen sehr kurzen Zeitraum von 3,5 Monaten in einer Studienpopulation von 23 Kindern keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von schweren Hypoglykämien (101).

Einige Autoren heben in ihren Arbeiten hervor, dass die Angst vor Hypoglykämien die Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Eltern sehr beeinträchtigen kann und durch den Einsatz von Insulinpumpen wesentlich verbessert wurde (89,95,102).

Skogsberg et al. verglichen in einer randomisierten prospektiven multizentrischen Studie das therapeutische Outcome von 72 Kinder im Alter von 7-17 Jahren mit T1D, die für zwei Jahre entweder mit einer CSII- oder eine B/B-Therapie behandelt wurden. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an schweren Hypoglykämien gefunden werden. Die Therapie-Zufriedenheit erwies sich im DTSQ zu jedem Untersuchungszeitpunkt (nach 1, 6, 12 und 24 Monaten) bei CSII-Therapie signifikant höher als in der Vergleichsgruppe mit B/B-Therapie (89).

Johnson et al. beschreiben in ihrer Arbeit eine um 30% niedrigere Frequenz von schweren Hypoglykämien in der Gruppe der Insulinpumpentherapie, im Vergleich zu der Gruppe unter CT und B/B-Therapie. Während dem 7-jährigen Follow-Up der prospektiven Studie ergab sich unter CSII-Therapie eine signifikante Reduktion der schweren Hypoglykämien von 14,7 auf 7,2/100 PatientInnenjahren, während deren Häufigkeit unter CT und B/B-Therapie von 6,8 auf 10,2/100 PatientInnenjahren anstieg (83).

Die Autoren machen auch darauf aufmerksam, dass schwere Hypoglykämien, die Angst vor diesen sowie rezidivierende hypoglykämische Episoden oft den Grund für eine Umstellung der Insulintherapiestrategie auf Insulinpumpen darstellen (83).

Dies trifft auch auf unserer Studie zu, in der es zu 10 von 11 schweren Hypoglykämien unter CT, vor einem Wechsel auf die CSII- oder B/B-Therapie, kam. Die Ergebnisse unserer Studie können somit als für das Management der Diabetes-Therapie an der Grazer Kinderklinik repräsentativ angesehen werden.

Der Vergleich zwischen der Rate an schweren Hypoglykämien unter CSII- und B/B-Therapie, der in den meisten aktuellen Studien aufgestellt wird, ist anhand der kleinen Fallzahl unserer Studie nicht repräsentativ.

Der Vergleich zwischen der Insulinpumpen- und der konventionellen Therapie

Fox et al., die in einer der wenigen randomisiert-kontrollierten Studien das therapeutische Outcome der CT und der CSII-Therapie verglichen, fanden, anders als in unserer Studie, keine Unterschiede in der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien oder DKAs in den beiden Gruppen. Die Frequenz von leichten und moderaten Hypoglykämien zeigte sich in der Gruppe mit Insulinpumpentherapie erhöht (100).

Die Ereignisse von leichten und moderaten Hypoglykämien wurden in unserer Studie nicht in die Auswertung miteinbezogen.

Jeha et al., die ebenfalls einen Vergleich zwischen diesen beiden Insulintherapiestrategien aufstellten, berichten über geringere Blutzuckerschwankungen und eine Reduktion der Anzahl und Dauer an hypoglykämischen Episoden unter Insulinpumpentherapie (98).

5.3.2 Diabetische Ketoazidosen (DKAs)

Durch den Einsatz kurzwirksamer Insulinanaloga in Insulinpumpen bestand vor allem in den Anfängen dieser Insulinpumpentherapie Sorge um das Auftreten von Hyperglykämien und diabetischen Ketoazidosen, die durch einen unbemerkten Pumpen- oder Katheterdefekt sehr rasch entstehen können. Durch die zunehmende Erfahrung und Routine im Management der Insulinpumpen wird in den aktuellen Studien meist keine erhöhte DKA-Rate unter CSII-Therapie festgestellt (64,83,90,100), in manchen älteren Arbeiten wird jedoch auf ein erhöhtes Auftreten von DKAs bei Einsatz von Insulinpumpen hingewiesen (85,86).

