

MonatsschrKinderheilkd2023-171 (Suppl1):S42–S71
<https://doi.org/10.1007/s00112-022-01641-2>
 Online publiziert: 4. November 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer
 Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer
 Nature 2022



Abstracts der JA-PED 2022

Gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e. V. (AGPD) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und diabetologie e. V. (DGKED)

Lübeck, 10.–12. November 2022

Freie Vorträge

Endokrinologie

FV-01

Einmal wöchentliches Somapacitan ist wirksam und gut verträglich bei Kindern mit Wachstumshormonmangel – Randomisierte Phase-3-Studie

V. Böttcher^{1*}, S. Meckes-Ferber², B. Miller³, J. Blair⁴, M. Højby Rasmussen⁵,
 R. Juul Kildemoes⁵, A. Maniatis⁶, R. Beck Bang⁵, J. Mori⁷, M. Polak⁸, S. Stagi⁹,
 R. Horikawa¹⁰

¹MVZ Endokrinologikum, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Frankfurt,
 Hessen, Deutschland; ²Novo Nordisk Pharma GmbH, Medical Affairs Biopharm, Mainz,
 Rheinland-Pfalz, Deutschland; ³University of Minnesota Masonic Children's Hospital,
 Division of Pediatric Endocrinology, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁴Alder Hey Children's
 NHS Foundation Trust, Department of Endocrinology, Liverpool, Großbritannien;
⁵Novo Nordisk A/S, Kopenhagen, Dänemark; ⁶Rocky Mountain Pediatric Endocrinology,
 Centennial, Colorado, USA; ⁷Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of
 Pediatrics, Kyoto, Japan; ⁸Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades Paris, Service
 d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie Pédiatriques, Paris, Frankreich; ⁹University
 of Florence, Anna Meyer Children's University Hospital, Department of Health Sciences,
 Florenz, Italien; ¹⁰National Center for Child Health and Development, Division of Endocri-
 nology and Metabolism, Tokyo, Japan

Einleitung: Eine Wachstumshormon(GH)therapie besteht üblicherweise
 in täglichen subkutanen (s. c.) Injektionen, die belastend für Patient:innen
 und Sorgeberechtigte sein können. Somapacitan ist durch reversible Al-
 buminbindung ein langwirksames GH-Analogon, das für die einmal wö-
 chentliche s. c. Gabe für Kinder mit GH-Mangel (GHD) entwickelt wurde.

Methodik: REAL4 ist eine multinationale, randomisierte, mit Vergleich-
 spräparat aktiv kontrollierte, offene Parallelgruppen-Studie der Phase 3,
 die aus einer 52-wöchigen Haupt- und einer dreijährigen Verlängerungs-
 phase besteht (NCT03811535). 200 unbehandelte präpubertäre Kinder
 mit GHD (74,5 % männlich) wurden 2:1 randomisiert und erhielten entwe-
 der 0,16 mg/kg/Woche s. c. Somapacitan ($n = 132$) oder 1 × tägliches s. c.
 GH (0,034 mg/kg/Tag Norditropin[®]; $n = 68$).

Die Ergebnisse der 52-wöchigen Hauptphase werden hier präsentiert.

Resultate: Primärer Endpunkt war die annualisierte Wachstumsgeschwin-
 digkeit (HV) nach 52 Wochen Therapie. Die geschätzte Mean HV betrug
 11,2 cm/Jahr für Somapacitan im Vergleich zu 11,7 cm/Jahr für 1 × täg-
 liches GH. Die Nicht-Unterlegenheit wurde somit bestätigt. Die sekundären,
 auf die Körperhöhe bezogenen, Endpunkte stützten den primären End-
 punkt. Nach 52 Wochen waren die Mean IGF-1 SDS Werte zwischen Som-
 pacitan (+0,28) und 1 × täglichem GH (+0,10) vergleichbar und innerhalb
 des Normbereichs (-2 bis +2). Schmerzen bzw. Reaktionen an der Injekti-

onsstelle waren in beiden Gruppen selten. Neutralisierende Anti-Somapa-
 citan-Antikörper oder Anti-GH-Antikörper traten nicht auf.

Schlussfolgerungen: Zusammengefasst hat wöchentliches Somapa-
 citan bei bislang unbehandelten Kindern mit GH-Mangel eine vergleich-
 bare Wirksamkeit und Sicherheit wie 1 × tägliches GH mit ähnlichen Mean
 IGF-1 Spiegel.

Die Studie ist bei [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) registriert (NCT03811535). Novo Nor-
 disk ist der Sponsor.

FV-02

Steroidprofile aus Spontanurin-Cortisol-Metabolismus bei monozygoten Zwillingen mit unterschiedlichem Geburtsgewicht mit und ohne Catch-up Wachstum

S. Schulte^{1*}, F. Schreiner¹, M. Plamper¹, C. Kasner¹, M. Gruenewald¹,
 P. Bartmann², R. Fimmers³, M. F. Hartmann⁴, S. A. Wudy⁴, J. Woelfle⁵, B. Gohlke¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Kinder-Endokrinologie, -Diabetologie, -Adipositas,
 Stoffwechsel, Bonn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn,
 Abteilung für Neonatologie, Bonn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universitätskli-
 nikum Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE),
 Bonn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁴UKGM Gießen, Kinder-Endokrinologie und
 Kinder-Diabetologie, Gießen, Hessen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Erlangen,
 Endokrinologie für Kinder und Jugendliche, Erlangen, Bayern, Deutschland

Einleitung: Es ist bekannt, dass ungünstige pränatale Bedingungen und
 niedriges Geburtsgewicht Auswirkungen bis in das spätere Leben haben
 können, u. a. metabolische Konsequenzen und Beeinflussungen von Pub-
 ertäts- und Wachstumsverlauf. Es gibt viele Studien, die von einer Hyper-
 androgenämie und vorzeitigen Adrenarche bei ehemaligen SGA-Kindern
 berichten, jedoch wenige, die sich mit einer Auswertung des gesamten
 Steroidprofils befassen. Darum haben wir für weitere Untersuchungen ein
 spezielles Kollektiv von monozygoten Zwillingen mit unterschiedlich stark
 ausgeprägten Geburtsgewichtsunterschieden rekrutiert.

Methodik: 68 monozygote Zwillingsspärcchen wurden in die Studie ein-
 geschlossen. Eine Geburtsgewichtsdifferenz von <1 SDS wurde als kon-
 kordant definiert ($n = 41$, 18 weiblich), eine Differenz ≥ 1 SDS als diskor-
 dant ($n = 27$, 15 weiblich). Spontanurin wurde in einem mittleren Alter
 von 14,9 Jahren gesammelt und ein Profil der Steroid-Metabolite im Urin
 mithilfe von Gaschromatographie mit Massenspektrometrie erstellt. Für
 diese Arbeit wurden Cortisol-Metabolite genauer untersucht. Es handelt
 sich aktuell um vorläufige Ergebnisse der ersten Auswertung dieser Me-
 tabolite.

Resultate: In der konkordanten Gruppe gab es keine Unterschiede, jedoch
 in der diskordanten: die Ausscheidung aller kumulierter Cortisol-Metabo-
 lite war höher bei den leichteren weiblichen Zwillingen mit Catch-up (CU)
 (11.783 vs 7256 $\mu\text{g/l}$; keine Signifikanz). Die leichteren weiblichen Zwillin-

ge ohne CU zeigten hier niedrigere Konzentrationen (11.842 vs 13.713; keine Signifikanz). Leichtere männliche Zwillinge ohne CU zeigten signifikant niedrigere Ausscheidung bei 9/13 (69,2 %) untersuchten Metaboliten, sowie signifikant niedrigere Konzentrationen aller kumulierter Cortisol-Metabolite ($p=0,028$, 11.879 vs 14.867). Die leichteren männlichen Zwillinge mit CU zeigten hier keine Unterschiede (13.483 vs 14.284). Innerhalb aller Pärchen zeigten sich signifikante Korrelationen für alle untersuchten Parameter.

Schlussfolgerungen: In dieser Gruppe monozygoter Zwillinge mit unterschiedlichem Geburtsgewicht scheinen die Unterschiede im Geburtsgewicht einen langanhaltenden Einfluss auf den Cortisol-Metabolismus auszuüben. Tendenziell bei den weiblichen und signifikant bei den männlichen diskordanten Pärchen war die Ausscheidung aller kumulierter Cortisol-Metabolite niedriger bei den leichteren Zwillingen ohne CU. Ob dies Ursache oder Folge eines fehlenden CU ist, ist unklar. Ein Großteil der Steroidhormon-Konzentrationen scheint jedoch genetisch determiniert zu sein, bei signifikanten Korrelationen innerhalb der Pärchen.

FV-03

Copeptin basierte Diagnose des zentralen Diabetes insipidus bei Kindern und Jugendlichen

S. Gippert^{1*}, M. Brune², D. Choukair¹, M. Bettendorf¹

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Heidelberg, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Universitätsklinik Heidelberg, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Stoffwechsel und Klinische Chemie, Heidelberg, Baden-Württemberg, Deutschland

Einleitung: Die Diagnose des Diabetes insipidus bei Kindern und Jugendlichen stellt unverändert eine Herausforderung dar. Etablierte Tests sind sowohl physisch als auch psychisch belastend und entweder wenig sensitiv oder bergen ein hohes Nebenwirkungspotential (Kochsalzinfusionstest, Durstversuch). Die Arginin-stimulierte Copeptin-Serumkonzentration konnte in der Diagnostik des Diabetes insipidus bei Erwachsenen bereits validiert werden. Untersuchungen im Kindesalter existieren jedoch kaum. **Methodik:** Wir identifizierten alle pädiatrischen Patienten mit zentralem Diabetes insipidus (DI; $n=39$) und standardisiertem Arginin-Test in unserer Tagesklinik im Zeitraum von 2009 bis 2022. In asservierten Serumproben vor und 60 min nach Arginin-Infusion wurde Copeptin mittels Immunfluoreszenztest (B. R. A. H. M.S CopeptinproAVP KRYPTOR) gemessen und mit alters- und geschlechts-gematchten Patienten mit Verdacht auf Hypopituitarismus ohne DI (HP; $n=39$) verglichen (Mann-Whitney U Test). Sensitivität und Spezifität wurden für den Cut-off von 3,8 pmol/l [1, 2] 60 min nach Stimulation für die Diagnose DI ermittelt.

Resultate: 78 Patienten (54 Jungen, 24 Mädchen) in einem medianen Alter von 13,0 Jahren (IQR: 11,0–17,0) wurden untersucht. Copeptin der Patienten mit DI vor Arginininfusion war 1,48 pmol/l (IQR: 1,20–1,96) und 60 min danach 1,49 pmol/l (IQR: 1,17–1,93) ($p=0,645$). Copeptin der HP Patienten ($n=39$) betrug basal 3,98 pmol/l (IQR: 3,38–6,25) und nach 60 min 6,93 pmol/l (IQR: 4,50–12,42) ($p<0,001$). Die basalen und die stimulierten Konzentrationen unterschieden sich zwischen den Gruppen signifikant ($p<0,001$). Der Cut-off von 3,8 pmol/l 60 min nach Stimulation zeigte eine Sensitivität von 94,8 % und eine Spezifität von 82,1 % für die Diagnose eines DI.

Schlussfolgerungen: Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Arginin-stimulierte Copeptin-Serumkonzentrationen eine sensitive und standardisierte Möglichkeit zur Diagnose eines DI auch bei Kindern und Jugendlichen darstellen und damit den Durstversuch mit hohem Aufwand und potenziellen Risiken ersetzen könnten.

Literatur

1. Christ-Crain M, Winzler B, Refardt J (2021) Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med* 290(1):73–87
2. Refardt J, Christ-Crain M (2020) Copeptin-based diagnosis of diabetes insipidus. *Swiss Med Wkly* w20237:150

FV-04

Untersuchung signifikanter Gesundheitstrends bei der Behandlung mit Wachstumshormonen (INSIGHTS-GHT Register): Rationale, Ziele, Design

D. Schnabel^{1*}, C. Strasburger², D. Pittrow^{3,4}, H. Sommer⁵, I. Kreitschmann-Andermahr⁶, J. Wölfle⁷

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, SPZ/Pädiatrische Endokrinologie, Berlin, Berlin, Deutschland; ²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Berlin, Berlin, Deutschland; ³Technische Universität Dresden, Institut für Klinische Pharmakologie, Dresden, Sachsen, Deutschland; ⁴Innovation Center Real-World Evidence, GWT-TUD GmbH, Dresden, Sachsen, Deutschland; ⁵Sandoz Deutschland Hexal, Medizinische Abteilung, Holzkirchen, Bayern, Deutschland; ⁶Kliniken/Institut der Universität Duisburg-Essen, Neurochirurgische Ambulanz, Klinik f. Neurochirurgie/Wirbelsäulenchirurgie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Erlangen, Universitätskinderklinik/Pädiatrische Endokrinologie, Erlangen, Bayern, Deutschland

Einleitung: Für Somatropinpräparate besteht Verordnungsfähigkeit für verschiedene Erkrankungen, darunter Wachstumshormonmangel, SGA, Prader-Willi-Syndrom, Turner-Syndrom, chronische Niereninsuffizienz und andere. Bislang waren fast alle Registerstudien auf einzelne Präparate beschränkt. Ein unabhängiges Register für alle Altersgruppen, Indikationen und Somatropin-Produkte fehlte.

Das vorliegende Register INSIGHTS-GHT schließt diese Lücke. Mit ihm sollen Informationen zu Aspekten der Somatropin-Behandlung in Deutschland im Rahmen der klinischen Routinepraxis erfasst werden.

Methodik: Register (prospektive Beobachtungsstudie) in ambulanten Einrichtungen. Patienten jeden Alters kommen für die Dokumentation in Frage, wenn sie ein Somatropinpräparat im Rahmen einer bestehenden oder neu begonnenen Behandlung erhalten, dieses im Rahmen der Zulassung angewendet wird, sie langfristig für die Dokumentation erreichbar sind, eine schriftliche Zustimmung vorliegt. Die Patienten können entsprechend der klinischen Routine jederzeit eine Therapie beginnen, absetzen, unterbrechen bzw. auf ein anderes Somatropin-Produkt wechseln. Die Beobachtungsdauer beträgt mindestens 3 Jahre.

Resultate: Erfasst werden, idealerweise 1–2/Jahr, die Anwendung von Somatropin (Produkt, Dosierung), Begleitmedikation, Laborstatus (Glukose, Lipide, GH-Funktion einschließlich Stimulationstests, IGF-I, IGFBP3), falls zutreffend die pubertäre Entwicklung, auxologische Parameter, die Körperzusammensetzung und das Knochenalter. Bei erwachsenen Patienten wird die Short Form 12 abgefragt. Unerwünschte Ereignisse unter der Therapie werden an die Hersteller des betroffenen Präparats berichtet.

Schlussfolgerungen: INSIGHTS-GHT bietet eine umfassende Forschungsplattform zur Erfassung zahlreicher relevanter Aspekte der Somatropin-Behandlung und -ergebnisse, wie z.B. Medikamentenanwendung, Wirksamkeit (Endpunkte: tatsächliche Endgröße, Körperzusammensetzung), Verträglichkeit, Lebensqualität, weitere patientenbezogene Ergebnisse (PRO) sowie gesundheitsökonomische Variablen. Die Datenauswertung erfolgt industrieunabhängig auswertend und zeitnah.

FV-05

Einfluss des COVID-19-Lockdowns auf Ernährungsverhalten und Lebensqualität von Jugendlichen mit vorbestehendem Übergewicht und Effekt einer videobasierten Schulungsmaßnahme im Lockdown

F. Reschke^{1*}, N. Struckmeyer¹, J. Weiskorn¹, K. Kapitzke¹, L. Galuschka¹, J. Arent¹, K. von Stülpnagel², E. Sadeghian¹, C. Guntermann¹, C. Weiner¹, K. Lange², T. Danne¹, T. Biester¹

¹AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Zentrum für Endokrinologie und Diabetologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Deutschland; ³Universität Hildesheim, Institut für Sportwissenschaften, Hildesheim, Deutschland

Einleitung: Ernährung und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) sind wichtige Faktoren für Entwicklung und Fortbestehen juveniler Adipositas. Die COVID-19 assoziierten Restriktionsmaßnahmen führten zu einer Ernährungsveränderung und Verminderung der HRQoL der Bevölkerung. Unklar sind deren Auswirkungen auf Jugendliche mit vorbestehender Adipositas sowie der Effekt von Therapiemaßnahmen hierfür. Diese Arbeit untersucht Ernährungsverhalten und HRQoL Jugendlicher mit Adipositas nach dem ersten COVID19 Lockdown (Peri-Covid) und die Auswirkungen einer strukturierten videobasierten Adipositas-schulung darauf.

Methodik: Jugendliche (8–17 Jahre) mit Adipositas (BMI z score > 2,0) wurden standardisiert zu Ernährungsverhalten (FEV-K, FFL-K, FFFV-K) und HRQoL (WHO-5, KINDL-R) befragt und nahmen teilweise an einem strukturierten multimodalen (Sport, Ernährung, Medizin, Psychologie) videobasierten Schulungsprogramm über 12 Monate teil woraufhin die Befragung bei Teilnehmenden wiederholt wurde. Vor und nach der Intervention erfolgten (para-)klinische Untersuchungen. Die Ergebnisse der Peri-COVID Gruppe wurden analysiert und mit den Ergebnissen aus der Zeit vor der Pandemie (Pre-COVID: 2017–2019) verglichen.

Resultate: 307 Jugendlichen aus der Peri-COVID Gruppe („A“ 13,2 Jahre, weiblich (w): 47,2 %; BMI-SDS 2,21) wurden mit 305 Jugendlichen aus Pre-COVID („B“, 12,9 Jahre; w: 50,2 % w; BMI-SDS 2,10) verglichen. Davon wurden 108 (12,7 Jahre; w: 46,2 %, BMI-SDS 2,21) videobasiert („V“) betreut. Die HRQoL für „A“ war signifikant niedriger als für „B“ (70,6 vs 76,2; $p = 0,019$). Für „V“ zeigte sich ein signifikanter Anstieg der HRQoL auf 81,7 ($p = 0,004$). „A“ gab eine signifikant erhöhte Mahlzeitenanzahl pro Tag an (7,2 vs 5,8; $p = 0,008$). Für „V“ fiel sie auf 4,1. BMI SDS, Blutfette und HOMA-Index für „V“ sanken signifikant. „A“ wies eine erhöhte Verzehrhäufigkeit für Softdrinks, Fleisch, Fastfood, aber auch für Obst auf. Die kognitive Kontrolle des Essverhaltens zeigte sich signifikant erniedrigt für A vs B.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen eine signifikant erniedrigte HRQoL und einen deutlichen Effekt in Bezug auf Nahrungsinhalte und -menge, sowie Steuerung des Essverhaltens bei Jugendlichen mit vorbestehender Adipositas hin. Das multimodal und videobasiert durchgeführte Schulungsprogramm konnte auch während der Kontaktsperrperiode positive Effekte auf das Ernährungsverhalten und -bestandteile sowie die HRQoL für Jugendliche mit Adipositas nachweisen. Zukünftige Untersuchungen müssen die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Zeiträume und Situationen nachweisen.

FV-06

Veränderungen im Behandlungsspektrum und Real World Evidence bei einer Therapie mit Wachstumshormon

A. Stoltze*, C. Beger, J. Gesing, R. W. Pfäffle, R. Gausche

Universität Leipzig, Universitätskinderklinik, Leipzig, Sachsen, Deutschland

Einleitung: Ein Register für Wachstum- und Gewichtsentwicklungen bei Kindern und Jugendlichen (CrescNet) wurde für eine Dokumentation be-

handlungsbedürftiger Wachstumsstörungen angepasst. Aus Basis des eingebrachten Datenbestandes konnten Entwicklungsverläufe unter einer protokollierten Wachstumshormontherapie hinsichtlich der Veränderungen im Spektrum der Behandlungsindikationen über einen Zeitraum von 30 Jahren untersucht werden.

Methodik: 21 pädiatrisch-endokrinologische Behandlungszentren trugen anthropometrische und medizinische Informationen zu 5321 Behandlungsverläufen behandlungsbedürftiger Wachstumsstörungen in das Register ein. Die Entwicklungsverläufe unter Wachstumshormonbehandlung wurden Behandlungsindikationsgruppen zugeordnet. Die Veränderung der Kennzahlen wurde innerhalb von drei kalendarisch bezogenen 10-Jahres-Gruppen verifiziert.

Resultate: Das Spektrum der Indikationen ändert sich über den Zeitverlauf. Wachstumshormonmangel stellt in jeder 10-Jahresscheibe die größte Gruppe dar. Über den Zeitverlauf sind in der Gruppe der Wachstumshormonmangel-Patienten als auch bei Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom relative Abnahmen zu verzeichnen. Die Verschiebung erfolgt zugunsten der Indikationen SGA und SHOX-Gendefekt. Der Behandlungsstart ist von der Indikation und von der Ausprägung der Wachstumsstörung im Körperhöhen-SDS abhängig. Das mittlere Startalter liegt bei $9,13 \pm 3,77$ Jahren. Es konnte über den Beobachtungszeitraum von 30 Jahren von $9,60 \pm 3,61$ auf $8,10 \pm 3,69$ Jahre vorverlegt werden. Die mittlere Therapiedauer der aktuellsten 10 Jahre liegt bei $4,62 \pm 2,76$ Jahren.

Schlussfolgerungen: Eine konsequente Dokumentation von Behandlungsverläufen ermöglicht die Überprüfung der durch medizinische Leitlinien definierten Ziele. Eine Registerführung trägt nachhaltig dazu bei, außerhalb von klinischen Studien wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Reals World Evidence zu treffen.

FV-07

Effekte der Burosumab-Behandlung auf den Mineralstoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie: Erkenntnisse aus dem deutschen XLH-Register

D. Schnabel^{1*}, A. Ewert², M. Rehberg³, O. Hiort⁴, G. Binder⁵, C. Schröder⁶, N. Jorch⁷, A. Richter-Unruh⁸, C. Freiberg⁹, K. P. Schlingmann¹⁰, D. Haffner²

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, SPZ/Pädiatrische Endokrinologie, Berlin, Berlin, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Nephrologie, Hannover, Niedersachsen, Deutschland; ³Universitätskinderklinik Köln, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁴Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ⁵Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Tübingen, Baden-Württemberg, Deutschland; ⁶Universitätskinderklinik Greifswald, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Greifswald, Deutschland; ⁷Evangelisches Klinikum Bethel, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Bethel, Deutschland; ⁸Universitätskinderklinik Bochum, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Göttingen, Niedersachsen, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Münster, Abteilung für Pädiatrische Nephrologie, Münster, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Burosumab ist für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) zugelassen. Daten aus der Praxis und Belege für seine Wirksamkeit bei Jugendlichen (Alter 12–17 Jahre) fehlen.

