

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kinderklinik München Schwabing

**Langzeitverlauf und molekulargenetische Charakterisierung
von Patienten mit kongenitalem Hyperinsulinismus**

Franziska Maria Elisabeth Luise Falco

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Medizin** genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. St. Burdach
2. Univ.- Prof. Dr. U. A. D. Behrends

Die Dissertation wurde am 09.09.2015 bei der Technischen Universität eingereicht und durch die promotionsführende Einrichtung am 15.06.2016 angenommen.

Gewidmet
meinem Mann und
unserer Tochter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition des kongenitalen Hyperinsulinismus	1
1.2	Physiologie und Pathophysiologie	2
1.2.1	Insulin	2
1.2.2	Insulinausschüttung - KATP Kanal	2
1.3	Histologie und Histopathologie.....	4
1.3.1	Diffuse Form	5
1.3.2	Fokale Form.....	8
1.3.3	Atypische Form	9
1.4	Klinischer Verlauf	10
1.5	Diagnose des KHI	10
1.5.1	Leitlinien.....	10
1.5.2	Bildgebung	11
1.5.3	Genetische Untersuchung.....	11
1.6	Therapie.....	12
1.6.1	Medikamentöse Therapie	12
1.6.2	Operative Therapie	13
1.7	Einteilung des Hyperinsulinimus	15
1.7.1	Einteilung nach dem klinischen Verlauf:.....	15
1.7.2	Einteilung nach der genetischen Ursache.....	16
2	Fragestellung und Ziel der Doktorarbeit	23
3	Patienten, Material & Methoden	24
3.1	Patienten.....	24
3.2	Material	24
3.2.1	Patientendaten.....	24
3.2.2	Material zum postnatalen Verlauf.....	24
3.2.3	Material zum Langzeitverlauf	26
3.2.4	Genetische Untersuchung.....	27
3.3	Methoden.....	27

4	Ergebnisse.....	28
4.1	Teil 1 – Patientenvorstellung anhand von Datenblätter	29
4.2	Teil 2 – Patientenvorstellung anhand von kurzen Fließtexten	41
4.2.1	Gruppe 1	41
4.2.2	Gruppe 2	42
4.3	Teil 3 – Auswertung der Patientendaten.....	47
4.3.1	Auswertung der Geburtsdaten	47
4.3.2	Auswertung der ersten Hypoglykämien und dem initialen Glukosebedarf.....	48
4.3.3	Auswertung der bildgebenden Verfahren	50
4.3.4	Auswertung der postnatalen Therapien	50
4.3.5	Auswertung der Therapie im Verlauf: Gruppe 1 (konservative Therapie).....	52
4.3.6	Auswertung der Therapie im Verlauf: Gruppe 2 (operative Therapie).....	52
4.3.7	Auswertung des Langzeitverlaufs - Gruppe 1 (konservative Therapie).....	54
4.3.8	Auswertung des Langzeitverlaufs - Gruppe 2 (operative Therapie)	55
4.3.9	Zusammenfassung der Patientenverläufe	59
4.3.10	Form des Hyperinsulinismus – Histopathologie und Genetik.....	59
5	Diskussion.....	62
5.1	Geburtsdaten	63
5.2	Therapie.....	64
5.2.1	Einleitung	64
5.2.2	Konservative Therapie.....	65
5.2.3	Operative Therapie	68
5.3	Langzeitverlauf	70
5.3.1	Neurologische Entwicklung	70
5.3.2	Entwicklung eines Diabetes mellitus im Langzeitverlauf	72
5.3.3	Diabetes mellitus nach Pankreatektomie vs. Diabetes mellitus Typ 1	74
5.4	Diagnostik: bildgebende Verfahren.....	77
5.5	Genetik: Genotyp-Phänotyp Korrelation	78
5.6	Management der Erkrankung in Zukunft.....	82
5.7	Limitation der Studie.....	83
6	Zusammenfassung	84

7	Abbildungsverzeichnis	86
8	Tabellenverzeichnis.....	87
9	Literaturverzeichnis	88
10	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8
AD	Autosomal dominant
ADP	Adenosindiphosphat
APGAR	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
AR	Autosomal rezessiv
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
A-Zelle	Alpha-Zelle
β-Zelle	Beta-Zelle
Ca ²⁺	Calcium
CT	Computertomographie
CoA	Coenzym A
Dm	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dT	Diffuser Typ
D-Zelle	Delta Zelle
fT	Fokaler Typ
GDH	Glutamatdehydrogenase
GCK	Glukokinase
GLUD1	Glutamatdehydrogenase1-Gen
GLUT 2	Glukosetransporter Typ 2
GTP	Guanosintriphosphat
HADH	Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase-Gen
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1-alpha-Gen
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4-alpha-Gen
IGF2	Insulin-like growth factor 2
IGF-BP1	Insulin-like Growth Factor-binding Protein 1
i.m.	Intramuskulär
K ⁺	Kalium
KATP Kanal	ATP-sensitiver Kaliumkanal
KCNJ11	Potassium Channel, Inwardly Rectifying Subfamily J, Member 11
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young

NBFs	Nukleotid-bindende zytosolische Schleifen
mfT	Multifokaler Typ
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/l	Millimol pro Liter
PP-Zelle	Pankreatisches Polypeptid (bildende) Zelle
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
s.c.	Subcutan
SCHAD	Short-Chain-L-3-Hydroxylacyl-CoA-Dehydrogenase
SLC16A1	Solute Carrier Family 16, Member 1
SSW	Schwangerschaftswoche
SUR1	Sulfonylurea Receptor 1
UCP2	Uncoupling Protein 2
V.a.	Verdacht auf
µg/kg	Mikrogramm/Kilogramm

1 Einleitung

1.1 Definition des kongenitalen Hyperinsulinismus

Der kongenitale Hyperinsulinismus (KHI) ist die häufigste Ursache persistierender Hypoglykämien beim Säugling. Sie ist mit einer Inzidenz von 1:40.000 in Mitteleuropa eine sehr seltene Erkrankung. Bei Konsanguinität kann die Inzidenz in einer Bevölkerung bis auf 1: 2.500 steigen (Meissner and Mayatepek 2005). Die Pathophysiologie beruht stets auf einer inadäquaten Insulinsekretion. Das physiologische Wechselspiel zwischen Glukose und Insulin ist aus dem Gleichgewicht und die Insulinkonzentration unproportional hoch zur Glukosekonzentration. Dadurch entstehen rezidivierende Hypoglykämien, die zu schweren Hirnschäden führen können (Hiort, Danne et al. 2010).

Bei ca. 50% der Patienten treten die Hypoglykämien bereits in den ersten Lebensstunden bzw. –tagen auf (Mohnike, Wieland et al. 2014). Die unregulierte Insulinsekretion führt zur vermehrten Glukoseaufnahme in die Leber-, Muskel- und Fettzellen. Gleichzeitig hemmt Insulin die Glykogenolyse, Glukoneogenese, Lipolyse, und Ketogenese und verhindert somit die Bildung von alternativen Energieresourcen, wie z.B. Ketonkörpern für das Gehirn. Das Gehirn ist somit bei KHI-Patienten vollständig von Glukose abhängig und kann während einer Hypoglykämie keine alternative Stoffe nutzen. Die Neugeborenen mit KHI sind daher besonders gefährdet, durch die Hypoglykämien Hirnschäden zu entwickeln (Dunne, Cosgrove et al. 2004).

Die Ursachen für den KHI sind noch nicht vollständig erforscht, es wurden jedoch mittlerweile etliche genetische Mutationen beschrieben, die den KHI zur Folge haben.

Diese Arbeit beschreibt den postnatalen Verlauf, die Therapie, den Langzeitverlauf sowie die Genetik von Patienten, die in den Jahren 1987-2015 aufgrund eines KHI in der Kinderklinik Schwabing therapiert wurden. Da es sich bei dem KHI um eine heterogene Krankheitsgruppe handelt, werden in dieser Arbeit auch die individuellen Krankheitsverläufe dargestellt.

Die Einleitung umfasst die Histopathologie des Pankreas (diffuser versus fokaler Typ des KHI), die Diagnosekriterien und Therapiemöglichkeiten des KHI sowie die molekulargenetischen Ursachen von KATP Kanal Mutationen. Patienten mit transienten oder infantilen Hypoglykämien, wurden nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Andere molekulargenetische Ursachen für den KHI werden nur zur Vollständigkeit angesprochen bzw. kurz erklärt.

1.2 Physiologie und Pathophysiologie

1.2.1 Insulin

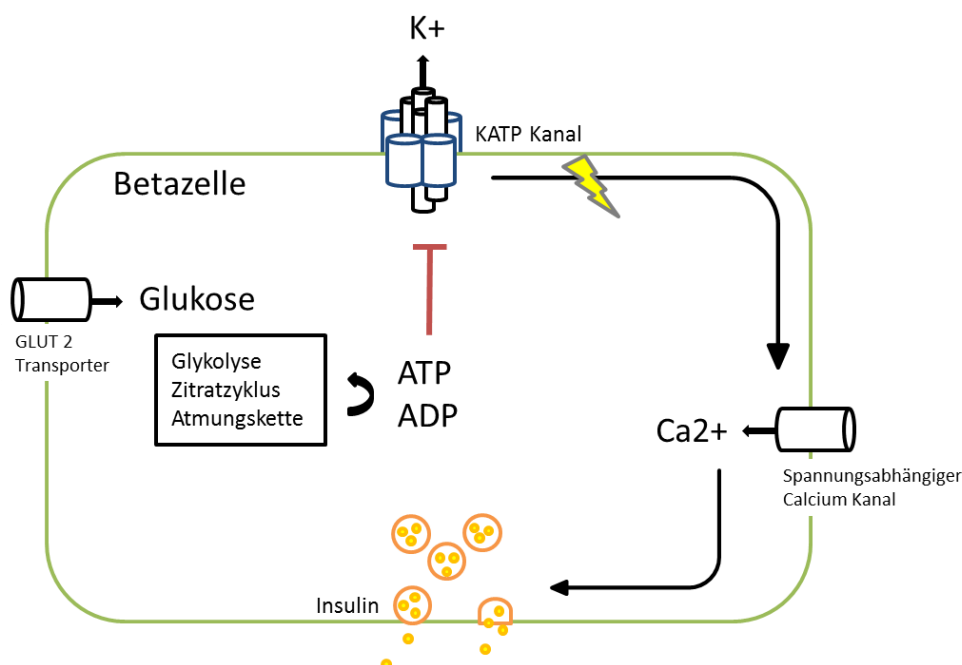
Insulin hat die Aufgabe, den Glukosespiegel konstant auf einem Wert zwischen 60-160 mg/dl zu halten. Es wird in den β -Zellen des Pankreas gebildet und ist ein Peptidhormon bestehend aus zwei Peptidketten; einer A-Kette mit 21 Aminosäuren (AS) und einer B-Kette aus 30 AS. Sie sind über zwei Disulfidbrücken miteinander verbunden. Präproinsulin wird zu Proinsulin und nach Abspaltung des C-Peptids zu Insulin. Das C-Peptid kann im Blut als Marker für die endogene Insulinproduktion dienen.

Glukose wird über das GLUT2 Transporter-Protein insulinunabhängig in die β -Zellen aufgenommen und durch die Glukokinase (Leber- und Pankreasspezifisch) phosphoryliert. Im Krebs-Zyklus wird letztendliche ATP gewonnen. Somit entspricht die ATP Bildung in den β -Zellen dem Glukosespiegel im Blut (Rassow, Hauser et al. 2006).

1.2.2 Insulinausschüttung - KATP Kanal

Bei hohem Glukosespiegel steigt das ATP in der B-Zelle und hemmt den ATP abhängigen Kalium-Kanal. Kalium kann nicht mehr aus der Zelle ausströmen und es kommt zur Depolarisation der Zellmembran. Dadurch öffnet sich der spannungsabhängige Calcium-Kanal und der Calcium-Einstrom führt zur Exozytose der gespeicherten Granula, die das Insulin enthalten (Rassow, Hauser et al. 2006).

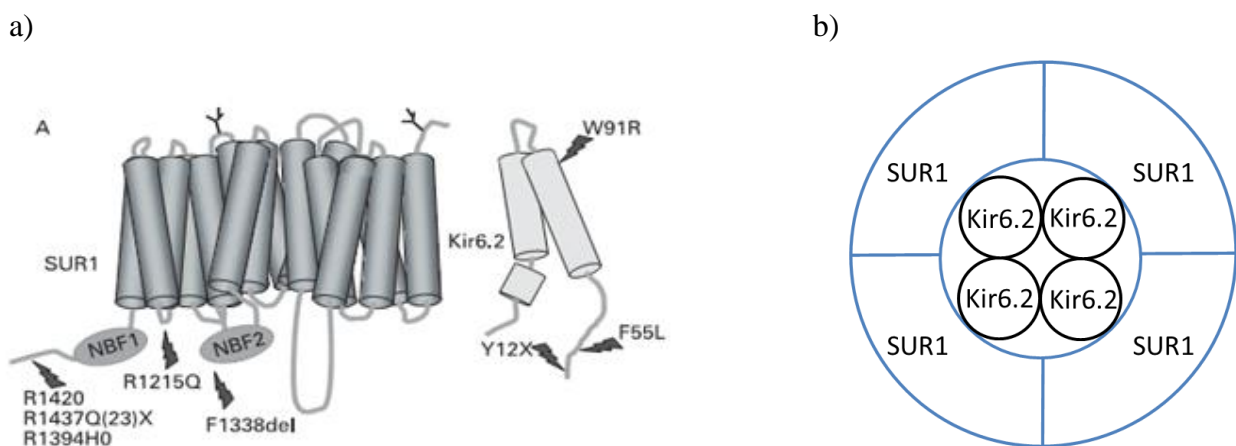
Abbildung 1, Mechanismus der Insulinsekretion



Der ATP-abhängige Kaliumkanal spielt also eine wichtige Rolle in der Insulinausschüttung und Regulation. Mutationen an diesem Kanal sind die häufigste Ursache für den kongenitalen Hyperinsulinismus. Der Kanal besteht aus 2 Untereinheiten: vier Moleküle Kir6.2 bilden die Pore, und vier Moleküle SUR1 den äußeren Ring des Kanals. Die Aktivität des Kanals ist abhängig von der ATP/ADP Ratio innerhalb der Zelle. ATP hemmt die Aktivität des Kanals, indem es sich an die Kir6.2 Moleküle bindet und ADP aktiviert den Kanal, indem es sich an die SUR1-Untereinheit bindet. SUR1 und Kir6.2 befinden sich auf den Genen KCNJ11 bzw. ABCC8, die beide auf dem Chromosomenabschnitt 11p15.1 lokalisiert sind (Yorifuji 2014).

Ein Defekt des Kaliumkanals führt zu einer ständigen Depolarisation der Zelle. Dadurch wird Insulin ausgeschüttet, unabhängig von der Glukosekonzentration im Blut, was schwere Hypoglykämien zur Folge hat. Der Begriff Hyperinsulinismus kann dabei irreführend sein, da er eine erhöhte Insulinkonzentration impliziert. Tatsächlich sind die Werte aber meist im Normbereich, in Relation zum Glukoseangebot jedoch erhöht (Dunne, Cosgrove et al. 2004).

Abbildung 2, Schematische Darstellung des KATP Kanals



a) Der Kanal besteht aus zwei Proteinen (jeweils 4 Stück): SUR1 besteht aus 17 transmembranären Domänen und zwei intrazellulären Nukleotid-bindenden zytoplasmatischen Schleifen (NBFs). Kir6.2 besteht aus drei transmembranären Segmenten. Mutationen wurden häufig an den mit Blitzen gekennzeichneten Stellen gefunden. (b) Darstellung der Anordnung von SUR1 und Kir6.2 Proteinen. Kir6.2 bildet die Pore des Kanals (James, Kapoor et al. 2009).

1.3 Histologie und Histopathologie

Das Pankreas ist ein sekundär retroperitoneal gelegenes Organ mit exokrinen und endokrinen Funktionen. Es ist ca. 16-20 cm lang und 3-4 cm breit und wird eingeteilt in den Pankreaskopf, den Pankreaskörper und den Pankreasschwanz. Der exokrine Teil macht den Großteil des Organs aus und produziert vor allem Enzyme für das Verdauungssystem. Der endokrine Teil des Pankreas macht nur 1-3% des Organs aus und besteht aus rund 1-2 Millionen Langerhans-Inseln mit unterschiedlichen Zellen (A-, β -, D-, PP-Zellen), die neben Insulin auch Glukagon, Somatostatin und pankreatisches Polypeptid bilden. Die Insulinproduzierenden β -Zellen sind zentral gelegen und machen ca. 70% des Inselgewebes aus.

Der klinische Verlauf von Patienten mit KHI kann insgesamt sehr variabel sein. Patienten mit postnataler Manifestation der Erkrankung beeindrucken häufig durch starke Hypoglykämien, die nicht auf Medikamente ansprechen. Um Hirnschäden zu vermeiden war früher die subtotale Pankreatektomie (Entfernung von 95% des Pankreasgewebes) die Therapie der Wahl.

In den 80er Jahren wurde zum ersten Mal beobachtet, dass einige Patienten nach einer Teilresektion des Pankreas geheilt waren und andere nicht. Die histologischen Untersuchungen zeigten zwei sehr unterschiedliche Befunde: bei den geheilten Patienten war lediglich ein kleiner Fokus des Pankreas betroffen, der eine β -Zellproliferation aufwies und vermehrt Insulin produzierte und ausschüttete (fokaler Typ). Der Rest des Pankreas war völlig gesund. Die histologischen Schnitte der Patienten, die weiterhin an Hypoglykämien litten, zeigten dagegen veränderte Langerhans-Inseln im gesamten Organ, die für den Hyperinsulinismus verantwortlich waren (diffuser Typ) (Rahier, Falt et al. 1984).

Früher war es nur durch die histologische Untersuchung möglich, zwischen den beiden Typen zu unterscheiden. Folgendes Zitat aus einem Artikel beschreibt die Situation, in der sich die Ärzte damals befanden:

„The problem would be simple if it were possible to differentiate the two forms before surgery or to identify the focal lesion macroscopically during surgery. However, a specific preoperative differential diagnosis is often difficult and sometimes impossible” (Rahier, Guiot et al. 2000).

Erst in den letzten Jahren wurde es zunehmend möglich, auch ohne histologisches Material zwischen den Typen zu unterscheiden, z.B. durch ¹⁸F Fluoro-L-Dopa PET (CT), intraoperative Sonographie oder genetische Untersuchung. Absolute Sicherheit erfolgt jedoch weiterhin nur mittels histologischen Nachweises. In vielen Teilen der Erde, ohne Zugang zur modernen Medizin

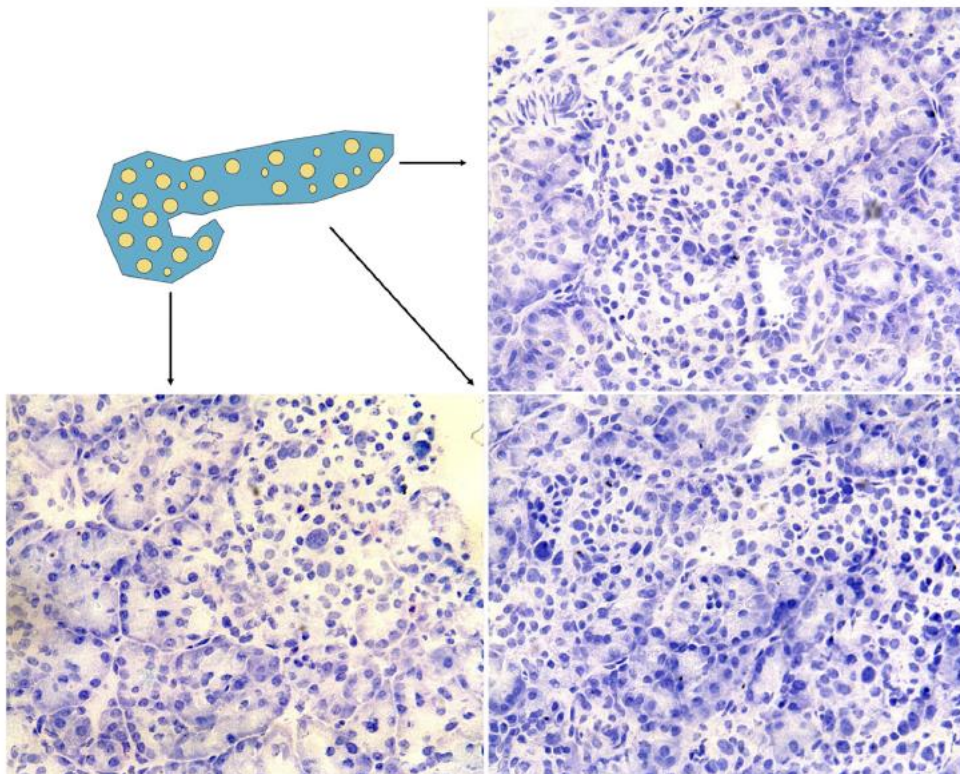
ist die Unterscheidung weiterhin nur durch die Histologie möglich. Da sich die Therapie und Prognose der beiden Formen grundlegend unterscheiden hat die Möglichkeit, zwischen den unterschiedlichen Formen des KHI zu differenzieren, das Management und Outcome der Erkrankung revolutioniert.

Ältere Studien geben oft keine Information zum Typ des Hyperinsulinismus, da die Präparate nicht auf die Form des KHIs untersucht wurden. Heutzutage werden, wenn möglich, alle Präparate untersucht, unter anderem um die Phänotyp-Genotyp Korrelation zu bestimmen. Einige der molekulargenetischen Ursachen für den fokalen und diffusen Typ wurden erst später entdeckt. Weiterhin sind die Hälfte aller Fälle ungeklärt und Thema aktueller Forschungen.

1.3.1 Diffuse Form

Bei dem diffusen Typ ist das ganze Pankreas von der Erkrankung betroffen. Veränderte β -Zellen können im gesamten Organ nachgewiesen werden.

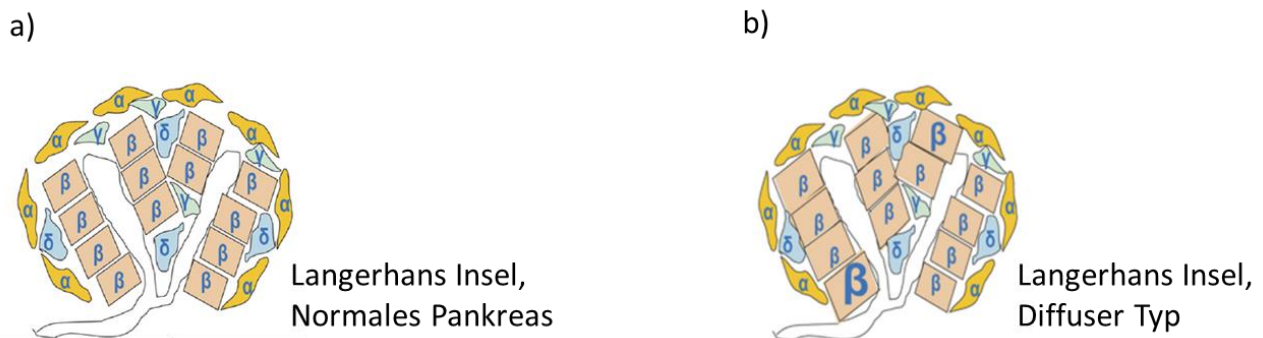
Abbildung 3, Histologie der diffusen Form



Das veränderte Gewebe ist im gesamten Organ nachweisbar
(Delonlay, Simon et al. 2007)

Das typische histologische Bild des diffusen Typs zeigt eine erhaltene Inselstruktur mit überaktiven β -Zellen und reichlich Zytoplasma sowie stark veränderten Zellkernen. Zum Vergleich der Zellkerne dienen die Zellkerne der benachbarten Azinuszellen. Normalerweise sind die Zellkerne der β -Zellen stets oval und ungefähr so groß wie die Zellkerne der Azinuszellen. Bei starker Stimulation können vereinzelte β -Zellkerne größer sein, jedoch maximal doppelt so groß wie die der Azinuszellen. Liegt ein diffuser KHI vor, werden die β -Zellkerne bis zu 3-4 Mal so groß wie die Zellkerne der exokrinen Zellen. Zudem verlieren sie ihre ovale Form und weisen stattdessen unregelmäßige Konturen auf (Delonlay, Simon et al. 2007)

Abbildung 4, Schematische Darstellung von Langerhans Inseln



a) normalen Langerhans Insel, b) Langerhans Insel beim diffusen Typ mit typischen Veränderungen
(Delonlay, Simon et al. 2007)

Letztendlich bedeutet „diffus“, dass kranke β -Zellen im gesamten Pankreas verteilt sind, nicht aber dass jede β -Zelle bzw. Langerhans Insel verändert sein muss. Wenn ein Patient mit Verdacht auf einen diffusen Typ operiert wird, wird empfohlen Biopsien aus den unterschiedlichen Teilen des Pankreas zu entnehmen. Der diffuse Typ bestätigt sich, wenn sich das Bild aller entnommenen Biopsien gleicht (Delonlay, Simon et al. 2007).

Die Angaben zur Häufigkeit der unterschiedlichen Formen sind teilweise uneinheitlich angegeben. Manche Studien geben die Häufigkeit in Bezug auf ein unselektiertes Kollektiv an, andere bezogen auf ein selektiertes Kollektiv (beispielsweise ausgewählt aus operierten Patienten, oder aber aus Patienten mit Diazoxid-resistentem Verlauf). Dabei schwanken die Häufigkeitsangaben für einen diffusen Typen zwischen 29%, 43%, 51% und 59% (Bellanne-Chantelot, Saint-Martin et al. 2010, Snider, Becker et al. 2013, Mohnike, Wieland et al. 2014).

An dieser Stelle erfolgt ein kurzer Überblick über die wichtigsten Fakten zu den genetischen Ursachen und klinischen Verläufen des diffusen Typs. Umfassender werden diese Themen in eigenen Kapiteln behandelt.

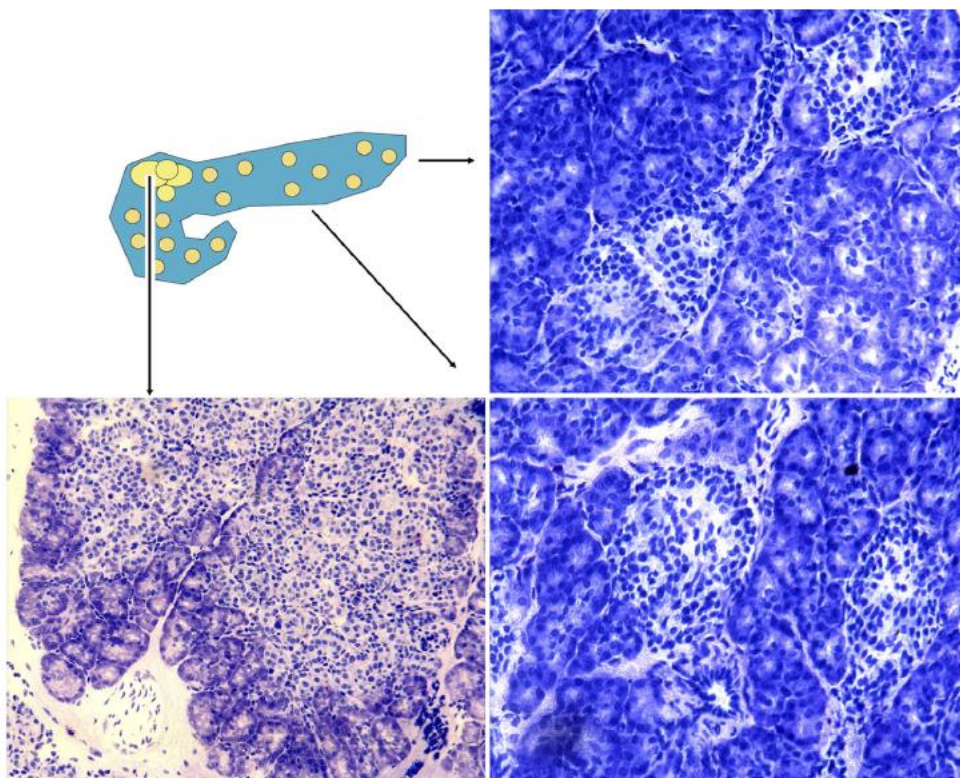
Der diffusen Form liegt in den meisten Fällen eine inaktivierende Mutation im KATP Kanal vor (ABCC8 oder KCNJ11), die vorrangig autosomal rezessiv, in homozygoter oder compound heterozygoter Konstellation, vererbt wird (Bellanne-Chantelot, Saint-Martin et al. 2010). Diese Form manifestiert sich in der Regel postpartal und weist einen schweren Verlauf auf, der nicht auf Medikamente anspricht (Diazoxid-resistent). Die Patienten müssen auch heute noch häufiger pankreatektomiert werden (James, Kapoor et al. 2009).

In seltenen Fällen wird die diffuse Form autosomal dominant vererbt (Sunehag and Haymond 2011). Es wurde lange davon ausgegangen, dass die autosomal dominant vererbte Form einen leichten Verlauf zeigt, der zusätzlich gut auf Medikamente anspricht (Diazoxid-sensibel). Neue Studien haben jedoch auch schwere Verläufe beschrieben und diese Form als einen möglichen Risikofaktor für einen early onset Diabetes mellitus identifiziert (Kapoor, Flanagan et al. 2011).

1.3.2 Fokale Form

Die Häufigkeitsangaben des fokalen Typ liegen zwischen 38% und 53% (Snider, Becker et al. 2013, Mohnike, Wieland et al. 2014). Bei der fokalen Form ist nicht das gesamte Pankreas von der Erkrankung betroffen, sondern die Veränderungen zeigen sich typischerweise in nur einem Areal, in Form einer adenomatösen Hyperplasie mit erhöhtem Anteil an endokrinem Gewebe (Rahier, Guiot et al. 2000).