Der Vergleich zwischen der Insulinpumpen- und der Basis-Bolus-Therapie

Weinzimmer et al. beobachteten in ihrer prospektiven Studie eine Studienpopulation, die im Bezug auf die Anzahl und das mittlere Alter der TeilnehmerInnen mit unserer Studie gut vergleichbar ist. Die Studiengruppe erhob 12 Monate und 4 Jahre nach Beginn der CSII-Therapie den mittleren HbA1c-Wert, sowie das Auftreten von schweren Hypoglykämien und DKAs bei 65 Kindern. Diese Daten wurden mit jenen aus dem Jahr vor Beginn der Insulinpumpentherapie, in dem noch eine Therapie nach dem Prinzip der B/B-Therapie eingesetzt worden war, verglichen. Dabei fiel zu allen Zeitpunkten unter

CSII-Therapie eine geringere Rate an schweren Hypoglykämien und ein häufigeres Auftreten von DKAs auf, als im Jahr vor der Insulinpumpentherapie (86). Es muss darauf hingewiesen werden, dass es sich hier um eine ältere Studie (2004) handelt.

Scrimgeour et al. beschreiben in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie bei 291 Kindern, die im mittleren Alter von 13,1 Jahren auf eine Insulinpumpentherapie eingestellt wurden, nach durchschnittlich 3,7 Jahren einen signifikanten Anstieg der DKA-Frequenz unter dieser Therapie. Diese betrug vor Beginn der CSII-Therapie 1,39/100 PatientInnenjahren und stieg im Verlauf der Studie auf 3,98/100 PatientInnenjahren an. Die Autoren weisen in ihrer Arbeit darauf hin, dass der vermehrte Einsatz von CGM-Systemen durch die kontinuierliche Blutzuckermessung zu einer Verbesserung der DKA-Frequenz bei CSII-Therapie führen könnte (85).

In unserer Studienpopulation ergaben sich für jene Gruppe, die von der CT auf die CSII-Therapie umgestellt und im Mittel 2,5 Jahre damit behandelt wurde, keine DKAs unter CT und 5,8/100 PatientInnenjahren unter CSII-Therapie. Unter durchschnittlich 2,8 Jahren B/B-Therapie zeigten sich nach dem Wechsel von einer CT 4,3 DKAs/100 PatientInnenjahren. Es muss bedacht werden, dass es in absoluten Zahlen sowohl unter CSII-, als auch unter B/B-Therapie zu jeweils 2 DKAs kam, wobei in der Gruppe der B/B-Therapie nur ein Kind betroffen ist. Aus diesen geringen Fallzahlen lässt sich lediglich eine Tendenz zu einem häufigeren Auftreten von DKAs bei Einsatz einer Insulinpumpe vermuten. Es fällt auf, dass es in unserer Studienpopulation zu keiner DKA unter einer CT kam. Als ein möglicher Grund muss das Vorliegen der Remissionsphase in Betracht gezogen werden.

Hekkala et al. untersuchten unabhängig von der Therapiestrategie die DKA-Prävalenz bei finnischen Kindern im Alter von 0-14 Jahren mit T1D und teilten sie in die Altersgruppen 0-4, 5-9 und 10-14 Jahre ein. In der Studie fand man heraus, dass die Häufigkeit von DKAs in der Gruppe der 0-4 jährigen, im Speziellen bei < 2 jährigen, und bei 10-14 jährigen PatientInnen höher war als in der Altersgruppe der 5-9 Jährigen. Die Autoren sehen in der Altersgruppe der 10-14 Jährigen einen Zusammenhang mit der aufkommenden Pubertät und damit verbundenen psychosozialen Komponenten, die für Management der Erkrankung in dieser Zeit oftmals eine Herausforderung darstellen (103). Die 4 Ereignisse einer DKA in unserer Studienpopulation ergaben sich in einem durchschnittlichen Alter von 10,3 Jahren, was darauf hinweisen könnte, dass womöglich

auch bei unseren PatientInnen ein Zusammenhang zwischen einem bestimmten Alter (z.B.: in der Pubertät) und dem Auftreten von DKAs besteht.