Methodik: Bewertung der Auswirkungen einer 12-monatigen Behandlung mit Burosumab auf den Mineralstoffwechsel bei Kindern und Jugendlichen mit XLH.

Rahmen: Prospektives nationales Register.

Institutionen: Pädiatrisch-endokrinologisch tätige ambulante Einrichtungen in Kliniken und Praxen

Patienten: 93 XLH-Patienten, davon 65 Kinder (Alter: 1,0–11,9 Jahre), und 28 Adoleszente (Alter: 12,0–18,0 Jahre).

Wichtigste Ergebnisgrößen: SD-Werte (SDS) für Serumphosphat, alkalische Phosphatase (ALP) und renale tubuläre Rückresorption von Phosphat pro glomeruläre Filtrationsrate (TmP/GFR) nach 12 Monaten.

Resultate: Zu Beginn der Studie wiesen die Patienten eine Hypophosphatämie ($-4,5$ SDS), eine verringerte TmP/GFR ($-6,5$ SDS) und eine erhöhte ALP ($2,7$ SDS, jeweils $p < 0,001$ im Vergleich zu gesunden Kindern) auf, was auf eine aktive Rachitis hinweist, trotz vorheriger oraler Phosphat- und aktiver Vitamin-D-Therapie. Nach 12 Monaten waren die Serumphosphat-, TmP/GFR- und ALP-Werte bei etwa 40 %, 30 % bzw. 80 % der Patienten in beiden Gruppen normalisiert, wobei die gewichtsbezogene Enddosis von Burosumab bei Jugendlichen niedriger war als bei Kindern ($0,7$ gegenüber $1,1$ mg/kg, $p < 0,01$). Die endgültigen Serumphosphatwerte standen in einem negativen Zusammenhang mit den Parathormonwerten.

Schlussfolgerungen: In diesem realen Umfeld war eine 12-monatige Behandlung mit Burosumab bei Jugendlichen und Kindern gleichermaßen wirksam bei der Normalisierung des ALP-Serums, wobei die Jugendlichen eine niedrigere gewichtsbezogene Dosis benötigten, obwohl bei der Hälfte der Patienten eine anhaltende leichte Hypophosphatämie vorlag, was darauf hindeutet, dass eine vollständige Normalisierung des Serumphosphats für die Heilung der Rachitis bei diesen Patienten nicht unbedingt erforderlich ist.

FV-08

Inhibin B – ein funktioneller Marker zum Screening der Gonadenfunktion bei kompletter Androgenresistenz?

I.V. Wagner^{1*}, F.S. Frielitz², N. Tyutyusheva³, S. Bertelloni³, O. Hiort¹

¹UKSH, Campus Lübeck, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²Universität zu Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ³Universitaria Pisana, Paediatric and Adolescent Endocrinology, Pisa, Italien

Einleitung: Lange Zeit erfolgte nach Diagnosestellung einer kompletten Androgenresistenz (CAIS) die Gonadektomie. Sofern die Gonaden mittels Sonographie regelmäßig untersucht werden, um Gewebsveränderungen auszuschließen, wird heutzutage empfohlen die Gonaden in situ zu belassen, um eine gute und körpereigene Hormonproduktion zu garantieren. Unklar ist, wie man die Hodenfunktion langfristig am besten klinisch überwachen kann. Das Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Inhibin B als zukünftiger Verlaufsparemetrum zum Screening der Gonadenfunktion bei CAIS-Patient*innen verwendet werden kann.

Methodik: 63 CAIS-Patient*innen wurden eingeschlossen, die sich zwischen 2005 und 2022 in zwei DSD-Zentren (Lübeck und Pisa) vorgestellt haben. Alle hierzu notwendigen hormonellen Laborwerte (LH, FSH, Estradiol, Testosteron, SHBG, DHEA's, Androstendion und Inhibin B) wurden analysiert. Verschiedene Zeitpunkte während der Pubertät, im frühen und späteren Erwachsenenalter wurden in die Untersuchung aufgenommen, um Verläufe beurteilen zu können. Als Maß für die Leydigzell-Funktion haben wir den Testosteron/LH-Quotienten und für die Sertolizell-Funktion den Inhibin B/FSH-Quotienten ausgewertet.

Resultate: Die Testosteronwerte waren erhöht und lagen im typischen männlichen Referenzbereich (Mittelwert $5,046 \pm 2,53$ SD bis $6,86 \pm 3,27$ ng/ml). Androgene wie DHEA's und Androstendion waren ebenfalls erhöht. Der FSH-Wert stieg im Alter um $445,5\%$ ($p = 0,029$) an, als Zeichen des beginnenden Hypogonadismus bzw. der abnehmenden Sertolizell-Funktion. Die Inhibin B-Spiegel lagen deutlich oberhalb des männlichen Referenzbereiches (Mittelwert $207,9 \pm 95,59$ SD bis $443,3 \pm 203,5$ pg/ml). Im Erwachsenenalter zeigte sich eine Abnahme der Inhibin B-Spiegel um $52,52\%$ ($p = 0,0030$) und des Inhibin B/FSH-Quotient von $75,54\%$ ($p = 0,0103$) als Maß für die abnehmende Sertolizell-Funktion. Damit lässt er sich als Maß zur Beurteilung der nachlassenden Gonadenfunktion bei CAIS heranziehen.

Schlussfolgerungen: Inhibin B und der Inhibin B/FSH-Quotient sind geeignete funktionelle Marker für die Gonaden- und insbesondere die Sertolizell-Funktion. Bei CAIS-Patient*innen ab dem Pubertätsalter sollten

diese Parameter regelmäßig gemessen werden, um die Gonadenfunktion zu untersuchen, und ein Funktionsverlust zu entdecken, der ggf. eine Hormonsubstitution notwendig macht. Man kann spekulieren, dass Leydig- und Sertolizellen bei CAIS-Patient*innen erst hypertrophieren, um eine hohe Testosteron- und Inhibin B-Produktion zu gewährleisten und im Laufe des Erwachsenenalters einen Funktionsverlust zu erleiden.

FV-09

Ergebnisse einer multivariablen Zwei-Stichproben Mendelschen Randomisierungsstudie zum Effekt des Alters bei Menarche auf das Depressionsrisiko

R. Hirtz^{1,2*}, C. Hars¹, R. Naresh², B.-H. Raabs³, J. Antel², C. Kiewert¹, C. Grasemann⁴, A. Hinney², J. Hebebrand², T. Peters²

¹Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Kliniken/Institut der Universität Duisburg-Essen, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ⁴St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Kinderheilkunde und Abteilung für seltene Erkrankungen CeSER, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Während eine Vielzahl epidemiologischer Studien den Schluss nahelegt, dass das Alter bei Menarche mit dem Risiko einer Depression assoziiert ist, sind die beobachteten Effektstärken klein. Zudem gibt es Hinweise auf eine verbleibende Konfundierung der Befunde. Diese methodischen Schwächen epidemiologischer Studien können mit Mendelscher Randomisierung (MR) adressiert werden, einem genetischen Ansatz, der unter bestimmten Bedingungen kausale Schlüsse erlaubt. Frühere MR-Studien lieferten jedoch aufgrund unzureichender statistischer Power und methodischer Besonderheiten uneinheitliche Befunde.

Methodik: Zur Klärung des kausalen Zusammenhangs zwischen dem Alter bei Menarche und dem Depressionsrisiko verwendeten wir 360 genomweit signifikant mit dem Alter bei Menarche assoziierte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) als instrumentelle Variable (IV) und Daten aus der aktuellsten genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) mit inhaltlich breit konzeptualisierter Depression bei 807,553 Personen (246,363 Fälle und 561,190 Kontrollen). Dabei wurden mehrere Methoden zur Berücksichtigung der Heterogenität der IV ebenso wie der systematischen, idiosynkratischen und horizontalen Pleiotropie angewendet.

Resultate: In der univariablen (invers varianzgewichtet [IVW]): Odds Ratio (OR) = $0,96$, 95 % Konfidenzintervall = $0,94-0,98$, $p = 0,0003$) und multivariablen MR-Analyse (IVW: OR = $0,96$, 95 % Konfidenzintervall = $0,94-0,99$, $p = 0,007$) zeigte sich, auch unter Berücksichtigung des Body-Mass-Indexes, des sozioökonomischen Status und des weiblichen Blutbilds, als potenziell pleiotrope Phänotypen, ein signifikanter kausaler Effekt des Alters bei Menarche auf das Depressionsrisiko.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie stützt ohne die methodischen Nachteile einer verbleibenden Konfundierung oder des Risikos der Verwechslung von Ursache und Wirkung (reverse causation) die Schlussfolgerungen epidemiologischer Studien, die eine früheres Alter bei Menarche mit einem erhöhten Depressionsrisiko in Verbindung bringen. Die Notwendigkeit Risikofaktoren zu adressieren, die ein frühes Alter bei Menarche begünstigen, wird hiermit unterstrichen.

Literatur

1. Hirtz R, Hars C, Naresh R, Laabs BH, Antel J, Grasemann C, Hinney A, Hebebrand J, Peters T (2022) Causal Effect of Age at Menarche on the Risk for Depression: Results From a Two-Sample Multivariable Mendelian Randomization Study. *Front Genet* 12(13):918584. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.918584>

FV-10

Durch Hormonbestimmung während der Minipubertät zur Diagnose einer *NR5A1*-Mutation?

I. Mönig*, J. Schneidewind, R. Werner, O. Hior

Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Menschen mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung (DSD) aufgrund einer Mutation im *NR5A1*-Gen weisen ein breites phänotypisches Spektrum auf, sodass die Abgrenzung zu anderen DSD-Formen eine Herausforderung darstellt. Bisher liegen für Patienten mit *NR5A1*-Mutation keine Daten zur Minipubertät vor, während der es durch Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zu einem Anstieg der Sexualhormone kommt. Ziel dieser Arbeit war es, anhand von klinischen Daten und Hormonwerten diese Phase auch bei Patienten mit *NR5A1*-Mutation zu untersuchen.

Methodik: Eine Kohorte von zehn Patienten mit 46,XY DSD und nachgewiesener *NR5A1*-Mutation wurde retrospektiv im Zeitraum der Minipubertät hinsichtlich der Ausprägung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane sowie der Serumkonzentrationen von LH, Testosteron, FSH, Inhibin B, AMH und der LH/FSH-Ratio analysiert. Diese Werte wurden mit den von Johannsen et al. [1] definierten altersgemäßen männlichen Referenzwerten für den Zeitraum der Minipubertät verglichen.

Resultate: Das phänotypische Spektrum reichte von Hypospadie mit Skrotum bipartitum, zusätzlichem Mikropenis bis zu äußerlich weiblich erscheinendem Genital mit Klitorishypertrophie. Fünf Patienten erhielten postnatal eine weibliche Geschlechtszuweisung, drei eine männliche und bei zwei Patienten wurde diese in den ersten Monaten von weiblich zu männlich geändert. Die Hormonmessungen erfolgten im Alter von 10 Tagen bis 13 Monaten. LH lag bei der Mehrheit der Patienten im Referenzintervall. Jeweils die Hälfte der Patienten hatte ein Testosteron im oder unterhalb des Referenzbereichs. FSH zeigte sich bei fünf Patienten erhöht, bei drei unauffällig. Sechs Patienten wiesen erniedrigte Werte für Inhibin B auf, zwei für AMH. Die LH/FSH-Ratio war bei fünf Patienten erniedrigt, bei drei im Referenzintervall.

Schlussfolgerungen: Die Höhe der Hormonwerte erlaubte keine Rückschlüsse auf die phänotypische Ausprägung oder Geschlechtszuweisung. Anders als bei Menschen mit chromosomaler DSD oder CAIS war die LH/FSH-Ratio kein zuverlässiger Prädiktor des chromosomalen Geschlechts. Die Konstellation der Hormonwerte zeigte Ähnlichkeiten zur partiellen Androgenresistenz, wobei ein mehrheitlich erhöhter FSH-Wert und erniedrigter Inhibin B-Wert auf die zugrundeliegende Gonadendysgenese bei Patienten mit *NR5A1*-Mutation hinweisen und somit bei einem Teil der Patienten zur Differenzierung von anderen DSD-Formen beitragen könnten.

Literatur

- Johannsen TH et al (2018) Sex Differences in Reproductive Hormones During Mini-Puberty in Infants With Normal and Disordered Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab* 103(8):3028–3037. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00482>

FV-11

Beeinträchtigte kardiorespiratorische Fitness bei Jungen und Jugendlichen mit Klinefelter-Syndrom

J. Spiekermann^{1,2*}, J. Höppner^{1,2}, K. Sinnigen¹, B. Hanusch¹, F. Brinkmann^{1,2}, M. M. Schündeln³, M. Kleber¹, C. Kiewert⁴, C. Grasmann^{1,2}

¹St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Centrum für seltene Erkrankungen, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁴Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Das Klinefelter-Syndrom (KS) wird mit einem erhöhten metabolischen und kardiovaskulären Risikoprofil in Verbindung gebracht [1, 2]. Bei 10 % der betroffenen Jungen liegt ein metabolisches Syndrom bereits im präpubertären Alter vor. Jungen mit KS neigen dazu, Leistungssport zu vermeiden. Vorherige Studien konnten zeigen, dass die kardiopulmonale Fitness bei Erwachsenen mit KS durch eine chronotrope Insuffizienz (CI) und eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2\max}$; ml/min) beeinträchtigt ist [2].

Unser Ziel war es, die körperliche Fitness bei Jungen und Jugendlichen mit KS zu untersuchen.

Methodik: Bei Jungen und Jugendlichen (6–25 Jahre) mit KS wurden im Rahmen der Kli-BONE Studie (Ethik#21-7164) Fett- und Muskelmasse mittels Impedanzwaage, Griffkraft mittels Handgriffdynamometer und kardiopulmonale Belastungsfähigkeit mittels Fahrradergometer erhoben. Die individuellen zScores wurden auf Grundlage der altersentsprechenden Normwerte berechnet. Die altersabhängige maximale Herzfrequenz wurde berechnet. Eine CI wurde gemäß Pasquali et al. [2] definiert.

Resultate: Neunzehn Teilnehmer mit KS im Alter von $15,9 \pm 4,1$ Jahren mit einem BMI zscore von $0,5 \pm 1,2$ nahmen an der Studie teil. Die mittlere Fettmasse (%) war mit $23,4 \pm 9,0$ erhöht. Die Handgriffkraft war altersentsprechend. In der Fahrradergometrie ($n = 17$) zeigten sich verminderte Werte für maximal erreichte Herzfrequenz, Wattleistung und Sauerstoffaufnahme (Mittlere zScores $-2,5 \pm 2,1$ für HR_{\max} ; $-1,3 \pm 1,4$ für W_{\max} und $-2,3 \pm 2,5$ für $\dot{V}O_{2\max}$). Sieben Teilnehmer (41,2 %) erfüllten die Kriterien einer CI, mit signifikant reduzierter W_{\max} ($134,1 \pm 29,7$ vs. $182,2 \pm 52,4$; $p = 0,04$) und tendenziell weiter reduzierter $\dot{V}O_{2\max}$ ($1789,3 \pm 568,3$ vs. $2280,3 \pm 652,8$; $p = 0,08$) im Vergleich zu Teilnehmern ohne CI.

Schlussfolgerungen: Auch bei Jungen und Jugendlichen mit KS kann bereits eine Einschränkung der kardiopulmonalen Fitness bis hin zur CI festgestellt werden. Das Vorhandensein von CI war mit einer weiteren Verschlechterung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit verbunden, ohne Zusammenhang mit dem BMI. Dieser wichtige Aspekt von KS im Kindes- und Jugendalter muss näher untersucht werden, da die Vermeidung von körperlicher Aktivität aufgrund einer eingeschränkten Fitness zu dem ungünstigen metabolischen Phänotyp beitragen kann.

Literatur

- Salzano A, Arcopinto M, Marra AM et al (2016) Management of endocrine disease: Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: Review of literature and clinical perspectives. *Eur J Endocrinol* 175(1):R27–R40. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1025>
- Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A et al (2013) Cardiovascular abnormalities in Klinefelter syndrome. *Int J Cardiol* 168(2):754–759. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.20109.215>

Methodenkolloquium

FV-12

Referenzintervalle für Östrogene im Serum bei Kindern- und Jugendlichen: neue LC-MS/MS Daten im Vergleich mit 5 internationalen Studien

T. Lamprecht^{1*}, T. Reinehr², M. Kleber³, J. Rothermel³, G. Simic-Schleicher⁴, E. Schulz⁵, S. Heger⁶, P.-M. Holterhus¹, A. Kulle¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Bereich für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²Universität Witten/Herdecke, Vestische Krankenhaus für Kinder und Erwachsene, Datteln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³MVZ Katholisches Klinikum gGmbH, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Bereich für Kinder-Endokrinologie u. Diabetologie, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁴Krankenhaus Bremen-Nord, Pädiatrische Endokrinologie, Bremen, Bremen, Deutschland; ⁵AKK Altonaer Kinderkrankenhaus, Diabetologie und Endokrinologie, Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁶Kinderkrankenhaus „Auf der Bult“, Kinder- und Jugendkrankenhaus, Hannover, Niedersachsen, Deutschland

Einleitung: Die sensitive und spezifische Messung von niedrigen 17β -Östradiol (E2) Konzentrationen im Serum ist wichtig in der pädiatri-

schen Endokrinologie. Dennoch gibt es immer noch zu wenige differenzierte und für jedes Patientenalter verfügbare E2 Referenzintervalle (RIs) für Kinder. Unser Ziel war es, eine eigene, hochempfindliche LC-MS/MS Methode zur Messung von E2 zu entwickeln. Anschließend wurden Rest-Proben von gesunden Jungen ($N=454$) und Mädchen ($N=963$) gemessen und eigene RIs berechnet. Unsere RIs wollten wir in den Kontext von international literaturbasierten RIs stellen.

Methodik: Eine LC-MS/MS Methode mit einer Gesamtmesslaufzeit von 5 min pro Probe und einer Bestimmungsgrenze von 11 pmol/L und einer Nachweisgrenze von 4 pmol/L für E2 wurde etabliert. RIs für beide Geschlechter und jedes Lebensjahr wurden mithilfe der LMS-Methode [1] berechnet.

Eine systematische Meta-Analyse in Pub-Med und Google Scholar wurde mit den folgenden Auswahlkriterien durchgeführt: Die Kohorte sollte die gesamte pädiatrische Spanne von 0–18 Jahren abdecken, beide Geschlechter berücksichtigen und RIs nach Alter einteilen. Die verwendeten Schlagwörter waren: pediatrics, reference, estradiol.

Resultate: Insgesamt wurden 157 Studien gefunden. Nur fünf Studien erfüllten unsere Kriterien [2–6]. Obwohl sich die Analysemethoden und auch die Berechnung der RIs unterschieden, konnten in allen 6 Studien die gleichen qualitativen Gesamtmuster beobachtet werden. Während der Minipuberty wurden bei beiden Geschlechtern deutlich höhere E2 Werte gemessen. Bis zum Beginn der Pubertät konnte kein signifikanter Geschlechtsunterschied festgestellt werden. Während der Pubertät steigt die E2 Konzentration in beiden Geschlechtern, jedoch deutlich stärker bei Mädchen (bis zu 1000 pmol/L). Interessanterweise, wurden auch bei Jungen im Alter von 14 Jahren E2 Konzentrationen von bis zu 300 pmol/L gemessen. Prinzipiell zeigen beide Geschlechter die gleichen Muster: Minipuberty, präpubertäre Ruhephase und Pubertät.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie stellt eine vergleichende Analyse unserer eigenen LC-MS/MS Methode und international publizierten RIs für den gesamten pädiatrischen Zeitraum und beide Geschlechter dar. Insbesondere können Jungen in der Pubertät trotz klinischer Abwesenheit von Östrogenwirkungen (keine Brustentwicklung) Östrogenspiegel aufweisen, die auch bei pubertären Mädchen zu finden sind. Das könnte durch regulatorische Androgenwirkungen erklärt werden und unterstützt Studien zur Gynäkomastie [7]. Die physiologische Bedeutung der (insbesondere östrogenen) Minipuberty ist u. E. weitgehend unbekannt [8, 9].

Literatur

1. Cole TJ, Green PJ (1992) Smoothing reference centile curves: The lms method and penalized likelihood. *Statist Med* 11:1305–1319
2. Bae YJ, Zeidler R, Baber R, Vogell M, Wirkner K, Loeffler M, Ceglarek U, Kiess W, Körner A, Thiery J, Kratzsch J (2019) Reference intervals of nine steroid hormones over the life-span analyzed by LC-MS/MS: Effect of age, gender, puberty, and oral contraceptives. *J Steroid Biochem Mol Biol* 193:105409
3. Eimlinger MW, Kühnel W, Ranke MB (2002) Reference ranges for serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin Chem Lab Med* 40
4. Higgins V, Fung AWS, Chan MK, Macri J, Adeli K (2018) Pediatric reference intervals for 29 Ortho VITROS 5600 immunoassays using the CALIPER cohort of healthy children and adolescents. *Clin Chem Lab Med (cclm)* 56:327–340
5. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, Bailey D, Chan MK, Armbruster D, Adeli K (2013) Complex Biological Pattern of Fertility Hormones in Children and Adolescents: A Study of Healthy Children from the CALIPER Cohort and Establishment of Pediatric Reference Intervals. *Clin Chem* 59:1215–1227
6. Kulasingam V, Jung BP, Blasutig IM, Baradaran S, Chan MK, Aytekin M, Colantonio DA, Adeli K (2010) Pediatric reference intervals for 28 chemistries and immunoassays on the Roche cobas® 6000. *Anal Caliper Pilot Study clinical Biochem* 43:1045–1050
7. Reinehr T, Kulle A, Barth A, Ackermann J, Lass N, Holterhus P-M (2020) Sex Hormone Profile in Pubertal Boys With Gynecomastia and Pseudogynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 105
8. Busch AS, Ljubicic ML, Upners EN, Fischer MB, Kolby N, Eckert-Lind C, Jespersen K, Andersson A-M, Frederiksen H, Johannsen TH, Hegaard HK, Sharif H, Hagen CP, Juul A (2021) Cohort profile: The COPENHAGEN Minipuberty Study—

A longitudinal prospective cohort of healthy full-term infants and their parents. *Paediatr Perinat Epidemiol* 35:601–611

9. Nordenström A (2022) Potential impact of mini-puberty on fertility. *Ann Endocrinol (Paris)* 83:250–253

FV-13

Bestimmung von DHT mittels LC-MS/MS, neue Anforderungen für die kinderendokrinologisch Steroidanalytik, IVDR und die Folge

A. E. Kulle*, P.-M. Holterhus

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Kinderendokrinologisches Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Für die Geschlechtsdifferenzierung sind das von den Leydigzellen produzierte Testosteron (T) und das von der 5 α -Reduktase-II peripher synthetisierte aktive Dihydrotestosteron (DHT) entscheidend. DHT ist ein wichtiger Parameter in der Diagnostik von DSD, z. B. beim 5 α -Reduktase-II-Mangel liegt normales T bei erniedrigtem DHT vor. Auchus et al. (2004) zeigte den „Backdoor Pathway“ zu DHT unter Umgehung von Testosteron, dieser ist auch bei 21OHD Patienten aktiv Kamrath et al. (2012). Seit Mai 2022 ist die nun neue IVDR (in-vitro Diagnostikrichtlinie) verpflichtend.