Abbildung 5, Histologie der fokalen Form

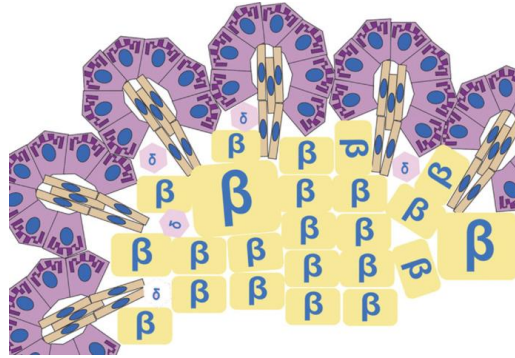


Das veränderte Gewebe ist nur im Fokus nachweisbar

(Delonlay, Simon et al. 2007)

Es handelt sich meist um eine kleine Läsion von 2,5 bis 7,5 mm. Wie beim diffusen Typ sind auch hier die β -Zellen verändert und weisen vermehrtes Zytoplasma sowie stark vergrößerte und unregelmäßig geformte Zellkerne auf. Die Veränderungen zeigen sich jedoch nur im Fokus. Der Fokus ist häufig von Azinuszellen umgeben (Delonlay, Simon et al. 2007). Der Fokus unterscheidet sich von einem Tumor, da er weder metastasiert noch anderes Gewebe verdrängt (Arnoux, Verkarre et al. 2011).

Abbildung 6, Schematische Darstellung einer Langerhans Insel beim fokalen Typ mit typischen Veränderungen



(Delonlay, Simon et al. 2007)

Im Gegensatz zur diffusen Form wird die fokale Form spontan vererbt. Hierbei kommt es in der Entwicklung des Pankreas im Bereich des Fokus zu einem somatischen Verlust des maternalen Allels für die Region 11p15 mit den darauf liegenden Genen *ABCC8* und *KCNJ11*. Zusätzlich weisen die übrig gebliebenen paternalen Allele eine Keimbahnmutation im *ABCC8* oder *KCNJ11* Gen auf, die durch die Heterozygotie aufgedeckt wird. Die Mutation führt im Fokus zum Hyperinsulinismus. Des Weiteren kommt es zum adenomatösen Wachstum, da es zu einem Ungleichgewicht der Expression von „imprinted regions“ zwischen den fehlenden mütterlichen Tumorsuppressor-Genen (*H19* & *P57KIP2*) und den noch vorhandenen väterlichen Wachstumsfaktoren (*IGF2*) kommt (De Lonlay, Fournet et al. 1997).

Die fokale Form kann einen schweren oder milderen Krankheitsverlauf aufweisen und spricht gelegentlich auf Medikamente an. Werden die fokalen Läsionen mit Hilfe des ¹⁸F Fluoro-L-Dopa PET-CT richtig lokalisiert und operativ entfernt, so ist diese Form des Hyperinsulinismus heilbar (Kapoor, Flanagan et al. 2009). Bei der Genuntersuchung steht die Frage, ob eine paternal vererbte Mutation vorliegt im Vordergrund, da dies ein Hinweis auf die fokale Form sein kann.

1.3.3 Atypische Form

Alle histopathologischen Befunde, die nicht eindeutig dem diffusen oder fokalen Typ zugeordnet werden können, werden der atypischen Form zugeschrieben. Diese Gruppe ist demnach sehr heterogen in ihren histologischen Darstellungen und weitgehend unerforscht, was die genetische Ursache betrifft. Sempoux et al. (2011) haben 217 Histologien von Pankreas mit KHI untersucht, wovon 16 Stück atypisch waren. Im Mikroskop waren einerseits besonders große Langerhans-Inseln mit hypertrophen Zellen und großen Zellkernen und andererseits besonders kleine

Langerhans-Inseln mit kleinen Zellen und Zellkernen zu sehen. Die Verteilung der veränderten Langerhans-Inseln war mosaikförmig und daher schwierig zu operieren. 10 der 17 Patienten konnten dennoch durch eine Operation geheilt werden. Es konnten keine Mutationen in den Genen gefunden werden, die am häufigsten für den KHI verantwortlich sind (ABCC8, KCNJ11 und GCK) (Sempoux, Capito et al. 2011).

1.4 Klinischer Verlauf

Das Hauptmerkmal des KHI sind die Hypoglykämien. Die Symptome reichen je nach Schweregrad von asymptomatischen Hypoglykämien und Lethargie bis hin zu Krampfanfällen und Koma. Weitere typische Symptome sind Zitterigkeit, Schwitzen, Irritabilität, Apnoen sowie Bradykardien. Bei frühem Krankheitsbeginn sind die Kinder meist makrosom und fallen innerhalb der ersten 24h durch ihren hohen Glukose-Bedarf auf (meist >12 mg/kg/Minute). Die Patienten reagieren in 50% der Fälle mit Krampfanfällen. Werden die Hypoglykämien nicht adäquat therapiert, können sie zu langfristigen Gehirnschäden und sogar zum Tod führen. Im Unterschied zu passageren Hypoglykämien sind die meisten KHI assoziierten Hypoglykämien Diazoxid-resistent (Arnoux, Verkarre et al. 2011). Allein durch den klinischen Verlauf ist es nicht möglich auf die Form des KHI zu schließen. Dazu müssen weitere diagnostische Verfahren herangezogen werden.

1.5 Diagnose des KHI

1.5.1 Leitlinien

Nach den Leitlinien der AWMF (AWMF 2012) gelten folgende diagnostische Kriterien für einen KHI:

- Hypoglykämien trotz hohem Glukosebedarf $> 8-10$ mg/kg/min
- Glukagontest: $100 \mu\text{g/kg}$ s.c. oder i.m., max. 1 mg, führt zu Blutzuckeranstieg $>30\%$ des Ausgangwertes in 10-30 min
- Insulin >3 mU/l während Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel <35 mg/dl (auch bei Fehlen dieses Kriteriums kann ein Hyperinsulinismus vorliegen)
- Ammoniak erhöht bei Glutamat-Dehydrogenase-Hyperinsulinismus

Uptodate schlägt noch weitere diagnostische Tests vor:

- Niedrige Konzentration an freien Fettsäuren und Ketonkörper bei Hypoglykämie aufgrund gehemmter Lipolyse
- Erniedrigte insulin-like growth factor binding protein 1 (IGF-BP1) Konzentration
- Eine Blutglukosesteigerung nach Octreotidgabe (Sunehag and Haymond 2011)

1.5.2 Bildgebung

Ziel der Bildgebung ist es, die fokale von einer diffusen Form zu unterscheiden. Des Weiteren kann die Lokalisation des Fokus bestimmt werden mit dem Ziel, diesen zu entfernen und den Patienten zu heilen. Demnach wird eine Bildgebung vorwiegend bei Patienten mit Verdacht auf eine fokale Form empfohlen.

Dieser Verdacht besteht vor allem beim Nachweis einer paternal vererbten ABCC8/KCNJ11 Mutation. Auch bei Patienten bei denen keine Mutation gefunden wird, kann eine bildgebende Untersuchung weiterführen (Yang, Yuan et al. 2012). Ist molekulargenetisch jedoch eine diffuse Form nachgewiesen, so ist eine Lokalisationsdiagnostik nicht indiziert (AWMF 2012).

Die 18F Fluoro-L-Dopa PET-CT Untersuchung ist die erfolgreichste Methode, um den Verdacht auf eine fokale Form des KHI zu bestätigen. Sie ersetzt die früher übliche Pankreasvenensondierung mit Insulinbestimmung, die zwar gut zwischen einer fokalen und diffusen Form differenzieren kann, nicht aber die genaue Lokalisation der Herde bestimmen kann und zudem sehr aufwendig ist (Yang, Yuan et al. 2012). Die 18F Fluoro-L-Dopa PET Untersuchung (erstmal berichtet von Otonkoski et al. im Jahre 2003) zeigte, dass die Aufnahme und Konversion von L-DOPA zu Dopamin mit der Aktivität der aromatischen Aminosäuredecarboxylase korreliert. Dadurch kann das stoffwechselaktivere Gewebe im Pankreas vom restlichen Pankreas abgegrenzt werden. Schon mit dieser Methode gelang es, fokale Formen darzustellen (bis 4-5 mm). Die 18F Fluoro-L-Dopa PET-CT Untersuchung erlaubt eine noch genauere Lokalisation aufgrund einer besseren Auflösung (Vorwerk, Kluge et al. 2011).

1.5.3 Genetische Untersuchung

Eine genetische Untersuchung sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf KHI durchgeführt werden. Je nach Ansprechen auf Medikamente, Symptome bzw. ethnischer Herkunft kann das Screening auf bestimmte Gene gezielt werden (s.u.). Bei Diazoxid-resistenten Verläufen sollten zunächst die Gene ABCC8 und KCNJ11 getestet werden.

1.6 Therapie

Zu Beginn der Therapie steht die Aufrechterhaltung des Glukosespiegels im Vordergrund, um hypoglykämische Gehirnschäden zu vermeiden. Im Verlauf stellt sich die Frage, ob eine konservative Therapie bestehend aus Medikamenten und/oder häufiger Nahrungsaufnahme ausreicht oder ob eine operative Therapie indiziert ist.

1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die Akuttherapie sollte mit Glukose i.v. und Maltrodextringabe über eine nasogastrische Sonde erfolgen. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, um den Blutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten (> 55 mg/dl), kann Glukagon zusätzlich verabreicht werden. Glukagon ist außerdem ein wichtiges Notfall-Medikament für akute Hypoglykämien. Es eignet sich jedoch nicht für eine Langzeittherapie.

Zur langfristigen Behandlung stehen derzeit nur wenige Medikamente zur Verfügung. Dazu gehören Diazoxid, Octreotid und Lanreotid. Diazoxid ist das Medikament erster Wahl. Es öffnet in den β -Zellen den KATP Kanal, hemmt somit die Depolarisation der Zellmembran und die Insulin-Ausschüttung. Sobald ein Hyperinsulinismus bekannt ist, sollte ein Therapieversuch mit Diazoxid angesetzt werden. Die Leitlinien empfehlen aktuell eine maximale Dosis von 15 mg/kg/Tag in 2-3 Dosen für 5-7 Tage. Die Initialdosis liegt bei 5,0-7,5 mg/kg/Tag und kann alle 2 Tage um 5 mg/kg KG gesteigert werden. Ist bei 15 mg/kg/Tag keine Wirkung zu beobachten, so sollte der Therapieversuch als „kein Ansprechen auf Diazoxid bzw. Diazoxid-resistent“ abgebrochen werden. Hypertrichose ist die häufigste Nebenwirkung, die jedoch nach Absetzen des Medikamentes reversibel ist. Diazoxid wirkt außerdem antidiuretisch und kann somit zu starker Ödembildung und Herzinsuffizienz führen. Ab einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag sollte Hydrochlorothiazid eingesetzt werden (AWMF 2012).

Spricht der Patient nicht auf Diazoxid an, sollte ein Therapieversuch mit Octreotid durchgeführt werden. Octreotid ist ein Somatostatin Analogon, welches die Ausschüttung von Insulin (und anderen Stoffen) hemmt. Die Dosis kann zwischen 15 und maximal 50 μ g/kg/d liegen. In der ersten Woche nach Therapieansatz sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall die häufigsten Nebenwirkungen. Eine Langzeitfolge können Gallensteine sein (Arnoux, Verkarre et al. 2011). Neben Octreotid, welches kurzwirksam ist, gibt es noch weitere Somatostatin Analoga (Lanreotid) mit längeren Halbwertszeiten (2 bzw. 4 Wochen). Die häufigsten Nebenwirkungen von Lanreotid sind Schmerzen an der Einstichstelle und Magen-Darm-Beschwerden.

Die Ernährung spielt eine wichtige Rolle in der Therapie des KHI. Sie kann alleine oder zusätzlich zu den Medikamenten eingesetzt werden. Diese umfasst häufige Mahlzeiten, die mit zusätzlichen Kalorien angereichert sein kann. Dazu eignet sich die Verwendung von komplexen Kohlenhydraten, die den Blutzucker länger stabil halten.

Die medikamentöse Therapie ist in der Regel die Therapie erster Wahl. Mit den oben genannten Ressourcen lässt sich ein großer Teil der Patienten mit Hypoglykämien behandeln, insbesondere Patienten mit transienten Hypoglykämien und Diazoxid-sensiblen KHI. Auch Patienten mit diffusem, Diazoxid-resistentem Verlauf lassen sich in einigen Fällen konservativ therapieren.

1.6.2 Operative Therapie

Die operative Therapie ist ein wichtiges Element in der Therapie des KHI und hat sich in den letzten Jahren sehr entwickelt. Noch bevor man zwischen fokalem und diffusem Typ unterscheiden konnte, wurden viele Patienten mit beiden Formen großflächig operiert, häufig in Form einer subtotalen Pankreatektomie, um rezidivierende Hypoglykämien zu beenden. Da es keine Langzeitstudien gab, waren die Folgen dieser radikalen Operation weitgehend unbekannt.

Durch die Möglichkeit, zwischen fokalem und diffusem Typ zu unterscheiden, hat sich die Rolle der Operation beim KHI stark verändert.

Beim fokalen Typ steht die operative Therapie im Vordergrund und kann die Krankheit sogar heilen, vorausgesetzt der Fokus mit den kranken β -Zellen wird anhand eines ^{18}F Fluoro-L-DOPA PET-CT genau lokalisiert und anschließend operativ exzidiert. Befindet sich der Fokus im Schwanz des Pankreas, kann die Operation mittlerweile auch laparoskopisch erfolgen. Für einen Fokus im Kopfbereich ist dies aktuell nicht möglich (Kapoor, James et al. 2009).

Im Gegensatz dazu tritt die operative Therapie im Falle vom diffusen KHI immer weiter in den Hintergrund. Rückblickende Studien haben gezeigt, dass die Ergebnisse von radikalen Operationen meist unbefriedigend sind und nicht zur Heilung führen. Die Patienten weisen entweder weiterhin Hypoglykämien auf oder entwickeln im Verlauf einen Diabetes mellitus (Barthlen, Mohnike et al. 2011). Langzeitstudien mit größeren Fallzahlen ($n=105$, $n=300$) zeigten, dass 100% bzw. 96% der Patienten mit subtotaler Pankreatektomie einen Diabetes mellitus entwickelten (Beltrand, Caquard et al. 2012, Arya, Senniappan et al. 2014). Daher wird zunächst eine konservative Therapie mit Diazoxid, Glukagon und Octreotid ausgeschöpft.

Lassen sich die Hypoglykämien jedoch nicht medikamentös therapieren, so muss auch heute noch operiert werden, wobei sich die Operationstechnik geändert hat. Barthlen et al. (2011) empfehlen nicht wie in der Vergangenheit, direkt eine subtotale Pankreatektomie durchzuführen, sondern zu Beginn 50-75% des Pankreasgewebes zu entfernen. Das Ziel ist es dabei, die Anzahl der kranken Zellen zu reduzieren, um die Effektivität einer medikamentösen Therapie zu erhöhen. Nur wenn der Patient weiterhin nicht medikamentös eingestellt werden kann, sollte weiteres Gewebe entfernt werden (Barthlen, Mohnike et al. 2011).

1.7 Einteilung des Hyperinsulinismus

Die Einteilung des kongenitalen Hyperinsulinismus lässt sich unterschiedlich gliedern:

- nach dem histologischen Bild: diffuse, fokale oder atypische Form (s.o.)
- nach dem klinischen Verlauf: Diazoxid-sensibel oder Diazoxid-resistent
- nach der genetischen Ursache: „Channelopathies“ (Mutation im ABCC8 Gen, KCNJ11 Gen) und „Metabolopathies“ (Mutationen in den Genen: GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A, UCP2)

1.7.1 Einteilung nach dem klinischen Verlauf:

Bei den Diazoxid-sensiblen Verläufen sind noch bis zu 50 - 80%, bei den Diazoxid-resistenten ca. 10% der genetischen Ursachen ungeklärt (Kapoor, Flanagan et al. 2013, Lord and De Leon 2013). Neuere Studien teilen die Patienten zunächst nach ihrem Ansprechen auf Diazoxid ein. Diese einfache klinische Beobachtung kann nämlich schon erste Hinweise auf die genetische Ursache sowie die nötige Therapie geben. Das Ansprechen auf Diazoxid wird mit dem folgenden Vererbungsmuster assoziiert.

- Diazoxid-resistent: rezessiv vererbt oder dominant vererbt
- Diazoxid-sensibel: dominant vererbt

Die Patienten mit Diazoxid-resistentem Verlauf zeigen in den meisten Fällen einen schweren Verlauf mit unmittelbar postnataler Manifestation.

Warum manche Patienten auf Diazoxid ansprechen und andere nicht, kann durch die verschiedenen Funktionsverluste des KATP Kanals bei rezessiver bzw. dominanter Vererbung erklärt werden:

Wird die Mutation rezessiv vererbt, so werden die kanalbildenden Proteine nicht in die Zellmembran eingebaut und sind somit nicht funktionstüchtig. Aus diesem Grund sprechen sie auch nicht auf das Medikament Diazoxid an, welches am Kanal wirkt. Folge dieser Mutation ist ein Diazoxid resistenter Verlauf, wobei es sich um einen diffusen oder fokalen KHI handeln kann. Unter den Patienten mit Diazoxid-resistentem Verlauf ist die Häufigkeit der Mutationen im KATP Kanal extrem hoch, zwischen 82 und 89% (Bellanne-Chantelot, Saint-Martin et al. 2010, Snider, Becker et al. 2013).

Bei einem dominanten Erbgang wird der Kanal zwar in die Zellmembran eingebaut, hat jedoch eine eingeschränkte Funktion. Einige Patienten mit dieser Mutation sprechen auf Diazoxid an, andere nicht (Snider, Becker et al. 2013). Es wird angenommen, dass die dominant vererbte Form klinisch sehr variabel verlaufen kann, von einem sehr milden Krankheitsverlauf, der gut auf Medikamente anspricht, bis zu schweren Verläufen, die eine subtotale Pankreatektomie verlangen (Kapoor, Flanagan et al. 2013).

Kürzlich wurde von einem Patienten berichtet, der trotz bialleler Mutation (rezessiv) im ABCC8 Gen gut auf Diazoxid ansprach. Der Case Report bringt zum Ausdruck, dass ein Therapieversuch mit Diazoxid bei jedem Patienten indiziert ist, auch wenn das genetische Screening ein rezessives Vererbungsmuster, in diesem Fall compound heterozygot, aufweist. Diese Patienten sind in den allermeisten Fällen, aber nicht immer, Diazoxid-resistent (Arya, Senniappan et al. 2014).

1.7.2 Einteilung nach der genetischen Ursache

Insgesamt sind in ca. 50% der Fälle die ursächlichen Mutationen des kongenitalen Hyperinsulinismus unbekannt. Die restlichen 50% setzen sich aus vielen unterschiedlichen Mutationen zusammen. Bis heute wurden Mutationen in 9 Genen beschrieben. Aktuelle Studien decken immer neue Mutationen, die zum KHI führen, auf. Prozentual stehen jedoch die Mutationen, die den KATP Kanal betreffen, deutlich im Vordergrund (Sunehag and Haymond 2011).

Tabelle 1, Klassifikation des Hyperinsulinismus

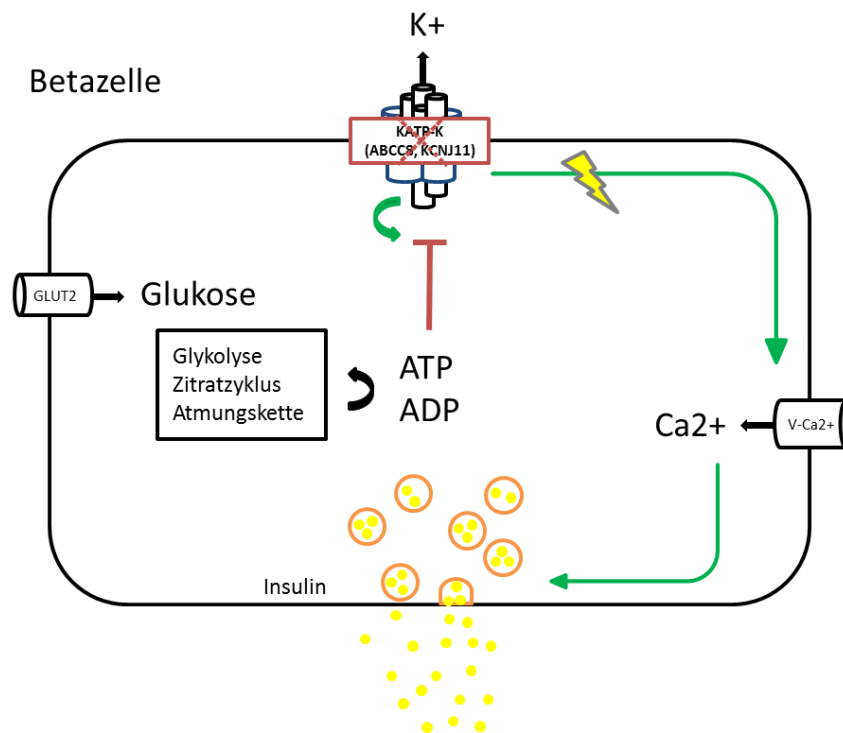
Gen	Protein	(in)aktivierende Mutation	Chromosom	Vererbung	Ansprechen auf Diazoxid	Häufigkeit %	Referenzen zur Häufigkeit wurden zum Teil aus Rahman S. (2015) entnommen
ABCC8	SUR1	inaktivierend	11p15.1	AR, AD sporadisch	+, -	36,3 - 45	Kapoor et al. (2013)
KCNJ11	Kir6.2						Mohnike et al. (2014)
GLUD1	Glutamatdehydrogenase	aktivierend	10q23.2	AD	+	5,9	Flanagan et al. (2010)
SCHAD/HADH	L-3-hydroxyacyl-coenzyme A Dehydrogenase	inaktivierend	4q22-q26	AR	+	1	Kapoor et al. (2013)
GCK	Glukokinase	aktivierend	7p15	AD	+, -	<1	Glaser et al. (1998)
SLC16A1	Monocarboxylat-Transporter 1	aktivierend	1p12	AD	+, -	<1	Otonski et al. (2003)
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4alpha	inaktivierend	20q13.12	AD	+	5	Flanagan et al. (2010)
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1alpha	inaktivierend	12q24.2	AD	?	<<1	Snider et al. (2013)
UCP2	Uncoupling protein 2	inaktivierend	11q13	AD	+	<<1	Gonzalez-Barroso et al. (2008)

AD = autosomal dominant, AR = autosomal rezessiv

In Anlehnung an (Lord and De Leon 2013, Yorifuji 2014, Rahman, Nessa et al. 2015)

1.7.2.1 KATP-Kanal - Mutation des ABCC8 und KCNJ11 Gen

Abbildung 7, KATP-Kanal Hyperinsulinismus



= vermehrte Aktivität
 = verminderte Aktivität/Hemmung

Mutationen im KATP Kanal der pankreatischen B-Zelle sind die häufigste Ursache für KHI. In größeren Kollektiven betrug der Anteil der Mutationen im KATP Kanal zwischen 36,3%, 44% und 45% (Kapoor, Flanagan et al. 2013, Snider, Becker et al. 2013, Mohnike, Wieland et al. 2014). Die Mutationen befinden sich entweder im Sulfonylharnstoffrezeptor SUR1 auf dem ABCC8 Gen (45%) oder im Ionenkanal Kir 6.2 auf dem Gen KCNJ11 (5%). Beide Gene liegen auf dem gleichen Chromosomenabschnitt 11p15.1 (Sunehag and Haymond 2011).

Bisher wurden mehr als 150 Mutationen auf dem ABCC8 Gen und 25 auf dem KCNJ11 identifiziert. Je nach Bevölkerungsgruppe kommen bestimmte Mutationen gehäuft vor. Zum Beispiel kommen in der finnischen Bevölkerung V187D und E1507 Mutation im ABCC8 Gen gehäuft vor (James, Kapoor et al. 2009). Daher schwankt die Häufigkeitsangabe von Region zu Region, wobei in Nordeuropa von einer Häufigkeit zwischen 1:30000 - 1:40000, den USA von einer Häufigkeit zwischen ca. 1:60000 und 1:80000 ausgegangen wird (Snider, Becker et al. 2013).

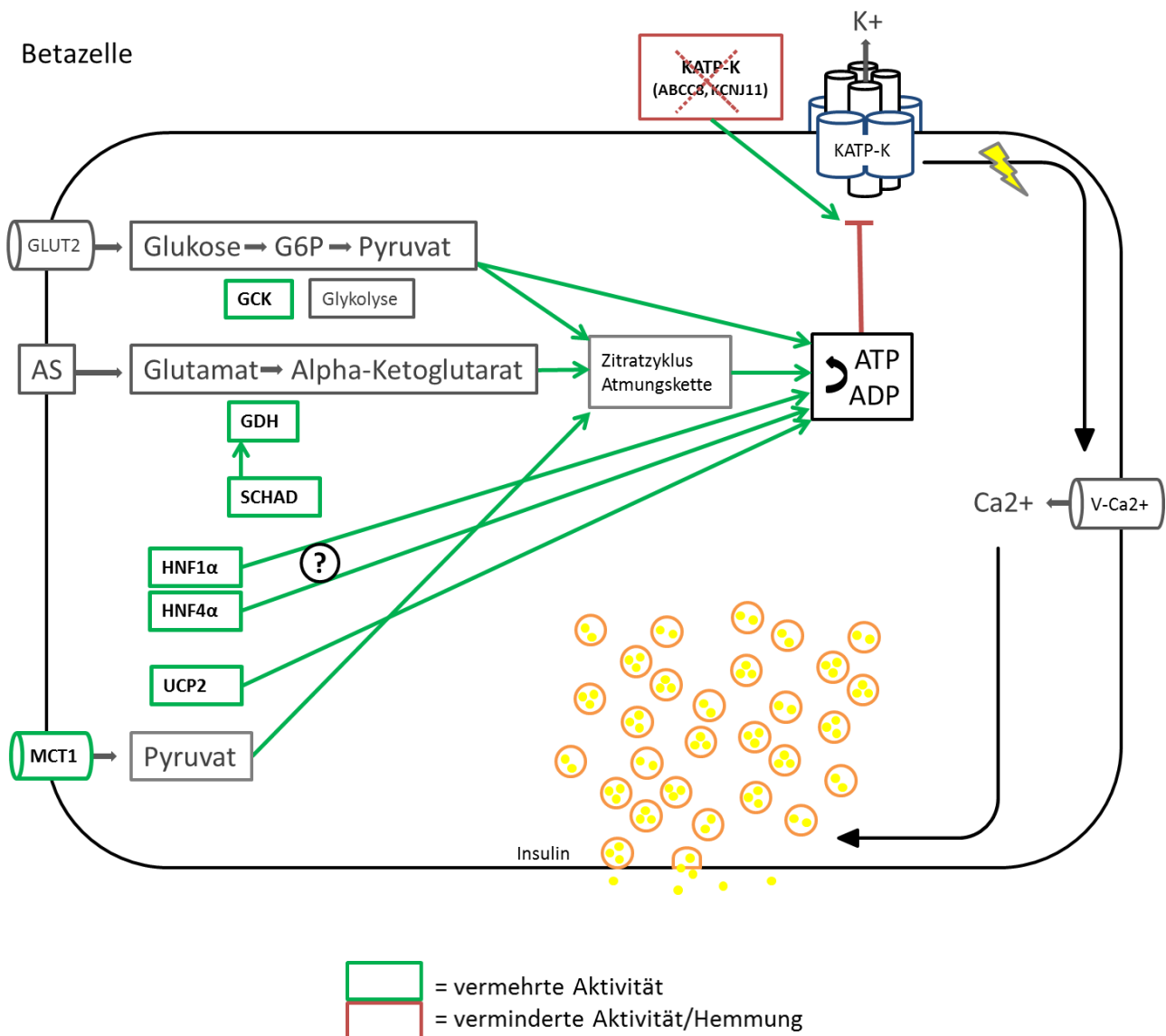
Der Großteil der Mutationen im KATP Kanal wird rezessiv vererbt (heterozygot oder compound homozygot). Die rezessiv vererbte Mutation im KATP Kanal ist ursächlich für den Diazoxid-resistenten, diffusen und fokalen Typ. Wie bereits erwähnt, können die KATP Kanäle bei diesem Vererbungsmuster nicht in die Zellmembran eingebaut werden und sind demnach weitgehend funktionslos. Ein kleinerer Teil der Mutationen im KATP Kanal wird dominant vererbt. Folge dieser Mutation ist meist ein Diazoxid-sensibler, diffuser Typ. Hier sind die KATP Kanäle in der Membran nachweisbar, aber nicht voll funktionsfähig.

Die Studie von Snider et al. (2013) zeigte in einem großen Kollektiv (n=417), dass die meisten Mutationen im ABCC8 Gen jeweils nur eine Aminosäure betreffen (Missense oder Deletion/Insertion). Es wurden dabei Mutationen auf dem gesamten Gen gefunden. Die Lokalisation der Mutation auf dem Gen gibt keine Auskunft darüber, ob eine Mutation rezessiv oder dominant vererbt wurde (Snider, Becker et al. 2013).

1.7.2.2 Weitere genetische Ursachen des kongenitalen Hyperinsulinismus

Neben den oben genannten häufigen Ursachen für den kongenitalen Hyperinsulinismus gibt es noch weitere, seltenere Formen, die zu einem ähnlichen Krankheitsbild führen. Des Weiteren werden im Rahmen der Forschung und durch moderne genetische Methoden („Exom-Diagnostik“/“next generation sequencing“) laufend neue Mutationen entdeckt.