Die Zahl der DKA-assoziierten Hospitalisierungen war in der Gruppe, die nach der Methode einer CT behandelt wurde, doppelt so hoch.

Johnson et al. formulieren die DKA als eine, durch ein regelmäßiges Blutzucker-Monitoring, vermeidbare Komplikation. Sie stellen in ihrer Arbeit die Vermutung auf, dass die verminderte DKA-Rate unter Insulinpumpentherapie in ihrer Studienpopulation sowohl auf die intensive Schulung vor Insulinpumpentherapie als auch auf eine hohe Bereitschaft und Motivation der PatientInnen und ihrer Familien zurückzuführen ist (83).

Fest steht, dass die Erkrankung des T1D und die damit verbundenen therapeutischen Maßnahmen ein Lebensthema für die betroffenen PatientInnen darstellen. Für die Betroffenen gilt es, zu akzeptieren und zu lernen, mit der Erkrankung zu leben, ohne dass ihre Lebensqualität darunter leidet und zugleich das Risiko für Akut- und Spätkomplikationen trotzdem möglichst gering gehalten wird. Dies fällt, speziell in Lebensphasen wie der Pubertät, nicht immer leicht und erfordert eine kompetente Unterstützung und Betreuung.

5.4 Limitationen

Es soll auch auf bestimmte Limitationen dieser Studie hingewiesen werden.

Zum einen ergibt sich aus der retrospektiven Datenauswertung dieser Studie eine Limitation, da bei diesem Studiendesign keine Möglichkeit besteht die Mess- und Dokumentationstechniken zu überwachen, sodass unvollständige oder fehlerhafte Angaben in den Krankenakten, wie sie im klinischen Alltag geschehen können, nicht korrigiert werden können. Wie bereits erwähnt, wurde versucht, dieser Limitation durch das Interpolieren von fehlenden Werten von Größe und Gewicht zu begegnen.

Wie in der deskriptiven Analyse ersichtlich ist, ergaben sich in dieser Studie unterschiedlich große Vergleichsgruppen und auch die Länge des Follow-Up variiert zwischen den unterschiedlichen Gruppen der Insulintherapien. Vor dem Jahr 2009 wurden die Kinder nach EM vordergründig nach der Methode der CT therapiert und im Verlauf der Therapie auf eine B/B-Therapie umgestellt. Danach fallen in unserer Studienpopulation zunehmend mehr Wechsel von einer CT auf eine CSII-Therapie auf und ab dem Jahr 2009 wurde schließlich von EM an vor allem die Insulinpumpe zur Therapiestrategie der Wahl.

5.5 Schlussfolgerung

Durch die, speziell in der Gruppe der Kleinkinder, ansteigende T1D-Inzidenz, ist die Relevanz und Notwendigkeit einer effizienten und sicheren Therapie angezeigt. Die Insulinpumpentherapie konnte sich in unserer Studie, im Sinne einer Verbesserung des mittleren HbA1c-Wertes im Therapieverlauf sowie der Reduktion der Anzahl an schweren Hypoglykämien, als eine solche Therapie für T1D-PatientInnen im Alter < 7 Jahren erweisen. Dieses Ergebnis kann, bedingt durch das retrospektive Studiendesign und die Anzahl der Datensätze als Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Insulinpumpentherapie und einer verbesserten glykämischen Kontrolle gewertet werden. Somit konnte durch diese Studie auch eine Grundlage für mögliche prospektive Studien geschaffen werden.