Methodik: Die IVDR reguliert die Herstellung von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika, damit ist ein IVDR Assay nur zertifiziert, wenn er exakt nach Herstellerangaben verwendet wird, sonst ist er ein Inhouse-Test, Inhouse Test erfordert eine entsprechende Validierung. Es wurde im kinderendokrinologischen Labor Kiel die IVDR-zertifizierte LC-MS/MS Methode MassChrom® Steroide im Serum/Plasma von Chromsystems etabliert für 14 Steroide, wie zum Beispiel 17-Hydroxprogesteron und Testosteron. Das DHT, welches Teil des Kits ist, konnte nach den Vorgaben des Herstellers nicht etabliert werden.

Resultate: DHT wurde vollständig validiert. Dazu gehören die Bestimmung der Bestimmungsgrenze, diese lag bei 0,14 nmol/L; die Bestimmung der Messunsicherheit, diese lag <15 %; die Bestimmung der Wiederfindung lag bei 100 %. Zu den Störgrößen zählen neben Kreuzreaktionen mit anderen Steroiden und Medikamenten auch Störungen durch Prä-analytische Faktoren wie Hämolyse oder Lipämie. Es gab keine Störungen durch getestete Medikamente, wie zum Beispiel LThyroxin oder Vitamin D3 und keine Störungen durch die anderen Steroide. Allerdings wird die Bestimmung von DHT durch Hämolyse und Lipämie der Proben beeinflusst.

Schlussfolgerungen: Die Validierung für Laborparameter außerhalb der IVDR-Zertifizierung ist um ein Vielfaches strenger und aufwändiger als bisher, da das Labor grundsätzlich die gleichen Regularien erfüllen muss, wie ein Hersteller von CE-IVD-Produkten. Gleichwohl ist die analytische Sicherheit größer, da alle Labore einheitliche Regelungen zur Verwendung von Kits und zur Validierung verwenden müssen. Die Grundprinzipien werden hier beispielhaft am DHT unter Gültigkeit der IVDR dargestellt.

Literatur

1. Auchus RJ (2004) The backdoor pathway to dihydrotestosterone. *Trends Endocrinol Metab* 15(9):432–438. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.09.004>
2. Kamrath C, Hochberg, Ze'ev, Hartmann MF, Remer T, Wudy SA (2012) Increased Activation of the Alternative "Backdoor" Pathway in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency. Evidence from Urinary Steroid Hormone Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 97(3):E367–E375. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1997>

Diabetologie

FV-14

Was motiviert junge Menschen zur Teilnahme an einem Diabetescamp? Erste Ergebnisse einer web-basierten Umfrage vor und nach der Teilnahme

H. Fritsch*, M. Hampel, G. Ernst, K. Lange

Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Niedersachsen, Deutschland

Einleitung: Als Ergänzung zur ambulanten Langzeitbetreuung durch diabetologische Teams und durch strukturierte Schulungsgebote, bieten Diabetescamps jungen Menschen die Möglichkeit, sich mit anderen Betroffenen informell auszutauschen. Dies ist vor allem für junge Erwachsene bedeutsam, die oft kaum Kontakte zu Gleichaltrigen mit Diabetes in ihrem Umfeld haben. Im Vorfeld eines Camps im Jahr 2022 wurden die angemeldeten 239 jungen Menschen mit Diabetes in einem Fragebogen nach ihren inhaltlichen Interessen und Gründen für die Teilnahme gefragt.

Methodik: Vor der Veranstaltung wurde ein QR-Code versandt, über den die Teilnehmenden Zugang zur Befragung (SoSci Survey) erhielten. Darin wurden soziodemografische, klinisch-diabetologische Daten erfragt, außerdem die Zufriedenheit mit der Versorgung, der Diabetes Distress und das psychische Wohlbefinden. Das Interesse an 12 Oberthemen (z.B. Ernährung, neue Technologien, Sozialrecht) wurde jeweils auf einer Likert-Skala von 1 gering bis 5 sehr hoch eingeschätzt. Die Motivation zur Teilnahme wurde über 7 Items (z.B. Austausch, neue Informationen, Sport, Feiern) auf einer fünfstufigen Skala erfragt.

Resultate: Es beteiligten sich 178 Personen (75 % Rücklauf), 70 % weiblich, mittleres Alter $21,6 \pm 3,5$ J., mittlere Diabetesdauer $10,8 \pm 5,9$ J.; 74 % CSII; 89 % CGM; 34 % AID-System. Das mittlere HbA1c betrug $7,6 \pm 1,5$ %. Die Rangreihe der gewünschten Themen (MW) war: neue Technologie (4,4) neue Therapien (4,3) AID-Systeme (4,2) Sport (3,9) Feiern (3,5) Recht (3,4) Partnerschaft (3,4) Beruf (3,4) Ernährung (3,4) Diabetesursachen (3,3) Gewichtskontrolle (3,2) persönliche Belange (3,2). Die wichtigsten Motive zur Teilnahme waren Austausch mit anderen (4,5) Feiern/Sport (4,3) Kontakte knüpfen (4,3) aktuelle Infos zur Therapie (4,0) Sport (3,5) Hilfe bei persönlichen Problemen (3,3) Hilfe bei seelischer Belastung (3,2). Bis auf das Thema Gewichtskontrolle ergaben sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Schlussfolgerungen: Jugendliche und junge Erwachsene mit Typ 1 Diabetes erwarten von der Teilnahme an Diabetescamps vor allem aktuelle und praktisch relevante Informationen über neue Diabetestherapien und Technologien und die Möglichkeit des praktischen Austauschs mit gleichaltrigen Betroffenen. Die selektive Stichprobe der Teilnehmenden zeichnet sich durch ein hohes Interesse an Verbesserungen der Therapien aus. In einer Nachuntersuchung wird erfasst, ob diese Erwartungen während des Camps erfüllt werden konnten.

FV-15

Diabetestechnologie in der Pädiatrie: Wo stehen wir in Deutschland? Daten des DPV-Registers zum Einfluss demographischer und sozioökonomischer Faktoren auf den Zugang zu SUP und AID in 2021

M. Auzanneau^{1,2*}, L. Schwettmann³, M. Polier⁴, J. Bokelmann⁵, M. Askenas⁶, H. Haberland⁷, H. Rüttschle⁸, E. Müller-Roßberg⁹, R.W. Holl^{1,2}¹Universität Ulm, ZIBMT, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 41, 89081 Ulm, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland;²Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Bayern, Deutschland;³Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Department Environmental Health, Neuherberg, Bayern, Deutschland;⁴AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Niedersachsen, Deutschland;⁵UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein, Universitäres MVZ, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I Campus Kiel, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland;⁶Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland;⁷Sana Kliniken Berlin-Brandenburg GmbH, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Berlin, Deutschland;⁸Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Rüttschle, Mutterstadt, Rheinland-Pfalz, Deutschland;⁹Klinikum Esslingen, Esslingen, Baden-Württemberg, Deutschland

Einleitung: Insulinpumpe oder Sensor gehören zur Standardtechnologie der pädiatrischen Diabetesbehandlung. Neben der sensorunterstützten Pumpentherapie (SUP, Pumpe + Sensor ≥ 90 Tage pro Jahr) werden Systeme zur automatisierten Insulindosierung (AID), also Systeme mit einem Algorithmus zur Steuerung der Insulinabgabe, bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls zunehmend häufiger verwendet. Ziel dieser Analyse war es, die aktuelle Nutzung von SUP und AID in Deutschland zu untersuchen. Dabei wurden demographische, sozioökonomische sowie regionale Einflüsse auf den Zugang zu beiden Technologiegruppen analysiert.

Methodik: Daten von Patienten mit Typ-1-Diabetes ≤ 21 Jahre aus Deutschland (Behandlungsjahr 2021) aus dem bundesweiten DPV-Register wurden ausgewertet. Mit multiplen adjustierten logistischen Regressionsmodellen wurde die Nutzung von SUP oder AID nach Bundesland untersucht. Zudem wurden Zusammenhänge zwischen der Nutzung von SUP bzw. AID und Geschlecht, Migrationshintergrund, oder regionaler sozioökonomischer Deprivation (German Index of Multiple Deprivation für das Jahr 2010 [GIMD 2010] eingeteilt in Quintile von Q1 = geringste Deprivation bis Q5 = höchste Deprivation), analysiert.

Resultate: Bei den 27.485 Patienten war im Jahr 2021 die Nutzung von SUP am geringsten in Bremen (21 %) und am höchsten in Brandenburg (44 %). AID wurde am seltensten im Saarland verwendet (5 %) und am häufigsten in Schleswig-Holstein (25 %). Die Nutzung von SUP war signifikant häufiger bei Mädchen (32 % vs. 29 % bei Jungen, $p < 0,001$), bei Patienten ohne Migrationshintergrund (33 % vs. 31 % bzw. 23 % bei Migranten der 2. bzw. 1. Generation, $p < 0,001$), und signifikant seltener in sozioökonomisch benachteiligten Regionen (26 % in Q5). Die Nutzung von AID war ähnlich bei Mädchen und Jungen (14 %), signifikant häufiger bei Patienten ohne Migrationshintergrund (16 % vs. 14 % bzw. 10 % bei Migranten der 2. bzw. 1. Generation, $p < 0,001$), und signifikant seltener in benachteiligten Regionen (11 % in Q5).

Schlussfolgerungen: Starke demographische, sozioökonomische und regionale Unterschiede charakterisieren die aktuelle Nutzung von SUP und AID in Deutschland. Signifikante Unterschiede nach Geschlecht bestehen für die Nutzung von SUP, wobei eine häufigere Nutzung einer Insulinpumpe bei Mädchen beobachtet wird. Ein Migrationshintergrund oder ein Wohnsitz in einer sozioökonomisch benachteiligten Region erschweren den Zugang sowohl zu SUP als auch zu AID. Disparitäten beim Zugang zu moderner Diabetestechnologie könnten Ungleichheiten in den Therapieergebnissen verschärfen.

FV-16

Insulinpumpenbehandlung in der Pädiatrie: mittlere Basalraten in verschiedenen Altersgruppen – ein Update aus dem DPV-Register

T. Biester^{1*}, K. Strehle², C. Böttcher⁴, S. Golembowski⁵, B. Heidtmann⁶, C. Klinkert⁷, B. Rami-Merhar⁹, M. Becker³, S. Mütter⁸, R. Holl², für die DPV-Wiss-Initiative und das Kompetenznetz Diabetes

¹AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Niedersachsen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, ZIBMT, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 41, 89081 Ulm, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ³Centre Hospitalier Luxembourg, Luxemburg, Deutschland; ⁴Inselspital Bern, Bern, Schweiz; ⁵Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁷Kinderärzte Radewig, Herford, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁸DRK Kliniken Berlin, Berlin, Berlin, Deutschland; ⁹Universitätskinderklinik Wien, Wien, Österreich

Einleitung: Die Nutzung von Basalratenschiebern nach Renner ist in Deutschland etabliert. Seit 2014 ist die Insulinpumpentherapie Standard in der Pädiatrie in Deutschland, die verwendeten Schieber basieren auf einer DPV-Auswertung.

Da zunehmend AID-Systeme benutzt werden, wird die Basalrate von den Systemen automatisch moduliert. Eine „passende“ Basalrate ist je nach Art des AID-Systems Voraussetzung für dessen erfolgreiche Anwendung und als Backup im „manuellen“ Modus ohne AID weiterhin unabdingbar. Eine Neuauswertung des DPV-Datenpools zur Aktualisierung der Basalratenschieber erscheint daher sinnvoll.

Methodik: Aus den Behandlungsjahren 2015 bis 2021 wurde die im DPV dokumentierte aktuellste Basalrate jedes Patienten mit Typ1-Diabetes im Alter von 1 bis 25 Jahren in die Auswertung einbezogen.

Ausgeschlossen wurden Nutzer:innen von Humaninsulin, einer „Nacht-pumpe“, Basalraten außerhalb des Ranges von 0,05 bis 1 IE/kgKG/d. Je Patient wurde die aktuellste Basalrate (je Altersgruppe) herangezogen. Für die Gesamtinsulindosis sowie die stündlichen Basalraten wurden die Mediane in den verschiedenen Altersgruppen errechnet. Adjustiert nach den Randverteilungen wurde für Alter, Geschlecht und Diabetesdauer.

Resultate: Die Verteilungsmuster der Basalraten unterschieden sich in den 4 untersuchten Altersgruppen im 24-Stundenprofil und in der Gesamtmenge (Jahre: 1–<=6, n=5716, 0,22 IE/kgKG/d; 6–<=12, n=12.116, 0,34 IE/kgKG/d; 12–<=18, n=15.494, 0,48 IE/kgKG/d; 18–<=25, n=4472, 0,44 IE/kgKG/d).

Das Gesamtkollektiv zeigte 8 signifikant unterschiedliche ($p < 0,01$) Stundenintervalle im Vergleich der Gruppen mit und ohne Übergewicht. Nach Geschlechtern getrennt gab es bei größeren Kindern bis zu 18 unterschiedliche Stundenintervalle.

Unterschiede zeigten sich auch zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Intensität der Therapiedurchführung: zwischen Nutzer:innen mit <=5 vs. 6 Bolusgaben gab es 16 unterschiedliche ($p < 0,01$) Dosierungsintervalle im 24-Stundenprofil, zwischen 6 und >=7 Boli gab es keinen Unterschied.

Schlussfolgerungen: Die höhere Anzahl der verfügbaren Datensätze (aktuelle Schieber: 743) lässt eine größere Validität der Daten sowie eine Anpassung an die aktuellen Gegebenheiten der Pumpentherapie erwarten. Im neuen Datensatz zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen im 24-Stunden-Profil.

Die Neuerstellung von Basalratenschiebern mit dem aktuellen Datensatz erscheint daher notwendig und hilfreich. Um neben dem Alter auch den Einfluss von Geschlecht, Diabetesdauer und BMI zu berücksichtigen, erscheint die Möglichkeit einer digitalen Basalratenprädiktion diskussionswürdig.

Literatur

1. Klinkert C, Bachran R, Heidtmann B, Grabert M, Holl RW (2008) DPV-Initiative. Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116(2):118–122

FV-17

Einfluss der β -Zellfunktion und der insulinunabhängigen Glukoseverwertung auf die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 bei adipösen Kindern und Jugendlichen

S. E. Kratzer^{1*}, J. Vogt², K. Kohlsdorf¹, J. von Schnurbein¹, M. Wabitsch¹, C. Denzer¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung, Ulm, Deutschland

Einleitung: Trotz vergleichbar hoher Adipositasprävalenz sind Manifestationen eines Diabetes mellitus Typ 2 (T2D) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland seltener als in Nordamerika. Verfügbare Daten aus Kohorten adipöser Jugendlicher in den USA deuten auf eine gleichzeitige Verschlechterung der Insulinsensitivität und 13-Zellfunktion als Schlüsselfaktoren in der Pathophysiologie des früh auftretenden T2D hin. Ob diese Ergebnisse auf europäische Kinder und Jugendliche übertragbar sind, ist derzeit nicht bekannt.

Methodik: 3 h-OGTT von n=13 Jugendlichen zum Zeitpunkt der Manifestation eines T2D (9 Mädchen, $\bar{\text{Alter}} 15,2 \pm 2,8$ Jahre, $\bar{\text{BMI-SDS}} 2,85 \pm 0,67$), n=39 Jugendlichen mit normaler Glukosetoleranz (NGT) und n=13 mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) wurden mittels mathematischer Modellierung (marginalized and regularized absorption approach, oral minimal model) analysiert, um Insulinsensitivität (SI), 13-Zell-Responsivität (Phi) und insulinunabhängige Glukoseverwertung (SG) zu bestimmen. NGT- und IGT-Kontrollgruppen wurden für Alter, Geschlecht, Pubertätsstadium und BMI-SDS gematcht.

Resultate: Patienten mit manifestem T2D wiesen verglichen mit NGT-Patienten eine signifikant geringere Insulinsensitivität SI (–71 %, $p < 0,001$), eine verminderte 13-Zell-Responsivität Phi (–69,5 %, $p < 0,001$) und Glukoseeffektivität SG (–43 %, $p < 0,001$) auf. Eine gestörte Glukosetoleranz war mit einer um 58 % niedrigeren Insulinsensitivität, einer um 39,5 % geringeren 13-Zell-Antwort und einer um 12 % niedrigeren Glukoseeffektivität im Vergleich zu NGT-Patienten verbunden (jeweils $p < 0,01$). Verglichen mit Patienten mit IGT, wiesen T2D-Patienten eine deutlich verminderte 13-Zell-Responsivität Phi (–49,7 %, $p < 0,001$) und Glukoseeffektivität SG (–35,5 %, $p < 0,001$) auf, während die Insulinsensitivität SI nicht signifikant reduziert war ($0,046 \pm 0,003$ vs. $0,067 \pm 0,005$ dl/kg/h pro $\text{mIU}_{(\text{insulin})}/\text{ml}$, $p=0,22$).

Schlussfolgerungen: Adipöse europäische Kinder und Jugendliche mit T2D sind durch eine schwere kombinierte Beeinträchtigung der Insulinsensitivität, der 13-Zellfunktion und der insulinunabhängigen Glukoseverwertung gekennzeichnet. Der Vergleich mit gematchten Kontrollen über das gesamte Spektrum der Glukosetoleranz zeigt, dass im Kontext ausgeprägter Insulinresistenz sowohl eine signifikante weitere Verschlechterung der β -Zellfunktion, als auch gleichzeitig der insulinunabhängigen Glukoseverwertung zentrale pathophysiologische Faktoren in der Entwicklung eines T2 DM bei Kindern und Jugendlichen sind.

FV-18

Kurzzeiteffekte einer Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Kombinationstherapie auf den Glukosemetabolismus junger Menschen mit Cystischer Fibrose: Eine Pilotstudie.

I. Korten¹, E. Kieninger-Latzin¹, L. Krüger¹, M. Bullo¹, P. Latzin¹, C. E. Flück², C. Casaulta¹, C. Boettcher^{2*}

¹Universitäts-Kinderklinik Bern, Pädiatrische Pulmologie und Allergologie, Bern, Schweiz;

²Universitäts-Kinderklinik Bern, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bern, Schweiz

Einleitung: Menschen mit Cystischer Fibrose (CF) haben ein 50%iges Risiko im Verlauf ihres Lebens an CF-Diabetes (CFRD) zu erkranken. Zur Behandlung von Cystischer Fibrose bei Jugendlichen mit homozygoter oder heterozygoter F508 Variante ist seit Ende 2020 eine Modulator-Tripelkombinationstherapie Exacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) zugelassen. Eine Pilot-Observationsstudie untersuchte Kurzzeiteffekte einer ELX/TEZ/IVA-Therapie auf den Glukosemetabolismus von Jugendlichen mit CF.

Methodik: 16 Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren mit CF, die die Kriterien für eine ELX/TEZ/IVA-Therapie erfüllten, unterzogen sich zwei OGTTs: Jeweils vor und 4–6 Wochen nach Beginn der ELX/TEZ/IVA-Therapie. Drei Tage vor bis 7 Tage nach Therapiebeginn erfolgte zudem eine kontinuierliche Glukose-Messung. Jugendliche mit vorbekanntem CFRD wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Resultate: Vor ELX/TEZ/IVA-Therapie fielen 5 der verwertbaren 15 OGTT-Ergebnisse in die Kategorie normale Glukosetoleranz (NGT), 2 in die Kategorie CFRD, 6 in die Kategorie gestörte Glukosetoleranz (IGT) und 2 in die Kategorie indeterminante Glukosetoleranz (INDET). Nach Therapiebeginn wurden 9 OGTTs als NGT, 6 als IGT, 4 als INDET und 0 als CFRD eingeordnet ($p < 0,05$). Die Glukosekonzentrationen der Zeitpunkte 60', 90', 120' min sowie die Insulinkonzentrationen 120' und 180' waren niedriger nach, im Vergleich zu vor Therapiebeginn. Die CGM-Sensordaten (min/max Glukosekonzentration, Zeit $\geq 11,2$ mmol/l, $\geq 7,7$ – $\leq 11,1$ mmol/l, $\geq 3,4$ – $\leq 7,6$ mmol/l, Zeit in Hypoglykämie) von $n = 11$ CF-Patienten zeigten im kurzfristigen Verlauf keinen Unterschied vor/nach ELX/TEZ/IVA-Therapiebeginn.

Schlussfolgerungen: Diese Pilotstudie weist darauf hin, dass eine ELX/TEZ/IVA-Therapie die endokrine Pankreasfunktion positiv beeinflusst. Möglicherweise kann mit dieser Therapie bei frühzeitigem Einsatz ein CFRD mindestens hinausgezögert werden.

FV-19

Stoffwechseleinstellung während der ersten zwei Jahre der SARS-CoV2-Pandemie bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes in Deutschland: Ergebnisse der DPV Initiative

J. Hammersen^{1*}, S. R. Tittel^{2,3}, S. Khodaverdi⁴, F. Reschke⁵, M. Flury⁶, U. Menzel⁷, K. Mönkemöller⁸, T. Meißner⁹, B. Karges^{10,11}, R. Holl^{2,3}

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Bayern, Deutschland;

²Universität Ulm, ZIBMT, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm, Albert-Einstein-Allee 41, 89081 Ulm, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Neuherberg, Bayern, Deutschland; ⁴Klinikum Hanau, Zentrum für Kinderdiabetes, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hanau, Deutschland; ⁵Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Diabetesezentrum, Hannover, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Deutschland; ⁷AKK Altonaer Kinderkrankenhaus, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Hamburg, Deutschland; ⁸Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁰Bethlehem Gesundheitszentrum Stolberg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Stolberg, Deutschland; ¹¹Medizinische Fakultät RWTH Aachen, Sektion Endokrinologie und Diabetologie, Aachen, Deutschland

Einleitung: Mit dem ersten SARS-CoV2-Lockdown im Frühjahr 2020 in Deutschland änderte sich schlagartig der Lebensalltag, was besonders für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes (T1D) Auswirkungen auf die Stoffwechsellage gehabt haben könnte. Ziel dieser bevölkerungs-basierten Studie ist es, durch Analyse von Daten aus dem multizentrischen Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation-(DPV)-Register den Einfluss des Lockdowns auf die metabolische Kontrolle bei pädiatrischen Patienten mit T1D in Deutschland zu untersuchen.