Abbildung 8, Darstellung der Ursachen für KHI



In Anlehnung an (Rahman, Nessa et al. 2015)

1.7.2.2.1 Glutamat-Dehydrogenase Hyperinsulinismus (GDH-HI)

Die Glutamat-Dehydrogenase metabolisiert Glutamat zu alpha-Ketoglutarat. Nach dessen Metabolisierung im Citrat Zyklus und weiteren Schritten in der Atmungskette steigt das ATP in der Zelle; der KATP Kanal wird geschlossen, die Zelle depolarisiert, der Calcium-Kanal öffnet sich und Calcium strömt ein, Insulin wird freigegeben.

Die autosomal-dominant vererbte, aktivierende „missense“ Mutationen des GLUD 1 Gens, welches für das Enzym der Glutamatdehydrogenase kodiert, ist die zweithäufigste Ursache für den KHI. Meistens befindet sich die Mutation im GTP allosterischen Bindungsteil der GDH. Dies hat zur Folge, dass die GDH nicht mehr durch GTP gehemmt wird und vermehrt Glutamat zu alpha-Ketoglutarat oxidiert wird, welches wiederum in den Citrat Zyklus gespeist wird. Dadurch steigt der ATP/ADP Quotienten und die Insulinausschüttung (James, Kapoor et al. 2009).

In der Leber führt das gleiche Enzym zur Bildung von alpha-Ketoglutarat und Ammoniak. Bei Patienten mit dieser Mutation liegt neben dem Hyperinsulinismus auch eine asymptotische Hyperammonämie, die zu der Bezeichnung Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom führt (Hiort, Danne et al. 2010). Ein Leucin Provokationstest kann zur Diagnostik herangezogen werden (Kapoor et al. 2009).

1.7.2.2.2 Glukokinase Hyperinsulinismus (GCK-HI)

Glukose gelangt durch das Glut2 Transporterprotein in die β -Zellen und wird dort durch die Glukokinase phosphoryliert und anschließend unter ATP-Gewinnung vollständig abgebaut. Ein hohes Glukoseangebot führt zum vermehrten Transport der Glukose in die Zelle und dessen Umwandlung zu ATP. Demnach ist die ATP Bildung und die Insulinausschüttung im Normalfall reguliert durch den Glukosespiegel. Da die Glukokinase das geschwindigkeitsbestimmende Enzym im Glukosemetabolismus der Pankreatischen β -Zelle ist, hat sie auch die Rolle des Glukose-Sensors.

Liegt im Glukokinase-Gen eine dominant vererbte, „aktivierende“ Mutation vor, so erfolgt eine erhöhte Aktivität und sie metabolisiert schon bei niedriger Glukosekonzentration Glukose zu Glukose-6-Phosphat und induziert somit die Produktion von ATP. Insulin wird dann trotz eines niedrigen Angebots von Glukose ausgeschüttet was zum Hyperinsulinismus führt. Inaktivierende Mutationen in diesem Gen führen zu einem MODY2 oder einem permanenten neonatalen Diabetes mellitus (Hiort, Danne et al. 2010).

1.7.2.2.3 HADH-HI (SCHAD-HI)

Die (Short-Chain) Hydroxylacyl-CoA-Dehydrogenase ist ein Enzym das vom HADH Gen (SCHAD Gen) kodiert wird. Das Enzym spielt eine Rolle bei der β -Oxidation, bei der Fettsäuren zu Acetyl-CoA abgebaut werden, die wiederum im Zitratzyklus weiter abgebaut werden oder zur Synthese von Ketonkörper genutzt werden.

Dem HADH-HI liegt eine inaktivierende Mutation zugrunde und wird autosomal-rezessiv vererbt. Der Pathomechanismus ist weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, dass HADH im Normalfall eine inhibitorische Wirkung auf GDH ausübt, die bei HADH-HI Patienten aufgehoben ist. Eine erhöhte Aktivität der GDH wirkt letztendlich, wie beim GDH-HI zum Hyperinsulinismus. Die wenigen Fälle, die bisher beschrieben wurden waren Diazoxid-sensibel (Rahman, Nessa et al. 2015).

1.7.2.2.4 HNF4A und HNF1A-Hyperinsulinismus

Die HNF4A und HNF1A Gene kodieren für die Proteine HNF4alpha und HNF1alpha (Hepatocyte nuclear factor). Bei den Proteinen handelt es sich um Transkriptionsfaktoren, die eine Rolle bei der Entwicklung des Pankreas sowie der Insulinausschüttung spielen.

Der Mechanismus, wie diese Mutation zum KHI führen, ist bislang noch nicht bekannt. In beiden Fällen handelt es sich um dominant vererbte, inaktivierende Mutationen. Das Krankheitsbild kann sehr heterogen verlaufen, von milden, transienten Hypoglykämien bis hin zu persistierenden Hypoglykämien, die eine medikamentöse Therapie erfordern. Die bisher beschriebenen Fälle waren Diazoxid sensibel. Im Verlauf können die Hypoglykämien zu Hyperglykämien „switchen“ und die Patienten entwickeln einen MODY1 bzw. MODY3 (Maturity-Onset Diabetes of the Young) (Rahman, Nessa et al. 2015).

1.7.2.2.5 UCP2-HI

UCP2 ist ein Transmembranprotein der Mitochondrien und kommt in den pankreatischen α - und β -Zellen vor. Es wird angenommen, dass UCP2 physiologischer Weise letztendlich die Produktion von ATP reduziert. Eine inaktivierende, autosomal-dominante Mutation im UCP2 Gen hat demnach wahrscheinlich eine erhöhte ATP Produktion zur Folge, was wiederum zur erhöhten Insulinausschüttung führt. Auch hier waren die bisher beschriebenen Patienten Diazoxid-sensibel (Rahman, Nessa et al. 2015)

1.7.2.2.6 Exercise-induced-HI

In den β -Zellen ist die Expression vom Monocarboxylat-Transporter 1 (MCT1), über den bei anaerober Belastung Monocarbonsäuren (Lactat, Pyruvat und andere) diffundieren, sowie die Aktivität der Lactat-Dehydrogenase sehr niedrig. Dies stellt sicher, dass die Insulinsekretion in den β -Zellen vom Glukoselevel reguliert wird und nicht durch die Anwesenheit von Lactat oder Pyruvat induziert wird.

Ursächlich beim Exercise-induced HI ist eine dominant vererbte, Promoter-aktivierende Mutation des SLC16A1-Gens, welches für MCT1 kodiert. Es ist wahrscheinlich, dass diese Änderung zu einer größeren Menge und Überaktivität von MCT1s in der B-Zelle führt. Dadurch wird vor allem vermehrt Pyruvat in die Zelle eingeschleust und metabolisiert. Dabei entsteht ATP, was wiederum zur Insulinsekretion führt. Die Patienten weisen nach kurzer anaerober körperlichen Belastung Hypoglykämien auf (Otonkoski, Jiao et al. 2007).

1.7.2.2.7 Syndromale Hypoglykämien

Zusätzlich kommt der KHI auch im Rahmen von einigen Syndromen vor wie z.B. dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Sotos Syndrom und Kabuki Syndrom. Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom ist ein genetisch bedingtes Großwuchs-Syndrom. Es ist in 50% der Fälle mit KHI assoziiert und damit das am häufigsten mit dieser Erkrankung assoziierte Syndrom. Die genetischen Mutationen befinden sich auf dem Chromosom 11p15.5 (Gene: ICR1, H19, KCNQ1OT1, CDKN1C) und auf dem Chromosom 5q35.2-q35.3 (NSD1 Gen). In den meisten Fällen ist die Hypoglykämie transient. Nur bei ca. 5% bestehen die Hypoglykämien weiter und erfordern Nahrungstherapie, medizinische Therapie oder sogar partielle Pankreatektomien (Hussain 2008).

2 Fragestellung und Ziel der Doktorarbeit

Ziel der Doktorarbeit ist es, einen Beitrag an die Forschung zu leisten, indem Daten von Patienten, die an einer seltenen Erkrankung leiden, aufgearbeitet und somit verfügbar gemacht werden.

In der Kinderklinik Schwabing wurden zwischen 1987 und 2004 elf Patienten mit einem kongenitalen Hyperinsulinismus diagnostiziert, die zum Teil auch heute noch weiter betreut werden. Der KHI ist eine sehr seltene Erkrankung, die noch bis vor kurzen unbekannt war. Dank Publikationen von Studien mit kleiner Patientenzahl, die in den letzten Jahren in der ganzen Welt veröffentlicht wurden, konnte mehr Wissen über die Erkrankung generiert werden. Auch diese Arbeit hat zum Ziel, die Informationen zu den elf Patienten der Kinderklinik Schwabing darzustellen und zu teilen. Solche Studien erlauben es, im Anschluss Metaanalysen durchzuführen, um größere Patientenzahlen miteinander vergleichen zu können.

Im Zentrum dieser Arbeit steht die Dokumentation der individuellen Krankheitsverläufe. Ziel ist es den genauen Verlauf von Geburt bis in das Erwachsenenalter zu dokumentieren. Dazu gehören zunächst die Geburtsdaten, die postnatalen Verläufe mit Symptomen sowie die Therapien in den ersten Lebenstagen und Monaten. Dank der Nachuntersuchungen im Jugendlichen- und Erwachsenenalter konnten zudem wichtige Informationen zum Langzeitverlauf gewonnen werden. Dabei wurden die Patienten gezielt auf die aktuelle Stoffwechsellage und die mentale Entwicklung untersucht.

Da in diesem Kollektiv die Mehrzahl der Patienten operiert wurde und im Verlauf einen Diabetes mellitus entwickelt hat, enthält diese Analyse Daten zur Entwicklung von iatrogenem Diabetes mellitus nach Pankreatektomie im Säuglingsalter.

Zudem konnte im Rahmen der Nachuntersuchung bei der Mehrzahl der Patienten eine genetische Untersuchung durchgeführt werden und somit ein Beitrag zur Ursachenforschung der Erkrankung und zur Genotyp-Phänotyp-Analyse erbracht werden.

3 Patienten, Material & Methoden

3.1 Patienten

Im Rahmen der retrospektiven Langzeituntersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 1987 - 2004 in der Kinderklinik Schwabing mit einem kongenitalen Hyperinsulinismus diagnostiziert wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit transienten Hypoglykämien.

Insgesamt konnten elf Patienten die Einschlusskriterien erfüllen. Davon sind drei der Patienten in der Kinderklinik Schwabing bzw. im Krankenhaus Rechts der Isar zur Welt gekommen. Die restlichen acht wurden in den ersten Lebensstagen von umliegenden Krankenhäusern in die Kinderklinik Schwabing überwiesen.

3.2 Material

3.2.1 Patientendaten

Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung aus den Krankenakten zur Dokumentation des postnatalen Verlaufes sowie eine prospektive Nachuntersuchung zur Beurteilung des Langzeitverlaufes.

Zur systematischen Dokumentation des postnatalen Verlaufs wurde ein Datenblatt mit allen wichtigen Informationen verfasst, welches als Leitfaden während der Aktenrecherche diente. Für die Erfassung des Langzeitverlaufes während der Nachuntersuchungen wurde ein strukturiertes Untersuchungsprotokoll erstellt.

3.2.2 Material zum postnatalen Verlauf

Um die Daten des frühen Krankheitsverlaufs zu analysieren, wurden zunächst die Geburtsbriefe sowie die frühen Arztbriefe eingesehen. Diese waren entweder im Archiv der Kinderklinik Schwabing zu finden oder wurden nach Einverständnis der Patienten bzw. ihrer Erziehungsberechtigten in den jeweiligen Geburtskliniken angefragt. Fehlende Angaben konnten durch Telefongespräche mit den Eltern der Patienten oder direkt bei der Nachuntersuchung weitgehend ergänzt werden. Aus den Unterlagen wurden folgende Informationen entnommen:

3.2.2.1 Geburtsdaten

Zur Erfassung der Geburtsdaten wurden in den Akten nach folgenden Daten gesucht:

- Geburtsjahr
- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Geburtslänge
- Kopfumfang
- APGAR
- Nabelschnur pH-Wert

3.2.2.2 Diagnose des KHI

Um die Diagnose des kongenitalen Hyperinsulinismus zu bestätigen wurden die Patientenakten auf die Definitionskriterien des kongenitalen Hyperinsulinismus laut den Leitlinien der AWMF (2010) durchsucht. Dazu gehören:

- Glukosebedarf $> 8-10$ mg/kg/min
- Insulin > 3 mU/l während Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegel < 35 mg/dl (2,0 mmol/l)

Zusätzlich dokumentiert wurden:

- klinische Symptome (z.B. Zitterigkeit, Krampfanfälle)
- Ergebnisse bildgebender Verfahren (Sonographie, MRT, ^{18}F Fluoro-L-Dopa PET-CT, „pancreatic venous sampling“)

Des Weiteren konnte bei neun der elf Patienten im Verlauf eine genetische Untersuchung durchgeführt werden, welche die genetische Ursache des KHI aufschlüsselte (Einzelheiten zur Methode der genetischen Untersuchung siehe unten).

3.2.2.3 Therapie

Die Analyse der Therapie wurde in zwei Teile geteilt. Zunächst wurde das postnatale Management der Hypoglykämien aufgearbeitet. Dazu gehörten:

- Glukosezufuhr in mg/kg/min
- Diazoxid-Therapie in mg/kg/d
- Octreotid-Therapie in $\mu\text{g/kg/d}$

- Lanreotid-Therapie in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
- Therapie mit weiteren Medikamenten, wie z.B. Nifedipin

Im Anschluss an das perinatale Management folgte eine konservative Therapie oder eine operative Therapie. Die Patienten wurden anhand der unterschiedlichen Therapien in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Patienten mit konservativer Therapie

Gruppe 2: Patienten mit Operation (subtotale Resektion oder Teilresektion des Pankreas)

Diese Informationen wurden ebenso den Patientenakten entnommen. Von Interesse waren für Gruppe 1 das Medikamentenschema und für Gruppe 2 die OP-Berichte, die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen sowie eventuelle medikamentöse Therapien nach einer Operation.

3.2.3 Material zum Langzeitverlauf

Zehn der elf Patienten konnten erneut kontaktiert werden, um den Langzeitverlauf zu beurteilen. Eine Patientin konnte nicht erneut kontaktiert werden. Sie fließt demnach nicht in die Auswertung des Langzeitverlaufes mit ein.

Fünf der zehn Patienten werden aktuell weiterhin in der Kinderklinik Schwabing betreut und konnten im Rahmen der Routineuntersuchungen in die Arbeit eingeschlossen werden.

Weitere vier Patienten wurden zu einem Termin in die endokrinologische Sprechstunde eingeladen. Es erfolgte ein Anamnesegespräch, eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme (inklusive der Bestimmung des HbA1c und anderer metabolischer Parameter) sowie eine genetische Untersuchung. Eine Patientin wurde bis zu ihrer Volljährigkeit im Klinikum Schwabing betreut. Für aktuellere Informationen wurden sie und ihre Mutter lediglich telefonisch kontaktiert, da sie nicht zu einer erneuten Vorstellung bereit war.

Zu den Informationen, die für die Beurteilung des Langzeitverlaufs gewonnen werden mussten, gehörten:

- Bis zu welchem Alter traten Hypoglykämien auf und in welcher Stärke
- Allgemeine Entwicklung: neurologische Entwicklung, Schulabschluss, Ausbildungsabschluss
- Aktuelle Medikation zur Therapie von Hypo- bzw. Hyperglykämien: Diazoxid,

Octreotid, Lanreotid, Insulin & Insulinbedarf (IE/kg/Tag) vs. Therapie mit oralen Antidiabetika vs. Ernährungstherapie (diätetische Maßnahmen)

- aktuelle Stoffwechsellage: Hypoglykämien, diabetische Stoffwechsellage, HbA1c im Verlauf
- körperliche Entwicklung (Größe, Gewicht)

3.2.4 Genetische Untersuchung

Da die Mutation im ABCC8 Gen die häufigste ist, wurde dieses Gen als erstes untersucht. Falls keine Mutation gefunden wurde oder Hinweise auf eine andere Ursache vorlagen, wurden weitere Gene auf Mutationen untersucht. Folgende Gene können bei Verdacht auf Hyperinsulinismus untersucht werden:

- ABCC8
- KCNJ11
- GLUD1
- SCHAD/HADH
- GCK
- SLC16A1
- HNF4A
- HNF1A
- UCP2

Die Mutationsanalyse erfolgte im Labor „synlab Medizinisches Versorgungszentrum, Humangenetik München GmbH“. Die DNA wurde zuerst isoliert und anschließend erfolgte eine PCR und Sequenzanalyse der codierenden Exons und der angrenzenden Intronbereiche des ABCC8-Gens (Exon 1-39) (Referenzsequenz NSEMBL ENST00000389817 für ABCC8). Deletionen und Duplikationen im ABCC8 Gen wurden durch die „Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-Methode“ untersucht.

Die Erziehungsberechtigte von Patient 8 und 9 stimmte einer DNA-Untersuchung nicht zu, weshalb bei diesen Patienten keine Mutationsanalyse möglich war.

3.3 Methoden

Mithilfe von Excel (Microsoft Excel Version 2010) und R (R Version 3.1.2, 2014) wurden alle in dieser Arbeit vorkommenden Ergebnisse ausgewertet und Abbildungen, Tabellen und Kurven angefertigt.

4 Ergebnisse

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse vor und ist in drei Teile eingeteilt. Im ersten Teil wird jeder einzelne Patient anhand von Datenblättern stichpunktartig dargestellt. Der zweite Teil stellt die Patienten in einem kurzen Fließtext vor. Im dritten Teil werden die Daten aller Patienten zusammengefasst und statistisch ausgewertet.

Das Kollektiv besteht aus elf Patienten, darunter fünf weibliche (Patient 1, 2, 5, 6) und sechs männliche Patienten (Patient 3, 4, 8, 9, 10, 11). Unter ihnen gibt es drei Geschwisterpaare (Patient 1 & 2, Patient 3 & 4, Patient 8 & 9).

Die Patienten sind zwischen den Jahren 1987 und 2004 geboren.

Vier der elf Patienten kommen aus einer Familie mit Migrationshintergrund. Die Patienten 1, 2 und 5 haben Eltern türkischer, Patientin 7 ex-jugoslawischer Herkunft. Die übrigen Patienten sind deutscher Herkunft.

Von allen elf Patienten konnten die wichtigsten Informationen zum frühen Krankheitsverlauf gewonnen werden. Der Langzeitverlauf konnte von zehn der elf Patienten umfassend dokumentiert werden.

Für den Vergleich der Geburtsdaten sowie der postnatalen Therapie konnten alle Patienten in eine Gruppe zusammengefasst und miteinander verglichen werden. Zur Darstellung und Auswertung der „Therapie im Verlauf“ wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Patienten mit konservativer Therapie

Gruppe 2: Patienten mit operativer Therapie (subtotale Resektion oder Teilresektion des Pankreas)

In Gruppe 1 gehören zwei Patienten (Patient 1 und 2); die restlichen neun Patienten dieses Kollektivs wurden im ersten Lebensjahr operativ therapiert und dementsprechend der Gruppe 2 zugeteilt.

4.1 Teil 1 – Patientenvorstellung anhand von Datenblätter

Patient 1	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1995
Geschlecht	weiblich
Gestationsalter	38 SSW
Geburtsgewicht	3690 g
Geburtslänge	50 cm
Kopfumfang	36 cm
APGAR	3,6,6
Nabelschnur pH	7,25
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag, 20 mg/dl.
Symptomatik	Krampfanfall
Laborwerte in Hypoglykämie	Insulin: 19,8µU/l, C-Peptid: 1,2 mg/ml
Glukosezufuhr in Anfangsphase	16 mg/kg/min
Bildgebung	Sonographie
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	16 mg/kg/d bis 1998
Somatostatinanaloge/Nebenwirkung	Octreotid postnatal: 21µg/kg/d; im Verlauf ca.8,5 µg/kg/d (05.1995-01.2005)/ häufiges Erbrechen
weitere Substanzen/Nebenwirkung	Somatuline 60 mg s.c., (07.2006-11.2006)/ Wachstumsverlangsamung, Anstieg von HbA1c
Pankreatektomie/Alter	keine
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	nicht verfügbar; V.a. diffuse Form
Hypoglykämien nach OP	ca. 1x monatlich bis heute, mit Nahrung therapierbar, bis zum Alter von 10 Jahren ca. 3-4 x monatlich
Ernährungstherapie	Häufige Mahlzeiten
medikamentöse Therapie nach OP	keine OP
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	Krampfanfälle perinatal und nach Absetzen der Medikamente in 2005 bis 2006
Meilensteine/Schulabschluss	Hauptschulabschluss, abgeschlossene Berufsausbildung
EEG Befunde	-
diabetische Stoffwechsellaage	
Insulintherapie	-
Insulinbedarf	-
orale Antidiabetika	-
HbA1c im Verlauf	Mittelwert: 2005 - 2011: 5,8%
Letzte Verstellung; 4.11.2011	59 kg, 151 cm, keine Medikamente, gelegentlich Hypoglyk.
Genetik	ABCC8 Gen Mutation, (c.(3643C>T)+ (p. (R1215W)+(R1215W)) im Exon 29, homozygot

Patient 2	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	2000
Geschlecht	weiblich
Gestationsalter	39 SSW
Geburtsgewicht	4830 g
Geburtslänge	nicht verfügbar
Kopfumfang	nicht verfügbar
APGAR	5,6
Nabelschnur pH	6,97
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag
Symptomatik	Trinkschwäche
Laborwerte in Hypoglykämie	nicht verfügbar
Glukosezufuhr in Anfangsphase	nicht verfügbar
Bildgebung	Sonographie
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	10 mg/kg/d
Somatostatinanaloge/Nebenwirkung	Octreotid ca. 8,5 µg/kg/d (bis 2006)
weitere Substanzen/Nebenwirkung	Somatuline 60 mg - 90 mg s.c., 1x monatlich, (2006-2007)/ Probleme an den Einstichstellen
Pankreatektomie/Alter	keine
Nachresektion	keine
Form des Hyperinsulinismus	nicht verfügbar; V.a. diffuse Form
Hypoglykämien (nach OP)	1-3 x/Woche bis heute
Ernährungstherapie	häufige Nahrungsaufnahme und Maltodextrinzugabe, 4-6 Mahlzeiten/d
medikamentöse Therapie nach OP	keine OP
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	Abscence Epilepsie seit 6 LJ
Meilensteine/Schulabschluss	Lernbehinderung, Förderschule
EEG Befunde	Epilepsietypische Potentiale
diabetische Stoffwechsellage	
Insulintherapie	-
Insulinbedarf	-
orale Antidiabetika	-
HbA1c im Verlauf	5,3% (2006-2011)
Letzte Vorstellung; 2011	139,6 cm; 52 kg, keine Medikamente für Hyperinsulinismus, Antikonvulsiva
Genetik	ABCC8 Gen Mutation, (c.(3643C>T)+(p. (R1215W)+(R1215W)) im Exon 29, homozygot

Patient 3	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1991
Geschlecht	männlich
Gestationsalter	38 SSW, Gemini
Geburtsgewicht	3500 g
Geburtslänge	51 cm
Kopfumfang	35 cm
APGAR	6,8,10
Nabelschnur pH	7,27
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag, 14 mg/dl.
Symptomatik	fraglicher Krampfzustand
Laborwerte in Hypoglykämie	nicht verfügbar
Glukosezufuhr in Anfangsphase	15 mg/kg/min
Bildgebung	Sonographie
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	nicht verfügbar
Somatostatinanaloge/Nebenwirkung	nicht verfügbar
weitere Substanzen/Nebenwirkung	nicht verfügbar
Pankreatektomie/Alter	subtotal/ 3 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	nicht verfügbar, V.a. diffuse Form
Hypoglykämie nach OP	gelegentlich bis 10 LJ (4x/Jahr)
Ernährungstherapie	Maltodextrinzugabe während ersten 3 Jahren
medikamentöse Therapie nach OP	keine
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine
Meilensteine/Schulabschluss	Mittlere Reife, abgeschlossene Berufsausbildung (Chemikant)
EEG Befunde	unauffällig
diabetische Stoffwechsellaage	ja, Erstdiagnose mit 13 Jahren
Insulintherapie	ja, ab 13 Jahre
Insulinbedarf	0,85 I.E./kg/Tag
orale Antidiabetika	nein
HbA1c im Verlauf	Mittelwert: 10,3 % seit Beginn der Insulintherapie
Letzte Vorstellung 2011	171,9 cm, 68,5 kg
Genetik	ABCC8-Gen Mutation: c.2292-1G>A im Intron 18, homozygot, c.1672-20A>G im Intron 11, heterozygot

Patient 4	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1987
Geschlecht	männlich
Gestationsalter	40 SSW
Geburtsgewicht	4259g
Geburtslänge	54 cm
Kopfumfang	34,5 cm
APGAR	7,9,10
Nabelschnur pH	nicht verfügbar
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag, 15 mg/dl
Symptomatik	nicht verfügbar
Laborwerte in Hypoglykämie	nicht verfügbar
Glukosezufuhr in Anfangsphase	nicht verfügbar
Bildgebung	Sonographie
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	10 mg/kg/d
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	nicht verfügbar
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	subtotal/3 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	nicht verfügbar, V.a. diffuse Form
Hypoglykämie nach OP	gelegentlich bis 10 LJ
Ernährungstherapie	Maltodextrinzugabe während ersten 3 Jahren
medikamentöse Therapie nach OP	25 mg 1-0-0 (post-OP 1988-1991); Hypertrichose
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine (1 Krampfanfall mit 2 Jahren)
Meilensteine/Schulabschluss	Mittlere Reife, abgeschlossene Berufsausbildung (Informationselektroniker)
EEG Befunde	nicht verfügbar
diabetische Stoffwechsellage	
Insulintherapie	ja, ab 15 Jahre
Insulinbedarf	0,46 IE/kg/d
orale Antidiabetika	nein
HbA1c im Verlauf	Mittelwert: 7,2 %, seit Beginn der Insulintherapie
Letzte Vorstellung 2011	175,2 cm; 62,9 kg
Genetik	ABCC8-Gen Mutation: c.2292-1G>A im Intron 18, homozygot, c.1672-20A>G im Intron 11, heterozygot

Patient 5	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1998
Geschlecht	weiblich
Gestationsalter	39 SSW
Geburtsgewicht	4350 g
Geburtslänge	55 cm
Kopfumfang	36 cm
APGAR	8,9,9
Nabelschnur pH	nicht verfügbar
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag, 27 mg/dl
Symptomatik	nicht verfügbar
Laborwerte in Hypoglykämie	Glukose: 16mg/dl; c-Peptid 1,1 nmol/l
Glukosezufuhr in Anfangsphase	22 mg/kg/min
Bildgebung	Sonographie, "pancreatic venous sampling"
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	15 mg/kg/d
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	Octreotid 15 µg/kg/d; kurzzeitig 40 µg/kg/d
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	subtotal, 4 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	diffuse Form; Diagnose gesichert durch Bildgebung und pathologischen Befund
Hypoglykämie nach OP	vorübergehend
Ernährungstherapie	vorübergehend 5 Mahlzeiten/Tag mit Mondaminzugabe
medikamentöse Therapie nach OP	keine
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine
Meilensteine/Schulabschluss	Hauptschulabschluss, aktuell Ausbildung zur Assistentin für Ernährung und Versorgung
EEG Befunde	unauffällig
diabetische Stoffwechsellage	ja, Erstdiagnose mit 10 Jahren
Insulintherapie	nein
Insulinbedarf	nein
orale Antidiabetika	Metformin 2 x 500 mg/dl mit 11 Jahren
HbA1c im Verlauf	Mittelwert (2008-2012): 6,3%
Letzte Vorstellung 2012	156 cm, 57 kg
Genetik	ABCC8 Gen Mutation: c.499C>G, p.L167V, rs1048096 nicht synonyme Sequenzvariante im Exon 4, homozygot

Patient 6	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1993
Geschlecht	weiblich
Gestationsalter	37 SSW
Geburtsgewicht	3850 g
Geburtslänge	52 cm
Kopfumfang	34,5 cm
APGAR	9,6,8
Nabelschnur pH	7,36
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag
Symptomatik	Zuckungen; schlaffes, apnoisches Neugeborenes
Laborwerte in Hypoglykämie	Glukose: 46 mg/dl; Insulinwert: 275 µU/ml
Glukosezufuhr in Anfangsphase	24 mg/kg/min
Bildgebung	
	Sonographie, MRT
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	15 mg/kg/d / Hypertrichose
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	Somatostatin und Glukagoninfusion vor OP, Dosis unbekannt
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	Teilresektion (85%)/ 1 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	im Rahmen des BWS
Hypoglykämie nach OP	gelegentlich (mit Krampfanfällen in 2001 und 2005) bis heute
Ernährungstherapie	8 Mahlzeiten tägl. (bis 1999), danach häufige Mahlzeiten
medikamentöse Therapie nach OP	Diazoxid: 5-15 mg/kg/Tag (März 1993 bis Juli 1999), ab 2013 Lanreotid 1/Monat
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine
Meilensteine/Schulabschluss	Mittlere Reife, abgeschlossene Berufsausbildung (MTA)
EEG Befunde	nicht verfügbar
diabetische Stoffwechsellage	
Insulintherapie	-
Insulinbedarf	-
orale Antidiabetika	-
HbA1c im Verlauf	-
Letzte Vorstellung 2011	-
Genetik	Beckwith-Wiedemann-Syndrom, UPD11p15pat. in Mosaik Konstellation
Diagnosen	Z.n.: Pankreastumor (2012), Steroidzelltumor d. Adnexe (2007), Leberhamartom