Da es auch bei den jüngsten PatientInnen zu einer zunehmenden Bedeutung der technischen Weiterentwicklungen und Verbesserungen der Pumpensysteme (SuP, PLGM-Algorithmus) in der Diabetes-Therapie gekommen ist, ist es für alle Beteiligten, sowohl die PatientInnen und ihre Familien, als auch für das medizinische Fachpersonal wichtig, die Insulinpumpentherapie als eine effiziente und sichere Methode der Insulinsubstitution einsetzen zu können. Dadurch soll Hoffnung bestehen, das Auftreten von Akutkomplikationen sowie von Diabetes-assoziierten Folgeerkrankungen möglichst lange vermeiden zu können und den betroffenen Kindern, sowie ihren Angehörigen, zu einer verbesserten Lebensqualität zu verhelfen.

Literaturverzeichnis

- (1) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Definition, Klassifikation und Epidemiologie des Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 1-14.
- (2) Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer SE. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Wien Klin Wochenschr 2016;128(2):119-123.
- (3) Hürter P, Kordonouri O, Lange K, Danne T. Kompendium pädiatrische Diabetologie. 1. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 1-41.
- (4) Roden M. Diabetes mellitus–Definition, Klassifikation und Diagnose. Wien Klin Wochenschr 2016;128(2):37-40.
- (5) Herold GuM. Diabetes mellitus. In: Gerd Herold, editor. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung. Köln: Eigenverl.; 2013. p. 717-744.
- (6) American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16.
- (7) Stadler M, Fröhlich-Reiterer E, Prager R. Typ 2 Diabetes mellitus–Screening und Prävention. Wien Klin Wochenschr 2016;128(2):41-44.
- (8) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006;29(1):S43.
- (9) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Andere Diabetesformen bei Kindern und Jugendlichen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 447-468.
- (10) Gortner L, Meyer S, Sitzmann F, et al. Endokrinologie, Wachstumsstörungen und Diabetologie. Diabetes mellitus. 2012:234-241.
- (11) Gortner L, Meyer S, Sitzmann F, et al. Gastroenterologie und Hepatologie. Zöliakie (glutensensitive Enteropathie, einheimische Sprue). Duale Reihe Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 242-291.
- (12) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Praxis der Insulintherapie. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 159-266.
- (13) Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. The Lancet 2014;383(9911):69-82.
- (14) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész 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. *The Lancet* 2009;373(9680):2027-2033.

(15) Chon NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, Hambleton I, Li R, et al. IDF. *Diabetes Atlas. Seventh Edition.* 2015. 2015; Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed 07/17, 2016.

(16) Daneman D. State of the world's children with diabetes. *Pediatric diabetes* 2009;10(2):120-126.

(17) Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):4-17.

(18) Soltesz G, Patterson C, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence—what can we learn from epidemiology? *Pediatric diabetes* 2007;8(s6):6-14.

(19) Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002 Dec;51(12):3353-3361.

(20) 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;167(3):293-297.

(21) Åkerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002;115(1):18-29.

(22) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Physiologie und Pathophysiologie des Typ-1-Diabetes. *Diabetes bei Kindern und Jugendlichen*. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 15-82.

(23) 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.

(24) Kiess W, Kapellen T, Galler A, Schmidt A, Raile K. Ätiopathogenese des Diabetes mellitus typ 1. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149(7):641-649.

(25) Ermann J, Fathman CG. Autoimmune diseases: genes, bugs and failed regulation. *Nat Immunol* 2001;2(9):759-761.

(26) Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *The Lancet* 2001;358(9277):221-229.

(27) Seissler J, Hatziaelaki E, Scherbaum W. Modern concepts for the prediction of type 1 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S304-S316.