Methodik: Daten von unter 18-jährigen Patienten mit persönlichen oder virtuellen Kontakten mit ihrem Diabetesteam in acht Zeiträumen vom 15.03.2020 bis 31.12.2021, entsprechend der SARS-CoV2-Inzidenzwellen, wurden mit Daten in fünf Kontrollzeiträumen im Jahr 2019 und Anfang 2020 verglichen. Regressionsanalysen für Parameter der Stoffwechseleinstellung und Therapie wurden mit SAS9.4 umgesetzt und für Saisonalität, Alter und Diabetesdauer adjustiert. Aus CGM-Daten errechnete und im Labor gemessene HbA1c-Werte wurden im kombinierten Glucose-Indikator (CGI) zusammengefasst.

Resultate: 33.372 pädiatrische T1D-Patienten mit einem mittleren Alter von 14,3 Jahren [1. und 3. Quartil: 10,7; 17,1] im aktuellsten Zeitraum wurden eingeschlossen. Es gab keinen klinisch relevanten Unterschied in der glykämischen Kontrolle während und vor der Pandemie. Die CGI-Werte reichten von 7,61 % [7,60–7,63] (Mittelwert [95 % Konfidenzintervall (CI)]) im 3. Quartal des Jahres 2019 bis 7,83 % [7,82–7,85] im Zeitraum vom 1.1.–15.03.2020, in den übrigen Kontrollzeiträumen und während der Pandemie lagen sie dazwischen. Der BMI-SDS war 0,29 [0,28–0,30] im 3. Quartal 2019, und erhöhte sich auf 0,40 [0,39–0,41] während der 4. Welle. Die adjustierte Insulindosis stieg ebenfalls während der Pandemie an. Ereignisraten für Hypoglykämien mit Koma und diabetische Ketoazidose blieben gleich.

Schlussfolgerungen: Bei pädiatrischen T1D-Patienten unterschieden sich glykämische Kontrolle und Ereignisraten von Akutkomplikationen vor und während der Pandemie nicht in klinisch relevantem Ausmaß voneinander. Der beobachtete Anstieg des BMI-SDS während der Pandemie könnte ein relevantes Gesundheitsrisiko für Kinder und Jugendliche mit T1D darstellen.

FV-20

Hyperglykämisches, hyperosmolares Syndrom (HHS) bereits bei Manifestation eines Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen mit Progerie-like Syndromen

C. Künle^{1*}, T. Wadien², M. Holder¹

¹Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Diabetesberatung, Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland

Einleitung: Das HHS ist im Kindes- und Jugendalter eine extrem seltene Komplikation und gekennzeichnet durch enorm hohe Blutzuckerwerte, ausgeprägte Hyperosmolarität und höchstgradige Dehydratation. Es besteht ein sog. „relativer“ Insulinmangel. Das restliche körpereigene Insulin bremst die Lipolyse, so dass diese Kinder keine wesentliche metabolische Azidose entwickeln. HHS findet sich häufiger bei älteren Menschen mit Typ-2 Diabetes und ist extrem ungewöhnlich bei Manifestation.

Methodik: Wir berichten über 2 Jungen mit Cockayne- und NAA10-related Syndrom, die im Alter von 7 und 15 Jahren akut mit Diabetes mellitus und ausgeprägtem HHS manifestierten. Beide hatten extrem erhöhte BZ-Werte (925/1000 mg/dl = 51,4/55,5 mmol/l), keine bzw. nur leichte Ketoazidose (pH 7,4/7,2), leicht erhöhte HbA1c-Werte (7,3/7,2 % = 56/55 mmol/mol) und eine sehr hohe Serumosmolarität (345 mosm/kg). Beide benötigten intensivmedizinische Therapie mit genauer Rehydratation und sehr vorsichtiger BZ-Senkung bei hoher Insulinsensitivität.

Resultate: Progerie-like Syndrome sind äußerst seltene genetische Erkrankungen verschiedenster Ätiologie, die durch vorzeitige Alterung gekennzeichnet sind. Wenig ist bekannt über metabolische Komplikationen, speziell über Typ-2-like Diabetes. Bedingt durch den beschleunigten Alterungsprozess können Erkrankungen, die normalerweise in späteren Le-

bensjahren auftreten, bereits viel früher manifest werden. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bisher noch unklar. Diskutiert wird, ob Mechanismen, die zur vorzeitigen Alterung führen, auch lipodystrophe Syndrome begünstigen, die gehäuft mit metabolischen Komplikationen assoziiert sind.

Schlussfolgerungen: Bei Kindern mit Progerie-like-Syndromen sollten frühzeitig und regelmäßig die Glukosewerte kontrolliert werden, um eine lebensbedrohliche schwere Stoffwechsellage (hyperglykämisches, hyperosmolares Syndrom) bereits bei Manifestation eines Diabetes mellitus zu vermeiden.

Poster

Endokrinologie

P-01 #3

Anerkannter Grad der Behinderung (GdB) im Langzeitverlauf nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter

S. Boekhoff^{1*}, M. Eveslage², J. Beckhaus¹, C. Friedrich¹, H. L. Müller¹

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl von Ossietzky Universität, Klinikum Oldenburg AöR, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde und Hämatologie/Onkologie, 26133, Niedersachsen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Münster, Institut für Biometrie und Klinische Forschung (IBKF) der Westfälischen Wilhelms-Universität, 48149, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Kraniopharyngeome sind seltene embryonale Fehlbildungstumore niedriger Malignität. Die Langzeitprognose nach Diagnose im Kindes- und Jugendalter wird häufig durch endokrine und hypothalamische Spätfolgen beeinträchtigt. Eine Anerkennung des Schwerbehindertensstatus mit unterschiedlichen Graden der Behinderung (GdB) erleichtert die psychosoziale Rehabilitation.

Methodik: 108 Patienten, die mit kindlichem Kraniopharyngeom in der Studie HIT-Endo registriert wurden, konnten nach im Median 16 Jahren Follow-up hinsichtlich des aktuellen GdB und assoziierter Faktoren wie endokriner, ophthalmologischer, neuropsychologischer und psychosozialer Befunde ausgewertet werden.

Resultate: 47 Patienten (43 %) hatten keine Anerkennung einer Behinderung oder einen GdB 30–40, 43 Patienten (40 %) einen GdB 50–90 und 18 Patienten (17 %) einen GdB 100. Höhere GdB waren assoziiert mit niedrigerem schulischen Bildungsniveau, höherem BMI-SDS, einer höheren Rate an Sehbeeinträchtigungen und hypothalamischer Beteiligung des Kraniopharyngeoms. Patienten mit einem GdB 100 litten häufiger an Einschränkungen der physischen und kognitiven Funktion, sowie Fatigue, Atemnot und Schmerzzuständen sowie Einschränkungen im sozialen und beruflichen Kontext. Patienten mit GdB 100 haben im Mittel eine herabgesetzte funktionelle Kapazität (FMH Score) gegenüber Patienten mit niedrigerem GdB.

Schlussfolgerungen: Der anerkannte GdB zeigt sich assoziiert mit psychosozialen und gesundheitlichen Einschränkungen im Langzeitverlauf nach Kraniopharyngeom. Die funktionelle Kapazität zeigt im Mittel einen großen Unterschied zwischen GdB 100 und niedrigerem GdB.

P-01 #7

Altersabhängigkeit von klinischer Präsentation, Behandlung und Outcome nach Diagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter

J. Beckhaus^{1*}, C. Friedrich¹, S. Boekhoff¹, G. Calaminus², B. Bison³, M. Eveslage⁴, H. L. Müller¹

¹Klinikum Oldenburg AöR, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde, Hämatologie/Onkologie, Oldenburg, Deutschland;

²Universitäts-Kinderklinik Bonn, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Bonn, Deutschland; ³Universitätsklinikum Augsburg, Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Augsburg, Deutschland; ⁴Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Münster, Deutschland

Einleitung: Kraniopharyngeome (KP) sind niedriggradige embryonale Fehlbildungstumore der sellären-/parasellären Region. Die Prognose nach der Diagnose im Kindes- und Jugendalter wird durch endokrine Langzeitfolgen beeinflusst. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind das spezifische klinische Erscheinungsbild und das Outcome bei Patienten mit KP des Kindes- und Jugendalters in Abhängigkeit vom Alter bei der Diagnose

unklar. Ziel dieser Studie war es, Klinik, Behandlung und Outcome in verschiedenen Altersgruppen bei KP-Diagnose zu untersuchen.

Methodik: 709 Patienten, bei denen ein KP im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert wurde, konnten in den Studien HIT-ENDO, KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 und im KRANIOPHARYNGEOM Registry 2019 rekrutiert werden. Das Alter bei KP-Diagnose wurde in vier verschiedene Altersgruppen eingeteilt: Säuglinge und junge Kleinkinder (0–2 Jahre), Kleinkinder (2–5 Jahre), Schulkinder (6–11 Jahre) und Adoleszenten (12–18 Jahre). Die Überlebensraten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Die funktionelle Kapazität wurde mit der FMH-Skala und die Lebensqualität mit dem PEDQOL-Instrument gemessen.

Resultate: Von 709 KP-Patienten hatten 45 % eine Adipositas (BMI > 3 SDS) bei der letzten Visite. Bei 45 % lag eine hypothalamische Beteiligung des Tumors vor, 33 % erhielten Strahlentherapie und 27 % eine komplette Resektion. In der Untergruppe der Säuglinge und Kleinkinder wurde ein geringeres ereignisfreies Überleben beobachtet als in der Gruppe der Schulkinder und Adoleszenten. Die Therapien unterschieden sich zwischen den Gruppen, aber es wurde kein Unterschied hinsichtlich des Resektionsgrades beobachtet. Patienten, die bei Diagnose 2–5 Jahre alt waren, boten eine reduzierte funktionelle Kapazität im weiteren Verlauf, wohingegen Adoleszenten ein Jahr, drei und fünf Jahre nach Diagnose eine schlechtere Lebensqualität als Patienten angaben, bei denen die Diagnose in jüngerem Alter gestellt wurde.

Schlussfolgerungen: Im Langzeitverlauf entwickelt die Hälfte der KP-Patienten ein hypothalamisches Syndrom mit morbider Adipositas, was frühzeitige und risiko-angepasste präventive und therapeutische Interventionen ratsam erscheinen lässt. Dies gilt insbesondere für Patienten, die bei KP-Diagnose unter 5 Jahre alt sind. KP-Patienten dieser Altersgruppe haben darüber hinaus ein höheres Risiko für Rezidive und Progression sowie eine geringere funktionelle Kapazität im Verlauf; können sich jedoch früher und vermutlich besser an Tumor- und/oder Behandlungsbedingte Komorbiditäten anpassen.

P-01 #10

Vergleich von Kindern und Jugendlichen mit sekundären und primären Schilddrüsenkarzinomen: Unveränderte Prognose trotz früher Diagnosedaten des MET Registers

M. Kunstreich^{1*}, K. Lorenz², M. Luster³, T. Rohrer⁴, C. Vokuhl⁵, K. W. Schmid⁶, M. Frühwald⁷, P. Vorwerk¹, M. Kuhlen⁷, A. Redlich¹

¹Universitätskinderklinik Magdeburg, MET Register, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Magdeburg, Sachsen-Anhalt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle, Viszerale, Gefäß- und Endokrine Chirurgie, Halle, Sachsen-Anhalt, Deutschland; ³Philipps-Universität Marburg, Klinik für Nuklearmedizin, Marburg, Hessen, Deutschland; ⁴Universität des Saarlandes, Sektion pädiatrische Endokrinologie, Homburg/Saar, Saarland, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie, Sektion Kinderpathologie, Bonn, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁶Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁷Universität Augsburg, Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät, Augsburg, Bayern, Deutschland

Einleitung: Kinder und Jugendliche haben nach perkutaner Radiatio und/oder allogener Stammzelltransplantation ein erhöhtes Risiko, ein sekundäres differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC) zu entwickeln. Ca. 10 % der Zweitmalignome im Kindesalter sind DTCs. Das Risiko für ein sekundäres DTC ist abhängig von der Strahlendosis. Ein junges Alter bei Bestrahlung stellt einen zusätzlichen Risikofaktor dar.

Ziel unserer Analysen war es, Diagnostik, klinische Präsentation, Therapie und Verlauf von Kindern und Jugendlichen mit sekundären und primären DTC zu vergleichen.

Methodik: Kinder und Jugendliche <18 Jahre mit DTC werden seit 1997 im (GPOH-)MET Register prospektiv erfasst. Für den Vergleich von sekundären und primären DTC wurden 406 Patienten berücksichtigt, die bis zum 31.12.2019 an das Register gemeldet worden waren. Als Ersterkrankung wurden Leukämien ($n=15$), Hodgkin-Lymphome ($n=9$), Hirntumoren ($n=11$), Neuroblastome ($n=5$), andere maligne Erkrankungen ($n=7$)

und eine Stammzelltransplantation bei benigner Erkrankung ($n=5$) berichtet. Die demographischen Daten sowie Daten zur Diagnose, Therapie und Verlauf wurden retrospektiv ausgewertet.

Resultate: 52 von 406 (12,8 %) Patienten (27 Jungen, 25 Mädchen) wurden in einem medianen Alter von 13,1 Jahren (6,0–17,9 Jahre) mit einem sekundären DTC diagnostiziert. Das DTC trat im Durchschnitt 8,2 Jahre (4,1–15,6 Jahre) nach der Ersterkrankung bzw. Stammzelltransplantation auf. Insgesamt 52 (100 %) Patienten hatten eine zytostatische Therapie erhalten, 31 (59,6 %) eine externe Bestrahlung und 2 (3,8 %) eine MIBG-Therapie.

Im Vergleich zu prim. DTC fanden sich bei Patienten mit sek. DTC keine Mädchenwendigkeit ($p < 0,001$), mehr Zufallsbefunde ($p < 0,001$), kleinere Tumoren ($p < 0,001$), seltener Blutgefäßeinbrüche ($p = 0,002$) und häufiger multifokale Tumore ($p = 0,048$).

Die Prognose von Patienten mit sekundären und primären DTC unterschied sich nicht (10-Jahre Ereignisfreies Überleben 83,6 % vs 77,9 %, $p = 0,991$).

Schlussfolgerungen: Sekundäre DTC treten ohne Geschlechterwendigkeit auch nach alleiniger Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen auf. Diese finden sich häufiger als Zufallsbefunde und zeigen eine geringere Tumorgroße, das Ereignis-freie Überleben im Vergleich zu primären DTC unterscheidet sich nicht.

P-01 #29

Hypophyseninsuffizienz durch Prop-1 Mutation – 2 Kasuistiken

K. Rodestock*, C. Schröder

Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Mecklenburg-Vorpommern, Deutschland

Einleitung: Mutationen im PROP-1 Gen (Chromosomen 5q35.3) zählen zu den genetischen Ursachen des neonatalen Panhypopituitarismus. Die bisher bekannten Patienten mit dem klinisch führenden Symptom des postnatalen Kleinwuchses zeigen einen rezessiven Erbgang. Das durch das PROP-1 Gen kodierte Protein, ein Hypophysentranskriptionsfaktor, wird in den hormonproduzierenden Zellen des HVL exprimiert. Seine mutationsbedingte funktionelle Beeinträchtigung führt zunächst zur Reduktion von TSH, GH und Prolaktin, in der 2. Dekade auch von ACTH. Durch das Fehlen der Gonadotropine bleibt die Pubertät aus.

Methodik: Fall 1: 2,8-jähriger Junge, Geburt durch Sectio, 3052 g, 50 cm, kreuzt seit dem 10. LM die Größenperzentilen nach unten. Mehrfach niedriges ft_3 und ft_4 bei normwertigem TSH.

Größe 80,6 cm, $-3,86$ SDS, BMI 16,2 kg/m^2 , 0,25 SDS, blass, muskuläre Hypotonie, altersgerecht entwickelt.

Fall 2: 2,2-jähriges Mädchen, Geburt termingerecht (2705 g (P6), 46 cm (P1)), kreuzt seit dem 6. LM die Größenperzentilen nach unten. Ambulant v.a. zentrale Hypothyreose und STH-Mangel.

Größe 74,3 cm, $-3,9$ SDS, BMI 18,3 kg/m^2 , 1,5 SDS, prominente Stirn, schmales Lippenrot, weiter Augenabstand, altersgerecht entwickelt.

Resultate: Beide Patienten zeigen folgende Befunde:

Labor: Zentrale Hypothyreose (TSH im Referenzbereich, ft_3 , ft_4 niedrig), STH-Mangel (IGF-1, IGFBP-3 niedrig, kein STH-Anstieg im Arginitest)

Röntgen linke Hand: Deutlich retardiertes Knochenalter

CMRT: Vergrößerte Hypophyse mit pathologischer Struktur, DD Z. n. Blutung, Tumor

Genetik: compound heterozygote Mutationen im PROP-1-Gen

Die Behandlung besteht in der Hormonersatztherapie: Zunächst mit Schilddrüsenhormon und Wachstumshormon. Eine Kontrolle der Klinik und der Laborwerte sollte alle 3–4 Monate erfolgen. Je nach Verlauf wird mit Hydrocortison begonnen und zur entsprechhenden Zeit die Pubertät eingeleitet. CMRT-Kontrollen sind erforderlich, da sich insbesondere die Größe der Hypophyse im Verlauf ändert. Ein Notfallausweis ist obligat.

Schlussfolgerungen: Ein normales TSH schließt eine Hypothyreose nicht aus. Sind die erforderlichen peripheren Schilddrüsenwerte erniedrigt, ist an eine zentrale Störung zu denken, die im Neugeborenen-Screening generell nicht erfasst wird.

Bei Nachweis einer Hypophysenfunktionsstörung sind die anderen Achsen zu prüfen.

Die nachfolgende Morphologie (cMRT) kann differentialdiagnostisch schwierig sein.

Die Molekulargenetik hilft bei der Einordnung des klinischen Bildes, der Abgrenzung anderer Formen des Panhypopituitarismus, der Planung der endokrinologischen Langzeitbetreuung und bei der Aufklärung der Eltern.

P-01 #32

Positiver Effekt von Leptin auf Verhalten und Gefühle bei Patienten mit kongenitalem Leptinmangel

J. von Schnurbein^{1*}, M. Remy², S. Brandt¹, J. Manzoor³, K. Kohlsdorf¹, S. Mahmood⁴, J. Hebebrand², M. Wabitsch¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Kliniken/ Institut der Universität Duisburg-Essen, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Essen, Deutschland; ³University of Child Health Sciences, Lahore, The Children's Hospital, Lahore, Pakistan; ⁴University of Health Science, Lahore, Department of Human Genetics and Molecular Biology, Lahore, Pakistan

Einleitung: Hungerzustände sind charakterisiert durch eingeschränktes Bewegungsverhalten, reduzierte soziale Interaktion und depressives Verhalten. Ein Abfall des Leptinspiegels im Blut in Phasen von akuter und chronischer Nahrungseinschränkung könnte zumindest zum Teil dafür verantwortlich sein.

Wir untersuchten daher, ob der Beginn einer Leptinsubstitution (Metreleptin, Myalepta) bei Patienten mit komplettem angeborenem Leptinmangel (congenital leptin deficiency; CLD) zu Veränderungen von Verhalten und Gefühlen führt.

Methodik: 7 Patienten mit CLD wurden vor und nach Beginn ihrer Leptinsubstitution (2–21 Tage bzw. 3–4 Monate) in einer standardisierten Spielsituation gefilmt. Jeder Film wurde von 6 unabhängigen Untersuchern, die geblindet waren in Bezug auf Grunderkrankung, Therapie und zeitliche Reihenfolge der Filme, hinsichtlich der vier Skalen Motoraktivität, soziale Interaktion, Emotionalität und Stimmung beurteilt (jeweils auf einer 10 Punkte Skala).

Resultate: Kurzzeitleptinsubstitution erhöhte im Mittel sowohl den Gesamtscore (von $17,7 \pm 4,1$ auf $22,6 \pm 6,6$; $p = 0,039$) als auch die Scores für Motoraktivität (von $4,1 \pm 1,1$ auf $5,1 \pm 1,5$, $p = 0,023$) und soziale Interaktion (von $4,6 \pm 1,1$ auf $6,2 \pm 1,7$, $p = 0,016$) signifikant. Bei fünf von 6 Patienten stiegen alle 4 Skalen an. Zwei CLD Patienten durchliefen eine Substitutionspause von 94 Tagen. In dieser Zeit fielen alle Skalen wieder ab und stiegen nach Therapieeustart wieder an.

Nach Langzeitleptinsubstitution stiegen alle Mittelwerte der Einzelscores und des Gesamtscores sogar noch über die Werte der Kurzzeitleptinsubstitution an.

Schlussfolgerungen: Metreleptin Substitution in Patienten mit CLD verbessert sowohl die körperliche Aktivität als auch die Emotionalität, soziale Interaktion und Stimmung. Dies unterstützt die These, dass der Abfall des Leptinsspiegels während Nahrungsrestriktion mitverantwortlich sein könnte für die emotionalen Veränderungen und Verhaltensveränderungen, die im Hungerzustand bei Menschen beobachtet werden.

P-01 #39

Latente Hypothyreose und Depressionsrisiko bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen: Ergebnisse einer nationalen, repräsentativen Längsschnittstudie

R. Hirtz^{1,2*}, H. Hölling³, C. Grasemann⁴

¹Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Kliniken/ Institut der Universität Duisburg-Essen, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Robert Koch-Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Kinderheilkunde und Abteilung für seltene Erkrankungen CeSER, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Während der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer latenten Hypothyreose und dem Risiko einer depressiven Erkrankung (MDD) bei Erwachsenen in Querschnitts- und Längsschnittstudien bereits umfangreicher untersucht wurde, ist dies bei Jugendlichen bislang nicht erfolgt. Da Schilddrüsenfunktion und Depressionsrisiko allerdings von verschiedenen altersabhängigen, u. a. biologischen und psychosozialen Prozessen, abhängen, sind diese Ergebnisse möglicherweise nicht ohne Weiteres auf Jugendliche übertragbar.

Methodik: Basierend auf den Längsschnittdaten von 4,118 jugendlichen Teilnehmern_innen der KiGGS Studie wurde über einen mittleren Zeitraum von 6 Jahren der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer latenten Hypothyreose und dem Risiko einer MDD im Rahmen eines logistischen Regressionsansatzes unter Berücksichtigung wichtiger Kovariaten analysiert. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen TSH- und fT4-Quartilen und dem Auftreten einer MDD bei euthyreoten Teilnehmern_innen mit der Frage nach einer Dosis-Wirkungsbeziehung untersucht.

Resultate: Während des Beobachtungszeitraums wurden 121 MDD Fälle registriert. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer latenten Hypothyreose und dem MDD Risiko beim Vergleich von 111 Jugendlichen mit latenter Hypothyreose mit 4,007 euthyreoten Jugendlichen, die für etwa 106,000 bzw. 3,610,000 Jugendliche aus der Allgemeinbevölkerung repräsentativ sind. Dies galt auch für die Untersuchung der Beziehung zwischen TSH- und fT4-Quartilen und dem MDD Risiko bei euthyreoten Teilnehmern_innen. Sämtliche Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen, u. a. unter Berücksichtigung einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, bestätigt.