Patient 7	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1995
Geschlecht	weiblich
Gestationsalter	40 SSW
Geburtsgewicht	3880 g
Geburtslänge	51 cm
Kopfumfang	nicht verfügbar
APGAR	8,10,10
Nabelschnur pH	7,28
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag, 14 mg/dl
Symptomatik	Zittrigkeit
Laborwerte in Hypoglykämie	Insulinwert: 17µU/ml
Glukosezufuhr in Anfangsphase	17 mg/kg/min
Bildgebung	
	Sonographie, "pancreatic venous sampling"
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	20-40 mg/kg/d
Somatostatinanaloge/Nebenwirkung	Octreotid 3,5 µg/kg/d, Somatostatin i.v. 1,7 µg/kg/h (kurzzeitig)
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	subtotal, 4,5 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	V.a. multifokale Form (pathologischen Befund)
Hypoglykämie nach OP	keine
Ernährungstherapie	nach OP 12 Mahlzeiten/d
medikamentöse Therapie nach OP	keine
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine
Meilensteine/Schulabschluss	normale Entwicklung bei letzter Untersuchung mit 8 Jahren
EEG Befunde	nicht verfügbar
diabetische Stoffwechsellaage	
	2003: schwankende Blutzuckerwerte zwischen 51 - 159 mg/dl; im Verlauf des stationären Aufenthalt normalisiert
Insulintherapie	nicht verfügbar
Insulinbedarf	nicht verfügbar
orale Antidiabetika	nicht verfügbar
HbA1c im Verlauf	nicht verfügbar
Letzte Vorstellung 2003	Gewicht: 18,4, Länge: 114cm
Genetik	ABCC8 Gen Mutation: Exon 28/int28 : 3559 del AG/GT - ins CG/TG, paternal vererbt

Patient 8	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	2004
Geschlecht	männlich
Gestationsalter	35 SSW
Geburtsgewicht	3280 g
Geburtslänge	52 cm
Kopfumfang	33,0 cm
APGAR	8,10,10
Nabelschnur pH	7,28
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag, 16 mg/dl.
Symptomatik	keine
Laborwerte in Hypoglykämie	C-Peptid: 1,3 nmol/l
Glukosezufuhr in Anfangsphase	25 mg/kg/min
Bildgebung	Sonographie, „pancreatic venous sampling“, 18F Fluoro-L-Dopa PET-CT
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	nein
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	Octreotid 15-45µg/kg/d
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	subtotal/2 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	diffuse Form; Diagnose gesichert durch Bildgebung und pathologischen Befund
Hypoglykämie nach OP	nein
Ernährungstherapie	häufige Mahlzeiten
medikamentöse Therapie nach OP	4-tägige Insulintherapie
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine
Meilensteine/Schulabschluss/Schultyp	Hauptschule
EEG Befunde	unauffällig
diabetische Stoffwechsellage	ja, Erstdiagnose mit 8 Jahren
Insulintherapie	ja, ab 9 Jahren
Insulinbedarf	0,46 I.E./kg
orale Antidiabetika	von 8-9 Jahren: Metformin, 2 x 375mg/Tag
HbA1c im Verlauf	bis 9,3%
Letzte Vorstellung 2012	27,3 kg, 139,4 cm
Genetik	Eltern lehnen Gentest ab

Patient 9	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	2000
Geschlecht	männlich
Gestationsalter	33 SSW
Geburtsgewicht	2860 g
Geburtslänge	49 cm
Kopfumfang	32,5 cm
APGAR	4/intub/8/8
Nabelschnur pH	7,21
Erste Hypoglykämie	1Lebenstag, 5 mg/dl
Symptomatik	"schlapp", dyspnöisch, Intubationspflichtig
Laborwerte in Hypoglykämie	Insulinwert: 36,3µU/l, C-Peptid: 1,4 nmol/l, free fatty acids: 0,2 mM, Urin negative für Ketonkörper
Glukosezufuhr in Anfangsphase	20 mg/kg/min
Bildgebung	pancreatic venous sampling, Stimulationstest mit Tolbutamid
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	15 mg/kg/d
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	Octreotid 20 µg/kg/d
weitere Substanzen/Nebenwirkung	Nifedipin
Pankreatektomie/Alter	subtotal, 5 Monate
Nachresektion/Alter	keine
Form des Hyperinsulinismus	diffuse Form; Diagnose gesichert durch Bildgebung
Hypoglykämie nach OP	ja, vorübergehend
Ernährungstherapie	6 Mahlzeiten + Maltodextrin + Mondamin,
medikamentöse Therapie nach OP	kurzzeitig Decortin (0,3 mg/kg)
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	anamnestisch leicht zurückgebliebene Entwicklung
Meilensteine/Schulabschluss/Schultyp	aktuell Grundschule
EEG Befunde	Epilepsie ausgeschlossen
diabetische Stoffwechsellage	
Insulintherapie	–
Insulinbedarf	–
orale Antidiabetika	–
HbA1c im Verlauf	5,30%
Letzte Vorstellung 2011	30,4 kg, 144 cm
Genetik	Eltern lehnen Gentest ab

Patient 10	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1988
Geschlecht	männlich
Gestationsalter	34 SSW
Geburtsgewicht	3140 g
Geburtslänge	49 cm
Kopfumfang	33 cm
APGAR	8,9,9, eintägig Intubation
Nabelschnur pH	nicht verfügbar
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag: 11 mg/dl
Symptomatik	Krampfanfälle
Laborwerte in Hypoglykämie	Insulin 61,9 µE/l, Wachstumshormon: 9,46 µg/l
Glukosezufuhr in Anfangsphase	25 mg/kg/min
Bildgebung	Sonographie
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	20 mg/kg/Tag
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	Somatostatin jeweils 1 Tag vor den Operationen
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	subtotal, 1 Monat
Nachresektion/Alter	ja, 6 Monate
Form des Hyperinsulinismus	diffuse Form mit fokaler Betonung; Diagnose gesichert durch pathologischen Befund
Hypoglykämie nach OP	ja, bis 12 LJ
Ernährungstherapie	Häufige Mahlzeiten (im ersten LJ über Sonde) bis 12 LJ, ersten 3 LJ mit Dextroneonatzugabe
medikamentöse Therapie nach OP	Phenobarbital kurzzeitig nach OP1
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	3 Krampfanfälle im ersten LJ., danach unauffällig
Meilensteine/Schulabschluss	Mittlere Reife, abgeschlossene Berufsausbildung (Einzelhandelskaufmann)
EEG Befunde	kein Hinweis auf Epilepsie
diabetische Stoffwechsellage	
Insulintherapie	ja, Erstdiagnose mit 11 Jahren
Insulinbedarf	ab 12 Jahre
Insulinbedarf	0,93 IE/kg
orale Antidiabetika	keine
HbA1c im Verlauf	11,30%
Letzte Vorstellung 2013	170,3 cm, 62,5 kg (08.2013)
Genetik	ABCC8 Gen Mutation: c.2222+1G>T, c.4306C>T (p.Arg1436) compound heterozygot, autosomal rezessiv

Patient 11	
Geburtsdaten	
Geburtsjahr	1992
Geschlecht	männlich
Gestationsalter	36 SSW
Geburtsgewicht	3730 g
Geburtslänge	51 cm
Kopfumfang	35 cm
APGAR	6,8,8
Nabelschnur pH	nicht verfügbar
Erste Hypoglykämie	1 Lebenstag; 12 mg/dl.
Symptomatik	nicht verfügbar
Laborwerte in Hypoglykämie	Glukose: 18 mg/dl, Insulin: 38.8 µE/l, C-Peptid: 1.36 nmol/l
Glukosezufuhr in Anfangsphase	16 mg/kg/min
Bildgebung	Sonographie
Therapie postnatal	
Diazoxid/Nebenwirkung	16 mg/kg/d /Ödembildung; 11-tägige Intubation
Somatostatinanaloga/Nebenwirkung	Somatostatin 1 µg/kg KG/h zur OP Vorbereitung
weitere Substanzen/Nebenwirkung	keine
Pankreatektomie/Alter	subtotal/ 1,5 Monate
Nachresektion/Alter	ja/ 3,5 Monate
Form des Hyperinsulinismus	multifokal; Diagnose gesichert durch pathologischen Befund
Hypoglykämie nach OP	hypoglykämische Krampfanfälle mit 10 Monaten und 2 Jahren, hypoglykämisches Koma mit 3 Jahren
Ernährungstherapie	häufige Mahlzeiten + Dextroneonat; dann Mondamin bis 5 J
medikamentöse Therapie nach OP	Diazoxid 40 mg/Tag bis Dez 1992
Langzeitverlauf	
Neurologische Erkrankungen	keine
Meilensteine/Schulabschluss	Mittlere Reife, abgeschlossene Berufsausbildung (Bauzeichner)
EEG Befunde	unauffällig
diabetische Stoffwechsellage	ja, mit 9 Jahren
Insulintherapie	ab 9 Jahren
Insulinbedarf	0,7 IE/kg/d
orale Antidiabetika	nein
HbA1c im Verlauf	7% (anamnestisch)
Letzte Vorstellung 2012	Größe: 175 cm, Gewicht: 77,2 kg
Genetik	ABCC8-Gen Mutation, c.4307G>A (p. Arg1436Gin) homozygot, autosomal rezessiv

4.2 Teil 2 – Patientenvorstellung anhand von kurzen Fließtexten

4.2.1 Gruppe 1

Patient 1

Die Patientin ist perinatal durch einen Krampfanfall aufgefallen und wurde aufgrund der Hypoglykämie umgehend mit Glukose therapiert. Die weitere Therapie erfolgte konservativ: in den ersten drei Lebensjahren wurde sie mit Diazoxid und Octreotid therapiert. Anschließend wurde sie nur noch mit Octreotid behandelt. Mit elf Jahren wurde das Octreotid abgesetzt und ein Therapieversuch mit Lanreotid angesetzt. Da der HbA1c jedoch während der vier Monate stark anstieg, wurde der Therapieversuch abgebrochen. Seither nimmt sie keine Medikamente.

Da die Patientin nach der Geburt gut auf die Medikamente ansprach und die Hypoglykämien mit Nahrungstherapie zu behandeln waren, wurde sie nicht operiert. Sie hat keinen Diabetes mellitus (Dm) entwickelt und der HbA1c ist unauffällig.

Sie weist bis heute gelegentliche (1 x Monat) Hypoglykämien auf, die mit alleiniger Nahrungsaufnahme zu therapieren sind. Im Alltag nimmt sie häufig (6) Mahlzeiten zu sich. Ihre mentale Entwicklung ist unauffällig. Sie hat einen Hauptschulabschluss und eine abgeschlossene Berufsausbildung.

Der Gentest zeigte eine homozygote Mutation im Exon 29 des ABCC8 Gens.

Patient 2

Da die Schwester dieser Patientin (Patientin 1) an KHI litt, wurde postnatal der Blutzuckerspiegel engmaschig kontrolliert, sodass direkt adäquat auf Hypoglykämien reagiert werden konnte. Die Patientin wurde perinatal mit Glukose und Diazoxid und anschließend bis zum siebten Lebensjahr mit Somatostatin Analoga (Octreotid) therapiert. Da die Patientin weiterhin an starken Hypoglykämien litt, wurde sie zwischen dem siebten und dem achten Lebensjahr mit Somatuline Depot Injektionen (Lanreotid) einmal monatlich therapiert. Aufgrund starker Probleme an den Einstichstellen wurde die Therapie abgebrochen. Seit 2007 nimmt sie keine Medikamente, um den Hyperinsulinismus zu therapieren. Sie leidet jedoch häufig (1-3 wöchentlich) an Hypoglykämien, die auch stationäre Aufenthalte erfordern. Zusätzlich leidet die Patientin seit dem siebten Lebensjahr an einer Epilepsie. Verschiedene Tests weisen auf eine Intelligenzminderung sowie Lernbehinderung hin. Aktuell besucht die Patientin eine Förderschule. Ein Zusammenhang mit den Hypoglykämien ist wahrscheinlich.

Wie ihre Schwester, leidet die Patientin nicht an einem Dm und ihr HbA1c ist unauffällig.

Der Gentest zeigt eine homozygote Mutation im Exon 29 des ABCC8 Gens.

4.2.2 Gruppe 2

Patient 3

Der Patient ist nach der Geburt durch einen fraglichen Kramp fzustand aufgefallen. Der anfängliche Glukosebedarf lag bei 15 mg/kg/min. Die frühe medikamentöse Therapie ist nicht bekannt. Im Alter von 3 Monaten wurde eine subtotale Pankreasresektion durchgeführt. Nach der Operation kam es noch bis zum zehnten Lebensjahr zu leichten Hypoglykämien die mit Nahrungstherapie behandelt wurden.

Im Alter von dreizehn Jahren entwickelte der Patient einen Insulinpflichtigen Dm. Von 2007 bis 2009 war die Diabeteseinstellung nicht zufriedenstellend mit HbA1c Werten zwischen 10% und 13%. Der aktuelle Insulinbedarf liegt bei 0,85 IE/kg/Tag.

Der Patient ist neurologisch unauffällig, hat einen Realschulabschluss und eine Berufsausbildung als Chemikant abgeschlossen.

Die genetische Untersuchung wies eine splice Mutation in homozygoter Konstellation auf dem ABCC8 Gen auf.

Patient 4

Der anfängliche Glukosebedarf ist bei diesem Patienten nicht bekannt. Es wurde ein Therapieversuch mit Diazoxid durchgeführt (10mg/kg/d), auf den der Patient nicht ausreichend ansprach. Wie sein jüngerer Bruder (Patient 3) wurde er daher im Alter von 3 Monaten subtotal pankreatektomiert. Im Anschluss an die Pakreasresektion traten weiterhin Hypoglykämien auf, sodass der Patient bis zum fünften Lebensjahr mit Diazoxid therapiert und alle 4 Stunden mit Dextroneonat gefüttert wurde. Nach dieser Periode bis zum zehnten Lebensjahr traten Hypoglykämien nur noch während Infekten auf.

Wie sein Bruder entwickelt der Patient im Alter von dreizehn Jahren eine diabetische Stoffwechsellage, die zunächst diätetisch behandelt wurde. Zwei Jahre später wurde er Insulinpflichtig. In 2011 lag der Insulinbedarf bei 0,46 IE/kg/d und der HbA1c lag seit Beginn der Insulintherapie bei durchschnittlich bei 7,2% und maximal 9%.

Die mentale Entwicklung des Patienten ist unauffällig. Er hat einen Realschulabschluss und eine abgeschlossene Berufsausbildung als Informationselektroniker.

Der Gentest zeigte wie bei seinem Bruder eine splice Mutation in homozygoter Konstellation auf dem ABCC8 Gen auf.

Patient 5

Die Patientin ist das erste Kind türkischer Eltern. Auch sie ist am ersten Lebenstag durch niedrige Blutzucker- und erhöhte C-Peptidwerte aufgefallen. Die Patientin sprach nicht zufriedenstellend auf die Diazoxid und Octreotidtherapie an. Zur weiteren Diagnostik wurde die Patientin nach Frankreich in ein spezialisiertes Krankenhaus (Hopital Necker-Enfants malade) verlegt. Dort wurde im Rahmen einer transhepatischen Katheterisierung der Pankreasvenen eine diffuse Form des Hyperinsulinismus diagnostiziert. Daraufhin wurde, im Alter von 4 Monaten, eine subtotale Pankreatektomie durchgeführt. Nach der OP benötigte die Patientin weiterhin deutlich erhöhte Glukosezufuhr, bekam jedoch keine Medikamente mehr.

Mit 10 Jahren entwickelte die Patientin eine diabetische Stoffwechsellage. Da die Eltern eine Insulintherapie ablehnten, wurde ein Therapieversuch mit Metformin unternommen (2 x 500g), der bis heute eine stabile Stoffwechsellage ermöglicht. Der HbA1c liegt im Durchschnitt bei 6,3%.

Die Patientin hat einen Hauptschulabschluss und macht aktuell eine Berufsausbildung zur Assistentin für Ernährung und Versorgung.

Es wurde sowohl die DNA der Patientin, als auch die DNA ihrer Eltern zur molekulargenetischen Diagnostik des ABCC8 und KCNJ11 Gens eingesendet. In der DNA der Patientin fand sich eine Mutation im ABCC8 Gen in homozygoter Konstellation (c.499C>G, p.L167V, rs1048096, nicht synonyme Sequenzvariante im Exon 4). Die Eltern sind heterozygote Überträger der Sequenzvariante.

Patient 6

Die Patientin leidet an einem Beckwith-Wiedemann-Syndrom und ist unmittelbar nach der Geburt aufgrund von hypoglykämischen Krampfanfällen aufgefallen. Der Glukosebedarf lag bei 24 mg/kg/min. Der Therapieversuch mit Diazoxid und Somatostatinanaloga war erfolglos und somit wurde im Alter von einem Monat eine Teilresektion des Pankreas durchgeführt.

Da auch nach der Operation weiterhin Hypoglykämien auftraten, wurde sie bis zum siebten Lebensjahr mit Diazoxid therapiert. Die Patientin war anschließend lange Zeit ohne Medikation bis sie im Alter von 19 Jahren mit einer Lanreotidtherapie begann. Trotz der Medikamente und häufiger Einnahme von Mahlzeiten treten weiterhin ca. zwei Mal monatlich Hypoglykämien auf.

Zusätzlich leidet die Patientin an anderen Erkrankungen, die für Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom typisch sind (Hemihyperplasie, Tumorerkrankungen: Steroidzelltumor der Adnexe, Leberhamartom).

Als Kind wurde die Patientin als „leicht retardiert“ diagnostiziert, hat sich jedoch im Verlauf gut entwickelt. Sie hat einen Realschulabschluss und eine abgeschlossene Berufsausbildung als

medizinisch-technische Assistentin.

Der Gentest bestätigte das Beckwith-Wiedemann-Syndrom aufgrund einer uniparentalen Isodisomie paternalen Herkunft für den Chromosomenabschnitt 11p15 (UPD11p15pat) in Mosaik Konstellation.

Patient 7

Die Patientin ist ex-jugoslawischen Ursprungs. Sie fiel nach der Geburt nicht nur durch Zitterigkeit sowie den hohen Glukosebedarf auf (17 mg/kg/min) sondern auch aufgrund ihres Phänotyps (breiter Nasenrücken, schmale Stirnpartie, schmale Augenlieder, Stiernacken).

Nachdem die medikamentöse Therapie keine zufriedenstellende Wirkung zeigte, wurde die Patientin im Alter von 4,5 Monaten subtotal pankreatektomiert. Die Histologie zeigte eine multifokale Form des kongenitalen Hyperinsulinismus.

Der Langzeitverlauf der Patientin ist nicht bekannt, da sie nicht erneut kontaktiert werden konnte. Der letzte Kontakt fand in 2003, im Alter von 8 Jahren statt. Zu diesem Zeitpunkt litt die Patientin nicht unter einem Dm.

Die genetische Untersuchung zeigte eine ABCC8 splice Mutation des Exons 28, die auch beim Vater nachweisbar war.

Patient 8

Patient 8 und 9 sind Geschwister, die beide an KHI leiden. Patient 8 ist der jüngere Bruder und konnte somit unmittelbar nach der Geburt diagnostiziert und adäquat mit Glukose versorgt werden. Des Weiteren wurde schnell mit einer Octreotidtherapie begonnen und zur Diagnosesicherung eine 18 F Fluoro-L-Dopa PET-CT durchgeführt, welche auf einen diffusen Typ des Hyperinsulinismus deutete. Im Alter von 2 Monaten wurde eine subtotale Pankreasresektion durchgeführt. Nach der Operation litt der Patient nicht mehr an Hypoglykämien.

Im Alter von acht Jahren entwickelte der Patient eine diabetische Stoffwechsellaage, die zunächst mit Metformin (2 x 375 mg) und anschließend mit Insulin behandelt wurde. Der HbA1c reichte bis zu 9,1%.

Laut der behandelnden Ärztin ist der Patient in seiner mentalen Entwicklung leicht zurückgeblieben. Aktuell besucht er die Grundschule.

Da die Eltern einen Gentest ablehnten, ist die genetische Ursache der Erkrankung bei den Brüdern nicht bekannt.

Patient 9

Der Patient war postpartal schlapp, dyspnoisch und intubationspflichtig. Der Blutzuckerspiegel erreichte Werte von 5 mg/dl. Der Patient war nur unter einer Glukosezufuhr von ca. 20 mg/kg/min bzw. 10 mg/kg/min mit 1,5 µg/kg/h Glukagon zu stabilisieren.

Auch dieser Patient wurde in das Pariser Krankenhaus Necker-Enfants malades verlegt, um einen Stimulationstest mit Tolbutamid und eine Katheterisierung der Pankreasvenen durchzuführen. Die Untersuchung wies auf eine diffuse Form hin. Die medikamentösen Therapieversuche mit Diazoxid, Nifedipin und Octreotid blieben erfolglos. Im Alter von 5 Monaten wurde eine subtotale Pankreatektomie durchgeführt.

Der Patient ist aktuell 14 Jahre alt und weist keine diabetische Stoffwechsellaage vor.

Die mentale Entwicklung des Jungen ist unauffällig.

Die Eltern lehnten einen Gentest ab. Somit ist die genetische Ursache der Erkrankung unbekannt.

Patient 10

Der Patient kam per Notsectio in der 34 SSW bei Präeklampsie auf die Welt. Trotz der Frühgeburtlichkeit betrug das Gewicht 3140 g. Die Laborparameter wiesen auf einen kongenitalen Hyperinsulinismus hin. Am neunten Lebenstag wurde mit einer medikamentösen Therapie mit Diazoxid begonnen. Aufgrund der starken Wassereinlagerungen und der anhaltenden Hypoglykämien wurde das Medikament abgesetzt und im Alter von einem Monat folgte eine subtotale Pankreatektomie. Der pathologische Bericht definiert die Form des Hyperinsulinismus als „diffus mit fokaler Betonung“.

Im Anschluss an die OP kam es erneut zu rezidivierenden Hypoglykämien, die nicht medikamentös therapierbar waren. Zusätzlich kam es zu zerebralen Krampfanfällen, die mit Phenobarbital behandelt wurden. Im Alter von sechs Monaten erfolgte eine Nachresektion. Auch nach der zweiten Operation litt der Patient gelegentlich unter Hypoglykämien, die jedoch mit häufigen Mahlzeiten kontrollierbar waren.

Im Alter von 11 Jahren entwickelte der Patient eine diabetische Stoffwechsellaage, mit Blutglukose-Werten zwischen 200 und 400 mg/dl und einem HbA1c von 8,0%. Im Alter von 12 Jahren wurde die Behandlung mit Insulin begonnen. Der derzeitige Insulinbedarf liegt bei 0,93 IE/kg. Die HbA1c-Werte lagen bei den letzten Untersuchungen zwischen 13-15%.

Der Patient hat die mittlere Reife und eine abgeschlossene Berufsausbildung als Einzelhandelskaufmann.

Der Gentest zeigt eine Mutation auf dem ABCC8 Gen in compound heterozygoter Konstellation.

Patient 11

Der Patient wurde bei Verdacht auf akutes Nierenversagen der Mutter in der 36 SSW per Sectio auf die Welt gebracht. Er fiel durch eine leichte respiratorische Anpassungsstörung und rezidivierende Hypoglykämien (bis zu 12 mg/dl) auf. Im Alter von 25 Tagen wurde die Therapie mit Diazoxid begonnen. Aufgrund der starken Nebenwirkungen (Wassereinlagerung, die zur Intubation führten), wurde die Therapie umgestellt auf Somatostatin. Die Therapie war jedoch erfolglos und so wurde im Alter von 50 Tagen eine subtotale Pankreasresektion durchgeführt. Nach der Operation traten weiterhin Hypoglykämien auf, begleitet von Krampfanfällen. Die erneute Diazoxid-Therapie brachte keinen Erfolg, sodass im Alter von 3,5 Monaten eine Nachresektion erfolgte. Kurzfristig bekam der Patient weiterhin Diazoxid und im Anschluss war der Blutzuckerspiegel mit alleiniger Ernährungstherapie zu stabilisieren.

Mit 8 Jahren entwickelte der Patient eine diabetische Stoffwechsellage mit einem HbA1c von 9,6%, die seither mit Insulin therapiert wird. Der Insulinbedarf liegt bei 0,7 IE/kg/d.

Die neurologische Entwicklung des Patienten ist unauffällig. Er hat einen Realschulabschluss und eine abgeschlossene Berufsausbildung als Bauzeichner.

Die genetische Untersuchung ergab eine homozygot, autosomal rezessiv vererbte Mutation im ABCC8 Gen.

4.3 Teil 3 – Auswertung der Patientendaten

4.3.1 Auswertung der Geburtsdaten

Tabelle 2, Zusammenfassung der Geburtsdaten aller Patienten

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Gestationsalter, SSW	37,2	38	2,4
Geburtsgewicht, g	3760,8	3730	571,2
Geburtslänge, cm	51,4	51	2
Kopfumfang, cm	34,4	34,5	1,3
APGAR 5 min	8,1	8	1,5
APGAR 10 min	9	9	0,9
Nabelschnur pH	7,23	7,27	0,12

Das Gestationsalter aller Patienten lag bei einem Median von 38 Wochen.

Das Geburtsgewicht betrug im Median 3730 g.

Der Median der Geburtslänge betrug 51 cm und der des Kopfumfanges 34,5 cm.

Sieben der elf Patienten waren demnach bei der Geburt makrosom (> 95. Perzentile). Die restlichen vier lagen auf der 67., 83., 87., 93. Perzentile.

Der APGAR 5 min. zeigte einen Median von 8 und der APGAR 10 min. einen Median von 9.

Der Median des Nabelschnur pHs lag bei 7,27.

Die vollständigen Daten (ergänzt um „Gültige Anzahl“, „Minimum“ und „Maximum“) ergeben sich aus folgender Tabelle:

Tabelle 3, Geburtsdaten aller Patienten, zusätzlich aufgegliedert nach Gruppe 1 und 2

		Gruppe		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
Gestationsalter, SSW	Gültige Anzahl	2	9	11
	Mittelwert	38,5	36,9	37,2
	Median	38,5	37,0	38,0
	Standardabweichung	,7	2,6	2,4
	Minimum	38,0	33,0	33,0
	Maximum	39,0	40,0	40,0
Geburtsgewicht, g	Gültige Anzahl	2	9	11
	Mittelwert	4260,0	3649,9	3760,8
	Median	4260,0	3730,0	3730,0
	Standardabweichung	806,1	500,5	571,2
	Minimum	3690,0	2860,0	2860,0

	Maximum	4830,0	4350,0	4830,0
Geburtslänge, cm	Gültige Anzahl	1	9	10
	Mittelwert	50,0	51,6	51,4
	Median	50,0	51,0	51,0
	Standardabweichung		2,0	2,0
	Minimum	50,0	49,0	49,0
	Maximum	50,0	55,0	55,0
Kopfumfang, cm	Gültige Anzahl	1	8	9
	Mittelwert	36,0	34,2	34,4
	Median	36,0	34,5	34,5
	Standardabweichung		1,2	1,3
	Minimum	36,0	32,5	32,5
	Maximum	36,0	36,0	36,0
APGAR 5 min	Gültige Anzahl	2	9	11
	Mittelwert	6,0	8,6	8,1
	Median	6,0	9,0	8,0
	Standardabweichung	0,0	1,2	1,5
	Minimum	6,0	6,0	6,0
	Maximum	6,0	10,0	10,0
APGAR 10 min	Gültige Anzahl	1	9	10
	Mittelwert	8,0	9,1	9,0
	Median	8,0	9,0	9,0
	Standardabweichung		,9	,9
	Minimum	8,0	8,0	8,0
	Maximum	8,0	10,0	10,0
Nabelschnur pH	Gültige Anzahl	2	5	7
	Mittelwert	7,11	7,28	7,23
	Median	7,11	7,28	7,27
	Standardabweichung	,20	,05	,12
	Minimum	6,97	7,21	6,97
	Maximum	7,25	7,36	7,36

4.3.2 Auswertung der ersten Hypoglykämien und dem initialen Glukosebedarf

Tabelle 4, Zusammenfassung „erste Hypoglykämie und initialer Glukosebedarf“ aller Patienten

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Alter bei erster Hypoglykämie, d	1	1	0
Hypoglykämiewerte, mg/dl	14,9	14	6,1
Glukosezufuhr in Anfangsphase, mg/kg/min	20	20	4,1

Alle Patienten sind am ersten Tag durch Hypoglykämien aufgefallen. Die Glukosewerte lagen im Durchschnitt bei 14,9 mg/dl (Range 5-27 mg/dl). Die Symptome reichten dabei von allgemeiner

Schwäche bis hin zu Krampfanfällen.

Der Median der Insulinwerte während einer Hypoglykämie lag bei 37,6 $\mu\text{E/l}$ (Range: 17-275 $\mu\text{E/l}$).

Der Median der Glukosezufuhr in der Anfangsphase betrug 20 mg/kg/min.