- (28) 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;290(13):1713-1720.
- (29) Ziegler A, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290(13):1721-1728.
- (30) Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7):1247-1257.
- (31) Jacobsen R, Thorsen SU, Cohen AS, Lundqvist M, Frederiksen P, Pipper CB, et al. Neonatal vitamin D status is not associated with later risk of type 1 diabetes: results from two large Danish population-based studies. *Diabetologia* 2016:1-11.
- (32) Bingley PJ, Douek IF, Rogers CA, Gale EA. Influence of maternal age at delivery and birth order on risk of type 1 diabetes in childhood: prospective population based family study. Bart's-Oxford Family Study Group. *BMJ* 2000 Aug 12;321(7258):420-424.
- (33) Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44(7):914-922.
- (34) Bach JF, Chatenoud L. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased frequency of insulin-dependent diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012 Feb;2(2):a007799.
- (35) Eisenbarth GS. Update in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(7):2403-2407.
- (36) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Akute Komplikationen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 307-340.
- (37) Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatric diabetes* 2011;12(4pt1):307-312.
- (38) 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;53(6):1057-1061.
- (39) Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):154-179.
- (40) Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl 20):180-192.

- (41) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Folgeerkrankungen und Prognose des Typ-1-Diabetes. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 341-374.
- (42) Kapellen T. Diabetes mellitus im Kindes-und Jugendalter. Monatsschrift Kinderheilkunde 2007;155(2):179-191.
- (43) Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. Diabetes Care 2004 Apr;27(4):955-962.
- (44) Burger W. Besonderheiten der Insulintherapie im Kindes-und Jugendalter. Der Diabetologe 2007;3(5):336-341.
- (45) Saßmann H, Lange K. Diabetesschulung im Kindes-und Jugendalter. Der Diabetologe 2007;3(5):349-356.
- (46) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Grundlagen und Durchführung der Diabetesschulung. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 267-305.
- (47) Lechleitner M, Roden M, Weitgasser R, Ludvik B, Fasching P, Hoppichler F, et al. Insulintherapie bei Diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr 2016;128(2):54-61.
- (48) Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (< 5 yr) and adolescents (> 12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. Pediatric diabetes 2008;9(3pt1):197-201.
- (49) Chase HP, MacKenzie TA, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes. Pediatric diabetes 2004;5(1):16-19.
- (50) Danne T, Kordonouri O, Lange K. Ernährung, Medikamente und Stoffwechselkontrollen. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2014. p. 83-157.
- (51) Danne T, Bangstad H, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2014;15(Suppl 20):115-134.
- (52) Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003 Aug;26(8):2359-2364.
- (53) Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165(12):1337-1344.

- (54) Heidtmann B, Böhle A, Jakisch B, Matheika D, Otto K, Lepler R. Insulinpumpentherapie in der Pädiatrie. *Der Diabetologe* 2007;3(5):342-348.
- (55) Daneman D, Frank M, Perlman K, Wittenberg J. The infant and toddler with diabetes: Challenges of diagnosis and management. *Paediatr Child Health* 1999 Jan;4(1):57-63.
- (56) Nabhan ZM, Kreher NC, Greene DM, Eugster EA, Kronenberger W, DiMeglio LA. A randomized prospective study of insulin pump vs. insulin injection therapy in very young children with type 1 diabetes: 12-month glycemic, BMI, and neurocognitive outcomes. *Pediatric diabetes* 2009;10(3):202-208.
- (57) Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jan;28(1):15-19.
- (58) Becker DJ, Ryan CM. Hypoglycemia: a complication of diabetes therapy in children. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000;11(5):198-202.
- (59) Hürter P, Kordonouri O, Lange K, Danne T. Ambulante Langzeitbehandlung. *Kompendium pädiatrische Diabetologie*. 1. Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 233-321.
- (60) Stadler M, Zlamal-Fortunat S, Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer S, et al. Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(2):188-195.
- (61) Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot H, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr* 2003;162(1):22-29.
- (62) Worrall G. Results of the DCCT trial. Implications for managing our patients with diabetes. *Can Fam Physician* 1994 Nov;40:1955-60, 1963-5.
- (63) Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013 Dec;62(12):3976-3986.
- (64) Berghaeuser M, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl R. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric diabetes* 2008;9(6):590-595.
- (65) Wagner VM, Müller-Godeffroy E, Von Sengbusch S, Häger S, Thyen U. Age, metabolic control and type of insulin regime influences health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2005;164(8):491-496.