Schlussfolgerungen: In Übereinstimmung mit den Ergebnissen bei Erwachsenen besteht bei Jugendlichen kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer latenten Hypothyreose oder TSH- und fT4-Quartilen bei Euthyreose und dem MDD-Risiko, trotz möglicher Effekte des Alters auf Schilddrüsenfunktion und MDD-Risiko. In Zusammenschau der bisherigen epidemiologischen Evidenz ergibt sich damit kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine beeinträchtigte psychische Gesundheit bei Jugendlichen mit einer latenten Hypothyreose aus der Allgemeinbevölkerung.

Literatur

1. Hirtz R, Hölling H, Grasemann C (2022) Subclinical Hypothyroidism and Incident Depression in Adolescents and Young Adults: Results from a Nationwide Representative Prospective Study. Thyroid. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0205>

P-01 #44

Zweitmalignome und Tumorentität bei jungen Schilddrüsenkarzinompatienten

E. Roggemann^{1*}, T. Musholt², M. Schreckenberger¹, M. Miederer¹¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Mainz, Rheinland-Pfalz, Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie, Mainz, Rheinland-Pfalz, Deutschland

Einleitung: Ionisierende Strahlung ist als ein Risikofaktor für das Auftreten von malignen Erkrankungen besonders prominent bei Kindern und Jugendlichen. Da Schilddrüsenmalignome (C73) gehäuft nach Bestrahlung der Halsregion auftreten, aber gleichzeitig die Behandlung mit radioaktivem Iod131 ein zentraler Bestandteil der Therapie ist, wurden Patienten im Alter bis 20 Jahren mit dem Gesamtkollektiv der Schilddrüsenkarzinompatienten verglichen und die Assoziation von Schilddrüsenkrebskrankungen mit Zweitmalignomen anhand einer monozentrischen Datenbank untersucht.

Methodik: Anhand von Arztbriefen sowie den Einträgen aus dem Krebsregister Rheinland-Pfalz wurden bei Patienten, die zwischen 2005 und 2017 eine adjuvante Radioiod-Therapie erhalten haben, TNM-Status, histologische Entität, kumulierte Gesamttaktivität [GBq] und das Vorliegen von Zweitmalignomen erfasst und gegenübergestellt. Die Meldeergebnisse aus dem Register konnten fallspezifisch in den klinischen Datensatz eingeordnet werden.

Resultate: Im Gesamtkollektiv von 889 Patienten befanden sich 35 im Alter von 13–20 Jahren, bei denen eine mediane Nachbeobachtungszeit von 109 (18–181) Monaten bestand. Meldeereignisse des Krebsregisters lagen bis zu einer medianen Nachbeobachtungszeit von 119 Monaten vor. Die kumulierte Gesamttaktivität liegt bei 7,7 GBq Iod131. Die dominierende histologische Entität ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 94,3 % (33/35). Ein Malignom zusätzlich zu C73 weisen 14,3 % (3/35) auf. Die Malignome traten vor der Diagnose des Schilddrüsenkarzinoms auf und beinhalteten alle eine externe Radiatio im Therapieregime. Bei den primären Malignomen handelte es sich um ein Glioblastom mit 3 Jahren und 11 Jahre vor C73, eine ALL mit 3 Jahren und 9 Jahre vor C73 und ein M. Hodgkin mit 9 Jahren und 7 Jahre vor C73.

Schlussfolgerungen: Die Zusammenarbeit mit Krebsregistern ist ein wichtiges Forschungsinstrument, um Therapiefolgen und das Auftreten von Malignomen im Therapieverlauf besser untersuchen zu können. Das Risiko für die Entwicklung von Schilddrüsenkarzinomen nach Radiatio ist deutlich erhöht, während sich kein Hinweis auf ein Malignom-Risiko durch die durchgeführte Radioiodtherapie ergab. Hier sind jedoch längere Nachbeobachtungszeiten und multizentrische Auswertungen weiter sinnvoll.

P-01 #53

Vitamin-D-Mangel-Rachitis und Panzytopenie – Manifestation einer malignen Grunderkrankung?

C. Hars^{1*}, S. Schönberger², C. Kiewert¹¹Universitätsklinik Essen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinik Essen, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Ein schwerer Vitamin D-Mangel kommt in Europa häufig vor [3], wobei neben der UVB-Strahlung auch die alimentäre Zufuhr von Vitamin D eine große Rolle spielt [1]. Durch zunehmend tierproduktfreie Ernährung kommen auch andere Mangelzustände zum Tragen, mit möglichen weitreichenden Folgen für die neuronale Entwicklung bei Kindern [2]. Wir berichten über einen autistischen Patienten, der seit Jahren unter zunehmenden Genua valga und einem ataktischen, scheinbar schmerzhaften Gangbild leidet. Das Essverhalten beschränkt sich auf vier verschiedene Lebensmittel (Nudeln, Butter, Reis, Tomatensauce).

Methodik: In der Röntgenaufnahme der Beinachsen fanden sich Rachitis-typische Veränderungen. Laborchemisch bestätigte sich ein schwerer

Vitamin-D-Mangel mit Hypokalzämie. Unter Therapie mit Vitamin D und Calcium waren die Knochenstoffwechselfparameter rasch wieder normwertig. Nebenbefundlich fiel eine hämolytische Anämie mit Panzytopenie auf: Leukozyten 3,26/nl (nl. 4,5–13,5/nl), Hb 6,8 g/dl (nl. 10,7–16,5 g/dl), Thrombozyten 110/nl (nl. 200–360/nl), LDH 5740 U/l (nl. 141–231 U/l), sodass eine weiterführende hämatologische Diagnostik veranlasst wurde. **Resultate:** Neben der Vitamin-D-Mangel-Rachitis fanden sich als Ursache der Panzytopenie ein ausgeprägter Vitamin B-12 sowie Vitamin C-Mangel und es wurde zusätzlich eine entsprechende Substitution begonnen. Hierunter kam es zur Normalisierung des Blutbilds und der LDH.

Schlussfolgerungen: Schwere Vitamin-Mangelzustände können neben Wachstumsstörungen zu neurologischen und hämatologischen Auffälligkeiten führen und eine maligne Grunderkrankung vortäuschen. Die ausführliche Ernährungsanamnese war hier wegweisend. Kinder mit selektiver Ernährung und/oder eingeschränkter peroraler Nahrungsaufnahme sollten daher bezüglich ihrer Zufuhr an Vitaminen und Spurenelementen engmaschig im Blick behalten werden.

Literatur

1. Spiro A, Buttriss JL (2014) Vitamin D: an overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 39(4):322–350 (Dec)
2. El Hasbaoui B et al (2021) Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan Afr Med J* 38
3. Tan, Loong MSA, Osborn DA (2020) Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev* 12

P-01 #58

Auswirkungen einer kombinierten Behandlung mit rhIGF1 und Metreleptin bei einem Mädchen mit schwerer Insulinresistenz (Rabson-Mendenhall-Syndrom)

N. Genthner*, S. Wudy, C. Kamrath, H. Rakicioglu, P. Karatsiolis

UKGM Gießen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, 35392, Deutschland

Einleitung: Wir stellen den Fall eines jetzt 11 Jahre alten Mädchens mit dem äußerst seltenen schweren Insulinresistenz-Rabson-Mendenhall-Syndrom vor, das auf die bisher unbeschriebenen heterozygoten Mutationen Exon 16: c.2986A>G (väterlicherseits) und Intron 9: c.2029 + 1G>T (mütterlicherseits) des Insulinrezeptor-Gens zurückzuführen ist.

Methodik: Der phänotypische Befund bestand aus Dystrophie (Geburtsgewicht 1970 g, small for gestational age), Hyperglykämie (bis zu 400 mg/dl), schwerer Acanthosis nigricans und leichter kardialer Septumhypertrophie. Es bestand eine ausgeprägte Insulinresistenz (Insulinspiegel 2074 mU/l), die zur Entwicklung eines Diabetes mellitus führte. Im Alter von 7 Monaten war eine auffällige Zahnbildung zu beobachten. Im Ultraschall konnten im Alter von 18 Monaten polyzystische Eierstöcke nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich mit zunehmendem Alter das Vorliegen einer generalisierten Lipodystrophie.

Resultate: Aufgrund der Kleinwüchsigkeit und des IGF-I-Mangels (IGF-I –8,1 SDS, IGFBP3 –9,42 SDS) wurde im Alter von 2 Jahren (Größen-SDS von –4,39 SDS) eine Behandlung mit rekombinantem IGF-I (0,12 mg/kgKG/d) begonnen. Das Aufholwachstum (Größen-SDS –1,92 im Alter von 9 Jahren) war zufriedenstellend, die Blutzuckerwerte (HbA1C ≤6,2 % bis zum Alter von 7 Jahren) stabil. Allerdings verschlechterte sich die Stoffwechseleinstellung (HbA1C 8,3 % und LDL-Cholesterin 252 mg/dl) im Alter von 10 Jahren.

Daher wurde eine zusätzliche Behandlung mit Metreleptin s. c. begonnen (0,08 mg/kgKG/d) Der BMI lag bei –1,37 SDS. Nach 9 Monaten verbesserte sich die Stoffwechseleinstellung (HbA1C 7,4 %, LDL-Cholesterin 167 mg/dl), aber der BMI sank trotz guten Appetits weiter auf –1,98 SDS.

Schlussfolgerungen: Unseres Wissens ist dies der erste Bericht über eine kombinierte Behandlung mit rhIGF-I und Metreleptin bei schwerem Insulinresistenzsyndrom, die in der kurzzeitigen Überwachung bislang eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung zeigt.

P-01 #64

Langerhans-Zell-Histiozytose als Ursache einer Pubertas Tarda und Hypothyreose: ein Chamäleon der Medizin

G. Avrami^{1*}, N. Jorch^{1,2}, C. Khurana², M. Eckert², M. Möllers³, J. Hagemann³, E. Hamelmann⁴, C. Zografos²

¹Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universitätsklinikum OWL, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Kinderradiologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Die Varianten der Pubertätsentwicklung stellen sich häufig eine Herausforderung im klinischen Alltag und Störungen sowohl auf hypothalamischer, hypophysärer, aber auch gonadaler Ebene können zu einer verzögerten Pubertät führen. Eine erworbene Schilddrüsenunterfunktion ist in den meisten Fällen die Folge einer chronischen Entzündung der Schilddrüse, wie z.B. bei einer Hashimoto-Thyreoiditis, könnte aber auch im Rahmen einer systemischen Erkrankung auftreten.

Methodik: Vorgestellt wird ein 14-jähriges Mädchen, das aufgrund ulzerierender Läsionen im Bereich der Vulva und eines Hautausschlags überwiesen wurde. Klinisch und laborchemisch zeigte sich eine Pubertas Tarda (PH1, B1, LH: <0,3 IU/l, FSH: 0,5 IU/l, Östradiol: 5 ng/l) und eine hypothyreote Stoffwechsellage mit negativen Autoantikörpern. Sonographisch zeigten sich auffällige Schilddrüse. In der MRT des Schädels und des Halses stellten sich vergrößerte zervikale Lymphknoten sowie eine flächige Signalanhebung angrenzend rostral an das Corpus mamillare im Tuber cinereum bis zum Hypophysenstiel fest.

Resultate: Bei Verdacht auf das Vorliegen einer systematischen Erkrankung erfolgte eine Lymphknotenexstriktion sowie eine Biopsie der Läsion im Bereich der Vulva. Immunhistologisch zeigten die Zellen eine deutliche Positivität für S100-Protein sowie für Langerin für CD1a. Somit entspricht der Befund einer Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH). Entsprechend der Stadieneinteilung der LCH handelt es sich bei unserer Patientin um die multisystemische Form, da mehrere Organsysteme betroffen sind. Es wurde anschließend die Therapie initiiert, welche aus der Kombination wöchentlicher Vinblastin-Gabe und täglicher Einnahme von Prednisolon besteht.

Schlussfolgerungen: Die LCH stellt eine seltene Erkrankung des Monozyten-Makrophagen-Systems dar. Jedes Organ und jede Körperregion können befallen werden und dadurch können unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder hervorgerufen werden.

Das gleichzeitige Vorhandensein von Pubertas Tarda und Hypothyreose im Rahmen einer systemischen LCH ist eine Rarität im pädiatrischen Krankengut. Die LCH sollte differenzialdiagnostisch bei Patienten mit unspezifischen Symptomen in Betracht gezogen werden.

Literatur

1. Leung AKC, Lam JM, Leong KF (2019) Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World Pediatr* 15(6):536–545. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00304-9>
2. Pandyaraj RA, Sathik Masoodu Maniselvi Savitha MKSSDDH (2015) Langerhans cell histiocytosis of thyroid—a diagnostic dilemma. *Indian Surg* 77(Suppl 1):49–51. <https://doi.org/10.1007/s12262-014-1118-2>
3. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG (2018) Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *Am Acad Dermatol* 78(6):1035–1044. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.059>

P-01 #65

Analyse der liganden- und mutationsabhängigen Signalisierung des Melanokortin 4 Rezeptors (MC4R): ein Beispiel für die Relevanz der differentiellen Signalisierung (bias signaling)

L. Ruck^{1*}, S. Paisdzior⁵, P. Scheerer³, S. Wiegand⁴, G. Kleinau³, N. Heyder³, A. Beck-Sickinger², M. Troll², H. Biebermann⁵, P. Kühnen¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für pädiatrische Endokrinologie, Berlin, Deutschland; ²Universität Leipzig, Institut für Biochemie, Leipzig, Deutschland; ³Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Physik und Biophysik, Berlin, Deutschland; ⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Sozial-Pädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ⁵Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für experimentelle pädiatrische Endokrinologie, Berlin, Deutschland

Einleitung: Der Melanokortin 4 Rezeptor (MC4R) spielt eine besondere Rolle in der Regulation des Körpergewichtes und ist eingebettet in den Leptin-Melanokortin Signalweg. Mutationen in diesem Signalweg führen zu der Entwicklung von Adipositas. Kürzlich wurde der MC4R Agonist Setmelanotide als medikamentöse Therapie zugelassen. Es zeigte sich, dass die Wirkung von Setmelanotide u. a. auf eine Veränderung der MC4R Signalisierung zurückzuführen ist (*differentielle Signalisierung*). Es wurde nun untersucht, ob Liganden wie Setmelanotide und Mutationen im MC4R Gen das Signalisierungsprofil des MC4R verändern.

Methodik: Es wurden 10 MC4R Mutationen, die mit der Entwicklung von Adipositas assoziiert sind, *in vitro* in HEK293 Zellen untersucht. Nach Expression des Wildtyp-MC4R und MC4R-Mutationen wurde nach Stimulation mit drei unterschiedlichen Liganden (aMSH, bMSH, Setmelanotide) vier verschiedenen Signalwege (Gs, Gq/11, ERK, G12/13), barrestin2 Rekrutierung, sowie die Oberflächenexpression untersucht. Abgesehen davon wurden die Mutationen basierend auf den kryo-elektronen-mikroskopischen (KryoEM) Strukturen des MC4R detailliert charakterisiert.

Resultate: Es zeigte sich, dass die untersuchten MC4R Mutationen in unterschiedlicher Art und Weise das Signalisierungsprofil des MC4R beeinflussen. Dabei führt die Stimulation mit bestimmten Liganden ebenfalls zu einer Veränderung der differentiellen Signalisierung und bewirkt, dass ein durch Mutationen eingeschränkter MC4R Signalweg in der Funktion unter Umständen nach Stimulation mit einem anderen Liganden wieder hergestellt werden kann. Diese Beobachtungen können anhand der MC4R Strukturen auf atomarer Ebene erklärt werden.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse weisen auf die Bedeutung der differentiellen Signalisierung des MC4R hin. Dies ist zum einen relevant für die Therapie von Patienten:innen mit monogenen Adipositasformen sein. Zum anderen kann dieser Mechanismus dazu verwendet werden, auch Patienten:innen mit einer Mutation im MC4R zu identifizieren, die von einer medikamentösen Therapie mit einem MC4R Agonisten profitieren. Darüber hinaus ermöglichen detaillierte Kenntnisse der MC4R Signalisierung die Optimierung von medikamentösen Interventionsstrategien.

P-01 #72

Verzögerte Diagnostik und Therapie trotz bester Voraussetzungen – Phäochromozytom im Kindesalter bei Von-Hippel-Lindau-Syndrom

E. M. Manka^{1*}, F. Weber², H. Dralle², G. Fleischhack³, O. Ververidou¹, D. C. Hars¹, R. Hirtz¹, C. Kiewert¹

¹Universitätsmedizin Essen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Essen, Sektion für Endokrine Chirurgie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Essen, Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Das Von Hippel-Lindau (VHL) Syndrom ist ein seltenes erbliches Tumordispositionssyndrom (Prävalenz 1:50.000), das charakterisiert ist durch das Auftreten von Hämangioblastomen der Retina und/oder des ZNS, Nierenzellkarzinomen und/oder neuroendokrinen Tumoren. In Ab-

hängigkeit von der nachgewiesenen Mutation und vom Auftreten eines Phäochromozytoms (PCC) werden zwei Hauptformen (VHL Typ 1 und 2) unterschieden. Das PCC Risiko ist in der pädiatrischen Altersgruppe als besonders gering einzustufen. Regelmäßige Überwachung und frühe Erkennung der Tumoren vermindern Morbidität und Mortalität.

Methodik: Bei der Mutter unseres Patienten wurden im Rahmen der Abklärung von Flankenschmerzen und erhöhtem Blutdruck (RR) nach Entbindung Phäochromozytome beider Nebennieren detektiert und die Diagnose VHL Syndrom gestellt. Eine Untersuchung des Kindes erfolgte zunächst nicht. 12 Jahre später stellt sich der Junge mit Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen und seit 2 Jahren bestehenden Schweißattacken augenärztlich vor. Hier wurde ein retinales Angioma diagnostiziert und bei positiver Familienanamnese eine molekulargenetische Diagnostik initiiert, die eine Mutation im VHL Gen bestätigte.

Resultate: Bei art. Hypertonie und Erhöhung von Serum-Normetanephrin (SNM) bestand der hochgradige Verdacht auf ein PCC. Morphologisch war passend dazu eine Raumforderung der linken Nebenniere (NN) zu verzeichnen. Nach Adrenalectomie links normalisierten sich Tumormarker und RR rasch, während SNM zunächst rückläufig und dann persistierend erhöht verblieb. Morphologisch konnten nun Paragangliome (PGL) in loco typical paraaortal und cervical sowie eine flau Aktivität der rechten NN nachgewiesen werden. Nach Resektion des PGLs paraaortal kam es zu einem erneuten Anstieg von SNM bei jetzt morphologisch sicher nachweisbarem PCC der rechten NN. Es folgte die subtotale Adrenalectomie rechts. Die SNM-Spiegel normalisierten sich im Verlauf. Die Resektion des cervicalen PGLs ist zeitnah geplant.

Schlussfolgerungen: Trotz positiver Familienanamnese kam es in o. g. Fall zu einer deutlich verzögerten Diagnosestellung (erst 2 Jahre nach Beginn der ersten Symptome). Darüber hinaus ist das Erstmanifestationsalter eines PCCs bei VHL Typ 2 ungewöhnlich jung. Hier muss ein besseres Bewusstsein für diese seltene Erkrankung und ihren Verlauf geschaffen werden. Betroffene Patienten bedürfen einer lebenslangen multidisziplinären Betreuung. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist die Anbindung an spezialisierte Zentren zu empfehlen. Zudem sollten Patienten unbedingt in zentralen Registern erfasst werden.

P-01 #82

Off-Label Phenylbutyrat-Behandlung eines 1,5 Jahre alten Jungen mit Allan-Herndon-Dudley-Syndrom (AHDS): dosisabhängiger therapeutischer Effekt und Lebertoxizität

F. Schreiner^{1*}, H. Vollbach¹, B. Gohlke¹, J. Friese², J. Wöfle³, D. Braun⁴, U. Schweizer⁴

¹Pädiatrische Endokrinologie, Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ²Neuropädiatrie, Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ³Pädiatrische Endokrinologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ⁴Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Einleitung: Das AHDS (auch Monocarboxylat Transporter 8 (MCT8)-Defizienz) ist eine seltene X-chromosomal vererbte Erkrankung mit schwerer psychomotorischer Retardierung und muskulärer Hypotonie, begleitet von zunehmender Dystrophie und kardiovaskulären Symptomen infolge chronisch erhöhter T3-Serumspiegel. Aktuelle klinische Studien konzentrieren sich auf Schilddrüsenhormonanaloga, die MCT8-unabhängig intrazellulär thyromimetische Effekte erzielen sollen. Behandlungseffekte scheinen jedoch auf die Milderung thyreotoxischer Symptome begrenzt, während sich der neurologische Phänotyp kaum beeinflussbar zeigt.

Methodik: Ein alternativer Behandlungsansatz zielt auf die Verbesserung von Expression und Restfunktion des mutierten MCT8-Proteins selbst bzw. subsidiärer Transporterproteine mit Hilfe des chemischen Chaperons Phenylbutyrat (PB) ab, mit vielversprechenden Ergebnissen in Zellkulturmodellen. Wir berichten über einen eineinhalbjährigen Jungen mit AHDS durch eine bislang nicht beschriebene *missense MCT8*-Mutation c.703G>T

(p.V235L), den wir im Rahmen einer Off-Label-Anwendung über einen Zeitraum von 7 Monaten mit PB behandelten.

Resultate: Die Behandlung mit PB-Dosen im Bereich der für Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten bestehenden Zulassung führte zu einem signifikanten Abfall der erhöhten TSH- und T3-Serumspiegel. Der Körpergewichts-SDS zeigte sich über den Behandlungszeitraum stabil im unteren Normbereich (um -1,4 SDS), Entwicklungstestungen ergaben einen leichten Fortschritt im Bereich der grobmotorischen Fähigkeiten (BSID-III: Entwicklungsalter 4 auf 5 Monate). Transaminasenerhöhung und Akkumulation von Phenylacetatkonzentrationen im Urin als Hinweise auf sich erschöpfende Metabolisierung und Lebertoxizität machten jedoch Therapieunterbrechungen und Dosisreduktion erforderlich.

Schlussfolgerungen: In einer ersten klinischen Anwendung von PB bei einem Patienten mit AHDS ließ sich ein signifikantes Absenken der erkrankungstypisch erhöhten TSH- und T3-Serumspiegel nachweisen. Auch ergaben sich Hinweise auf eine günstige Beeinflussung von Körpergewichts- und neurologischer Entwicklung. Die möglicherweise erkrankungsspezifisch erhöhte Lebertoxizität des PB erfordert weitere Untersuchungen.