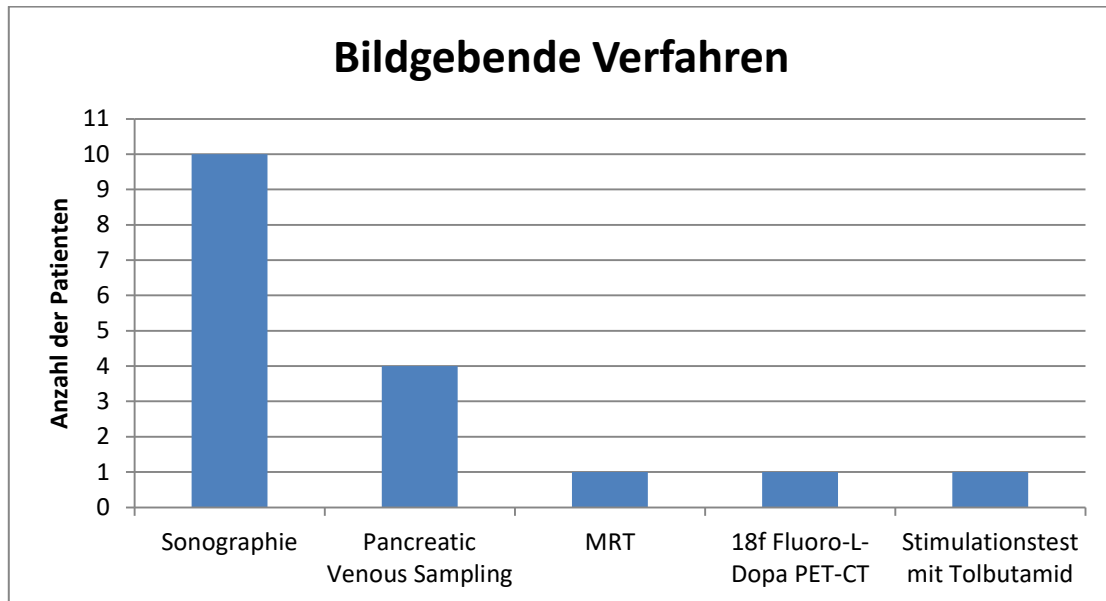
Die vollständigen Daten (ergänzt um „Gültige Anzahl“, „Minimum“ und „Maximum“) ergeben sich aus folgender Tabelle:

Tabelle 5, Erste Hypoglykämien und initialer Glukosebedarf aller Patienten, zusätzlich aufgegliedert nach Gruppe 1 und 2

		Gruppe		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
Alter bei erster Hypoglykämie, d	Gültige Anzahl	2	9	11
	Mittelwert	1	1	1
	Median	1	1	1
	Standardabweichung	0	0	0
	Minimum	1	1	1
	Maximum	1	1	1
Hypoglykämiewerte, mg/dl	Gültige Anzahl	1	8	9
	Mittelwert	20	14,3	14,9
	Median	20	14	14
	Standardabweichung	0	6,2	6,1
	Minimum	20	5	5
	Maximum	20	27	27
Glukosezufuhr in Anfangsphase, mg/kg/min	Gültige Anzahl	1	8	9
	Mittelwert	16	20,5	20
	Median	16	21	20
	Standardabweichung	0	4,1	4,1
	Minimum	16	15	15
	Maximum	16	25	25

4.3.3 Auswertung der bildgebenden Verfahren

Abbildung 9, Anzahl und Art der bildgebenden Verfahren

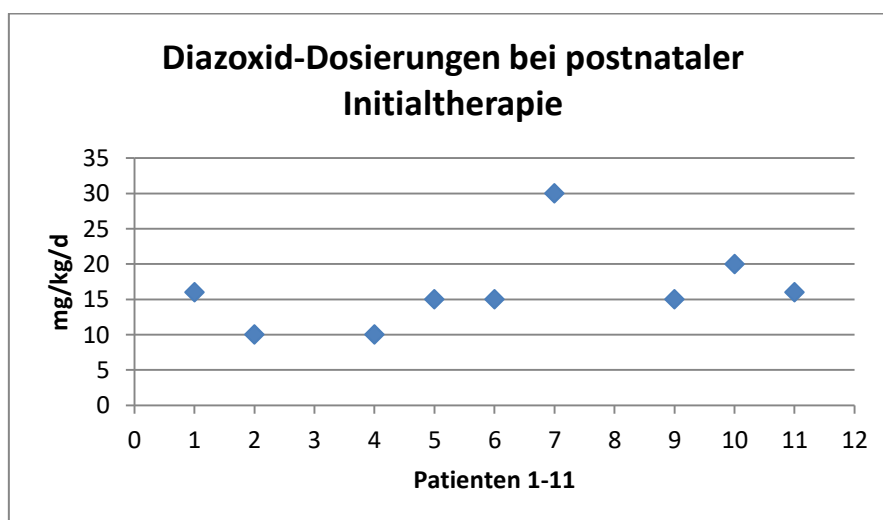


In diesem Patientenkollektiv wurde bei sechs von elf Patienten nur eine Abdomen Sonographie durchgeführt und keine weiteren bildgebenden Verfahren.

Die anderen fünf Patienten bekamen weitere Bildgebungen, zusätzlich zur Abdomen Sonographie. Dazu gehörten: Magnetresonanztomographie, 18F Fluoro-L-Dopa Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie sowie „pancreatic venous sampling“.

4.3.4 Auswertung der postnatalen Therapien

Abbildung 10, Zusammenfassung der initialen Diazoxid-Dosierung aller Patienten



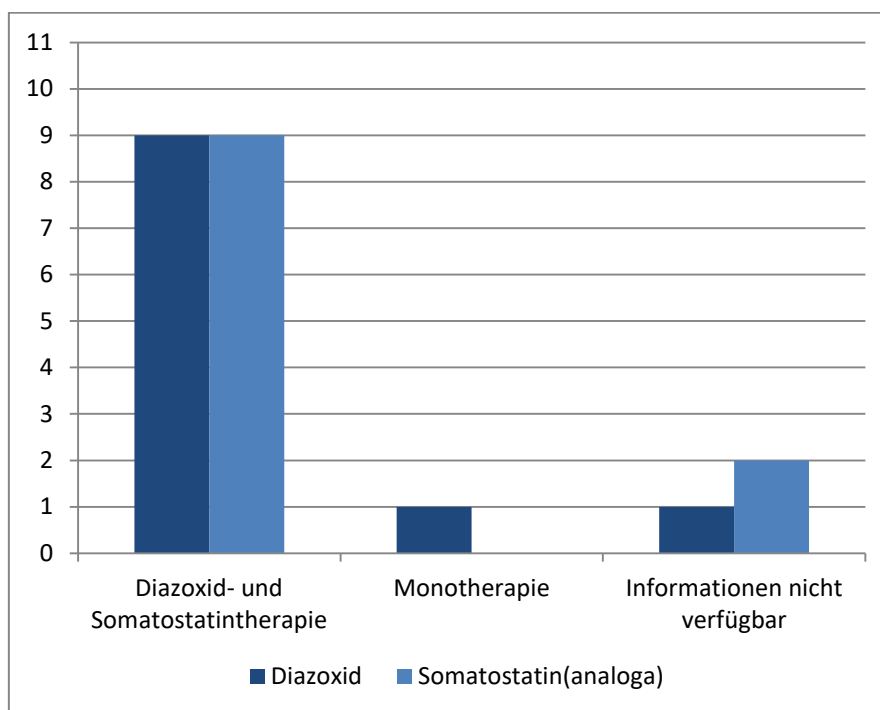
Ein Therapieversuch mit Diazoxid wurde bei 9 Patienten durchgeführt. Die Dosen lagen zwischen 15 und 40 mg/kg/Tag und im Durchschnitt bei 16,3 mg/kg/Tag (Median 15 mg/kg/Tag). Ein Patient bekam kein Diazoxid und bei einem weiteren Patienten lagen dazu keine Informationen vor.

Keiner der Patienten sprach ausreichend auf die Therapie an, sodass sie nach aktueller Definition der AWMF als Diazoxid-resistent gelten (Blutzucker <45 mg/dl nach 5 Tagen Diazoxid 10-15 mg/kg/d unter einer normalen Ernährung).

Als Zweitlinientherapie wurde ein Therapieversuch mit Somatostatinanaloga bei 9 von 11 Patienten durchgeführt. Bei zwei Patienten lagen dazu keine Informationen vor.

Beim Großteil der Patienten (8/9), bei denen die Medikamentengabe gut dokumentiert ist, wurde ein Therapieversuch mit Diazoxid und Somatostatinanaloga gemacht.

Abbildung 11, Initiale medikamentöse Therapie



Bei Misserfolg der initialen Therapie erfolgte im Verlauf entweder eine weitere medikamentöse Therapie oder eine operative Therapie. Somit konnte das Kollektiv in zwei Gruppen eingeteilt werden:

Gruppe 1: konservative Therapie (Patienten 1-2)

Gruppe 2: operative Therapie (Patienten 3-11)

4.3.5 Auswertung der Therapie im Verlauf: Gruppe 1 (konservative Therapie)

Die Patienten 1 und 2 wurden konservativ therapiert. Die Therapie bestand zunächst aus der Glukosegabe und einem Therapieversuch mit Diazoxid und Somatostatinanaloga (Octreotid). Obwohl beide Patienten laut Definition einen Diazoxid-resistenten Verlauf zeigten, konnten die Hypoglykämien mit einer medikamentösen Kombinationstherapie (Diazoxid und Octreotid) sowie häufiger Mahlzeiten unter Kontrolle gebracht werden. Somit konnte eine Operation mit dem Risiko langfristig an einem Dm zu erkranken vermieden werden. Im Alter von elf und sechs Jahren wurde im Rahmen einer Studie ein Therapieversuch mit Lanreotid angesetzt. Eine der beiden Schwestern musste die Therapie aufgrund von steigenden HbA1c Werten nach vier Monaten abbrechen; die andere Schwester brach die Therapie nach einem Jahr, aufgrund ausgeprägter Probleme an den Injektionsstellen, ab. Seither nehmen beide Schwestern keine Medikamente um den Hyperinsulinismus zu behandeln, müssen jedoch weiterhin einer diätetischen Therapie in Form von häufigen Mahlzeiten folgen.

4.3.6 Auswertung der Therapie im Verlauf: Gruppe 2 (operative Therapie)

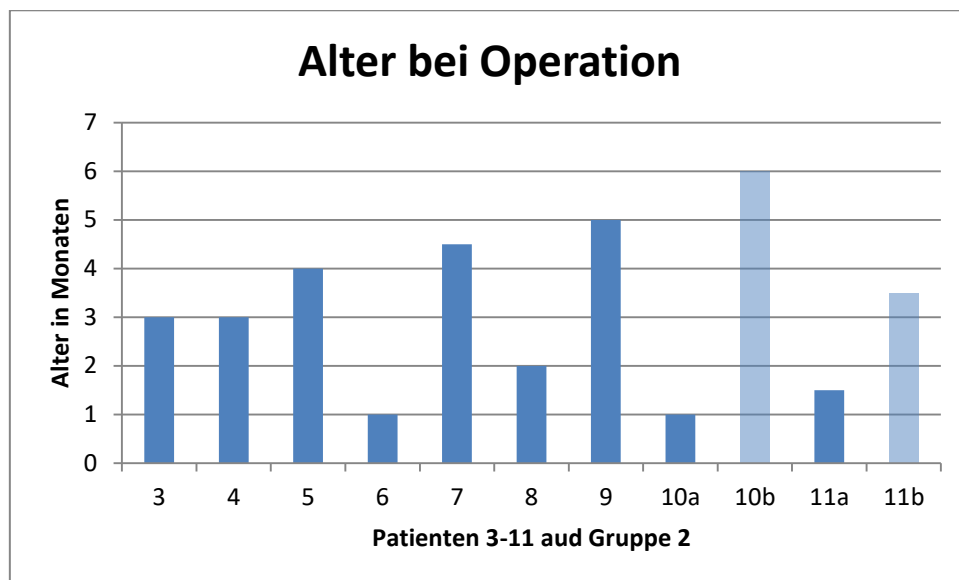
Die Hypoglykämien von neun der elf Patienten (81,8%) waren nicht mit einer medikamentösen Therapie und Ernährung unter Kontrolle zu bringen. Daher wurden sie im ersten Lebensjahr operiert.

Tabelle 6, Zusammenfassung „Alter bei Operation“ der Patienten aus Gruppe 2

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
Alter bei Operation in Monaten	2,8	3	1,5
Alter bei Nachresektion in Monaten	4,8	4,8	1,8

Bei den Operationen handelte es sich in acht Fällen um subtotale Pankreatektomien und in einem Fall um eine Teilresektion des Pankreas (85%). Das mittlere Alter bei den Operationen war 2,8 Monate und reichte von 1 Monat bis 5 Monate (Median: 3 Monate). Bei zwei Patienten (Patient 10 & 11) war aufgrund anhaltender Hypoglykämien nach der ersten Operation eine Nachresektion erforderlich. Bei der Nachresektion waren die Patienten 3,5 und 6 Monate alt (siehe Abbildung 12, 10b und 11b).

Abbildung 12, Alter bei Operation (a: erste Operation, b: Nachresektion)



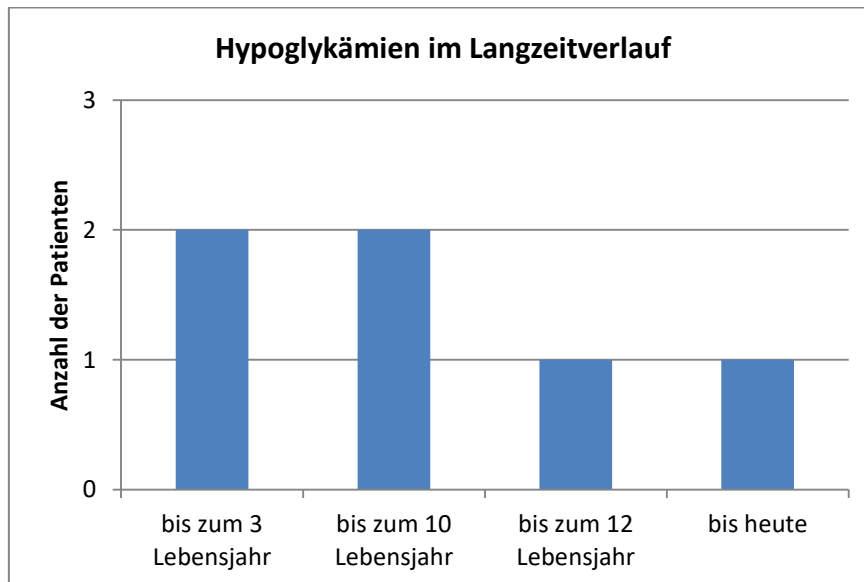
Die vollständigen Daten (ergänzt um „Gültige Anzahl“, „Minimum“ und „Maximum“) ergeben sich aus folgender Tabelle:

Tabelle 7, Alter bei Operation

		Gruppe		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamtsumme
Alter bei Operation in Monaten	Gültige Anzahl	0	9	9
	Mittelwert		2,8	2,8
	Median		3,0	3,0
	Standardabweichung		1,5	1,5
	Minimum		1,0	1,0
	Maximum		5,0	5,0
Alter bei Nachresektion in Monaten	Gültige Anzahl	0	2	2
	Mittelwert		4,8	4,8
	Median		4,8	4,8
	Standardabweichung		1,8	1,8
	Minimum		3,5	3,5
	Maximum		6,0	6,0

Bis auf zwei Patienten litten alle Patienten auch nach den Operationen weiterhin an Hypoglykämien. Die meisten konnten mit alleiniger Nahrungstherapie (häufigen Mahlzeiten und/oder Zugabe von Dextroneonat/Mondamin) behandelt werden. Bei drei Patienten reichte die Nahrungstherapie jedoch nicht aus und eine weitere medikamentöse Therapie war nötig. Bei Patient 11 war die Therapie mit Diazoxid nur vorübergehend (wenige Wochen nach der OP); Patient 4 wurde dagegen weitere 3 Jahre und Patientin 6 weitere 6 Jahre mit Diazoxid therapiert.

Abbildung 13, Darstellung der rezidivierenden Hypoglykämien im Langzeitverlauf nach Pankreatektomie



4.3.7 Auswertung des Langzeitverlaufs - Gruppe 1 (konservative Therapie)

4.3.7.1 Mentale Entwicklung

Die konservativ behandelten Patientinnen sind aktuell 14 und 19 Jahre alt. Die mentale Entwicklung von Patientin 1 ist unauffällig. Sie hat einen Hauptschulabschluss und eine abgeschlossene Berufsausbildung. Sie litt postnatal und nach Absetzen der Medikamente (Octreotid) in 2005 unter Krampfanfällen, die jedoch im Verlauf sistierten. Aktuell ist die Patientin beschwerdefrei.

Patientin 2 leidet seit ihrem siebten Lebensjahr an einer Absence Epilepsie, die mit Ethosuximid (500-250-500 mg) behandelt wird. Verschiedene Tests weisen auf eine Intelligenzminderung sowie Lernbehinderung hin. Aktuell besucht die Patientin eine Förderschule.

4.3.7.2 Metabolische Stoffwechsellage

Beide Patientinnen weisen bis heute Hypoglykämien auf. Bei Patientin 1 sind die Hypoglykämien leicht und mit Nahrungsaufnahme gut zu kontrollieren. Bei Patientin 2 treten die hypoglykämischen Episoden häufiger auf (1-3 wöchentlich) und erfordern gelegentlich stationäre Aufenthalte.

Die Patientinnen haben keinen Dm entwickelt und der HbA1c ist unauffällig. Dieser lag zwischen den Jahren 2005 und 2011 bei 5,8% bei Patientin 1 und 5,3% bei Patientin 2.

4.3.8 Auswertung des Langzeitverlaufs - Gruppe 2 (operative Therapie)

Der Langzeitverlauf von acht der neun Patienten ist gut bekannt und wird im Folgenden beschrieben.

4.3.8.1 Mentale Entwicklung

Fünf der acht Patienten haben einen Realschulabschluss und einer einen Hauptschulabschluss. Alle diese Patienten haben eine abgeschlossene Berufsausbildung und arbeiten im Bereich des erlernten Berufes. Zwei Patienten gehen weiterhin zur Schule (Hauptschule & Grundschule).

Der Patient, der aktuell die Grundschule besucht, ist anamnestisch in seiner Entwicklung leicht zurück geblieben. Die übrigen Patienten aus dieser Gruppe zeigen eine unauffällige mentale Entwicklung.

4.3.8.2 Metabolische Stoffwechsellage

Tabelle 8, Zusammenfassung der Daten zur metabolischen Stoffwechsellage der Patienten aus Gruppe 2

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
diabetische Stoffwechsellage seit Alter in Jahren	10,7	10,5	2,1
Insulintherapie seit Alter in Jahren	11,6	12	2,6
Insulinbedarf I.E./kg/Tag	0,68	0,7	0,2

In diesem Kollektiv haben sechs der acht Patienten, die im ersten Lebensjahr am Pankreas operiert wurden, einen Dm entwickelt. Das Alter bei Manifestation des Dm lag im Durchschnitt bei 10,7 Jahren und reichte von 8-13 Jahren (Median: 10,5 Jahre).

Fünf der sechs Patienten mit Dm haben aktuell einen Insulinbedarf. Die Insulintherapie begann im Durchschnitt im Alter von 11,6 Jahren (Median: 12 Jahre, Range: 9-15 Jahre). Der Insulinbedarf liegt durchschnittlich bei 0,68 IE/kg/d (Median: 0,7 IE/kg/d, Range: 0,46 - 0,93 IE/kg/d) bei allerdings zum Großteil nicht zufriedenstellender Diabeteseinstellung (siehe HbA1c).

Die folgenden Abbildungen stellen die Wahrscheinlichkeit, ob und zu welchem Zeitpunkt ein Patient nach subtotaler Pankreatektomie an einem Dm erkrankt (Abbildung 14) bzw. eine Insulintherapie benötigt (Abbildung 15) in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dar.

Abbildung 14, Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie

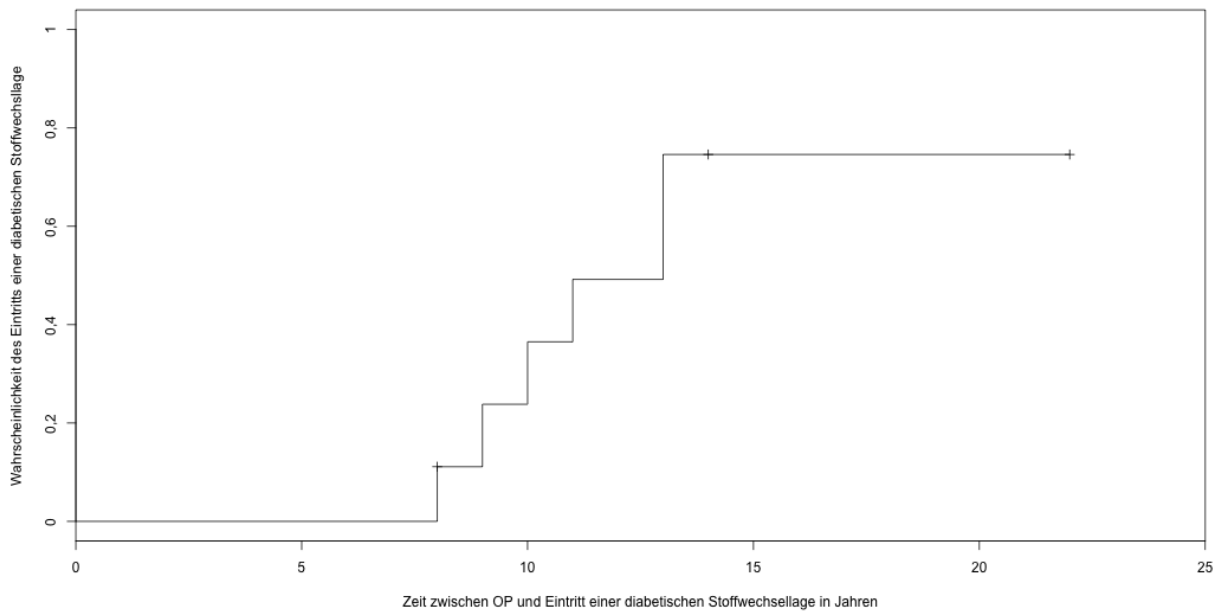
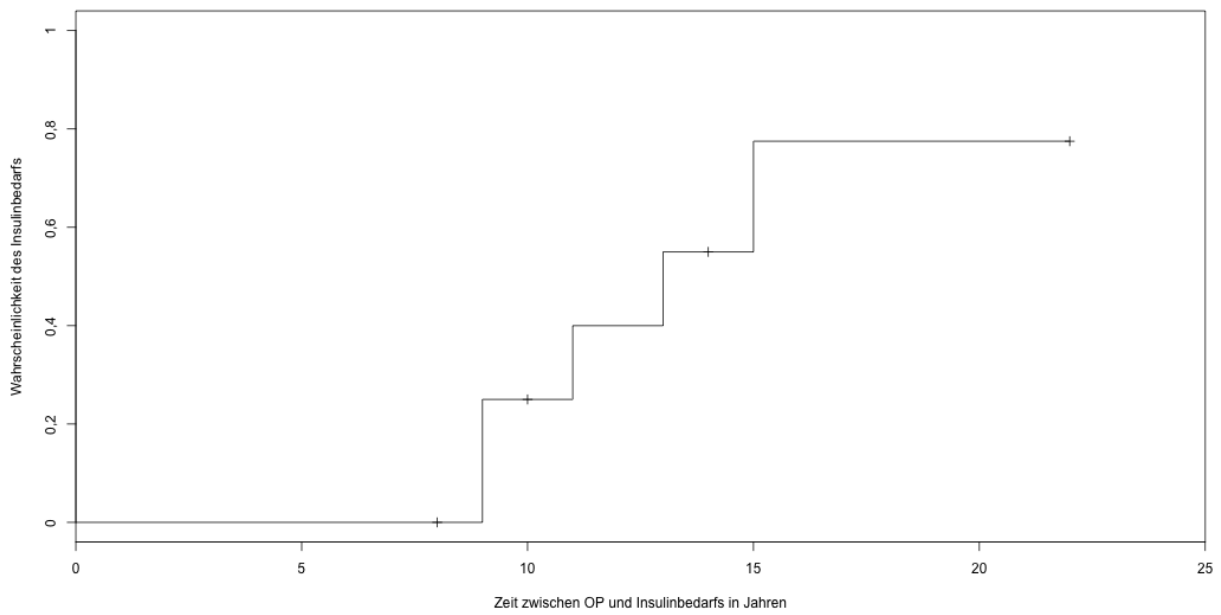


Abbildung 15, Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Insulinbedarfs nach subtotaler Pankreatektomie



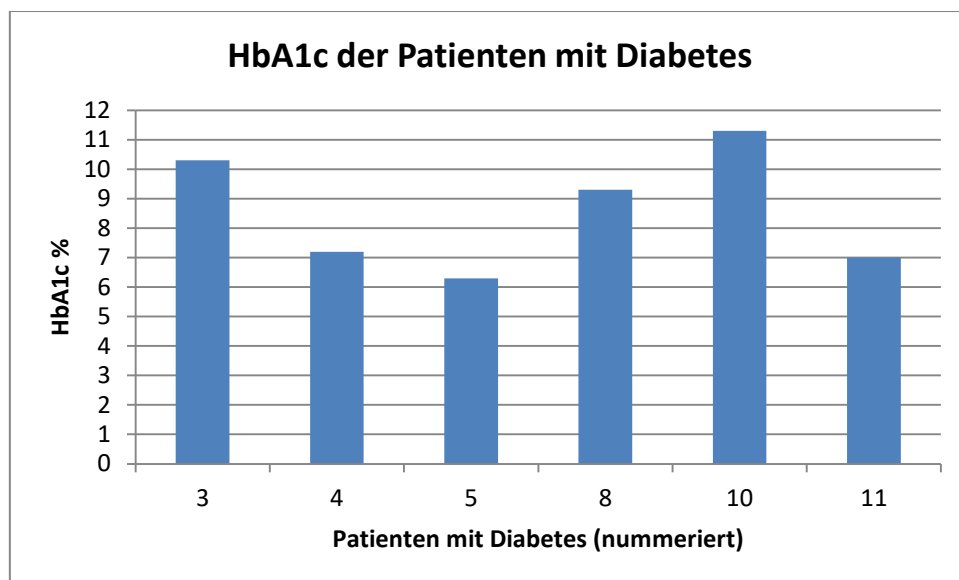
4.3.8.2.1 HbA1c

Tabelle 9, Zusammenfassung der HbA1c-Werte der Patienten mit diabetischer Stoffwechsellege

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
HbA1c (alle Patienten mit Dm) %	8,57	8,3	2
HbA1c (nur Patienten mit Insulintherapie) %	9,02	9,3	1,9

Der Median des HbA1c der Patienten mit diabetischer Stoffwechsellege liegt im Median bei 8,3%. Die Patienten, die eine Insulintherapie benötigen weisen einen HbA1c im Median von 9,3% auf. Ein Patient wurde zu Beginn der diabetischen Stoffwechsellege versuchsweise mit Metformin therapiert. Da die Therapie aber nicht ausreichte, wurde die Therapie auf Insulin umgestellt. Nur ein Patient wird seit Beginn der diabetischen Stoffwechsellege erfolgreich mit Metformin therapiert. Ihr HbA1c liegt aktuell bei 6,3%.

Abbildung 16, Darstellung des HbA1c der Patienten mit diabetischer Stoffwechsellege



Zwei der acht Patienten aus der Gruppe der operierten Patienten haben keinen Dm entwickelt. Dabei handelt es sich um einen 14 jährigen Jungen und eine Patientin, die an einem Beckwith-Wiedemann-Syndrom leidet.

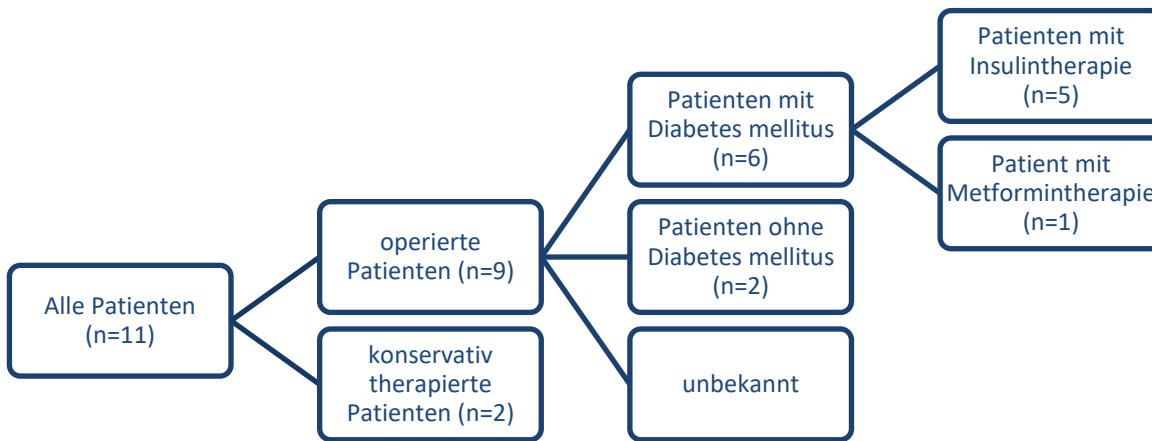
Die vollständigen Daten (ergänzt um „Gültige Anzahl“, „Minimum“ und „Maximum“) ergeben sich aus folgender Tabelle:

Tabelle 10, Daten zur metabolischen Stoffwechsellage der Patienten, zusätzlich aufgliedert nach Gruppe 1 und 2

		Gruppe		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamtsumme
Diabetische Stoffwechsellage	Gültige Anzahl	0	6	6
	Mittelwert		10,7	10,7
	Median		10,5	10,5
	Standardabweichung		2,1	2,1
	Minimum		8	8
	Maximum		13	13
Insulintherapie seit Alter in Jahren	Gültige Anzahl	0	5	5
	Mittelwert		11,6	11,6
	Median		12	12
	Standardabweichung		2,6	2,6
	Minimum		9	9
	Maximum		15	15
Insulinbedarf	Gültige Anzahl	0	5	5
	Mittelwert		0,68	0,68
	Median		0,7	0,7
	Standardabweichung		0,2	0,2
	Minimum		0,46	0,46
	Maximum		0,93	0,93
HbA1c (alle Patienten mit Dm) %	Gültige Anzahl	0	6	6
	Mittelwert		8,6	8,6
	Median		8,25	8,25
	Standardabweichung		2	2
	Minimum		6,3	6,3
	Maximum		11,3	11,3
HbA1c (alle Patienten Gruppe 2) %	Gültige Anzahl	2	7	9
	Mittelwert	5,55	8,1	7,5
	Median	5,55	7,2	7
	Standardabweichung	0,4	2,2	2,2
	Minimum	5,3	5,3	5,3
	Maximum	5,8	11,3	11,3

4.3.9 Zusammenfassung der Patientenverläufe

Abbildung 17, Überblick der Patientenverläufe



Zwei Patienten wurden konservativ therapiert, von denen keiner einen Diabetes mellitus entwickelt hat. Von den neun operativ therapierten Patienten haben sechs einen Dm entwickelt. Davon werden fünf Patienten mit Insulin und ein Patient mit Metformin therapiert. Insgesamt haben zwei Patienten eine mentale Retardierung.