- (66) Kapellen PDT, Heidtmann B, Holl R, Kiess W. Insulinpumpentherapie. *Der Diabetologe* 2013;9(2):135-139.
- (67) Holl R, Prinz N. Für das DPV-Register der pädiatrischen Diabetologie. Medizinische Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes–Entwicklungen der letzten 20 Jahre. *Deutscher Gesundheitsbericht* 2016:124.
- (68) Bohn B, Karges B, Vogel C, Otto K, Marg W, Hofer SE, et al. 20 Years of Pediatric Benchmarking in Germany and Austria: Age-Dependent Analysis of Longitudinal Follow-Up in 63,967 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *PloS one* 2016;11(8):e0160971.
- (69) Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1079-1087.
- (70) Schiel R, Burgard D, Perenthaler T, Stein G, Kramer G, Steveling A. Use and Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) and Multiple Daily Insulin Injection Therapy (MIT) in Children, Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2016;124(02):99-104.
- (71) Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA, Ahern JH. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes* 2006;7(s4):15-19.
- (72) Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Insulinpumpentherapie. 2016; Available at: <https://www.medtronic-diabetes.de/was-ist-eine-insulinpumpentherapie>. Accessed 11/10, 2016.
- (73) Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pánkowska E, Ludvigsson J, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008;51(9):1594-1601.
- (74) Klupa T, Benbenek-Klupa T, Malecki M, Szalecki M, Sieradzki J. Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Int Med Res* 2008 Sep-Oct;36(5):1112-1116.
- (75) Schmidt S, Norgaard K. Bolus calculators. *J Diabetes Sci Technol* 2014 Sep;8(5):1035-1041.
- (76) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(4):311-320.
- (77) Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, et al. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010;53(12):2487-2495.

- (78) Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, Blaesig S, Remus K, Roy A, et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes technology & therapeutics* 2014;16(6):338-347.
- (79) Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002 Mar 23;324(7339):705.
- (80) Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner T, Neeser K, Pieber T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51(6):941-951.
- (81) Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2010.
- (82) Mack-Fogg JE, Orlowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatric diabetes* 2005;6(1):17-21.
- (83) Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013;56(11):2392-2400.
- (84) Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric diabetes* 2009;10(1):52-58.
- (85) Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, Burdick P, Weimer C, Slover R, et al. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2007;9(5):421-428.
- (86) Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004 Dec;114(6):1601-1605.
- (87) Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;141(4):490-495.
- (88) Churchill JN, Ruppe RL, Smaldone A. Use of continuous insulin infusion pumps in young children with type 1 diabetes: a systematic review. *Journal of Pediatric Health Care* 2009;23(3):173-179.
- (89) Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin J, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous

subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes* 2008;9(5):472-479.

(90) DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004;145(3):380-384.

(91) Pickup J, Sutton A. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 2008;25(7):765-774.

(92) Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004 Nov;27(11):2590-2596.

(93) Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial—a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005;164(2):73-79.

(94) Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatric diabetes* 2008;9(4pt1):291-296.

(95) Müller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner V. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus—a large-scale multicentre pilot study¹. *Diabetic Med* 2009;26(5):493-501.

(96) Sullivan-Bolyai S, Knafk K, Tamborlane W, Grey M. Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *Journal of Nursing Scholarship* 2004;36(4):316-323.

(97) Battelino T. Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatric diabetes* 2006;7(s4):20-24.

(98) Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes technology & therapeutics* 2005;7(6):876-884.

(99) McMahon S, Airey F, Marangou D, McElwee K, Carne C, Clarey A, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetic Med* 2005;22(1):92-96.

(100) Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Jun;28(6):1277-1281.

(101) Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112(3):559-564.

(102) Johnson S, Cooper M, Davis E, Jones T. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with type 1 diabetes and their parents. *Diabetic Med* 2013;30(9):1126-1131.

(103) Hekkala A, Reunanen A, Koski M, Knip M, Veijola R, Finnish Pediatric Diabetes Register. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1500-1502.