P-02 #26

AGS durch Pro30Leu-Mutation: Vom Salzverlust zur Überdosierung

J. Langer*, M. Schell, T.M. Vökl

KJF Klinik Josefinum, Kinder- und Jugendendokrinologie und -diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Augsburg, Bayern, Deutschland

Einleitung: Bei Kindern mit klassischem Adrenogenitalem Syndrom (AGS) gibt es eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Bei schweren Mutationen liegt die Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei nahezu 100 %, wohingegen sie bei der simple virilizing Form bei 95 % und beim nicht klassischen AGS bei 70 % liegt [Dracopoulou-Vabouli 2001 JPEM]. Die Pro30Leu-Mutation hat mit 20–30 % von allen typischen nicht klassischen AGS-Mutationen die geringste Restaktivität [Krone 2013 JCEM].

Methodik: Case Report: Säuglingsalter: Junge, mit 5 Monaten rezidivierende Hyponatriämien (min. 120,1 mmol/l) nach einer Enteroviren-Infektion; zweimalig intravenöse Natriumsubstitution; Stoffwechselscreening unauffällig. Trotz Sistieren der Enteritis-Symptomatik erneute Hyponatriämie. Erweiterte Diagnostik: Erhöhung von 17-OH-Progesteron im Serum (>20 ng/ml) und ACTH im Plasma (74 pg/ml, Ref. 7,2–63,3 pg/ml); Aldosteron und Cortisol normwertig. Die Renin-Konzentration war nach Aktenlage vor Steroidgabe supprimiert (<1,0 ng/l).

Resultate: Diagnose: Im Steroidprofil (GC/MS) Zeichen eines 21-Hydroxylase-Mangels. Therapiebeginn mit HC (12,5 mg/m²KOF/d) und FC (9,7 µg/kgKG/d). Mol.gen. homozygote Punkt-Mutation: Pro30Leu; Keine Hyponatriämie unter der Therapie.

Verlauf: Mit 3 Jahren erneute Vorstellung in unserer neu gegründeten endokrinologischen Ambulanz. Es zeigte sich ein Abknicken der Körpergröße (jetzt -1,67 SDS). Bei hohen Suppressionsdosen (HC 14,2 mg/m²KOF/d) erfolgte ein kontrollierter Auslass- (FC) und Reduktionsversuch (HC). Ab einer HC-Dosis von unter 8,3 mg/m²KOF war die Renin-Konzentration erstmals messbar und nach weiterer Reduktion im Normbereich, sodass sich der Verdacht einer iatrogenen Überdosierung bestätigte. Mit 4 Jahren konnte HC beendet werden (Notfallausweis).

Schlussfolgerungen: Pro30Leu-Mutationen können Salzverlust in Stresssituationen, z. B. bei Infektionen im Säuglingsalter, auslösen. Die Steroidtherapie, sofern im Verlauf notwendig, ist im Einzelfall komplex zu steuern und sollte unter Einbezug von Endokrinologen mit ausreichender AGS-Erfahrung erfolgen. In jedem Fall ist ein Notfallausweis und Schulung der Eltern für Notfallsituationen sinnvoll.

Literatur

1. Dracopoulou-Vaboul (2001) The spectrum of molecular defects of the CYP21 gene in the Hellenic population: variable concordance between genotype and

phenotype in the different forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 86(6):2845–2848

2. Krone (2013) Genotype-Phenotype Correlation in 153 Adult Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency: Analysis of the United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) Cohort. *JCEM* 98(2):E346–E354

P-02 #30

Mastermind-like domain-containing 1 (MAMLD1) als potenzieller Androgenrezeptor- (AR-) Koregulator in Genitalhautfibroblasten (GF)

A. Bergjan^{1*}, R. Werner², P.-M. Holterhus¹, N. Hornig³

¹UKSH, Campus Kiel, Kinderendokrinologisches Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²UKSH, Campus Lübeck, Forschungslabor Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ³UKSH, Campus Kiel, Institut für Humangenetik, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Bei über 60 % der Patienten mit dem klinischen Bild einer partiellen Androgenresistenz kann keine inaktivierende Mutation im AR Gen nachgewiesen werden. Mittels AR-Funktionsuntersuchungen konnte eine Gruppe von GF identifiziert werden, die eine verringerte AR-Funktion ohne AR-Mutation aufwies (AIS Typ II). Exomsequenzierungen von AIS Typ II GF wiesen eine hemizygoten Leserasterverschiebung in *MAMLD1* in einem Patienten mit typischem AIS-Typ II-Befund auf.

Ziel war es, die Proteinexpression von *MAMLD1* in GF nachzuweisen und eine mögliche Interaktion zwischen dem AR und *MAMLD1* zu untersuchen.

Methodik: Mittels Western Blot wurde die Proteinexpression und zelluläre Lokalisation von *MAMLD1* in GF in Abhängigkeit der Zugabe von Dihydrotestosteron (DHT) detektiert.

Mithilfe einer Co-Immunopräzipitation (CoIP) sollte eine potenzielle Interaktion zwischen dem AR und *MAMLD1* nachgewiesen werden.

Resultate: Das Vorhandensein von *MAMLD1* in GF konnte mittels Western Blot nachgewiesen werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass sich der Transkriptionsfaktor *MAMLD1* im Zellkern der GF befindet. Eine Inkubation der GF mit DHT führte dabei zu keiner Veränderung der Lokalisation von *MAMLD1* innerhalb der Zelle. Patienten-GF mit einer Leserasterverschiebung in *MAMLD1* zeigten ein stark verkürztes und damit höchstwahrscheinlich funktionsloses Protein.

Mittels CoIP konnte keine reproduzierbare Interaktion von AR und *MAMLD1* nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Der Transkriptionsfaktor *MAMLD1* befindet sich im Zellkern von GF und wäre somit ein möglicher Kofaktor des AR. Eine potenzielle funktionelle Interaktion beider Proteine muss durch weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen überprüft werden.

P-02 #33

Entwicklung und Aufbau des Versorgungsregisters „DSDReg“ für Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung im Projekt „DSDCare“

J. Scherf^{1*}, M. Schnoor¹, A. Heidenreich¹, J. Göbel², H. Storf², O. Hior³, A. Katalinic¹, *DSDCare Study Group*

¹Universität zu Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Medizinische Informatik, Frankfurt am Main, Hessen, Deutschland; ³UKSH, Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Patient*innen-bezogene Versorgungsregister sind wichtige Instrumente, mit denen Daten zu Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Versorgung erfasst werden können. In Bezug zu Qualitätsindikatoren können sie Aufschluss über Unter-, Über- und Fehlversorgung geben. In diesem Sinne wurde im Projekt DSDCare parallel zur Implementierung

verschiedener Tools und Maßnahmen zur Umsetzung einer leitliniengerechten Versorgung von Menschen mit DSD in Deutschland das zentrale Versorgungsregister DSDReg auf Basis des „Open-Source Registersystems für Seltene Erkrankungen (OSSE)“ entwickelt und etabliert.

Methodik: Nach einer vorherigen Konsentierung von Qualitätsindikatoren wurden geeignete, vorwiegend etablierte Erhebungsinstrumente ausgewählt. Für das DSDReg wurde das OSSE nach DSDCare-spezifischen Bedarfen konfiguriert. Die zuvor festgelegten Erhebungsinstrumente wurden im DSDReg in Formulare überführt. In einer Testphase machten die Zentren sich mit dem DSDReg und den Formularen vertraut. Feedback wurde iterativ zur Verbesserung der Formularstruktur und -inhalte genutzt. Zum Schutz sensibler Daten wurden umfassende Datenschutzkonzepte entwickelt und eine Datenschutz-Folgenabschätzung durchgeführt.

Resultate: Im DSDReg wurde eine Vielzahl von Formularen erstellt, darunter für Stammdaten, DSD-Diagnose, Therapie- und OP-Dokumentation, Aufklärungs- und Unterstützungsangebote sowie PROMs für die relevanten Alters- und Zielgruppen.

Zentren erfassen Versorgungsdaten direkt im DSDReg, Studienteilnehmende füllen Papierfragebögen aus. Aktuell wird dafür eine Online-Befragung etabliert. Die dafür entwickelte Webapplikation erstellt aus DSDReg-Formularen dynamisch individuelle Fragebögen für die unterschiedlichen Alters- und Zielgruppen. Die direkte Kommunikation mit dem DSDReg ermöglicht es, erhobene Angaben ohne zusätzliche Verarbeitungsschritte zu speichern.

Der Datenschutz wird durch ein feingranulares Rechtesystem und getrennte Speicherung von identifizierenden und medizinischen Daten gewährleistet.

Schlussfolgerungen: Das OSSE-basierte DSDReg hat sich für die Erfassung von Versorgungsdaten und deren Auswertung im Sinne zuvor definierter Qualitätsindikatoren bewährt. Ergebnisse des jährlich stattfindenden Benchmarkings können an die Zentren rückgekoppelt werden. Darüber hinaus konnten diese im Projektverlauf in eine iterative Justierung der Qualitätsindikatoren einfließen. Die Unterstützung von Formularrevisionen durch das OSSE ermöglichen dafür benötigte Änderungen im Register. Die Verknüpfung einer Online-Befragung mit dem DSDReg erlaubt langfristig eine Reduktion des Dokumentationsaufwands.

Literatur

1. Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier SL, Van Enckevort D, Roos M, Jacobsen A, Cornet R, Ahmed SF, Bros-Facer V, Popa V, Van Meel M, Renault D, Von Gizycki R, Santoro M, Landais P, Torrey P, Carta C, Mascalconi D, Gainotti S, Lopez E, Ambrosini A, Müller H, Reis R, Bianchi F, Rubinstein YR, Lochmüller H, Taruscio D (2018) Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries. *IJERPH* 15(8):1644. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081644>
2. DSDCare Study Group. (2022) Website des Projekts „DSDCare“. <https://dscare.de/>. Zugegriffen: 11. Aug. 2022
3. (2021) DRKS00022521: Standardisierte Zentren-zentrierte Versorgung von DSD über die Lebensspanne (DSDCare). https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00022521. Zugegriffen: 11. Aug. 2022
4. Storf H, Schaaf J, Kadioglu D, Göbel J, Wagner TOF, Ückert F (2017) Register für seltene Erkrankungen: OSSE – ein Open-Source-Framework für die technische Umsetzung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 60:523–531. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2536-7>

P-02 #34

Das „DSDReg“: Start des neuen Registers zur Erfassung der Versorgung von Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung

M. Schnoor^{1*}, A. Heidenreich¹, J. Scherf¹, M. Jürgensen², O. Hiort², A. Katalinic¹, DSDCare-Study Group

¹Universität zu Lübeck, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²UKSH, Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Die Versorgung von Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung (Differences of Sex Development (DSD)) erfordert ein komplexes interdisziplinäres Versorgungsangebot. Betroffene empfinden jedoch die Versorgung oftmals als unzureichend. Im Rahmen des vom BMBF geförderten Projekts DSDCare wurde 2021 ein Register etabliert, welches deutschlandweit die Versorgungsdaten von Menschen mit DSD in zehn Versorgungszentren erfasst. Dadurch wird es möglich, anhand festgelegter Qualitätsparameter die Versorgungsqualität von Menschen mit DSD regelmäßig zu evaluieren und langfristig zu verbessern.

Methodik: Anhand einer Literaturrecherche, der S2k-Leitlinie sowie qualitativer Interviews mit an der DSD-Versorgung Beteiligten und Patient*innen/Selbstorganisationen wurden Indikatoren der Struktur-, Prozess- und Behandlungsqualität festgelegt. Auf Basis des Open-Source-Registersystems für Seltene Erkrankungen (OSSE) wurde das DSDReg etabliert, in welchem versorgungsbezogenen Daten erfasst werden, die die Prozess- und Ergebnisqualität widerspiegeln. Zusätzlich werden Angaben der Betroffenen selbst zur Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität (LQ) im Sinne der Ergebnisqualität im Register erfasst.

Resultate: Im Zeitraum Mai 2021 bis April 2022 wurden in zehn an DSD-Care beteiligten Versorgungszentren 400 Patient*innen registriert. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss beträgt 16 Jahre (SD: 10,5; IQR: 9). Bei 220 (55 %) Patient*innen wurde als Geschlecht in der Geburtsurkunde „weiblich“, bei 165 (41,3 %) „männlich“ und in einem Fall „divers“ angegeben. Häufigste Diagnose ist 46,XY DSD (33,8 %), gefolgt von 46,XX DSD (33,5 %) und chromosomalen DSD (28,5 %). Die Fallzahlen in den Zentren variieren zwischen $n = 9$ und $n = 118$.

247 (61,8 %) der registrierten Patient*innen bzw. deren Eltern beantworteten den Fragebogen zur Versorgungszufriedenheit und LQ. Darunter waren 191 Erstfragebögen von Eltern, 120 Erstfragebögen von Kindern und Jugendlichen (8–17 Jahre) sowie 136 Erstfragebögen von Erwachsenen mit DSD.

Schlussfolgerungen: Das DSDReg ist im Projekt DSDCare gut etabliert und kontinuierlich wachsenden Registrierungen. Das erste Benchmarking nach einem Jahr Register-Laufzeit ist jedoch aufgrund der in einigen Zentren zum Teil geringen Fallzahl nur bedingt aussagekräftig. Auch müssen Qualitätsindikatoren noch angepasst werden. Das Benchmarking im zweiten Projektjahr wird dann aufgrund höherer Fallzahlen und der Möglichkeit einer Evaluation im Zeitverlauf zu neuen Aussagen führen. Langfristig ist eine Verstärkung des Registers anzustreben, da regelmäßige Evaluationen zur Verbesserung der Versorgung beitragen können.

Literatur

- Hiort O, Marshall L, Bacia A, Bouteleux M, Wünsch L (2019) Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen, Diagnostik und Management. Monatsschrift Kinderheilkunde 2019(164):598–606
- Thyen U, Ittermann T, Flessa S, Muehlan H, Birnbaum W, Rapp M, Marshall L, Szarras-Capnik M, Bouvattier C, Kreukels B, Nordenstroem A, Roehle B, Koehler B (2018) Quality of health care in adolescents and adults with disorders/differences of sex development (DSD) in six European countries (dsd-LIFE). BMC Health Serv Res 2018(18):527
- Storf H, Schaaf J, Kadioglu D, Göbel D, Wagner TOF, Ückert F (2017) Register für seltene Erkrankungen. OSSE – ein Open-Source-Framework für die technische Umsetzung. Gesundheitsblatt 2017(60):523–531
- DSDCare Study Group. (2022) Website des Projekts „DSDCare“. <https://dsdcare.de/>. Zugegriffen: 15. Aug. 2022

- (2021) DRKS00022521: Standardisierte Zentren-zentrierte Versorgung von DSD über die Lebensspanne (DSDCare). https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00022521. Zugegriffen: 15. Aug. 2022

P-02 #40

Das multizentrische karpotarsale Osteolysesyndrom, MCTO (OMIM #166300): eine Störung der Osteoklastenfunktion?

J. Höppner^{1,2*}, S. Bechthold-Dalla Pozza³, K. Sinnigen¹, S. Hoffjan^{4,2}, L. Pape⁵, C. Grasemann^{1,2}

¹St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Centrum für seltene Erkrankungen, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Dr. von Hauner'sches Kinderspital, LMU München, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, München, Bayern, Deutschland; ⁴Ruhr-Universität Bochum, Institut für Humangenetik, Bochum, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁵Kliniken/Institut der Universität Duisburg-Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Bei MCTO, einer ultra-seltenen Skeletterkrankung basierend auf *MAFB* Mutationen, tritt eine frühkindliche, progressive karpotarsale Osteolyse auf, häufig begleitet durch eine Nierenerkrankung. Schmerzen und Deformationen betreffen im langfristigen Verlauf weitere Gelenke. Eine Störung der Osteoklastenfunktion wird als ursächlich diskutiert, auch da *MaFB* ein negativer Regulator der RANKL-induzierten Osteoklastendifferenzierung ist.

Antiresorptive und immunsuppressive Therapien können die Progression der Skeletterkrankung nicht aufhalten. Der Pathomechanismus der Erkrankung ist unklar.

Methodik: Wir berichten klinische, laborchemische und radiologische Befunde bei 6 Patienten (3 Kinder) mit MCTO sowie in vitro Daten.

Klinische, laborchemische und radiologische Daten wurden aus den Patientenakten entnommen und im Rahmen der klinischen Studie zur ‚Untersuchung der Osteoklastenfunktion bei Seltener Skeletterkrankung‘ (#21-7404) erhoben.

Osteoklasten wurden aus peripheren mononukleären Blutzellen bei Patienten 1 + 2 sowie elterlichen Kontrollpersonen differenziert.

Resultate: Patientin 1 (3 Jahre): Schmerzbedingte, motorische Entwicklungsverzögerung. Deformierte Hände und Füße bei radiologisch karpotarsaler Fehlanlage. Proteinurie. Bisphosphonat Therapie.

Patientin 2 (10 Jahre): Deformierte Hände und Füße. Beginn mit 4 Monaten. Proteinurie. Schmerzen. Verlust der Gehfähigkeit mit 10 J. Bisher keine Therapie

Patient 3 (9 Jahre): Beginn mit 8 Monaten. Schmerzen Extremitäten. Bisphosphonat Therapie mit 3 Jahren. Wechsel zu Denosumab mit 4,5 Jahren. Bei fehlendem therapeutischen Erfolg erneut Bisphosphonate.

Patienten 3–6: Schmerzen aller Gelenke. Verlust der Gehfähigkeit bei 2/3. Deformitäten. Therapie: NSAR. Patienten 1–6: Unauffälliger Knochenstoffwechsel.

Zellen mit *MAFB* Mutation differenzierten zu 162 ± 148 Osteoklasten, Kontrollzellen zu 195 ± 158 Osteoklasten.

Schlussfolgerungen: Osteolyse gilt als wesentlicher Pathomechanismus für die Skeletterkrankung bei MCTO. In der Osteoklastendifferenzierung zeigten sich aber keine Auffälligkeiten und laborchemisch kein Hinweis auf eine systemische, gesteigerte Osteoklastenaktivität. Auch das fehlende therapeutische Ansprechen auf Denosumab (RANKL-Inhibition) spricht gegen eine relevante Rolle der Osteoklasten für die Progression der Erkrankung. Möglicherweise liegt eine Chondrozytenfunktions- oder Anlagestörung vor. Weitere Untersuchungen zur Pathophysiologie bei dieser sehr seltenen Erkrankung sind erforderlich.

P-02 #49

5 α -Reduktase-Mangel und die Herausforderung der Geschlechtsidentität – ein Fallbericht

G. Herrmann^{1*}, A. Bauer¹, K. Winner¹, E. Stoll², M. Kapapa², A. Serra², M. Wabitsch¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für seltene endokrine Erkrankungen, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Sektion Kinderchirurgie, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland

Einleitung: Bei 46,XY-DSD durch einen 5 α -Reduktase-Mangel kommt es durch die unzureichende Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron zu einer verminderten Virilisierung mit häufig typisch weiblichem äußeren Genitale. Mit Einsetzen der Pubertät kommt es jedoch (evtl. überraschend) zu einer Virilisierung. Wir berichten über den Verlauf der ersten 12 Lebensjahre eines Kindes mit 5 α -Reduktase-Mangel, insbesondere über die Diagnosestellung mit klinischer, hormoneller und molekularer Charakterisierung sowie über die Herausforderung der Geschlechtsidentität und die Bedeutung der psychosozialen Betreuung.

Methodik: Im Alter von einem Jahr zeigte sich bei typisch weiblichem äußeren Genitale eine leichte Klitorishypertrophie (ca. 1 cm). Sonographisch keine Müller-Gang-Derivate, die Gonaden waren im Leistenkanal. Im hCG-Stimulationstest Anstieg des Testosterons von 0,06 auf 5,89 μ g/l, daher hoher Testosteron/DHT-Quotienten von 29,5. Die Karyotypisierung ergab 46,XY. Eine homozygote Mutation im Exon 1 von SRD5A2 (c.176C>G) wurde nachgewiesen. Die nicht-konsanguinen Eltern waren heterozygote genetische Träger. Zum Monitoring erfolgte eine Verlagerung und Pexie der Gonaden in die labioscrotal Region.

Resultate: Die Eltern wählten ein weibliches Erziehungsgeschlecht. Die Geschlechtsidentität des Kindes war zunächst weiblich, im Verlauf ab ca. zehn Jahren offen.

Die anstehende Pubertät könnte davon abhängig östrogendominant induziert werden oder biologisch androgendominant sein. Die Entscheidung über eine teilweise irreversible und lebensverändernde Therapiestrategie ist sowohl für ein (prä)pubertäres Kind als auch für Eltern eine Herausforderung. Durch eine pubertätsblockierende hormonelle Behandlung eröffnen GnRH-Analoga ein Zeitfenster für eine weitere Reflexionen über die Geschlechtsidentität.

Mit 11 Jahren wurde daher aufgrund eines Anstiegs der Gonadotropine und des Testosterons mit Triptorelin begonnen, was zu einer adäquaten Suppression führte.

Schlussfolgerungen: Unsere Erfahrung zeigt die Bedeutung von altersgerechter Aufklärung, Peer-Beratung und Austausch mit Selbsthilfegruppen. Eine integrierte kontinuierliche psychosoziale Betreuung sollte folgende Aspekte berücksichtigen: Diagnosebewältigung, Körperakzeptanz, verschiedene Ebenen der Identität, psychosozialer Gesundheitszustand, Sexualität und Fertilität.

Zusammenfassend ist eine personalisierte Betreuung mit einer psychosozialen Begleitung für Menschen mit DSD unerlässlich, insbesondere während des partizipativen Entscheidungsprozesses eine Behandlung betreffend.

P-02 #60

Akzidentelle transdermale Estradiol-Exposition mit Gynäkomastie und Knochenalterakzeleration bei einem 7-jährigen Jungen: eine Fallvorstellung

K. Winner*, C. Denzer, M. Wabitsch

Universitätsklinikum Ulm, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland

Einleitung: Ein 7-jähriger Junge wurde uns vorgestellt mit beschleunigtem Wachstum, beidseitiger Brustdrüsenanschwellung entsprechend Tanner-Stadium B2 und flaumigen dunklen Haaren im Genitalbereich (be-

ginnend PH2). Das Hodenvolumen lag orchidometrisch bei 2 ml und es gab keine Hinweise auf Androgenisierung des äußeren Genitals. Der biologische Vater des Kindes ist transident (Mann zu Frau) und erhält seit ca. 7 Jahren eine geschlechtsangleichende Therapie mit hochdosiertem Estradiol-Gel (5 Hub/d = 3,75 mg). Nach dem Auftragen des Gels fanden regelmäßig Hautkontakte mit dem Kind statt.

Methodik: Neben körperlicher Untersuchung Blutabnahme für ein Basis-Hormonlabor und Röntgen der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters. Im Labor war Östradiol erhöht mit 9,6 ng/l, dabei LH <0,3 IU/l, FSH 0,5 IU/l und Testosteron <0,025 μ g/l. DHEAS und Androstendion lagen im Normbereich, Östron war minimal erhöht (22 ng/l). Inhibin B war supprimiert (<10 ng/l). Der Karyotyp war 46,XY. Das Knochenalter war deutlich akzeleriert bei 11;3 (Greulich und Pyle).