4.3.10 Form des Hyperinsulinismus – Histopathologie und Genetik

4.3.10.1 Histopathologie

Die Form des Hyperinsulinismus kann endgültig nur mit einem histopathologischen Nachweis bestimmt werden. Mittlerweile gibt es Pathologen, die sich auf die Diagnose des Hyperinsulinismus spezialisiert haben. Die histopathologischen Untersuchungen dieses Kollektivs wurden jedoch zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem die Erkrankung noch recht unbekannt war. Daher sollten nicht eindeutige Befunde grundsätzlich in Frage gestellt werden und die Hinweise des klinischen Verlaufs sowie der genetischen Untersuchung zusätzlich herangezogen werden, um die Diagnose eines diffusen oder fokalen Typs zu stellen.

Tabelle 11, Histopathologische Befunde

Patient	Therapie	histopathologischer Befund	Diagnose laut Befund
1	konservativ	nicht verfügbar	
2	konservativ	nicht verfügbar	
3	operativ	nicht verfügbar	
4	operativ	nicht verfügbar	
5	operativ	verfügbar	diffus
6	operativ	nicht verfügbar	
7	operativ	verfügbar	multifokal/atypisch
8	operativ	verfügbar	diffus
9	operativ	verfügbar	diffus
10	operativ	verfügbar	diffus
11	operativ	verfügbar	multifokal/atypisch

In diesem Kollektiv liegt ein histopathologischer Befund bei sechs Patienten vor. Bei vier der sechs Patienten beschreibt der pathologische Befund einen diffusen Typ (Patient 5, 8, 9 und 10). Patient 7 und 11 wiesen ein atypisches Bild in der histopathologischen Untersuchung auf:

Patientin 7:

„Pankreasgewebe mit läppchenartigem Aufbau. Neben weiten Arealen mit unauffälligem exokrinem und endokrinem Parenchym sind in weiten Teilen vermehrt Langerhans'sche Inseln unterschiedlicher Größe mit meist unscharfer Abgrenzung zum exokrinen Pankreas zu finden. Neben hypertrophierten Inseln sind auch angedeutet konfluierende größere adenomatöse Zellkomplexe zu sehen. Zum Teil sind vergrößerte Inseln auch in enger Nachbarschaft zu Gangstrukturen zu finden; Pankreasgewebe mit multifokaler Nesidioblastose“.

Patient 11:

„Histologischer Nachweis einer multifokalen Inselvermehrung, herdförmiger Inselhypertrophie sowie einzelner ductulo-insulärer Proliferate“.

Bei zwei der operierten Patienten (Patient 3 und 4) liegen keine histologischen Untersuchungen vor, sodass die Form des Hyperinsulinismus nicht eindeutig zu bestimmen ist. Der klinische Verlauf, sowie die genetische Untersuchung deuten auf einen diffusen Typ hin.

Bei Patientin 6 sind die Hypoglykämien im Rahmen des Beckwith-Wiedemann-Syndroms zu sehen. Bei den nicht operierten Patienten (Patient 1 und 2) ist die Form des Hyperinsulinismus aufgrund fehlender Histologie nicht eindeutig zu bestimmen. Auch hier sprechen der klinische Verlauf und die genetische Konstellation für einen diffusen Typ.

4.3.10.2 Genetik

Bei neun der elf Patienten konnte eine genetische Untersuchung durchgeführt werden. In acht Fällen handelte es sich um eine Mutation auf dem ABCC8-Gen. Davon sind vier Mutationen in homozygoter Konstellation, 2 in hetero- und homozygoter Konstellation und einer in compound heterozygoter Konstellation. Diese Konstellationen sprechen laut Literatur alle für einen diffusen Typ (siehe Diskussion). Bei einer Patientin ist die Konstellation nicht bekannt.

Eine Patientin leidet am Beckwith-Wiedemann-Syndrom mit einer uniparentalen Isodisomie paternalen Herkunft für den Chromosomenabschnitt 11p15 (UPD11p15pat) in Mosaikkonstellation. Die Eltern der Patienten 8 und 9 stimmten einer Genuntersuchung nicht zu.

Tabelle 12, molekulargenetische Charakterisierung der Patienten 1-11

Pat.	Gen	Lokalisation	genetischer Status	Mutation	Mutationstyp	Form des KHI
1	ABCC8 Gen	Exon 29	homozygot	c.[3643C>T]+[3643C>T], p.[R1215W]+[R1215W]	n.a.	V.a. diffusen Typ
2	ABCC8 Gen	Exon 29	homozygot	c.[3643C>T]+[3643C>T], p.[R1215W]+[R1215W]	n.a.	V.a. diffusen Typ
3	ABCC8 Gen	Intron 11	heterozygot	c.1672-20A>G	splice Mutation	V.a. diffusen Typ
		Intron 18	homozygot	c.2292-1G>A		
4	ABCC8 Gen	Intron 11	heterozygot	c.1672-20A>G	splice Mutation	V.a. diffusen Typ
		Intron 18	homozygot	c.2292-1G>A		
5	ABCC8 Gen	Exon 4	homozygot	rs1048096, c.499C>G, p.L167V	nicht synonyme Sequenzvariante	diffuser Typ (Histologie)
6	11p15 (UPD11p15pat)	n.a.	paternal	uniparentale Isodisomie (Chromosom 6, 7, 14 & 17)	Mosaik- konstellation	syndromale Hypoglykämie
7	ABCC8 Gen	Exon 28/ int 28	paternal	3569 del AG/GT – ins CG/TG	splice Mutation	multifokaler Typ (Histologie)
8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	diffuser Typ (Histologie)
9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	diffuser Typ (Histologie)
10	ABCC8 Gen	n.a.	compound heterozygot	c.2222+1G>T	splice Mutation	diffuser Typ (Histologie)
				c.4306C>T (p.Arg1436)	non sense Mut.	
11	ABCC8 Gen	Exon 35	homozygot	c.4307G>A (p. Arg1436Gin)		multifokaler Typ (Histologie)

5 Diskussion

Die ausgewerteten Daten erlauben eine gute Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe, erklären zu einem großen Teil die Ursachen der Erkrankung und beschreiben den frühen Verlauf, den Langzeitverlauf und das Outcome (mit Ausnahme einer Patientin). Es wurde erkennbar, dass es sich bei den Patienten des untersuchten Kollektivs in Bezug auf die Ursache und den Verlauf der Erkrankung um eine relativ homogene Gruppe handelt.

Im untersuchten Kollektiv zeigten die Patienten:

- frühe klinische Manifestationen bereits am ersten Lebenstag,
- schwere Hypoglykämien mit hohem Glukosebedarf,
- permanente Hypoglykämien,
- Diazoxid-resistente Verläufe,
- ABCC8 Mutationen in 89% der genetischen Untersuchungen und
- den vorherrschenden Verdacht auf einen diffusen Typ des KHI

Der Vergleich mit anderen, größeren Kollektiven zeigt im Folgenden, dass die Patienten aus dem untersuchten Kollektiv zu den am häufigsten beobachteten Formen des KHI gehören. Mutationen im KATP Kanal sind weltweit die häufigste Ursache für den KHI. Insgesamt konnten in Kollektiven bei bis zu 82% aller Patienten (n=109) mit KHI und bei 89% der Patienten mit Diazoxid-Resistenz (n=417) Mutationen in diesem Kanal identifiziert werden (Bellanne-Chantelot, Saint-Martin et al. 2010, Snider, Becker et al. 2013). Während im untersuchten Kollektiv vorrangig diffuse Typen beobachtet wurden, kamen in den anderen Kollektiven fokale und diffuse Typen ungefähr gleichhäufig vor (Beltrand, Caquard et al. 2012, Snider, Becker et al. 2013, Mohnike, Wieland et al. 2014).

Zudem zeigt der Vergleich auch, dass zu der Zeit, zu der die Patienten therapiert wurden, die hohe Rate an operativer Therapien (subtotale Pankreatektomie) sehr geläufig war und die daraus resultierenden Langzeitverläufe mit diabetischer Stoffwechsellaage heute bei vielen Patienten beobachtet werden können (näheres s. Kapitel „Operative Therapie“ der Diskussion).

Im untersuchten Kollektiv wurden:

- 2 Patienten konservativ therapiert, wovon eine Patientin eine mentale Retardierung aufweist. Es bestehen weiterhin Hypoglykämien, dafür aber keine diabetische Stoffwechsellaage.
- 9 Patienten operativ therapiert, wovon ein Patient eine mentale Retardierung aufweist, ein

weiterer Patient an Hypoglykämien und 75% an Dm leidet. Der Dm trat dabei im Durchschnitt 10,4 Jahre nach subtotaler Pankreatektomie auf. Auffällig ist, dass die Patienten eine schlechte Diabeteseinstellung aufweisen: Der HbA1c liegt im Median bei 8,3% (alle Patienten mit Dm) bzw. 9,3% (nur Patienten mit Dm und Insulintherapie). Zum Vergleich dienen Kinder- und Jugendliche mit Typ1 Diabetes mellitus, für die das Therapieziel laut Leitlinien der deutschen Diabetes Gesellschaft mit einem HbA1c von $< 7,5\%$ angegeben wird (Holterhus, Beyer et al. 2010). Altersentsprechende Jugendliche mit Typ 1 Dm weisen im Median einen HbA1c von ca. 7,7% auf.

Letztendlich zeigt die Zusammenstellung der Patienten, die in den Jahren 1987-2004 im Klinikum Schwabing mit einem KHI diagnostiziert wurden, dass die Diagnosestellung und die Therapie des KHI weiterhin eine große medizinische Herausforderung darstellen und weitere Erkenntnisse über die Erkrankung notwendig sind, um die Patienten langfristig besser zu versorgen.

5.1 Geburtsdaten

Im untersuchten Kollektiv hatten alle Patienten ein hohes Geburtsgewicht, wobei sieben Patienten makrosom ($> 95.$ Perzentile) waren, und vier Patienten Geburtsgewichte im Bereich der oberen Perzentilen aufwiesen (67., 83., 87., 93. Perzentile). Auch in anderen Studien wurde gehäuft ein hohes Geburtsgewicht bei Patienten mit neonataler Manifestation beobachtet. In der Studie von Meissner et al. hatten 27% ein Geburtsgewicht mit einem SDS > 2 . Zudem hatten Patienten mit neonataler Manifestation im Durchschnitt höhere Geburtsgewichte als Patienten mit Manifestation in der Kindheit. Auch im Kollektiv von Arya et al. (2014) hatten die Patienten im Durchschnitt ein Geburtsgewicht von 4089g, was einer Perzentile zwischen 90.-97. entspricht.

Die Glukosewerte waren, wie für den KHI charakteristisch, im pathologischen Bereich. Zudem lag der Glukosebedarf in allen Kollektiven, weit über den von der AWMF definierten Diagnosekriterien von 8-10 mg/kg/min.

Tabelle 13, Vergleich der Geburtsdaten von Patienten mit KHI

	Unser Kollektiv n=11	Meissner et al. (2003) n=74 (neonatale Manifestation)	Arya et. al. (2014) n=45 (Diazoxid-resistent)
Geburtsjahr	1987-2004	1975-2002	1994-2012
Geburtsgewicht, g, Mittelwert	3760,8	3733,9	4089
Alter bei erster Hypoglykämie, d, Median	1	1	1
Hypoglykämiewerte, mg/dl, Mittelwert	14,9	24	32,4
Glukosezufuhr in Anfangsphase, mg/kg/min	20	17,6	n.a.

5.2 Therapie

5.2.1 Einleitung

Die Frage nach der richtigen Therapie von Patienten mit KHI steht im Fokus vieler Studien, die den Langzeitverlauf untersuchen. Noch bevor bekannt war, dass es zwei unterschiedliche Formen des KHI gibt (diffus und fokal), wurden Patienten mit KHI in den allermeisten Fällen subtotal pankreatektomiert. Erst in den letzten Jahren wurden die Langzeitfolgen dieser Therapie beobachtet und dokumentiert: nach Pankreatektomie weiterhin bestehende Hypoglykämien in bis zu 60% und die Entwicklung eines Dm in bis zu 100% der Fälle haben die Dringlichkeit, die Therapie zu überdenken, deutlich gemacht (Thomas Meissner 2003, Beltrand, Caquard et al. 2012, Arya, Senniappan et al. 2014).

Heute steht im Falle eines fokalen Typs die operative Therapie weiterhin im Vordergrund, wobei hier nur der Fokus entfernt wird. Dass Patienten durch diese Operation geheilt werden können zeigte unter anderem eine Studie mit 223 Patienten, wovon 94% der Patienten nach Entfernung des Fokus keine weitere Therapie benötigten. Dabei wurde im Median 27% des Pankreasgewebe entfernt (Lord, Dzata et al. 2013).

Im Falle eines diffusen Typs scheint der Trend zur konservativen Therapie zu gehen. Erst bei Misserfolg wird eine „modifizierte operative Therapie“ empfohlen. Dabei werden die Patienten nicht mehr direkt subtotal pankreatektomiert, sondern es werden zunächst 50-75% des Pankreasgewebes entfernt. Schlägt auch dann eine konservative Therapie nicht an, soll weiteres Pankreasgewebe entfernt werden (Barthlen, Mohnike et al. 2011).

Trotz der Langzeitfolgen bleibt die subtotale Pankreatektomie ein weit verbreiteter Therapieansatz. Dies liegt daran, dass es weiterhin Patienten gibt, deren Hypoglykämien scheinbar nicht anders unter Kontrolle zu bringen sind. Der KHI bleibt eine lebensbedrohliche Erkrankung, an der auch heute noch Kinder versterben, wie eine chinesische (n=95) und norwegische Studie (30) berichten, wo jeweils 4 Patienten an den Folgen der Erkrankung verstarben (Sandal, Laborie et al. 2009, Gong, Huang et al. 2015).

Die Möglichkeit, mittels bildgebender Verfahren und genetischer Screeningmethoden zwischen einem fokalen und diffusen Typen unterscheiden zu können, hat dazu geführt, dass zumindest Patienten mit fokalem KHI nicht mehr subtotal pankreatektomiert werden. Um Pankreatektomien auch bei Patienten mit diffusem Typ in Zukunft weiter zu reduzieren, werden neue Ressourcen und Therapieansätze benötigt (Beltrand, Caquard et al. 2012).

5.2.2 Konservative Therapie

Nach Kenntnislage der schlechten Langzeitverläufe von subtotalen Pankreatektomien, wurde bei Patient 1 und 2 ein konservativer Therapieansatz gewählt. Trotz des Diazoxid-resistenten Verlaufs konnten sie mittels einer Kombinationstherapie aus Diazoxid und Octreotid, später mit Lanreotid therapiert werden. Da kein histopathologischer Befund vorliegt, kann die Form des Hyperinsulinismus nicht definitiv bestimmt werden. Die genetische Konstellation (autosomal rezessiv vererbte, homozygote Mutation im ABCC8 Gen), spricht dennoch für einen diffusen Typ (Mohnike, Wieland et al. 2014). Patienten mit einem solchen Verlauf (diffuser Typ, Diazoxid-resistent) gehören zu der Gruppe, die auch heute noch, bei medikamentösem Therapieversagen, am häufigsten eine Pankreatektomie benötigen.

Das Resultat der medikamentösen Therapie im Langzeitverlauf ist bei Patientin 1 erfreulich: Hypoglykämien treten nur sehr selten auf und die mentale Entwicklung ist unauffällig. Die Pankreatektomie im Säuglingsalter konnte vermieden werden. Die Funktion des Pankreas ist intakt. Die Patientin muss keine Medikamente nehmen und hat keinen Diabetes mellitus entwickelt.

Bei Patientin 2 ist der Verlauf weniger zufriedenstellend: sie leidet häufig an schweren Hypoglykämien, einer therapiepflichtigen Absence Epilepsie und ihre mentale Entwicklung ist nicht altersentsprechend. Hier muss man sich die Frage stellen, ob eine operative Therapie nicht einen besseren Langzeitverlauf ergeben hätte.

Die Frage nach der richtigen Therapie für einen guten Langzeitverlauf stellten sich auch die Autoren Ismail et al. (2005), die den Krankheitsverlauf von 14 Patienten, die zwischen den Jahren 1988 – 2004 im Royals Children's Hospital (RCH) in Melbourne aufgrund eines KHI therapiert wurden, dokumentierten (Ismail and Werther 2005).

In diesem Kollektiv wurden 10 Patienten konservativ und 4 Patienten operativ therapiert. Insgesamt wiesen 9 der 14 Patienten eine mentale Retardierung auf, wobei zwei schwer retardiert waren. Beide Patienten wurden konservativ therapiert.

Die hohe Rate mentaler Retardierung beruht jedoch wahrscheinlich nicht auf einer inadäquaten Therapie (konservativ vs. operativ), sondern aufgrund der späten Diagnosestellung (2,5 bzw. 11 Monate). Auch die restlichen Patienten wurden erst relativ spät (Median 2,75 Monaten) diagnostiziert und therapiert, was das schlechte neurologische Outcome erklären könnte.

Unter den vier operativ therapierten Patienten wies nur ein Patient eine normale mentale Entwicklung auf. Dieser wurde früh (25 Tagen) subtotal pankreatektomiert.

Die Autoren beobachteten, dass es sowohl unter den konservativ als auch den operativ therapierten

Patienten gute und schlechte neurologische Verläufe gab. Unabhängig von der Therapieart ist demnach neben der Schwere der Erkrankung die frühe Diagnosestellung ausschlaggebend für die neurologische Entwicklung (Ismail and Werther 2005).

In unserem Kollektiv wurde Patientin 2 jedoch genau wie ihre Schwester (Patientin 1) am ersten Lebenstag diagnostiziert und sofort therapiert. Eine zu späte Diagnosestellung ist daher als Ursache für den schlechten Langzeitverlauf dieser Patientin weitgehend ausgeschlossen.

Vielmehr ist davon auszugehen, dass es nicht möglich war die Patientin medikamentös und diätetisch dauerhaft euglykäm zu halten. Rezidivierende Hypoglykämien können somit bleibende Schäden im Gehirn verursachen haben. Dieser Verlauf zeigt, dass es schwere Formen des KHI gibt, die nicht mit alleiniger medikamentöser und diätetischer Therapie beherrschbar sind.

Meissner et al. beobachteten ebenfalls, dass einige Patienten trotz frühzeitiger Diagnose und Therapie ein schlechtes neurologisches Outcome haben und vermuten, dass die Mutationen die für Funktionsverluste im Pankreas verantwortlich sind, auch im Gehirn vorkommen und dort die neurologische Entwicklung beeinflussen (Meissner, Wendel et al. 2003).

Trotz der Herausforderungen einer konservativen Therapie, wird diese beim diffusen Typ immer wichtiger. Der Hauptgrund dafür ist einerseits die dadurch mögliche Vermeidung metabolischer Komplikationen im Langzeitverlauf nach Pankreatektomien (diabetische Stoffwechsellage), die neu zur Verfügung stehenden Medikamente (wie z.B. Octreotid und Lanreotid) und die Tatsache, dass spontane Remissionen bei persistierenden Hypoglykämien im Langzeitverlauf in seltenen Fällen möglich sind.

Eine israelische Studie beobachtete in diesem Zusammenhang, dass Patienten mit permanenten Hypoglykämien auch noch nach vielen Jahren eine Spontanheilung erfuhren und keine Medikamente oder andere Therapien mehr benötigten (Mazor-Aronovitch, Gillis et al. 2007).

Im „Hadassah University Hospital“ in Israel wurden alle Patienten mit KHI vor 1982 operativ therapiert (subtotale Pankreatektomie) und entwickelten im Langzeitverlauf einen Diabetes mellitus. Als Reaktion auf diese Langzeitfolgen der radikalen Operation und dem Zugang zu Octreotid wurden im Anschluss alle Patienten mit KHI konservativ therapiert.

Seither wurden in diesem Krankenhaus 21 Patienten mit KHI konservativ therapiert. Die genetischen Untersuchungen ergaben bei 12 Patienten den Verdacht auf einen diffusen Typ und bei 9 Patienten den Verdacht auf einen fokalen Typ. Wie in unserem Kollektiv wiesen alle Patienten

außer einem Hypoglykämien am ersten Lebenstag auf. Die Therapie bestand aus Diazoxid und/oder Octreotid, sowie zusätzlicher Ernährungstherapie (Kohlenhydrate alle zwei Stunden im ersten Lebensjahr am Tag und in der Nacht). Da die meisten Patienten Probleme bei der Nahrungsaufnahme hatten, mussten teilweise perkutane endoskopische Gastrotomien (PEG) angelegt werden.

Die Studie ergab, dass die Erkrankung im Verlauf bei allen Patienten in Remission gegangen ist. Die Patienten wiesen keine Hypoglykämien mehr auf und mussten keine Medikamente nehmen. Bei den Patienten mit Verdacht auf einen fokalen Typ trat die Remission früher, im Alter zwischen 3 Monaten und 5 Jahren ein und bei den Patienten mit einem Verdacht auf einen diffusen Typ später, im Alter zwischen 1,5 und 12 Jahren. Die allgemeine Entwicklung der Kinder ist sehr positiv. Auch wenn im Kleinkindalter vor allem motorische Defizite beobachtet wurden, wurden diese bis zum Schulalter meist ausgeglichen. Zudem wies keiner der Patienten eine Intelligenzminderung auf. Im Gegensatz dazu wiesen alle Patienten, die operiert worden sind (vor 1982), Lernschwächen auf und entwickelten einen Diabetes mellitus (Mazor-Aronovitch, Gillis et al. 2007).

Auch in einem chinesischen Kollektiv mit 95 Patienten konnte der Großteil konservativ therapiert werden, und auch hier wurden spontane Remissionen bei Diazoxid-resistenten Patienten beobachtet. Insgesamt wurden 22 Patienten allein mit Ernährung therapiert und 54 Patienten mit Ernährung und Diazoxid. Von den 19 Diazoxid-resistenten Patienten wurden 5 Patienten erfolgreich mit Octreotid therapiert und 4 Patienten subtotal pankreatektomiert, wobei nur ein Patient durch die Operation von den Hypoglykämien geheilt wurde. Bei 6 Patienten trat eine Teilremission ein und 4 Patienten verstarben an den Folgen der Erkrankung (Gong, Huang et al. 2015).

Die Studien zu den erfolgreich konservativ therapierten Patienten und spontanen Remissionen sprechen dafür, eine solche Therapie zu versuchen. Bei unserer Patientin 1 scheint nach langer medikamentöser Therapie ebenfalls eine Remission eingetreten zu sein.

Die berichtete Zeit bis zum Eintritt einer Remission kann jedoch allgemein sehr lange sein (bis zu 12 Jahren). Die Entscheidung für eine Therapieart liegt nicht immer auf der Hand und muss gut überlegt sein. Einerseits möchte man die Folgen einer Operation vermeiden, andererseits möchte man kein schlechtes neurologisches Outcome durch nicht kontrollierbare, rezidivierende Hypoglykämien riskieren. Aber auch eine operative Therapie garantiert nicht automatisch ein gutes neurologisches Outcome. Als Beispiel kann hier ein deutsches Kollektiv mit 114 Patienten dienen, wobei 34% der operierten Patienten eine mentale Retardierung und 22% Epilepsien aufwiesen (Meissner, Wendel et al. 2003).

Die konservative Therapie bleibt bei schweren Fällen sehr komplex und betreuungsintensiv. Sie ist eine sehr große Herausforderung und Belastung für alle Beteiligten und erfordert hohen Einsatz der Ärzte und Familien. Nicht jede Familie eines Patienten mit KHI hat die Ressourcen um eine konservative Therapie erfolgreich durchzuführen, was bei der Therapieempfehlung durch die Ärzte berücksichtigt werden muss. Letztendlich muss stets abgewogen werden, ob es möglich ist, einen Patient durch Medikamente und Ernährung euglykäm zu halten, um Gehirnschäden zu vermeiden.

5.2.3 Operative Therapie

In unserem Kollektiv wurden neun Patienten operativ behandelt (acht subtotale Pankreatektomien; eine Teilresektion des Pankreas). Die hohe Rate an Operationen war in der Vergangenheit sehr geläufig. Die Studie von Meissner et al. (2003) beschreibt zum Beispiel, dass von 114 Patienten, die zwischen den Jahren 1999 und 2003 in der deutschen Datenbank für KHI registriert wurden, 70% der Patienten mit neonataler Manifestation des KHI pankreatektomiert wurden (Meissner, Wendel et al. 2003). Auch die Studie von Snider et al. berichtet, dass 282 von 298 Diazoxid-resistenten Patienten, die zwischen den Jahren 1997 und 2010 in ein Krankenhaus in Philadelphia überwiesen wurden, operativ therapiert wurden. Die Diagnose fokal/diffus wurde dabei erst im Nachhinein anhand von histologischen Schnitten gestellt (Snider, Becker et al. 2013).

Eine aktuellere Studie aus Deutschland, die die klinische und genetische Evaluation von 146 Patienten mit KHI zwischen den Jahren 2005 und 2012 dokumentiert, berichtet bereits von einer niedrigeren Operationsrate. Auch hier wiesen 95% der Patienten eine neonatale Manifestation auf. Von 25 Patienten mit nachgewiesener Mutation im KATP Kanal und dem Verdacht auf einen diffusen Typ, wurden nur 44% (11/25) operativ therapiert, darunter nur 7 subtotale Pankreatektomien. 22 Patienten mit fokalem Typen wurden ebenfalls operiert, jedoch nur in Form einer Teilresektion bzw. Entfernung des Fokus (Mohnike, Wieland et al. 2014). Hier wird sichtbar, dass die Unterscheidung zwischen fokalem und diffusum Typ zahlreiche subtotale Pankreatektomien verhindern konnte.

Dass in einigen Zentren der Großteil der Patienten mit Diazoxid-Resistenz weiterhin subtotal pankreatektomiert werden, zeigte die Studie von Arya et al. (2014). 31 Patienten, bei denen durch ein F-DOPA-PET ein diffuser Typ diagnostiziert wurde, wurden pankreatektomiert („near-total“). Ob hier die Hypoglykämien so schwerwiegend waren, dass sie nicht anders therapierbar gewesen wären oder ob eine längere konservative Therapie nicht versucht wurde, ist in diesem Fall unbekannt.

Tabelle 14, Vergleich von Patientenkollektiven mit KHI und operativer Therapie

Gesamtkollektiv	Kollektiv für Vergleich	selektiert nach	Geburtsjahr	subt. Pankr./ große Teilresektion	Alter bei OP in Monaten, Mittelwert	Hypogly. nach OP	Referenz
11	11	-	1987-2004	89%	2,8	78%	Unser Kollektiv
146	25	Diff. T. Mut im KATP K	2005-2012	28%	-	-	Mohnike et al. (2014)
114	74	neo. Man.	1975-2002	63%	40% 0- 2	40%	Meissner et al. (2003)
105	52	diff. T., neo. Man.	1984-2006	100%	ca. 7	59%	Beltrand et al. (2012)
> 300	45	Diaz.-res	1994-2012	100%	60% <3	60%	Arya et al. (2014)
417	298	Diaz.-res	1997-2010	95%	-	-	Snider et al. (2012)

Diff. T. = diffuser Typ, Diaz.-res. = Diazoxid-Resistenz, Hypogly. = Hypoglykämie, Mut. = Mutation, neo. Man. = neonatale Manifestation, subt. Pankr = subtotale Pankreatektomie,

Auch bei der Patientin mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom wurde im Alter von einem Monat 85% des Pankreas entfernt. Bis zu 5% der Patienten mit diesem Syndrom benötigen eine Pankreatektomie. Der Umfang der Operation kann dabei variieren. In der Studie von Laje et al. (2013), die den frühen Verlauf von 12 Patienten mit BWS und Hyperinsulinismus beschreibt, wurden 8 Patienten konservativ und 4 Patienten operativ therapiert. Dabei wurde im Alter von 1-12 Monaten, 75-95% des Pankreas entfernt (Laje, Palladino et al. 2013).

In unserem Kollektiv wiesen sechs von acht Patienten (75%) auch nach der Operation weiterhin längerfristige Hypoglykämien auf. Weiterhin bestehende Hypoglykämien konnten auch in vielen anderen Studien beobachtet werden (siehe Tabelle 14). Diese waren jedoch in unserem Kollektiv wie auch im Kollektiv von z.B. Beltrand et al. (2012) bei den meisten Patienten milder als vor der Operation und konnten mittels Nahrung und Medikamenten kontrolliert werden (Beltrand, Caquard et al. 2012).

5.3 Langzeitverlauf

5.3.1 Neurologische Entwicklung

Insgesamt weisen in unserem Kollektiv 2 Patienten (20%) im Langzeitverlauf eine mentale Retardierung auf, wovon ein Patient konservativ und ein Patient operativ therapiert wurde.

Der Vergleich des neurologischen Outcomes mit anderen Kollektiven ist aus mehreren Gründen schwierig: erstens wurden in den meisten Studien keine standardisierten Tests angewendet, sondern die neurologische Entwicklung anhand von Anamnese, Interviews oder Aktenrecherche beurteilt. Zweitens sind die Kollektive sehr heterogen in Bezug auf den Schweregrad, die Ursache und die Form des KHI. Die meisten Studien erläutern die Ergebnisse zur neurologischen Entwicklung ohne Angaben zur Form und genetischen Ursache des KHI. Dies liegt unter anderem daran, dass die Mittel zur Bestimmung dieser Kriterien zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht weit verbreitet waren. Drittens sind die Ergebnisse stark abhängig vom Alter der Patienten bei der Untersuchung.

Ein Überblick über publizierte Studien zum neurologischen Langzeitverlauf gibt diese Tabelle aus einem Artikel von Steinkraus et al. (2005). Die Autoren weisen ebenfalls auf die niedrige Patientenzahl der Kollektive sowie die uneinheitliche Beurteilung der Entwicklung hin. Viele der Studien behandeln das Thema der neurologischen Entwicklung nur peripher.

Abbildung 18, "Zusammenfassung der Publikationen zur Entwicklungsverzögerung bei Patienten mit KHI in den letzten 25 Jahren" (Steinkrauss, Lipman et al. 2005)

Researcher	Sample Size	Percentage of HI Patients With Developmental Delay
Stanley and Baker, 1976	22	36
Landau et al., 1982	6	33
Thomas et al., 1988	165	7
Horev et al., 1991	4	25
Spitz et al., 1992	21	15
Dacou-Voutetakis et al., 1998	13	0
Mahachoklertwattana, Suprasongsin, Teeraratkul, and Preeyasombat, 2000	10	70
Menni et al., 2001	90	26
Jack et al., 2003	55	44

(Steinkrauss, Lipman et al. 2005)

Trotz der schlechten Vergleichbarkeit der verschiedenen Kollektive werden im Folgenden 4 Studien zum neurologischen Langzeitverlauf kurz dargestellt und verglichen. Die ersten drei Kollektive sind dabei, wie oben beschrieben, sehr heterogen und umfassen jeweils Patienten mit neonataler und infatiler Manifestation, konservativer und operativer Therapie, sowie diffusem und fokalem Typ. Dabei sind zum Großteil keine Angaben zur genetischen Ursache angegeben. Die letzte der vier Studien hat die neurologische Entwicklung anhand eines homogenen Kollektivs untersucht, was einen Vergleich zum Teil möglich macht.

Meissner et al. (2003) beschreiben den neurologischen Langzeitverlauf von 114 Patienten mit KHI, die zwischen den Jahren 1975 und 2002 geboren wurden und in einer deutschen Datenbank registriert sind. Bei der Nachuntersuchung waren die Kinder im Median 11 Jahre alt. Insgesamt hatten 44% eine neuromotorische Behinderung, darunter 18% stark und 26% leicht ausgeprägt. Zusätzlich hatten 25% eine Epilepsie. Im Gegensatz zu den anderen Studien hatten Patienten mit Manifestation in der Kindheit ein schlechteres Outcome als Patienten mit neonataler Manifestation (Meissner, Wendel et al. 2003).

Steinkrauss et al. (2005) beschreibt den neurologischen Langzeitverlauf von 68 Patienten, die zwischen den Jahren 1980 - 2000 im „The Children’s Hospital of Philadelphia“ behandelt wurden. Ein Drittel der Patienten zeigte eine Retardierung und zwei Drittel eine normale Entwicklung (Steinkrauss, Lipman et al. 2005).

Menni et al. (2001) beschreiben den neurologischen Langzeitverlauf von 90 Patienten mit KHI, die im Krankenhaus „Necker-Enfants malades“ in Paris zwischen den Jahren 1982-1998 behandelt wurden. Insgesamt hatten 7 Patienten schwere psychomotorische Behinderungen, 12 mittlere psychomotorische Behinderungen und 16 Patienten eine Epilepsie (Menni, de Lonlay et al. 2001). In beiden Kollektiven waren Patienten mit neonataler Manifestation und operativer Therapie am schwersten betroffen. Es wird angenommen, dass die neonatale Manifestation der höchste Risikofaktor für die Entwicklung einer Behinderung darstellt.

Levy-Shraga (2013) beschreibt den neurologischen Langzeitverlauf anhand eines homogenen Kollektivs und standardisierten Tests (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Kaufman Assessment Battery for Children (Kaufmann ABC), Vineland Adaptive Behavior Scales, Child Behavior Checklist). 14 Patienten, darunter 13 aschkenasische Juden, mit neonataler Manifestation, homozygoter oder heterozygoter Mutationen im ABCC8 Gen und konservativer Therapie wurden im Alter zwischen 1-10 Jahren untersucht. Die Auswertung der Tests ergab, dass 12 von 14

Patienten normal entwickelt waren (Levy-Shraga, Pinhas-Hamiel et al. 2013).

Die meisten Studien führen beobachtete Behinderungen entweder auf die Schwere der Erkrankung (Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämien), oder eine zu späte Diagnosestellung und damit verbunden einen zu späten Therapiebeginn zurück. Dank dem vermehrten Wissen zur Erkrankung und neuer diagnostischer Möglichkeiten können Patienten heute früher diagnostiziert und therapiert werden, sodass in Zukunft insgesamt ein besseres neurologisches Outcome zu erwarten ist. Zusammenfassend kann beobachtet werden, dass die mentale Retardierungsrate zwischen 15-45% liegt. In unserem Kollektiv liegt die Rate bei 20% und somit im unteren Bereich. Um die neurologische Entwicklung in Zukunft besser vergleichen zu können, sollten homogene Kollektive gebildet und standardisierte Test angewendet werden.

5.3.2 Entwicklung eines Diabetes mellitus im Langzeitverlauf

Sechs von acht operierten Patienten, entwickelten im Langzeitverlauf einen Dm. Im Median lag der Eintritt der diabetischen Stoffwechsellage 10,4 Jahren nach der Operation (bzw. Nachresektion). Zwei Patienten entwickelten keinen Dm, wovon eine Patientin am Beckwith-Wiedemann-Syndrom leidet. Der andere Patient ist aktuell 14 Jahre alt und hat einen unauffälligen metabolischen Status. Diese Ergebnisse ähneln den Ergebnissen anderer Studien, die den Langzeitverlauf von operierten Patienten mit KHI beobachtet haben und dies sowohl im Hinblick auf weiterhin bestehenden Hypoglykämien als auch auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie.

Die Studie von Beltrand et al. (2012) beschreibt den metabolischen Langzeitverlauf von 105 Kindern, die zwischen 1984 und 2006 im Krankenhaus Hopital Necker-Enfants malades subtotal pankreatektomiert wurden. Von den 58 Patienten mit diffussem KHI und subtotaler Pankreatektomie wiesen 100% im Alter von 13 Jahren Hyperglykämien auf und 91% waren mit 14 Jahren insulinpflichtig. Die 47 Patienten mit fokalem KHI, deren Läsionen operativ entfernt wurden, haben im Langzeitverlauf keinen Dm entwickelt (Beltrand, Caquard et al. 2012).

Auch die Studie eines KHI-spezialisiertem Zentrum in London (Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust) dokumentierte den metabolischen Langzeitverlauf von 45 Patienten mit KHI nach Pankreatektomie. 60% der Kinder hatten nach der OP weiterhin Hypoglykämien und 96% entwickelten spätestens mit dem 11 Lebensjahren einen Dm (Arya, Senniappan et al. 2014).

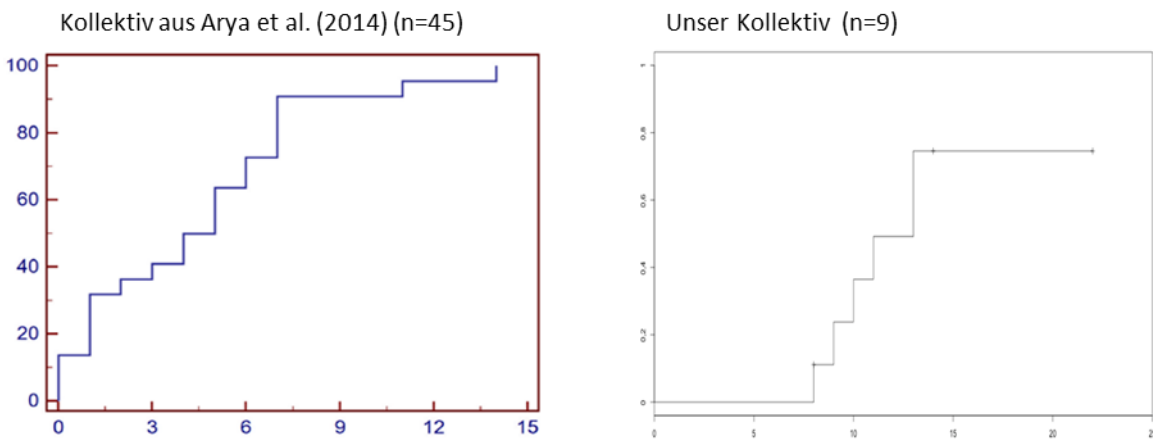
Weitere Studien mit kleineren Fallzahlen berichten ähnliche Ergebnisse: Shilyansky et al. (1997) dokumentierten, dass mindestens zwei Drittel der 27 Patienten, die innerhalb von 25 Jahren subtotal pankreatektomiert wurden, im Median von knapp 9 Jahren einen Dm entwickelten (Shilyansky, Fisher et al. 1997). 100% (n=10) eines kleinen Kollektivs aus Saudi Arabien entwickelten einen Dm nach Pankreatektomie im Alter zwischen 7.25-11.5 Jahren (Cherian and Abduljabbar 2005). Leibowitz et al. (1995) untersuchten ebenfalls den Langzeitverlauf von 14 Patienten mit KHI, wobei sechs von acht operierten Patienten einen insulinpflichtigen Dm entwickelten (Leibowitz, Glaser et al. 1995).

Tabelle 15, Vergleich von Patientenkollektiven mit KHI - metabolische Stoffwechsellaage im Langzeitverlauf

Gesamt-kollektiv	Anzahl operierter Patienten	Entwicklung Dm, %	Alter (Jahre) bei diabet. SWL, Median	Entwicklung Insulinbedarf	Alter (Jahre) bei Insulinbedarf	Insulinbedarf, IU/kg/d	Referenz
11	11	75	10,7	84%	11,6	0,68	Unser Kollektiv
27	27	ca. 66	9	-	-	-	Shilyansky et al. (1997)
10	10	100	9	-	-	0,97	Cherian et al. (2005)
14	8	75	13,5	-	-	-	Leibowitz et al. (1995)
105	58	100	13	91%	14	-	Beltrand et al. (2012)
> 300	45	96	11	100%	ca. 13	-	Arya et al. (2014)

Es konnte gezeigt werden, dass der Langzeitverlauf der operierten Patienten in unserem Kollektiv in Bezug auf die hohe Rate der Entwicklung eines Dm nach subtotaler Pankreatektomie sehr ähnlich zu anderen Kollektiven ist. Die folgende Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht, dass das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, extrem hoch ist. Interessant wird es, die Langzeitverläufe der Patienten zu beobachten, die auf der Basis der heutigen Empfehlungen therapiert werden.

Abbildung 19, Vergleich von Patientenkollektiven mit KHI - Entwicklung eines Dm im Langzeitverlauf anhand Kaplan-Meier-Kurve



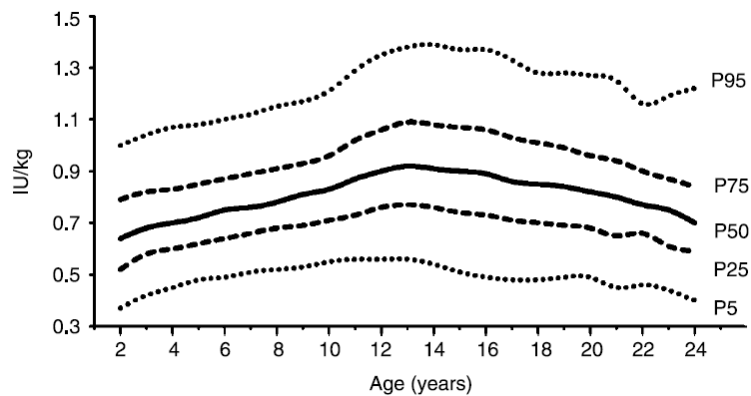
Y Achse: Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer diabetischen Stoffwechsellege
 X Achse: Zeit zwischen OP und Eintritt einer diabetischen Stoffwechsellege in Jahren

5.3.3 Diabetes mellitus nach Pankreatektomie vs. Diabetes mellitus Typ 1

Zum Vergleich der metabolischen Stoffwechsellege von Patienten mit Diabetes mellitus nach Pankreatektomie und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 werden der Insulinbedarf sowie die HbA1c-Werte der untersuchten Patienten mit den entsprechenden Werten von Patienten eines Vergleichskollektivs mit Typ 1 Dm gegenübergestellt.

Der Insulinbedarf lag bei den untersuchten Patienten mit KHI im Median bei 0,7 IU/kg/Tag. Eine Metaanalyse von Wiegand et al. (2008) erstellte anhand von über 22.000 Patientendaten aus Deutschland und Österreich Perzentilen zum Insulinbedarf von Kindern und Jugendlichen mit Dm Typ 1, die im Folgenden als Vergleichskollektiv dienen werden (Wiegand, Raile et al. 2008).

Abbildung 20, Perzentilen zum Insulinbedarf bei Kindern und Jugendlichen mit Dm Typ 1



(Wiegand, Raile et al. 2008)

Abbildung 21, Vergleich des Insulinbedarfs von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie

Vergleichskollektiv, Deutschland und Österreich		Patienten aus unserem Kollektiv	
Alter	Insulinbedarf in IU/kg	Alter	Insulinbedarf in IU/kg
6-10	0,8	6-10	0,46 (n=1)
16-20	0,9	16-20	0,76 (n=2)
21-25	0,81	21-25	0,7 (n=2)

Der Vergleich zeigt, dass der Insulinbedarf bei den Patienten aus unserem Kollektiv niedriger ist als bei den Patienten aus dem Vergleichskollektiv mit Diabetes mellitus Typ 1. Es muss jedoch erwähnt werden, dass ein Großteil unserer Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nicht zufriedenstellend eingestellt war, was an den relativ hohen HbA1c- Werten erkennbar war. Eine Erhöhung des Insulinbedarfs ist demnach hier zu erwarten. Ob der Insulinbedarf bei Patienten mit Dm nach Pankreatektomie bei KHI grundsätzlich niedriger ist als bei Patienten mit Dm Typ 1, ist aktuell nicht bekannt.

Besonders auffällig waren die hohen HbA1c Werte, die bei der Hälfte der Patienten aus unserem Kollektiv mit Diabetes mellitus nach Pankreatektomie beobachtet werden konnten. Ein niedriger HbA1c-Wert reduziert das Risiko für mikrovaskuläre und neuropathische Komplikationen und ist ein wichtiger Parameter für das Management der Erkrankung. Zum Vergleich des HbA1c-Wertes eignen sich am besten jugendliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Hier wird eine HbA1c-Einstellung < 7,5% empfohlen (Holterhus, Beyer et al. 2010).

Die Studie von McKnight et al. (2014) enthält Daten zum HbA1c von mehr als 300.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 aus über 15 Ländern. In Deutschland zeigten Kinder unter 15 Jahren im Median einen HbA1c von 7,6%, im Alter zwischen 15-24 Jahren einen HbA1c von 8,0% und im Alter von über 25 Jahren einen HbA1c von 7,4%.

Abbildung 22, Vergleich der HbA1c-Werte von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie

Vergleichskollektiv, Deutschland		Patienten aus unserem Kollektiv	
Alter	Median HbA1c in %	Alter	Median HbA1c in %
< 15	7,6%	< 15	7,8 (n=2)
15-24	8,0%	15-24	8,75 (n=4)
> 25	7,4%	> 25	11,3 (n=1)

MC Knight et al. (2014) beobachteten, dass der HbA1c-Wert in vielen Regionen zu hoch ist und teilweise weit über der empfohlenen Grenze liegt. Die höchsten HbA1c-Werte weisen die Patienten aus der Altersgruppe 15-24 Jahren auf. McKnight et al. erklären den hohen HbA1c-Wert mit den Herausforderungen, die dieses Alter mit sich bringt, die sicherlich auch für die Patienten aus unserem Kollektiv zutreffen. Dazu gehören die Insulinresistenz im jugendlichen Alter sowie die Veränderungen im Leben eines Teenagers und jungen Erwachsenen: Veränderungen im Rahmen der Pubertät und durch den Beginn neuer Lebensabschnitte, z.B. Beginn einer Ausbildung, Studium, Arbeitsstelle und der damit verbundene Auszug aus dem Elternhaus. Darüber hinaus wechseln die Patienten in diesem Alter vom Pädiater zum Allgemeinarzt/Internisten (Transition). Verläuft dieser Wechsel nicht gut, kann das Auswirkungen auf die metabolische Stoffwechsellage haben (McKnight, Wild et al. 2014). Die Patienten in unserem Kollektiv weisen im Median in allen Altersgruppen noch höhere HbA1c-Werte auf als das Kollektiv aus Deutschland.

Cherian et al. (2005), der 10 Patienten mit Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie studierte, konnten hingegen keinen signifikanten Unterschied in der metabolischen Stoffwechsellage, gemessen am HbA1c-Wert, beobachten. Dabei waren das Kollektiv sowie die Kontrollgruppe mit jeweils 10 Patienten sehr klein. Zudem waren die HbA1c-Werte sowohl bei den Patienten mit KHI als auch mit Dm Typ 1 sehr hoch (9,89% und 9,11%) (Cherian and Abduljabbar 2005). Ob die HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus nach Pankreatektomie generell höher sind als bei Patienten mit Dm Typ 1, ist bisher nicht geklärt.

Bei den Patienten aus unserem Kollektiv konnte bei den Nachuntersuchungen zusätzlich beobachtet werden, dass der Großteil der Patienten kein ausreichendes Verständnis für ihre Erkrankung hatten. Da sich die Erkrankung und die Therapie des Hyperinsulinismus im Neugeborenen und Kleinkindalter abgespielt haben, haben sie den Verlauf nicht bewusst miterlebt. Die Patienten fragten im Rahmen der Nachuntersuchung nochmal nach ihrem frühen Krankheitsverlauf und wiesen oftmals großes Interesse auf. Es scheint, dass die Krankheitseinsicht zu Beginn der diabetischen Stoffwechsellage durch das Unverständnis der Grunderkrankung sehr gering war. Dadurch wurde auch die Therapie vernachlässigt und führte zu den hohen HbA1c-Werten. Ein Patient berichtete z.B., dass er nach der Nachuntersuchung mehr auf seinen HbA1c achtet und die Werte bereits sehr viel besser geworden seien.

Ohne es von vornherein beabsichtigt zu haben, schien die Nachuntersuchung einen positiven Effekt auf die Einstellung des Diabetes mellitus gehabt zu haben. Daher könnte es sinnvoll sein, eine solche Nachuntersuchung durch das Zentrum, in dem der Patient aufgrund des KHI therapiert wurde, standardmäßig anzubieten.

5.4 Diagnostik: bildgebende Verfahren

Noch bis vor wenigen Jahren war die Erkrankung weitgehend unbekannt und die Diagnosestellung erfolgte lediglich anhand des klinischen Verlaufes, der Laborwerte und der damals zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren, allen voran der Sonographie. Auch in unserem Kollektiv beschränkte sich die Bildgebung in ca. 55% auf eine Sonographie des Abdomens, die jedoch bei dieser Fragestellung nicht zur Klärung beitragen kann.

Ebenso beobachteten Meissner et al. (2003) in einer Langzeitverlaufsstudie zwischen den Jahren 1975-2002 mit 114 Patienten aus dem gesamten Deutschen Raum, das Fehlen von weiterführenden, bildgebenden Verfahren und die daraus resultierende, sogenannte „blind pancreatic resection“. Bei einer „blind resection“ bzw. blinden Entfernung von Gewebe wird operiert, ohne zu wissen ob es sich um einen diffusen oder fokalen Typ handelt. Handelt es sich um einen fokalen Typ, wird gegebenenfalls „zu viel“ Pankreasgewebe entnommen und der Patienten entwickelt mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Dm im Langzeitverlauf. Andererseits könnte „zu wenig“ Gewebe entfernt werden und ein nicht entfernter Fokus könnte weiterhin Hypoglykämien verursachen. In der Studie von Meissner et al. (2003) waren nur 27% der operierten Patienten langfristig euglykäm, was unter anderem auf die „blind resection“ zurückgeführt werden könnte (Meissner, Wendel et al. 2003).

Zur besseren Diagnostik bedarf es also genauerer bildgebenden Verfahren. Das in den 80er-90er Jahren moderne Verfahren der transhepatischen Venenkatheterisierung des Pankreas wurde bei vier Patienten in unserem Kollektiv durchgeführt. Dadurch konnte bereits ein diffuser von einem fokalen Typ unterschieden werden. Hätte ein Fokus vorgelegen, hätte dieser jedoch nicht genau lokalisiert werden können. Zudem ist diese Untersuchungsmethode aufwendig und invasiv.

Das heute beste bildgebende Verfahren ist das ¹⁸F Fluoro-L-Dopa PET-CT. Es wird mittlerweile bei Patienten mit fokalem Typ standardmäßig empfohlen. Es ermöglicht die Unterscheidung zwischen fokalem und diffusem Typ mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 98%. Das ergab eine Metaanalyse mit 195 Patienten-Typen (Treglia, Mirk et al. 2012). Was die genaue Lokalisation und Größe des Fokus angeht, ist die Bildgebung nicht so akkurat wie für die Unterscheidung der Typen. In einem kleinem Kollektiv (n=19) konnte die Lokalisation des Fokus in 71% und die Größe in 86% der Fälle bestimmt werden. Daher bedarf es weiterhin spezialisierter Operateure, die zusätzlich zur Bildgebung ihre Erfahrung nutzen können, um den Fokus vollständig zu entfernen (Zani, Nah et al. 2011). Ein ¹⁸F Fluoro-L-Dopa PET-CT wurde bei dem jüngsten Patienten unseres Kollektivs durchgeführt und ergab einen diffusen Typ.

Die Genuntersuchung steht heutzutage im Diagnoseschema noch vor der Bildgebung. Sie gibt erste Hinweise darauf, ob es sich um einen fokalen oder einen diffusen Typ handelt. In unserem Kollektiv wurde bei den 9 Patienten, bei denen eine Genuntersuchung durchgeführt wurde, eine Mutation nachgewiesen. Nur bei zwei Patienten ergab die Genuntersuchung eine paternal vererbte Mutation im ABCC8 Gen. Bei diesen Patienten wäre heutzutage ein 18F Fluoro-L-Dopa PET-CT indiziert gewesen (AWMF 2012). Bei allen anderen Patienten bestand laut Genuntersuchung im Nachhinein kein Verdacht auf einen fokalen Typ, sodass nach heutigen Leitlinien auch keine Indikation zu einem 18F Fluoro-L-Dopa PET-CT bestünde. Für den Großteil der Patienten hätte somit der Zugang zu modernen bildgebenden Verfahren keinen Einfluss auf den Therapieansatz gehabt.

5.5 Genetik: Genotyp-Phänotyp Korrelation

Die Erforschung der Genotyp-Phänotyp Korrelation ist ein wichtiges Element, um das Management von Patienten mit KHI zu verbessern. Mit dem Phänotyp ist hier der klinische Verlauf (Schwere der Erkrankung, Diazoxid-sensibel/resistent) sowie die Form des Hyperinsulinismus (fokal/diffus) gemeint. Das Ziel von Genotyp-Phänotyp-Analysen ist unter anderem die Entwicklung eines genetischen Screening für die häufigsten Formen des KHI, um die Patienten schnell und sicher zu diagnostizieren, auf Anhieb richtig zu klassifizieren und damit die optimale Therapieform zuzuführen. Im Folgenden wird die Genotyp-Phänotyp-Korrelation des untersuchten Kollektivs mit bisher publizierten Studien verglichen.

Im untersuchten Kollektiv konnte der Genotyp bei allen Patienten mit genetischer Untersuchung bestimmt werden. Es handelte sich bei 8 von 9 Patienten (89%) um eine Mutation im KATP Kanal, wobei alle Mutationen das ABCC8 Gen betrafen. Das Vererbungsmuster war stets rezessiv in homozygoter oder compound heterozygoter Konstellation. Die Mutationen wurden bereits in der Datenbank für Genmutationen „OMIM“ beschrieben.

Der Phänotyp (klinische Verlauf) war bei allen Patienten gekennzeichnet durch einen postnatalen Beginn mit schweren Hypoglykämien und Diazoxid-Resistenz. Die Form des KHI konnten nicht bei allen Patienten endgültig diagnostiziert werden, da nicht bei allen Patienten eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde. Nur bei vier Patienten konnte mittels Histologie ein diffuser Typ eindeutig bestimmt werden. Bei den restlichen Patienten kann anhand des Genotyps (rezessiv-vererbte Mutation im ABCC8 Gen) und Phänotyps (schwere postnatale Verläufe und Diazoxid-Resistenz) der vorherrschende Verdacht auf einen diffusen Typ gestellt werden der im Folgenden durch die Ergebnisse anderer Genotyp-Phänotyp-Korrelationsstudien unterstützt wird.

In der Studie von Snider et al. (2013) wurden 417 Patienten mit KHI auf ihre Phänotyp-Genotyp Korrelation untersucht. Insgesamt konnte bei 36,3% der Patienten eine genetische Ursache für den KHI gefunden werden. Unter den Patienten mit Diazoxid-Resistenz und diffusem KHI konnte in 91% der Fälle die Ursache definiert werden. Dabei handelte es sich in 89% Fälle um eine Mutation im KATP Kanal und in 2% der Fälle um eine Mutation im GCK Gen.

Patienten mit Diazoxid-resistentem Verlauf und diffuser Form, haben demnach mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Mutation im KATP Kanal. Hier kann der Genotyp durch den Phänotyp bestimmt werden.

Von den 47% mit Diazoxid-sensiblen Verlauf wiesen 42% Mutationen im GLUD1 Gen, 41% dominante Mutationen im KATP Kanal und 16% Mutationen in den selteneren Genen (HADH, UCP2, HNF4A, HNF1A) auf (Snider, Becker et al. 2013).

Einen fokalen Typ wiesen 53% der Diazoxid-resistenten Patienten mit einer Mutation im KATP Kanal auf. Dabei wurde bei 97% dieser Patienten eine paternal vererbte, rezessive Mutation detektiert. Die Studie zeigt, dass dieser Genotyp mit einer Sensitivität von 97% und einer Spezifität von 90% mit dem Phänotyp „fokale Form“ einhergeht.

Für den diffusen Typ sowie den Diazoxid-sensiblen Fällen, sind Rückschlüsse vom Genotyp auf den Phänotyp nicht mit einer so hohen Sensitivität und Spezifität vorherzusagen (Snider, Becker et al. 2013).

Die Studie von Kapoor et al. (2013) charakterisierten den klinischen Verlauf und genetische Ursache des KHI von 300 Patienten mit KHI. Bei 45,3% der Patienten konnte eine genetische Ursache des KHI identifiziert werden. Mutationen im KATP Kanal waren auch hier mit 36,3% die häufigste Ursache. Unter den Patienten mit Diazoxid-resistentem Verlauf hatte wieder der Großteil (87,6%) eine Mutation im ABCC8 Gen. Die meisten Mutationen wurden rezessiv und nur wenige dominant vererbt. Unter den Patienten mit Diazoxid-sensiblen Verlauf traten unterschiedliche Mutationen auf (KATP Kanal, HNF4A, GLUD1, HADH). Diese wurden meist dominant vererbt und wiesen sehr variable klinische Verläufe auf (mild bis schwer).

Von den 300 untersuchten Patienten wiesen 57 eine homozygote bzw. compound heterozygote rezessiv vererbte Mutation im ABCC8 Gen auf und waren klinisch Diazoxid-resistent. Ein diffuser Typ konnte bei allen Patienten, die operiert wurden (n=38, 66,7%), bestätigt werden. Bei den restlichen Patienten, die konservativ therapiert wurden, besteht weiterhin lediglich der Verdacht auf einen diffusen Typ.

Kapoor et al. (2003) schlussfolgern, dass der Phänotyp „Diazoxid-Resistenz“ mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Genotyp „rezessiv vererbte Mutationen im ABCC8 Gen“ einhergeht

und die Kombination beider Faktoren gemeinsam stark für einen diffusen Typen sprechen. Zudem warnen die Autoren vor voreiliger Diagnosestellung des fokalen Typs bei single Mutationen, da es sich dabei auch um einen diffusen Typ handeln könnte, bei der die Mutation dominant vererbt wurde oder eine zweite Mutation übersehen wurde (Kapoor, Flanagan et al. 2013).

Die Studie von Bellanne-Chantelot et al. (2010) untersuchten 109 Patienten mit KHI und ausschließlich Diazoxid-resistentem Verlauf, die im für KHI spezialisiertem Krankenhaus Necker-Enfants malades (Paris, Frankreich) untersucht und therapiert wurden. In 81,6% der Fälle befand sich die Mutation im KATP Kanal (88,8% im ABCC8). Darunter fanden sich 37 Patienten (34%) mit fokaler und 64 Patienten (59%) mit diffuser Form, wobei die Diagnose bei 27 durch einen pathologischen Befund bestätigt wurde. Bei den restlichen 37 Patienten besteht der Verdacht aufgrund der Bildgebung. Weitere acht Patienten wiesen eine atypische Form des KHI auf.

Die Genotyp-Phänotyp Korrelationen in dieser Studie zeigten, dass Patienten mit dem Genotyp „rezessiv vererbten homozygoten oder compound heterozygoten Mutationen im KATP Kanal“ eine diffuse Form aufwiesen und Patienten mit Phänotyp „fokale Form“ eine single Mutation im KATP Kanal hatten. (Bellanne-Chantelot, Saint-Martin et al. 2010).

Auf das gleiche Ergebnis kamen auch die Autoren Mohnike et al. (2014) (n=146). Die Patienten (n=21) mit compound heterozygoter Mutation oder homozygoter Mutation im KATP Kanal wiesen einen, durch histologische Untersuchungen (n=16) bestätigten, diffusen Typen auf. Dabei lagen eine Diazoxid-Resistenz und eine klinisch schwere Form des KHI vor. Bei den Patienten mit fokalem KHI konnte bei allen die typische, paternal vererbte monoallele Mutation nachgewiesen werden (Mohnike, Wieland et al. 2014).