Resultate: Aufgrund der Befunde vermuteten wir eine jahrelange Östrogenexposition, a. e. durch akzidentelle Haut-Haut-Übertragung. Ähnliche Fälle sind für Testosteron-Gel bereits beschrieben, unseres Wissens nach aber nicht für Estradiol-Gel. Weder der Hersteller, noch der behandelnde Arzt werden vor dieser Möglichkeit. Nach Aufklärung der Eltern über diesen Verdacht wurde die Behandlung sofort geändert zu Estradiol-haltigen Pflastern.

Bei Follow-Up-Besuchen sahen wir eine Normalisierung des Östradiols, Anstieg des Inhibin B und Reduktion der Brustdrüsenanschwellung. Das Wachstum verlangsamte sich wieder und die Pubesbehaarung war ebenfalls rückläufig, was die Hypothese bestätigte.

Schlussfolgerungen: Selbst die Übertragung sehr geringer Mengen von Estradiol kann bei kleinen Kindern erhebliche Effekte auf Skelettreifung, Wachstum und Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale haben. Aufgrund der außergewöhnlich hohen Dosis war die Wahrscheinlichkeit der Wirkstoffübertragung vermutlich erhöht. Wir benachrichtigten sofort die Arzneimittelkommission und den Hersteller über den Verdacht, woraufhin sie die Warnhinweise änderten. Wir werden den Patienten und seine Entwicklung weiter beobachten, um mögliche Langzeiteffekte auf Knochen, Hodenfunktion und Pubertätsverlauf zu evaluieren.

P-02 #62

Varianten des Phänotyps des gonosomalen Mosaiks 47,XXY/46,XX:2 Fallvorstellungen

A. Bartels^{1*}, U. Döhnert², L. Wünsch³, O. Hiort¹

¹UKSH, Campus Lübeck, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Lübeck, Deutschland; ²Universität zu Lübeck, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Lübeck, Deutschland; ³UKSH, Campus Lübeck, Sektion Kinderchirurgie, Lübeck, Deutschland

Einleitung: Der typische Chromosomenbefund beim Klinefelter-Syndrom ist 47,XXY (80%). Ein Klinefelter-Mosaik mit einer 46 XX-Zellreihe ist eine Rarität. Die Ausprägung des Genitale ist variabel, es liegen sowohl ovarielle als auch testikuläre Keimdrüsenanteile vor. Bei der Diagnosestellung werden zwei Altersgipfel beschrieben. Postnatal können diese Kinder durch eine Genitalvariante mit einem ein- oder beidseitigen Kryptorchismus auffallen oder werden im Pubertätsalter mit typischen Klinefelter-Symptomen (Gynäkomastie, Pubertas tarda mit hypergonadotropen Hypogonadismus) vorstellig.

Methodik: Das erste Kind (FG 36. SSW.) fiel postnatal mit einem klein imponierenden Penis und einseitigem Kryptorchismus auf. Mit 3 Monaten fand die Vorstellung bei uns statt.

Das äußere Genitale wirkt eher männlich mit penoskrotaler Transposition. Der Phallus misst 3,2 cm (Referenz 3,5 cm +/- 0,4 cm, Hughes et al. 2006) mit einem penoskrotales Grübchen. Links ist eine Gonade im Hemiskrotum tastbar, das Skrotum rechts ist gefälteilt und leer.

Sonografisch stellt sich die linke Gonade mit hodenartiger Echotextur, die rechte Gonade inguinal mit eher hodenartiger Echotextur dar.

Resultate: Das Kind wurde als „männlich“ registriert und ist in einer männlichen Geschlechterrolle verortet.

Beim 2. Kind (reifes NG) wurde die Diagnose bereits präpartal durch eine Chromosomenanalyse gestellt. Postnatal erfolgte eine auswärtige Betreuung. Mit 18 Monaten fand die Vorstellung bei uns statt.

Bei diesem Kind zeigt sich ein Phallus mit Schaftkrümmung (Phalluslänge 3 cm, Referenz s. oben) sowie minimal gefaltete und pigmentierte Labioskrotalfalten. Die Gonaden sind nicht tastbar. Zusätzlich findet sich ein weiblicher Introitus mit einem Meatus urethrae und vaginae.

Laparoskopisch konnten die Befunde eines Ovotestis rechts und eines Ovars links mit Uterusanlage gesichert werden.

Das Kind wurde als „divers“ registriert und ist in einer offenen Geschlechterrolle verortet.

Schlussfolgerungen: Die besondere Geschlechtsvariante lässt eine genaue Vorhersage des Pubertätsverlaufs nicht zu, daher ist die psychosoziale Begleitung in Hinblick auf die individuelle Geschlechtsidentität zentral. Die Gonadenfunktion wird durch die klinische Untersuchung und den Hormonstatus beginnend mit dem Pubertätsalter evaluiert. Bei Zeichen eines Hypogonadismus ist eine Hormontherapie erforderlich. Diese kann ebenfalls sinnvoll sein, um die Pubertätsentwicklung nach Wunsch des Kindes zu unterstützen. Ein ggf. erhöhtes Risiko für Keimzell- und Mammatumore sollte bei der Versorgung berücksichtigt werden.

Literatur

1. Tangshewinsirikul C et al (2020) Klinefelter Syndrome Mosaicism 46,XX/47,XXY: A New Case and Literature Review. *J Pediatr Genet* 9(4):221–226. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713002>
2. Hovnik T et al (2022) An Adolescent Boy with Klinefelter Syndrome and 47,XXY/46,XX Mosaicism: Case Report and Review of Literature. *Genes (base)* 13(5):744. <https://doi.org/10.3390/genes13050744>
3. van der Straaten S et al (2020) A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab* 105(3):dgz142. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz142>
4. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA (2006) LWPEP Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91(7):554–563. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.098319>

P-02 #75

Fallpräsentation einer unbedachten Vitamin D Substitution

V. Giesen^{1*}, C. Kiewert¹, N. Steindor¹, R. Hirtz¹, C. Okorn²

¹Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Pädiatrische Nephrologie, Essen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Für Säuglinge in Deutschland wird zusätzlich zur Muttermilch eine Vitamin D3 Substitution von 400–500 IE Vitamin D3/Tag bis zum 2. erlebten Frühjahr empfohlen [1]. Im Anschluss soll die geforderte Aufnahme von 600–800 IE Vitamin D3/Tag durch Nahrung und Sonnenlichtexposition gedeckt sein. Lediglich bei Risikokonstellation (voll gestillt, Maldigestionsyndrome, chronischer Leber- und Nierenschädigung) ist eine Prophylaxe von 500–1000 IE Vitamin D3/Tag über die Wintermonate empfohlen.

Methodik: Ein 8-Monate alter Patient präsentierte sich mit Erbrechen, Exsikkose und Gedeihstörung bei einem Perzentilenknick von der 30. auf die 2. Perzentile. Klinisch zeigte sich ein dystropher Ernährungszustand und eine fast geschlossene Fontanelle. Laborchemisch fand sich eine massive Hypercalcämie bei einem ion. Calcium von 1,88 mmol/l und einem Serum Calcium von 3,99 mmol/l. Der 25-OH Vitamin D Spiegel lag mit 340,6 ng/ml im toxischen Bereich. Sonographisch sahen wir eine Nephrocalcinose IIb. Anamnestisch hatte der Junge eine Vitamin D Supplementierung mit 4000 IE. täglich erhalten.

Resultate: Die Vitamin D-Substitution wurde umgehend beendet und die alimentäre Calciumzufuhr reduziert. Zur Steigerung der renalen Calciumausscheidung wurden eine Infusionstherapie sowie forcierte Diurese mit Furosemid eingeleitet. Da die Hypercalcämie hierunter nicht suffizient regredient war, wurden einmalig Bisphosphonate i.v. verabreicht. Hierunter konnte eine Absenkung der Calciumwerte in den Normbereich erreicht

werden. Eine Normalisierung des 25-OH-Vitamin D Spiegels war aufgrund der langen Halbwertszeit erst nach 4 Monaten zu verzeichnen.

Schlussfolgerungen: Es kommen endogene und exogene Ursachen für eine Hypercalcämie durch eine Hypervitaminose D in Frage. Die exogene Form durch zu hohe Substitutionsdosen ist am häufigsten. Medial wird eine Vitamin D Substitution zur Stärkung der Gesundheit und Abwehrkräfte beworben. In diesem Fall war die Vitamin D3 Substitution achtmal höher als die empfohlene Tagesdosis und erfolgte aus der Überzeugung heraus, damit eine Corona Infektion verhindern zu können. Eine Vitamin D3 Therapie sollte immer in ärztlicher Absprache erfolgen und Patienten für relevante Gefahren einer Überdosierung sensibilisiert werden.

Literatur

1. Böhles et al Vitamin D Versorgung im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 160(11):1163–1166

P-02 #81

Perinatale Programmierung – Der Effekt einer Stimulation mit Hyper-Interleukin-6 auf Mikroglia (BV-2-Zellen)

I. M. Lanz¹, I. Bae-Gartz^{2*}, E. Hucklenbruch-Rother³, J. Dötsch⁴, T. Langmann⁵, S. Rose-John⁶, C. Vohlen⁷, S. Breuer⁸

¹Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Center for Molecular Medicine Cologne (CMCC), Köln, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Zentrum für Augenheilkunde, Köln, Deutschland; ⁶Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abteilung für Biochemie, Kiel, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Köln, Medizinische Fakultät, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland

Einleitung: Übergewicht induziert im Hypothalamus durch proinflammatorische Signalkaskaden Gliose und chronische Überaktivierung der Mikrogliazellen, was mit einer Beeinflussung der Nervenzellnetzwerkausbildung assoziiert ist. Interleukin-6 gilt als potenzieller Auslöser. Zur Klärung des Einflusses mütterlichen Übergewichts auf die Nachkommen mit assoziierter hypothalamischer Neuroinflammation wurden unterschiedliche Effekte von Hyper-IL-6 (hIL-6) auf die Funktion von Mikrogliazellen untersucht, um deren mögliche Rolle bei der Entstehung hypothalamischer Dysfunktion in der Zellkultur zu identifizieren.

Methodik: Es wurden die Einflüsse von hIL-6 auf Mikrogliazellen nach 4-, 8- und 24-stündiger Stimulation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht. Nach Anwachsen der Zellen und deren Stimulation mit hIL-6 wurden die Effekte mittels qPCR und Western Blot auf transkriptionaler sowie translationaler, mittels Phagozytose-Assay auf funktioneller als auch auf morphologischer Ebene mittels Immunhistochemie untersucht. Es erfolgte eine methodenspezifische statistische Auswertung.

Resultate: Die mit hIL-6 stimulierten Zellen wiesen zum Teil Anzeichen einer M1-Polarisierung mit vornehmlich proinflammatorischem Wirkprofil bei jedoch gleichzeitiger gegenregulatorischer Heraufregulierung einiger antiinflammatorischer Marker im Zeitverlauf auf. Unter hIL-6-Stimulation zeigte sich zudem eine tendenzielle Herabregulation wichtiger Marker der synaptischen Plastizität in den BV-2-Zellen sowie eine Heraufregulation von Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP9), einem Marker der Degradierung der Extrazellulären Matrix (EZM). Weiterhin zeigte sich in der hIL-6 stimulierten Gruppe eine herabgesetzte Phagozytoseleistung. Im Hinblick auf die Ramifizierung der Mikroglia zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der stimulierten und der nicht stimulierten Gruppe.

Schlussfolgerungen: BV-2-Zellen reagieren durch Stimulation mit hIL-6 und der konsekutiven Initiierung des IL-6-Trans-Signaling mit einer vermehrten Aktivierung proinflammatorischer Signalwege, was in der Zellkultur mit reduzierter Phagozytoseleistung einherging. Die Einflüsse von h-IL-6 auf Marker der synaptischen Plastizität sowie auf die funktionelle

Phagozytoseleistung deuten darauf hin, dass IL-6 via Mikrogliazellen potenziell einen Einfluss auf Nervenzellnetzwerke haben könnte. Zukünftig könnten Untersuchungen mit Ko-Kultivierung von Hypothalamusneuronen und Mirkogliazellen weitere Erkenntnisse liefern.

P-02 #102

Die Behandlung der Nebenniereninsuffizienz in den Niederlanden aus der Sicht der Patienten in der jüngsten Vergangenheit. Lesson learned for Europe.

J. G. Beun*

BijnierNET/AdrenalNET, t Harde, Niederlande

Einleitung: Problematischen Hydrocortison-Markt in den Niederlanden, der durch häufige Probleme bei der Verfügbarkeit von Hydrocortison-Tabletten/Kapseln und häufigen Herstellerwechsel (Compounding-Unternehmen) gekennzeichnet ist. Dies führt zu Qualitätsproblemen.

Methodik: Alle Teilnehmer kamen (2015) überein, ihre Kräfte zu bündeln, um neue Hydrocortison-Tabletten herzustellen.

Hydrocortison-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung für Kinder und Erwachsene (EndoERN-2021)

Verschiedene Stärken von 1 bis 10 mg.

Farbcodierte Tabletten ohne schlechten Geschmack.

Ständige Verfügbarkeit, durch eine (intern.) Anerkennung, Registrierung, schließlich mit einer umfassenden Vermarktungslizenz. Durch die Genehmigung der Hydrocortison-Tabletten mit bevorzugt EU-Rohstoffen herzustellen, ist eine Verfügbarkeit der Tabletten besser gewährleistet.

Resultate: Im Jahr 2022 wird es keine Engpässe mehr geben und der Arzt wird in der Lage sein, das richtige Medikament zu verschreiben, das der Patient tatsächlich braucht. Keine Engpässe mehr, kein Zerbrechen von Tabletten, kein schlechter Geschmack und keine Verwirrung mehr über die Größe der Tabletten.

Schlussfolgerungen: Bei seltenen Krankheiten und damit bei einer „kleinen“ Anzahl von Arzneimitteln ist eine Größenordnung notwendig, um nachhaltig zu bleiben. Das ursprünglich niederländische Projekt ist ein gutes Beispiel für eine erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen Patienten, Ärzten und pharmazeutischen Unternehmen, welches es verdient hat, in ganz Europa eingeführt zu werden. Dafür ist die Zusammenarbeit über nationale Grenzen hinweg eine Notwendigkeit. AdrenalNET und EndoERN können dabei eine wichtige Rolle spielen, indem wir unser Wissen und unsere Erfahrung mit unseren Nachbarn teilen.

Literatur

1. Nederlandse vereniging voor Endocrinologie – NVE
2. Bijniervereniging NVACP

P-02 #104

Testikuläre Architektur in 46,XX Testicular Disorders of Sex Development

M. L. Hiort^{1*}, J. Gromoll¹, J. Wistuba¹, J. Rohayem⁵, R. Knaf¹, S. Laurentino¹, A. Berglund^{2,3}, C. Gravholt^{2,4}

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für Reproduktions- und Regenerationsbiologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Münster, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Aarhus Universität, Department of Molecular Medicine, Aarhus, Dänemark; ³Aarhus Universität, Department of Clinical Genetics, Aarhus, Dänemark; ⁴Aarhus Universität, Department of Endocrinology, Department of Clinical Medicine, Aarhus, Dänemark; ⁵Universitätsklinikum Münster, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Münster, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: 46,XX Testicular DSD beschreibt Patienten einer Subgruppe der Disorders of Sex Development (DSD), welche sich trotz eines 46,XX Karyotyps mit männlichem Phänotyp präsentieren. So findet auch eine Hodenentwicklung, jedoch ohne Keimzellentwicklung, statt. Insgesamt ist

wenig über die testikuläre Architektur von 46,XX TDS und weitere histologische Komponenten bekannt.

Methodik: Wir analysierten Biopsien von vier SRY-positiven 46,XX TDS Männern hinsichtlich der testikulären Architektur und somatischen Sertolizellen (SCs) und Leydigzellen (LCs). Diese verglichen wir mit Biopsien von Männern mit normaler Spermatogenese (NS, n=4), mit Klinefelter Syndrom, 47,XXY, (KS, n=4), und Männern mit 46,XY Karyotyp und AZF Deletionen (AZF, n=5). Die testikuläre Architektur wurde mittels der point counting Methode ausgewertet, SCs und LCs wurden quantifiziert und hinsichtlich spezifischer Marker analysiert (SCs: SOX9, DMRT1; LCs: INSL3). **Resultate:** Im Vergleich zu NS zeigte 46,XX TDS eine verminderte Anzahl an Tubuli (p=0,004), vermehrt interstitielles Gewebe (p=0,006) und einen höheren Anteil SOX9-negativer SCs (p=0,02), ähnlich zu KS. Die Anteile von DMRT1-negativen SCs waren sehr variabel, insgesamt aber nicht signifikant verändert. Ebenfalls zeigte sich eine deutliche LC-Hyperplasie (p<0,0001) mit sowohl INSL3-positiven als auch INSL3-negativen LCs.

Schlussfolgerungen: Die testikuläre Zusammensetzung und Markerexpression von SCs und LCs in 46,XX TDS zeigt ein eindeutiges Muster, welches sich von anderen chromosomalen Aneuploidien unterscheidet. Während Männer mit AZF Deletionen eine annähernd normale testikuläre Architektur aufrechterhalten können – jedoch mit SCO-Phänotyp-, ist die der 46,XX TDS- und KS-Männer deutlich verändert. Angesichts des marginalen Anteils des Y-Chromosoms am genetischen Hintergrund in 46,XX TDS scheinen das überzählige X-Chromosom und seine Effekte entscheidend hinsichtlich der Störung der testikulären Struktur und Zellfunktion.

Literatur

1. Albert S, Wistuba J, Eildermann K, Ehmcke J, Schlatt S, Gromoll J et al (2012) Comparative Marker Analysis after Isolation and Culture of Testicular Cells from the Immature Marmoset. *Cells Tissues Organs* 196(6):543–554. <https://doi.org/10.1159/000339010>
2. Bashamboo A, Eozenou C, Jorgensen A, Bignon-Topalovic J, Siffroi JP, Hyon C et al (2018) Loss of Function of the Nuclear Receptor NR2F2, Encoding COUP-TF2, Causes Testis Development and Cardiac Defects in 46,XX Children. *Am J Hum Genet* 102(3):487–493. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.021>
3. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jürgensen D, Jorgensen N et al (2005) Insulin-Like Factor 3 Serum Levels in 135 Normal Men and 85 Men with Testicular Disorders: Relationship to the Luteinizing Hormone-Testosterone Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 90(6):3410–3418. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2257>
4. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Aksglaede L, Fedder J, Viuff MH et al (2017) Incidence, prevalence, diagnostic delay, morbidity, mortality and socioeconomic status in males with 46,XX disorders of sex development: a nationwide study. *Hum Reprod* 32(8):1751–1760. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex210>
5. Boczkowski K, Janczewski Z, Philip J, Mikkelsen M (2009) A Clinical and Cytogenetical Study of Xx Male. *Hereditas* 62(3):285–292. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1969.tb02238.x>
6. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A et al (2017) Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 40(2):123–134. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>
7. de la Chapelle A (1972) Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* 24(1):71–105 (Jan)
8. Chiang HS, Wu YN, Wu CC, Hwang JL (2013) Cytogenic and molecular analyses of 46,XX male syndrome with clinical comparison to other groups with testicular azoospermia of genetic origin. *J Formos Med Assoc* 112(2):72–78. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.009>
9. Colaco S, Modi D (2018) Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0330-5>
10. Croft B, Ohnesorg T, Hewitt J, Bowles J, Quinn A, Tan J et al (2018) Human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of SOX9. *Nat Commun* 9(1):5319. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07784-9>
11. Délot EC, Vilain EJ Nonsyndromic 46,XX Testicular Disorders of Sex Development. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416/>. Zugriffen: 12. Sept. 2021
12. Fröjdman K, Harley VR, Pelliniemi LJ (2000) Sox9 protein in rat sertoli cells is age and stage dependent. *Histochem Cell Biol* 113(1):31–36. <https://doi.org/10.1007/s004180050004>
13. Grabski J, Pusch H, Schirren C, Passarge E, Held K, Bartsch W et al (2009) Klinische, hormonale, histologische und chromosomale Untersuchun-

- gen beim Klinefelter-Syndrom. *Andrologia* 11(3):182–196. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1979.tb02185.x>
14. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Klinefelter Syndrome SA (2018) Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Pacing Clin Electrophysiol* 39(4):389–423. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00212>
 15. Gunes S, Asci R, Okten G, Atac F, Onat OE, Ogur G et al (2013) Two Males with SRY-Positive 46,XX Testicular Disorder of Sex Development. *Syst Biol Reprod Med* 59(1):42–47. <https://doi.org/10.3109/19396368.2012.731624>
 16. Huang S, Ye L, Chen H (2017) Sex determination and maintenance: the role of DMRT1 and FOXL2. *Asian J Androl* 19(6):619. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.194420>
 17. Ivell R, Wade JD, Anand-Ivell R (2013) INSL3 as a Biomarker of Leydig Cell Functionality. *Biol Reprod* 88(6):147–147. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.108969>
 18. Jorgensen A, Nielsen JE, Blomberg Jensen M, Graem N, Rajpert-De Meyts E (2012) Analysis of meiosis regulators in human gonads: a sexually dimorphic spatio-temporal expression pattern suggests involvement of DMRT1 in meiotic entry. *Mol Hum Reprod* 18(11):523–534. <https://doi.org/10.1093/molehr/gas030>
 19. Koh E, Sin HS, Fukushima M, Namiki M (2010) Azoospermia factor and male infertility. *Reprod Med Biol* 9(3):129–137. <https://doi.org/10.1007/s12522-010-0055-4>
 20. Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, Sasaki S, Fukui Y, Koopman P et al (2008) Up-regulation of SOX9 in human sex-determining region on the Y chromosome (SRY)-negative XX males. *Clin Endocrinol (oxf)* 68(5):791–799. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03101.x>
 21. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA (2006) Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 118(2):e488–500. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0738>
 22. Lottrup G, Nielsen JE, Maroun LL, Møller LMA, Yassin M, Leffers H et al (2014) Expression patterns of DLK1 and INSL3 identify stages of Leydig cell differentiation during normal development and in testicular pathologies, including testicular cancer and Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 29(8):1637–1650
 23. Matson CK, Murphy MW, Sarver AL, Griswold MD, Bardwell VJ, Zarkower D (2011) DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. *Nature* 476(7358):101–104. <https://doi.org/10.1038/nature10239>
 24. Quintana-Murci L, Fellous M (2001) The Human Y Chromosome: The Biological Role of a "Functional Wasteland." *J Biomed Biotechnol* 1(1):18–24. <https://doi.org/10.1155/S1110724301000080>
 25. Sekido R, Lovell-Badge R (2008) Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 453(7197):930–934. <https://doi.org/10.1038/nature06944>
 26. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E (2007) Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92(1):3458–3465. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0447>
 27. Winge SB, Dalgaard MD, Belling KG, Jensen JM, Nielsen JE, Akglaede L et al (2018) Transcriptome analysis of the adult human Klinefelter testis and cellularity-matched controls reveals disturbed differentiation of Sertoli- and Leydig cells. *Cell Death Dis* 9(6):586. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0671-1>
 28. Wistuba J, Brand C, Zitzmann M, Damm OS (2017) Genetics of Klinefelter Syndrome: Experimental exploration. *Monographs in Human Genetics*. *Genet Hum Infertil* 21:40–56. <https://doi.org/10.1159/00477277>
 29. Wistuba J, Beumer C, Brehm R, Gromoll J (2020) 41,XX^Y mice—an animal model for Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31796>

Diabetologie

P-03 #23

Bildgebende Diagnostik als Schlüssel zur Diagnose – seltene Ursache eines Diabetes mellitus

F. Zwick^{1*}, K. Vollert², M. Frühwald¹, D. Dunstheimer¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Augsburg, Bayern, Deutschland; ²Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Augsburg, Bayern, Deutschland

Einleitung: Im Kindesalter ist der Diabetes mellitus Typ 1 die mit Abstand häufigste Diabetesform.