Tabelle 16, Vergleich der genetischen Ursachen und Form des KHI mit anderen Kollektiven

Gesamt-kollektiv	Mutation identifiziert	Patienten mit Diazoxidresistenz	Mutationen identifiziert	Mutation im KATP Kanal	fokal/ Ursache identifiziert	diffus/ Ursache identifiziert	atypisch	Referenz
9	100 %	9	100 %	8/9 (89%)	0	6/(100%) (+1 BWS)	2	Unser Kollektiv
417	36,3 %	298	91 %	109/122 (89%)	53/(97%)	43/(89%)	4	Snider et al. (2013)
300	45,3 %	105	87,6 %	92/105 (87,6%)	-/-	-/-	-	Kapoor et al. (2013)
109	81,6 %	109	81,6 %	79/89 (88,8%)	34%/-	59%/-	7%	Bellanné-Chantelot et al. (2010)

Die zum Vergleich mit unserer Studie wichtigsten Ergebnisse der oben genannten Studien können wie folgt zusammengefasst werden:

1) Allgemein:

- Die genetische Ursache wurde in ca. 50% der Fälle definiert
- Mutationen im ABCC8 Gen sind die häufigste Ursache
- Die meisten Mutationen sind rezessiv vererbt und können Ursache eines fokalen oder diffusen Typs sein

2) Rückschlüsse von Phänotyp auf Genotyp:

- Ein Patient mit Diazoxid-resistentem Verlauf hat mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Mutation im KATP Kanal
- Diese können rezessiv oder dominant vererbt worden sein
- Patienten mit Diazoxid sensiblen Verlauf können einen sehr variablen Krankheitsverlauf aufweisen. Die ursächlichen Mutationen können sehr vielfältig sein und werden meist dominant vererbt

3) Rückschlüsse von Genotyp auf Phänotyp:

- Patienten mit rezessiv vererbten homozygoten oder compound heterozygoten Mutationen im KATP Kanal in Kombination mit Diazoxid-Resistenz weisen auf einen diffusen Typ hin
- Patienten mit paternal vererbten monoallelen Mutation auf dem ABCC8/KCNJ11 Gen haben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine fokale Form

Die Ergebnisse der größeren Studien können nun herangezogen werden, um den Verdacht auf den Typ des KHI und die Genetik von unseren Patienten zu stärken.

Tabelle 17, Form des KHI (eigenes Kollektiv)

Patient	Therapie	histopath. Befund	Genanalyse
1	konservativ	n.a. (V.a. diffus)	homoz. ABCC8
2	konservativ	n.a. (V.a. diffus)	homoz. ABCC8
3	operativ	n.a. (V.a. diffus)	homoz. & heteroz. ABCC8
4	operativ	n.a. (V.a. diffus)	homoz. & heteroz. ABCC8
5	operativ	diffus	homoz. ABCC8
6	operativ	BWS	BWS
7	operativ	multifokal/atypisch	paternal ABCC8
8	operativ	diffus	-
9	operativ	diffus	-
10	operativ	diffus	comp. heteroz. ABCC8
11	operativ	multifokal/atypisch	homoz. ABCC8

BWS = Beckwith-Wiedemann-Syndrom, comp. = compound, heteroz. = heterozygot, homoz. = homozygot, n.a. = nicht angegeben

Die Studien zeigten, dass die fokale Form durch eine monoallele, rezessive Mutation vererbt wird. Demnach könnte es sich bei Patientin 7 um einen fokalen Typen gehandelt haben. Andererseits ergab die histopathologische Untersuchung einen multifokalen Typen, sodass es sich eventuell nicht um einen klassischen fokalen Typ handelt, sondern eher um einen atypischen Typ.

Auch bei Patient 11 könnte eine atypische Form vorliegen. Die Genuntersuchung wies zwar eher auf einen diffusen Typ hin (autosomal rezessiv vererbte Mutation im ABCC8 Gen), im histologischen Präparat zeigte sich jedoch eine multifokale Form.

Die genetische Untersuchung der Patienten 1, 2, 3, 4, 5, 10 und 11 ergaben homozygote bzw. compound heterozygote Mutationen im ABCC8 Gen. Sie wiesen zudem einen Diazoxid-resistenten Verlauf auf. Bei Patienten 5 und 10 konnte der Verdacht auf einen diffusen Typ bereits mittels der Histologie bestätigt werden. Bei Patienten 1, 2, 3 und 4 konnte der Typ des KHI aufgrund der fehlenden Histologie nicht endgültig bestimmt werden. Laut den oben genannten Studien müsste es sich jedoch bei diesem Genotyp und klinischen Verlauf um einen diffusen Typ handeln.

Bei Patient 8 und 9 wurde zwar histopathologisch ein diffuser Typ gesichert; es liegt jedoch keine genetische Untersuchung vor. Da es sich um einen diffusen Typ handelt, der Diazoxid-resistent war, könnte man davon ausgehen, dass es sich um eine rezessiv vererbte, homozygote bzw. compound heterozygote Mutation im KATP Kanal handelt.

Letztendlich decken sich die Ergebnisse unserer Patientenanalyse mit den Ergebnissen aus den hier vorgestellten Studien. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten des untersuchten Kollektivs zu den am häufigsten beobachteten Verläufen des KHIs gehören, gekennzeichnet durch rezessiv vererbte Mutationen im KATP Kanal/ABCC8 Gen, Diazoxid-Resistenz und schwere Verläufe.

5.6 Management der Erkrankung in Zukunft

Einerseits scheint langsam Klarheit in die genetischen Ursachen der Erkrankung zu kommen, andererseits darf nicht vergessen werden, dass insgesamt noch bis zu 50% der Fälle ungeklärt bleiben. Nichtsdestotrotz ist der Gentest eine hilfreiche Methode, um Patienten schnell zu diagnostizieren und zwischen den verschiedenen Typen zu unterscheiden. Durch die bereits beobachteten Phänotyp-Genotyp-Korrelationen konnte der Test bereits eine wichtige Rolle beim klinischen Management einnehmen (Mohnike, Wieland et al. 2014). Hier wird deutlich, wie wichtig die Dokumentation und Publikation von Patientenverläufen seltener Erkrankungen wie dem KHI sind, denn nur so können die Korrelationen etabliert werden.

Obwohl die Fallzahlen der Studien zum KHI in den letzten Jahren bereits größer geworden sind, bedarf es noch weitaus umfangreicherer Daten zur genetischen Ursache und zum klinischen Verlauf, um genauere Genotyp-Phänotyp Korrelationen zu etablieren, die noch besser zur individuellen Therapie von Patienten herangezogen werden können (Mohnike, Wieland et al. 2014). Dazu hätte man mit größeren Fallzahlen die Möglichkeit, Studien zu den einzelnen Untergruppen des KHI (fokal/diffus, dominant/rezessiv, Diazoxid-resistent/sensibel) zu machen, die besser miteinander vergleichbar wären. In den Studien, die bislang publiziert wurden, waren meist alle Patienten mit KHI gemischt, was einen Vergleich zum klinischen Verlauf, zum Therapieerfolg sowie zum Langzeitverlauf schwierig macht.

Ein Schritt in diese Richtung wird durch neue Methoden wie z.B. die „Panel-Diagnostik“ und Exom-Diagnostik, die immer breiter und schneller verfügbar werden, ermöglicht. So können mehr Patientendaten registriert und größere Fallzahlen gewonnen werden.

5.7 Limitation der Studie

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Verläufe der Patienten mit KHI, die im Krankenhaus Schwabing in den Jahren 1987-2004 diagnostiziert wurden, zu dokumentieren. Dies ist trotz des retrospektiven Charakters und der langen Zeitspanne zwischen der postnatalen Therapie und dem heutigen Zeitpunkt gelungen. Die Datenblätter in Teil 2 zeigen dennoch, dass nicht alle Informationen lückenlos gesammelt werden konnten. Dies betrifft vor allem die Geburtsdaten, Dosierungen von postnatalen medikamentösen Therapien sowie den Langzeitverlauf einer Patientin. Diese Informationen konnten auch nicht durch die Nachuntersuchung vervollständigt werden.

Diese Studie weist weitere, für eine retrospektive Studie übliche Limitationen auf. Die Daten des frühen Krankheitsverlaufs wurden den Geburtsbriefen sowie den frühen Arztbriefen entnommen. Dabei kann eine Vollständigkeit und Fehlerfreiheit der Daten nicht garantiert werden. Dies gilt auch für die histopathologischen Befunde, die zu einer Zeit formuliert wurden, zu der die Erkrankung weitgehend unerforscht war.

Zudem konnten zwei Genuntersuchungen nicht durchgeführt werden, da die Eltern von Patient 8 und 9 einer Genuntersuchung nicht zustimmten. Aus welchem Gründen die Eltern die Untersuchung ablehnten, ist nicht bekannt. Viele Gründe wären möglich, darunter ganz einfache Gründe, wie z.B., dass sie nicht wollten, dass ihren Kindern Blut abgenommen wird, bis zu, dass die Eltern die Entscheidung zu einer Genuntersuchung den Kindern überlassen möchten.

Eine weitere Limitation ist, dass die mentale Entwicklung in unserer Untersuchung lediglich anhand des Ausbildungsstatus (Schul- oder Berufsabschluß) untersucht wurde.

6 Zusammenfassung

Der kongenitale Hyperinsulinismus (KHI) ist die häufigste Ursache persistierender Hypoglykämien beim Säugling. Sie ist mit einer Inzidenz von 1:40.000 in Mitteleuropa eine sehr seltene Erkrankung, deren Ursachen und Verläufe nicht vollständig erforscht sind. Dank einiger Berichte kleiner Kollektive von Patienten mit KHI konnte während der letzten zwei bis drei Jahrzehnte zunehmend Wissen über die Erkrankung generiert werden.

Die Pathophysiologie der Erkrankung beruht stets auf einer inadäquaten Insulinsekretion. Dadurch entstehen rezidivierende Hypoglykämien, die zu schweren Hirnschäden führen können. Neben den zwei Hauptformen des KHI, fokal und diffus, gibt es noch die seltene atypische Form. In der Vergangenheit wurde der Großteil der Patienten mit KHI unabhängig von der Form mittels subtotaler Pankreatektomie therapiert. Erste Langzeitverlaufsstudien zeigen, dass über die Hälfte der Patienten postoperativ weiterhin an Hypoglykämien leiden und bis zu 100% der Patienten im Verlauf einen Diabetes mellitus entwickeln.

Dank moderner bildgebender Verfahren ist es heute möglich, zwischen den verschiedenen Typen zu unterscheiden und somit die jeweiligen Formen gezielter zu behandeln. Patienten mit einem fokalen Typ können durch die Entfernung des Fokus geheilt werden und entwickeln in der Regel keine Langzeitkomplikationen. Patienten mit einem diffusen Typ werden zunächst konservativ behandelt. Ist es nicht möglich, die Hypoglykämien ausreichend zu kontrollieren, müssen die Patienten weiterhin operativ therapiert werden, wobei sich die Operationstechniken weiterentwickelt haben.

Aktuelle Forschungen zur genetischen Ursache der Erkrankung haben ergeben, dass Mutationen im KATP Kanal (ABCC8/KCNJ11 Gen) die häufigste Ursache für den KHI darstellen. Da die Art der Mutationen erste Hinweise auf die Form des KHI liefert, kann der Mutationsnachweis bereits zu einem optimierten postnatalen Management beitragen. Die Diagnosestellung und die Therapie des KHI stellen dennoch weiterhin eine große medizinische Herausforderung dar.

Diese Doktorarbeit beschreibt den Langzeitverlauf sowie die molekulargenetischen Ursachen der Erkrankung aller Patienten (insgesamt elf), die zwischen 1987-2004 im Klinikum Schwabing mit einem KHI diagnostiziert und behandelt wurden bzw. werden. Alle diese Patienten zeigten schwere, Diazoxid-resistente Verläufe mit Manifestation bereits am ersten Lebenstag.

Zwei Patientinnen wurden konservativ therapiert, wobei eine Patientin weiterhin an Hypoglykämien sowie einer therapiepflichtigen Absence Epilepsie leidet. Sie weist einen Entwicklungsrückstand auf und besucht eine Förderschule. Bei der anderen Patientin ist die Erkrankung weitgehend in Remission gegangen. Sie verfügt über einen Hauptschulabschluss und eine abgeschlossene Berufsausbildung. Die Patientinnen haben keine diabetische Stoffwechsellage entwickelt.

Neun Patienten wurden operativ therapiert, davon acht mit einer subtotalen Pankreatektomie und einer mit einer Teilresektion des Pankreas. Bei acht der neun Patienten konnte der Langzeitverlauf ermittelt werden. Ein Patient, der aktuell die Grundschule besucht, ist in seiner Entwicklung leicht zurückgeblieben. Die restlichen Patienten weisen eine normale Entwicklung auf. Von ihnen verfügen sechs über einen Schulabschluss (Realschulabschluss, n=5, Hauptschulabschluss, n=1), und einer abgeschlossenen Berufsausbildung. Ein weiterer Patient besucht die Hauptschule.

Postoperativ litten sechs der acht Patienten weiterhin an Hypoglykämien und wiederum sechs von acht entwickelten im Langzeitverlauf einen Diabetes mellitus (Median: 10,5 Jahre) mit nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung (Median: HbA1c 8,3%).

Die molekulargenetische Untersuchung konnte bei neun von den elf Patienten durchgeführt werden. In acht Fällen wurden Mutationen im ABCC8 Gen nachgewiesen, die bei sieben Patienten rezessiv homozygot und/oder (compound) heterozygot und bei einem Patienten paternal vererbt wurden. Alle Mutationen waren in der Datenbank für Genmutationen „OMIM“ bereits beschrieben. Die Ergebnisse der genetischen und histopathologischen Untersuchungen ergaben den Verdacht auf eine diffuse Form des KHI bei neun Patienten und eine atypische Form bei zwei Patienten.

Der Vergleich mit den bisher publizierten Kollektiven zeigt, dass die Patienten aus dem untersuchten Kollektiv zu den am häufigsten beobachteten Gruppen von KHI gehören und zwar in Bezug auf den postnatalen Verlauf und auf die genetische Ursache. Die hohe Rate an subtotalen Pankreatektomien und die daraus resultierende diabetische Stoffwechsellage kann in anderen Kollektiven, die zur gleichen Zeit dokumentiert wurden, ebenfalls beobachtet werden.

Derzeit gibt es nationale und internationale Initiativen zur Registrierung aller Patienten mit KHI, um weitere Erkenntnisse über die Erkrankung und größere Fallzahlen zu gewinnen. Die detaillierte Aufarbeitung von Patienten, die in der Vergangenheit in den einzelnen Zentren therapiert wurden, bleibt eine wichtige Informationsquelle für die Forschung, vor allem in Hinblick auf den Langzeitverlauf der betroffenen Patienten.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Mechanismus der Insulinsekretion	2
Abbildung 2, Schematische Darstellung des KATP Kanals.....	3
Abbildung 3, Histologie der diffusen Form	5
Abbildung 4, Schematische Darstellung von Langerhans Inseln	6
Abbildung 5, Histologie der fokalen Form	8
Abbildung 6, Schematische Darstellung einer Langerhans Insel beim fokalen Typ mit typischen Veränderungen	9
Abbildung 7, KATP Kanal Hyperinsulinismus	17
Abbildung 8, Darstellung der Ursachen für KHI.....	19
Abbildung 9, Anzahl und Art der bildgebenden Verfahren.....	50
Abbildung 10, Zusammenfassung der initialen Diazoxid-Dosierung aller Patienten.....	50
Abbildung 11, Initiale medikamentöse Therapie	51
Abbildung 12, Alter bei Operation (a: erste Operation, b: Nachresektion)	53
Abbildung 13, Darstellung der rezidivierenden Hypoglykämien im Langzeitverlauf nach Pankreatektomie.....	54
Abbildung 14, Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie.....	56
Abbildung 15, Wahrscheinlichkeit des Eintritts eines Insulinbedarf nach subtotaler Pankreatektomie	56
Abbildung 16, Darstellung des HbA1c der Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage	57
Abbildung 17, Überblick der Patientenverläufe	59
Abbildung 18, "Zusammenfassung der Publikationen zur Entwicklungsverzögerung bei Patienten mit KHI in den letzten 25 Jahren“(Steinkrauss, Lipman et al. 2005)	70
Abbildung 19, Vergleich von Patientenkollektiven mit KHI - Entwicklung eines Dm im Langzeitverlauf anhand Kaplan-Meier-Kurve	74
Abbildung 20, Perzentilen zum Insulinbedarf bei Kindern und Jugendlichen mit Dm Typ 1	74
Abbildung 21, Vergleich des Insulinbedarfs von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie.....	75
Abbildung 22, Vergleich der HbA1c-Werte von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus nach subtotaler Pankreatektomie.....	75

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Klassifikation des Hyperinsulinismus	16
Tabelle 2, Zusammenfassung der Geburtsdaten aller Patienten	47
Tabelle 3, Geburtsdaten aller Patienten, zusätzlich aufgegliedert nach Gruppe 1 und 2	47
Tabelle 4, Zusammenfassung „erste Hypoglykämie und initialer Glukosebedarf“ aller Patienten ...	48
Tabelle 5, Erste Hypoglykämien und initialer Glukosebedarf aller Patienten, zusätzlich aufgegliedert nach Gruppe 1 und 2	49
Tabelle 6, Zusammenfassung „Alter bei Operation“ der Patienten aus Gruppe 2	52
Tabelle 7, Alter bei Operation	53
Tabelle 8, Zusammenfassung der Daten zur metabolischen Stoffwechsellage der Patienten aus Gruppe 2.....	55
Tabelle 9, Zusammenfassung der HbA1c-Werte der Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage ..	57
Tabelle 10, Daten zur metabolischen Stoffwechsellage der Patienten, zusätzlich aufgegliedert nach Gruppe 1 und 2.....	58
Tabelle 11, Histopathologische Befunde.....	60
Tabelle 12, molekulargenetische Charakterisierung der Patienten 1-11	61
Tabelle 13, Vergleich der Geburtsdaten von Patienten mit KHI.....	63
Tabelle 14, Vergleich von Patientenkollektiven mit KHI und operativer Therapie	69
Tabelle 15, Vergleich von Patientenkollektiven mit KHI - metabolische Stoffwechsellage im Langzeitverlauf	73
Tabelle 16, Vergleich der genetischen Ursachen und Form des KHI mit anderen Kollektiven.....	80
Tabelle 17, Form des KHI (eigenes Kollektiv)	81

9 Literaturverzeichnis

Arnoux, J.-B., V. Verkarre, C. Saint-Martin, F. Montravers, A. Brassier, V. Valayannopoulos, F. Brunelle, J.-C. Fournet, J.-J. Robert, Y. Aigrain, C. Bellanné-Chantelot and P. Lonlay, de (2011). "Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy." Orphanet Journal of Rare Diseases **6:63**.

Arya, V. B., S. Senniappan, H. Demirbilek, S. Alam, S. E. Flanagan, S. Ellard and K. Hussain (2014). "Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism." PLoS One **9(5)**: e98054.

AWMF. (2012, 2010). "Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI)." from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-045_S1_Kongenitaler_Hyperinsulinismus_KHI_01-2010_01-2015.pdf.

Barthlen, W., W. Mohnike and K. Mohnike (2011). "Techniques in pediatric surgery: congenital hyperinsulinism." Horm Res Paediatr **75(4)**: 304-310.

Bellanne-Chantelot, C., C. Saint-Martin, M. J. Ribeiro, C. Vaury, V. Verkarre, J. B. Arnoux, V. Valayannopoulos, S. Gobrecht, C. Sempoux, J. Rahier, J. C. Fournet, F. Jaubert, Y. Aigrain, C. Nihoul-Fekete and P. de Lonlay (2010). "ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism." J Med Genet **47(11)**: 752-759.

Beltrand, J., M. Caquard, J. B. Arnoux, K. Laborde, G. Velho, V. Verkarre, J. Rahier, F. Brunelle, C. Nihoul-Fekete, J. M. Saudubray, J. J. Robert and P. de Lonlay (2012). "Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism." Diabetes Care **35(2)**: 198-203.

Cherian, M. and M. Abduljabbar (2005). "Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy (PHHI): Long-term Outcome Following 95% Pancreatectomy." Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism(18): 1441-1448.

De Lonlay, P., J. C. Fournet and J. Rahier (1997). "Somatic Deletion of the Imprinted 11p15 Region in Sporadic Persistent." Journal of Clinical Investigation **100(4)**: 802-807.

Delonlay, P., A. Simon, L. Galmiche-Rolland, I. Giurgea, V. Verkarre, Y. Aigrain, M. J. Santiago-Ribeiro, M. Polak, J. J. Robert, C. Bellanne-Chantelot, F. Brunelle, C. Nihoul-Fekete and F. Jaubert (2007). "Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation." Hum Pathol **38(3)**: 387-399.

Dunne, M. J., K. E. Cosgrove, R. M. Shepherd, A. Aynsley-Green and K. J. Lindley (2004). "Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease." Physiol Rev **84(1)**: 239-275.

Gong, C., S. Huang, C. Su, Z. Qi, F. Liu, D. Wu, B. Cao, Y. Gu, W. Li, X. Liang and M. Liu (2015). "Congenital hyperinsulinism in Chinese patients: 5-yr treatment outcome of 95 clinical cases with genetic analysis of 55 cases." Pediatr Diabetes.

Hiort, O., T. Danne and M. Wabitsch (2010). Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Berlin, Springer.

Holterhus, P. M., P. Beyer, J. Bürger-Büsing, T. Danne, J. Etspüler, B. Heidtmann, R. W. Holl, B. Karges, W. JKies, I. Knerr, O. Kordonouri, K. Lange, R. Lepler, W. Marg, A. Näke, A. Neu, M. Petersen, A. Podeswik, S. von Segbusch, R. Stachow, V. Wagner and R. Ziegler (2010). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Mainz: 1-223.

Hussain, K. (2008). "Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy." Horm Res **69**(1): 2-13.

Ismail, D. and G. Werther (2005). "Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: 15 years' experience at the Royal Children's Hospital (RCH), Melbourne." J Pediatr Endocrinol Metab **18**(11): 1103-1109.

James, C., R. R. Kapoor, D. Ismail and K. Hussain (2009). "The genetic basis of congenital hyperinsulinism." J Med Genet **46**(5): 289-299.

Kapoor, R. R., S. E. Flanagan, V. B. Arya, J. P. Shield, S. Ellard and K. Hussain (2013). "Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism." Eur J Endocrinol **168**(4): 557-564.

Kapoor, R. R., S. E. Flanagan, P. Fulton, A. Chakrapani, B. Chadefaux, T. Ben-Omran, I. Banerjee, J. P. Shield, S. Ellard and K. Hussain (2009). "Hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype-phenotype correlations." Eur J Endocrinol **161**(5): 731-735.

Kapoor, R. R., S. E. Flanagan, C. T. James, J. McKiernan, A. M. Thomas, S. C. Harmer, J. P. Shield, A. Tinker, S. Ellard and K. Hussain (2011). "Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant *ABCC8/KCNJ11* mutations." Diabetologia **54**(10): 2575-2583.

Kapoor, R. R., C. James and K. Hussain (2009). "Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia." Nat Clin Pract Endocrinol Metab **5**(2): 101-112.

Laje, P., A. A. Palladino, T. R. Bhatti, L. J. States, C. A. Stanley and N. S. Adzick (2013). "Pancreatic surgery in infants with Beckwith-Wiedemann syndrome and hyperinsulinism." J Pediatr Surg **48**(12): 2511-2516.

Leibowitz, G., B. Glaser, A. Higazi, M. Salameh, E. Cerasi and H. Landau (1995). "Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up." J Clin Endocrinol Metab **Feb**; **80**(2): 386-392.

Levy-Shraga, Y., O. Pinhas-Hamiel, E. Kraus-Houminer, H. Landau, K. Mazor-Aronovitch, D. Modan-Moses, D. Gillis, I. Koren, D. Dollberg and L. V. Gabris (2013). "Cognitive and developmental outcome of conservatively treated children with congenital hyperinsulinism." J Pediatr Endocrinol Metab **26**(3-4): 301-308.

Lord, K. and D. D. De Leon (2013). "Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management." Int J Pediatr Endocrinol **2013**(1): 3.

Lord, K., E. Dzata, K. E. Snider, P. R. Gallagher and D. D. De Leon (2013). "Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases." J Clin Endocrinol Metab **98**(11): E1786-1789.

Mazor-Aronovitch, K., D. Gillis, D. Lobel, H. J. Hirsch, O. Pinhas-Hamiel, D. Modan-Moses, B. Glaser and H. Landau (2007). "Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism." Eur J Endocrinol **157**(4): 491-497.

McKnight, J. A., S. H. Wild, M. J. Lamb, M. N. Cooper, T. W. Jones, E. A. Davis, S. Hofer, M. Fritsch, E. Schober, J. Svensson, T. Almdal, R. Young, J. T. Warner, B. Delemer, P. F. Souchon, R. W. Holl, W. Karges, D. M. Kieninger, S. Tigas, A. Bargiotta, C. Sampanis, V. Cherubini, R. Gesuita, I. Strele, S. Pildava, K. J. Coppell, G. Magee, J. G. Cooper, S. F. Dinneen, K. Eeg-Olofsson, A. M. Svensson, S. Gudbjornsdottir, H. Veeze, H. J. Aanstoot, M. Khalangot, W. V. Tamborlane and K. M. Miller (2014). "Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison." Diabet Med.

Meissner, T. and E. Mayatepek (2005). "Kongenitaler Hyperinsulinismus." Monatsschrift Kinderheilkunde **153**(5): 483-494.

Meissner, T., U. Wendel, P. Burgard, S. Schaetzle and E. Mayatepek (2003). "Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism." Eur J Endocrinol **149**(1): 43-51.

Menni, F., P. de Lonlay, C. Sevin, G. Touati, C. Peigne, V. Barbier, C. Nihoul-Fekete, J. M. Saudubray and J. J. Robert (2001). "Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia." Pediatrics **107**(3): 476-479.

Mohnike, K., I. Wieland, W. Barthlen, S. Vogelgesang, S. Empting, W. Mohnike, T. Meissner and M. Zenker (2014). "Clinical and genetic evaluation of patients with KATP channel mutations from the German registry for congenital hyperinsulinism." Horm Res Paediatr **81**(3): 156-168.

Otonkoski, T., H. Jiao, N. Kaminen-Ahola, I. Tapia-Paez, M. S. Ullah, L. E. Parton, F. Schuit, R. Quintens, I. Sipila, E. Mayatepek, T. Meissner, A. P. Halestrap, G. A. Rutter and J. Kere (2007). "Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells." Am J Hum Genet **81**(3): 467-474.

Rahier, J., K. Falt, H. Muntefering, K. Becker, W. Gepts and S. Falkmer (1984). "The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells?" Diabetologia **26**(4): 282-289.

Rahier, J., Y. Guiot and C. Sempoux (2000). "Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **82**(2): F108-F112.

Rahman, S., A. Nessa and K. Hussain (2015). "<Molecular Mechanisms of Congenital 1 Hyperinsulinism, hussain.pdf>." J mol endocrinology **March 2**.

Rassow, J., K. Hauser, R. Netzker and R. Deutzmann (2006). Biochemie. Stuttgart, Thieme.
Sandal, T., L. B. Laborie, K. Brusgaard, S. A. Eide, H. B. Christesen, O. Sovik, P. R. Njolstad and A. Molven (2009). "The spectrum of ABCC8 mutations in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy." Clin Genet **75**(5): 440-448.

Sempoux, C., C. Capito, C. Bellanne-Chantelot, V. Verkarre, P. de Lonlay, Y. Aigrain, C. Fekete, Y. Guiot and J. Rahier (2011). "Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy." J Clin Endocrinol Metab **96**(12): 3785-3793.

- Shilyansky, J., S. Fisher, E. Cutz, K. Perlman and R. Filler (1997). "Is 95% pancreatectomy the procedure of choice for treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of the neonate?" Journal of Pediatric Surgery **32**(2): 342-346.
- Snider, K. E., S. Becker, L. Boyajian, S. L. Shyng, C. MacMullen, N. Hughes, K. Ganapathy, T. Bhatti, C. A. Stanley and A. Ganguly (2013). "Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism." J Clin Endocrinol Metab **98**(2): E355-363.
- Steinkrauss, L., T. H. Lipman, C. D. Hendell, M. Gerdes, P. S. Thornton and C. A. Stanley (2005). "Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism." J Pediatr Nurs **20**(2): 109-118.
- Sunehag, A. and M. Haymond. (2011, Nov 11. 2011). "Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy." Retrieved 31.07.2012, 2012.
- Thomas Meissner, U. W., Peter Burgard¹, Silvia Schaetzle¹ and Ertan Mayatepek (2003). "Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism." European Journal of Endocrinology **149**: 43–51.
- Treglia, G., P. Mirk, A. Giordano and V. Rufini (2012). "Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis." Pediatr Radiol **42**(11): 1372-1379.
- Vorwerk, P., R. Kluge, A. Redlich and K. Mohnike (2011). "PET/CT Atlas, Kapitel: Pädiatrie." 845-892.
- Wiegand, S., K. Raile, T. Reinehr, S. Hofer, A. Nake, W. Rabl, R. W. Holl and D. P.-W. S. Group (2008). "Daily insulin requirement of children and adolescents with type 1 diabetes: effect of age, gender, body mass index and mode of therapy." Eur J Endocrinol **158**(4): 543-549.
- Yang, J., L. Yuan, J. K. Meeks, N. Zhang, C. Li and R. Hao (2012). "18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism." Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism **25**(7-8).
- Yorifuji, T. (2014). "Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives." Ann Pediatr Endocrinol Metab **19**(2): 57-68.
- Zani, A., S. A. Nah, O. Ron, G. Totonelli, D. Ismail, V. V. Smith, M. Ashworth, O. Blankenstein, W. Mohnike, P. De Coppi, S. Eaton, K. Hussain and A. Pierro (2011). "The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography-computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy." J Pediatr Surg **46**(1): 204-208.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stefan Burdach und Herrn Dr. Walter Bonfig für die Betreuung dieser Doktorarbeit. Meiner Familie und allen an der Kinderbetreuung beteiligten Personen danke ich herzlich für die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.