Insbesondere atypische Verläufe und der fehlende Nachweis diabetesspezifischer Antikörper sollten jedoch an seltene Diabetesformen denken lassen und eine entsprechende Diagnostik nach sich ziehen.

Methodik: Bei einem 2 1/2-jährigen Mädchen manifestierte sich über den Zufallsbefund einer Glukosurie ein Diabetes mellitus.

Das ehemalige hypotrophe Frühgeborene von 36 + 4 SSW war gut gediehen und normal entwickelt. Unmittelbar postpartal bestanden ein Pneumothorax mit pulmonaler Hypertonie und respiratorischer Partialinsuffizienz, ein persistierender Ductus arteriosus und ein perimembranöser Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, der im Alter von fünf Monaten operativ korrigiert werden musste.

Zum Zeitpunkt der Diabetesmanifestation bestanden weder eine diabetische Ketoazidose noch diabetestypische Symptome. Der HbA1c lag bei 9,3 % (78 mmol/mol), das C-Peptid bei 1,4 ng/ml. Im Blutzuckertagesprofil zeigten sich initial lediglich postprandiale Hyperglykämien. Im weiteren Verlauf kam es auch zu erhöhten Werten der Nüchtern-glukose. Das Mädchen erhielt eine Insulinpumpentherapie.

Die diabetesspezifischen Autoantikörper waren negativ. Eine MODY-Genpanel-Diagnostik (14 Gene) war unauffällig.

In der Leber fielen sonographisch atypisch konfigurierte, echoreiche Areale auf.

Im MRT stellten sich zudem eine partielle Agenesie des Pankreas und eine Agenesie der Gallenblase dar.

Die Pankreas-Elastase im Stuhl lag unter der Nachweisgrenze.

Aufgrund der Befundkonstellation erfolgte eine gezielte molekulargenetische Diagnostik.

Resultate: Es gelang der Nachweis der heterozygoten, pathogenen Variante c.1302 + 4_1302 + 7del im *GATA6*-Gen.

Schlussfolgerungen: In diesem Fall führte letztendlich die bildgebende Diagnostik zur Diagnose.

Das Vorliegen einer partiellen Pankreasagenesie mit endokriner und exokriner Pankreasinsuffizienz, Gallenblasenagenesie und Herzfehlbildungen (Pancreatic agenesis and congenital heart defects, PACHD) ist nahezu pathognomonisch für eine *GATA6*-Mutation.

P-03 #41

Typ-1 Diabetes – Eine ungewöhnlich schwer verlaufende Manifestation

B. Issar^{1*}, C. Stirnkorb², M. Bald^{1,2}, M. Holder^{1,2}

¹Olgahospital Stuttgart, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Olgahospital Stuttgart, Abteilung für Pädiatrische Nephrologie, Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland

Einleitung: Die Inzidenz der Ketoazidose bei Manifestation eines Typ-1-Diabetes ist seit Jahren unverändert; in seltenen Fällen kann sie lebensbedrohlich sein und ein multiples Organversagen auslösen.

Ein 13-jähriger COVID-positiver Junge wird von den Eltern komatös vorgefunden, in den Tagen zuvor werden eine Polydipsie und eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes beschrieben. Bei Aufnahme ist der Patient nicht ansprechbar, zeigt eine ausgeprägte Kussmaul'sche Atmung und eine Anurie. Auffällig sind auch flächige Hautläsionen an beiden Beinen.

Methodik: Die BGA zeigt eine schwere metabolische Ketoazidose (pH 6,76, BE –31 mmol/l) mit einem Blutzucker von 727 mg/dl, eine Hypercalcämie von 3,8 mmol/l, eine Hypophosphatämie (Phosphat nicht messbar), der HbA1c war bei 14,3 %. Ebenso zeigte sich ein akutes Nierenversagen mit einem Kreatinin von 4,1 mg/dl.

Ein MRT des Schädels zeigt keinen pathologischen Befund. Die im Verlauf durchgeführte Nierenbiopsie zeigt eine Tubulusnekrose, der Befund der Biopsie einer Hautläsion ist vereinbar mit einer frühen Calciphylaxie.

Resultate: Beginn einer forcierten Volumentherapie und intensivierten Insulintherapie mit Kalium- und Phosphatzufuhr. Bei persistierender Anurie Einleitung einer Hämodialysetherapie an Tag 2.

Hierunter schrittweise Besserung der BGA, zufriedenstellende Blutzuckerwerte, Normalisierung des Serumkalziums und adäquat rückläufige Nierenretentionsparameter. Nach 9 Tagen Einsetzen der Diurese.

Initial war der Patient komatös, erst an Tag 5 kam es zu einem langsamen Aufklaren mit einer vollständigen neurologischen Erholung.

Nach 4 Wochen erfolgt eine erneute Vorstellung mit Dysästhesien in beiden Füßen und Schmerzen beim Gehen. Es konnte eine Critical Illness Polyneuropathie diagnostiziert werden, welche mit Pregabalin behandelt wird.

Im weiteren Verlauf keine renalen oder neurologischen Residuen mehr.

Schlussfolgerungen: In seltenen Fällen kann die Manifestation eines Typ-1 Diabetes ungewöhnlich schwer, mit Beteiligung verschiedener Organsysteme, verlaufen. Um solche schweren Komplikationen zu vermeiden, sollten die diabetes-spezifischen Symptome frühzeitig erkannt werden.

P-03 #52

Schwere Hypoglykämien, rückläufiger Insulinbedarf, Adynamie: Fallbericht eines 17-jährigen Jugendlichen

T. von dem Berge^{1*}, N. Datz¹, D. Agena², T. Biester¹, F. Reschke¹, J. Weiskorn¹, T. Danne¹, O. Kordonouri¹

¹AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Niedersachsen, Deutschland; ²MVZ Vinzentium Bahnhofplatz, Diabeteschwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Hildesheim, Niedersachsen, Deutschland

Einleitung: Bei ca. 1–2 % der Menschen mit Typ-1-Diabetes werden Nebennieren (NNR)-Antikörper nachgewiesen. Eine manifeste NNR-Insuffizienz tritt bei etwa 0,5–0,8 % auf und stellt somit eine seltene Komorbidität dar. Typische Symptome sind rezidivierende Hypoglykämien, ein Rückgang des Insulinbedarfs, eine Adynamie, eine Hyperpigmentierung der Haut und ein Gewichtsverlust. Unbehandelt können schwere und potenziell lebensgefährliche Stoffwechsellkomplikationen auftreten.

Methodik: Wir berichten über einen 17-jährigen Jugendlichen mit seit 10 Jahren bestehendem Typ-1-Diabetes und sensorunterstützter Insulinpumpentherapie. Seit dem 17. Lebensjahr fiel eine Gewichtsstagnation, ein abnehmender Insulinbedarf sowie eine Verbesserung der HbA_{1c}-Werte auf. Fremdanamnestisch bestünden Übellaunigkeit und Adynamie. Es seien wiederholt unerklärliche Hypoglykämien sowie zwei schwere Hypoglykämien aufgetreten. Bei Erbrechen erfolgte eine ambulante Vorstellung in einer Notaufnahme, bei gutem Allgemeinzustand und dem V.a. Gastroenteritis verblieb der Jugendliche zunächst ambulant.

Resultate: Nach 6 Tagen täglichem Erbrechen, deutlich reduziertem Allgemeinzustand und einem auffallend dunklen Hautkolorit erfolgte eine erneute notfallmäßige Vorstellung. Passend zu einer Addisonkrise zeigte sich laborchemisch eine metabolische Azidose mit einer Hyponatriämie (119 mmol/l) und einer Hyperkaliämie (7,1 mmol/l). Es wurde eine Volumentherapie sowie eine Substitution mit Hydrocortison begonnen. Nach Stabilisierung erfolgte die Verlegung in unsere Klinik. Die Hydrocortisontherapie wurde zunächst in Stressdosis mit 25 mg/m²KOF fortgeführt und im Verlauf auf die Zieldosis von 15 mg/m²KOF reduziert sowie um Fludrocortison erweitert. Es wurden Antikörper gegen 21-Hydroxylase nachgewiesen. Die Insulintherapie wurde mittlerweile auf ein AID-System umgestellt.

Schlussfolgerungen: Der M. Addison ist eine seltene assoziierte Autoimmunerkrankung bei Menschen mit Typ-1-Diabetes. Rezidivierende, scheinbar unerklärliche Hypoglykämien sowie ein abnehmender Insulinbedarf sollten an eine autoimmunbedingte Nebenniereninsuffizienz denken lassen, um potenziell lebensgefährliche Stoffwechsellkomplikationen zu vermeiden.

P-03 #54

Myokardiale Komplikationen der DKA bei Kindern und Jugendlichen Patienten

J. Weiskorn*, M. Polier, T. von dem Berge, F. Reschke, T. Biester, J. Pohler, T. Danne, O. Kordonouri

AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Hannover, Niedersachsen, Deutschland

Einleitung: Die diabetische Ketoazidose (DKA) als schwere Akutkomplikation bei Typ 1 Diabetes (T1D) kann mit einer kardialen Beteiligung einhergehen. Berichtet wird über eine Erhöhung der Biomarker (NT-proBNP und Troponin I), sowie QT-Verlängerungen, ST-Hebungen und v. A. linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Kontraktilität. Erhöhte kardiale Biomarker können mit einem schlechteren kardialen Langzeit-Outcome insbesondere bei Erwachsenen mit T1D assoziiert sein.

Methodik: Prospektive Untersuchung aller Kinder und Jugendlichen mit DKA im Zeitraum März 2022–Juni 2022. Neben der Erfassung der klinischen und therapeutischen Daten wurden Blutgasanalyse, Elektrolyte, Glucose, Troponin I und NT-proBNP vor sowie 12, 24 und 48 h nach Behandlungsbeginn gemessen. Eine kardiologische Diagnostik (EKG, EchoKG) erfolgte nach klinischer Indikation. Gruppenunterschiede wurden mit Chi-Quadrat oder Mann Whitney-Test untersucht, Korrelationen mit Wilcoxon-R-Test.

Resultate: Eine DKA-Behandlung erfolgte bei 10 Patienten. 2 Patienten zeigten eine schwere, 8 eine moderate Ketoazidose. In den ersten 48 h zeigten 7 Patienten eine Erhöhung des NT-proBNPs [NT-proBNPmax 1293 ng/l (708–1456)], 2 des Troponins (max. Troponin jeweils 1580 ng/l und 175,7 ng/l). Ein Patient davon war Covid-19 positiv.

Erhöhung von Troponin bzw. NT-proBNP war nicht mit dem Schweregrad der DKA ($P=0,261$ bzw. $P=0,326$) oder der Volumengabe ($P=1,00$ bzw. $P=0,243$) assoziiert.

Erhöhtes NT-proBNP ging tendenziell mit niedrigerem HbA_{1c} [10,9 % vs. 12,6 %, $P=0,079$], pH [7,13 vs. 7,27, $P=0,085$] und Base Excess [–21,6 (–25,5 bis –19,3) vs. –16,0 (–19,5 bis –16,0), $P=0,087$] einher. Die kardiologische Diagnostik (EKG, EchoKG) bei Erhöhung beider Herzenzyme war unauffällig bzw. nicht signifikant.

Schlussfolgerungen: In dieser systemischen Untersuchung fällt der hohe Anteil von Patienten mit erhöhten kardialen Biomarkern, besonders mit NT-proBNP-Erhöhung auf. Der Verlauf blieb subklinisch ohne kardiale Symptomatik, mit verzögert rückläufigen Befunden. Limitiert werden die Aussagen durch die geringe Fallzahl. Da erhöhte kardiale Biomarker ein Prognosefaktor für kardiale Morbidität und Mortalität darstellen, sollte vermehrt auf eine kardiale Beteiligung bei DKA geachtet werden. Auch der Zusammenhang mit einer Covid-19-Infektion sollte weiterverfolgt werden.

P-03 #59

Dana-i®-Insulinpumpe und CamAPS®Fx, Erfahrungsbericht nach einem Jahr Hybrid-Closed Loop Therapie bei einem Kleinkind

A.-L. Oehme*, C. Rosenbusch, L. Kliewer, P.-M. Holterus, J. Bokelmann

UKSH, Campus Kiel, Department of Pediatrics, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Bei der Insulintherapie des Typ 1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter nehmen Hybrid Closed Loop Systeme einen immer größeren Stellenwert ein, um gute Stoffwechseleinstellungen zu erreichen. Aufgrund beschränkter Zulassungen dürfen die meisten Systeme erst ab dem Grundschulalter eingesetzt werden. Mit einer Inzidenz von 18,3/100.000 Patientenjahren, machen Kleinkinder jedoch einen erheblichen Patientenanteil aus. Mit der Smartphone Applikation CamAPS®Fx besteht die Möglichkeit, Kinder bereits ab dem ersten vollendeten Lebensjahr einer Hybrid-Closed Loop Therapie zuzuführen.

Methodik: Wir berichten über ein 1,9 Jahre altes Mädchen mit der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1. Die Patientin ist mit der Insulinpumpe Dana i[®] in Verbindung mit dem Glucosesensor Dexcom G6 und der Smartphone Applikation CamAPS[®]Fx versorgt. Durch die Kombination dieser Systeme ist die Nutzung eines Hybrid Closed Loops möglich. Die auf dem Cambridge-Algorithmus basierende Applikation CamAPS[®]Fx wurde an Kindern im Alter von ein bis sieben Jahren klinisch getestet und ist in der EU für Kinder ab dem ersten vollendeten Lebensjahr zugelassen.

Resultate: Wir berichten über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr bei einem Kleinkind mit einer Hybrid-Closed-Loop-Insulinpumpentherapie unter Verwendung eines U10-Analoginsulins.

Unsere Patientin erreicht aktuell eine sehr gute Stoffwechseleinstellung. Die Time in Range (TiR) liegt durchschnittlich bei 79 %, die Time below Range (TbR) liegt < 1 %. Der HbA1c-Wert beträgt aktuell 7,0 %. Die nächtlichen Glucoseprofile sind sehr stabil, manuelle Korrekturen nur im Einzelfall notwendig. Schwere Ketoazidosen oder Hypoglykämien traten bisher bei unserer Patientin nicht auf. Die Eltern empfinden das System als zuverlässig und anwenderfreundlich.

Schlussfolgerungen: Stabile Glucoseprofile zu erreichen ist besonders im Kleinkindalter anspruchsvoll. Unter Verwendung der CamAPS[®]FX und eines U10-Analoginsulins ist dies aktuell bei unserer Patientin gelungen. Wir gehen davon aus, dass auch andere Kleinkinder von der Anwendung der CamAPS[®]Fx profitieren können. Limitierend bei der Auswahl geeigneter Patienten für die CamAPS[®]Fx ist, dass die Kosten von ca. 90 €/Monat für die Applikation aktuell von den Familien übernommen werden müssen und der Support bei technischen Fragen derzeit ausschließlich in Englisch stattfindet.

Literatur

1. (2019) Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. Robert Koch-Institut, Berlin <https://doi.org/10.25646/6284>
2. Tauschmann M et al (2019) Home Use of Day- and -Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care* 2019(42):594–600. <https://doi.org/10.2337/dc18-1881>

P-03 #68

Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 mit Diabetischer Ketoazidose und hyperglykämischem, hyperosmolarem Koma im Rahmen einer schweren COVID-19 Sepsis

G. Hadjimichael^{1*}, G. Avrami¹, E. Hamelmann², N. Jorch¹, D. Roessner-Cold¹

¹Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: In der Literatur sind atypische und ungewöhnliche Komplikationen bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes beschrieben [1]. Studien, die die Auswirkungen von einer COVID-19 Infektion auf Typ-2-Diabetes analysieren betreffen selten das Kindes- und Jungendalter [2, 3]. Eine Infektion mit COVID-19 kann bei Diabetes-Prädisposition eine starke Stresssituation auslösen und die Ausschüttung von Cortisol und Glucagon in höheren Ebenen hervorrufen [1] und damit zu einer hyperglykämischen Stoffwechsellage führen.

Methodik: Wir berichten über einen 15 2/12 Jahre alten Jungen bei dem sich im Rahmen einer schweren COVID-19 Sepsis eine Diabetische Ketoazidose und ein hyperglykämisches, hyperosmolares Koma entwickelte. Der Patient wurde mit unklarer Vigilanzminderung und nicht messbarer Glucose und COVID-19 Infektion in der Notaufnahme vorgestellt. Anamnestisch fielen eine ausgeprägte Müdigkeit, anhaltendes Erbrechen und zunehmende Tachydyspnoe auf. Polydipsie und Polyurie bestanden seit ca. einem Monat, eine Gewichtsabnahme war nicht bemerkt worden. Kein Fieber oder Diarrhoe.

Resultate: In der körperlichen Untersuchung fanden sich eine ausgeprägte Kussmaul-Atmung, eine stammbetonte Adipositas (BMI 36 kg/m²), ein

GCS von 7 mit Desorientierung und ein Leistenabszess. In der Blutgasanalyse fiel eine schwere metabolische Azidose (pH 6,878, pCO₂ 20 mmHg, Bikarbonat 7,1 mmol/l, Base Exzess –29,5 mmol/l) auf. HbA1c 10,9 %. Das Insulin und das C-Peptid lagen im Normbereich und die Diabetes-Autoantikörper waren negativ. Er erhielt über 27 Tage eine intravenöse Insulintherapie. Nach Absetzen der Insulingabe waren die Glukosewerte prä- und postprandial normoglykämisch, so dass der Patient ohne eine Insulintherapie entlassen werden konnte.

Schlussfolgerungen: Während der COVID-19 Pandemie war die Inzidenz sowohl bei der Manifestation, der Schwere des Verlaufes und auch die Diabetische Ketoazidose bei Typ-2-Diabetes bei Erwachsenen erhöht [2, 3]. Wir beschreiben den Fall eines Jugendlichen mit Adipositas per magna, der im Rahmen einer sehr schweren COVID-19 Sepsis eine Diabetische Ketoazidose sowie auch ein hyperglykämisch, hyperosmolares Koma entwickelt hat als Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2.

Literatur

1. Kapoor A, Basu DA, Thant AA (2020) Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) and SARS-COV-2 coronavirus—an unusual presentation in a well controlled type 2 diabetic. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0070/ea0070ep564>. Zugegriffen: 4. Aug. 2022
2. Gohil A, Malin S, Abulebda K, Hannon TS (2021) A Complicated Case of COVID-19 and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome in an Adolescent Male. *Horm Res Paediatr* 94(1–2):71–75
3. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S (2021) Spike in Diabetic Ketoacidosis Rates in Pediatric Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care* 1;44(6):1451–1453

P-03 #76

Limitationen der modernen Insulintherapie durch therapierefraktäre Kontakttekzeme: ein Fallbericht

M. Polier*, S. Biester, T. von dem Berge, T. Biester, T. Danne, H. Ott, O. Kordonouri

AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Niedersachsen, Deutschland

Einleitung: Die sensorunterstützte Insulinpumpentherapie ist bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (T1D) die Standardtherapie. Das Auftreten eines allergischen Kontakttekzems gegen Pflaster- oder Gehäusebestandteile kann die weitere Nutzung von CGM-Systemen und Insulinpumpen unmöglich machen und eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen.

Methodik: Wir berichten von einem 9-jährigen Jungen, der seit dem 4. Lebensjahr an einem T1D erkrankt ist und seit Manifestation eine sensorunterstützte Insulinpumpentherapie durchführte. Es erfolgte eine regelmäßige Basis-Externtherapie, ein Atopisches Ekzem oder Allergien bestanden nicht. 2,5 Jahre nach Therapiebeginn trat an Sensorarealen eine irritative Kontaktdermatitis auf. Als Barriere zwischen Haut und Klebstoff/Sensorgehäuse wurde ein Hautschutzspray aufgetragen. Bei ausbleibender Besserung erfolgte eine proaktive antiinflammatorische Lokaltherapie mit Methylprednisolonaceponat 0,1 % Creme.

Resultate: Trotz mehrfacher Intensivierung der topischen Therapie kam es zu einer protrahierten Abheilung in den betroffenen Hautarealen und anschließend zu erneuten ekzematösen Läsionen. Es erfolgte ein Wechsel des CGM-Systems, welches zunächst gut vertragen wurde. Im weiteren Verlauf traten zusätzlich therapierefraktäre Ekzeme an Katheterstellen auf. Der Wechsel auf ein alternatives Pumpensystem nach Epikutantestung wurde mit der Familie diskutiert, letztlich aber nicht gewünscht. Bei unverändert ausgeprägter klinischer Symptomatik musste nach 5-jähriger sensorunterstützter Pumpentherapie schließlich die Umstellung auf eine intensivierte konventionelle Insulintherapie erfolgen. Die Anwendung des aktuellen CGM Systems erfolgt aufgrund von Ekzemen mit Unterbrechung.

Schlussfolgerungen: Hautpflegemaßnahmen sind ein fester Bestandteil in Diabetesschulungen. Trotz korrekter Pflege können irritative oder all-

ergische Kontaktdermatiden auftreten. Die Diagnostik ist limitiert, standardisierte Epikutantestungen für einzelne Systeme sind bislang nicht verfügbar, auch weil die Zusammensetzungen der Pflaster-/Gehäusebestandteile meist nicht bekannt sind. Besteht ein eindeutiges allergisches Kontaktexzem, sind die Therapieoptionen begrenzt. Dies kann bei erheblicher Symptomatik, wie hier gezeigt, auch die Beendigung der Insulinpumpentherapie bedeuten.

P-03 #87

Einfluss der Temperatur-Tagesmittelwerte auf den Glykämie-Risikoindex (GRI) bei 2598 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes

S. Lanzinger^{1,2*}, T. Biester³, E. Siegel⁴, H. Schöttler⁵, K. Placzek⁶, C. Klinkert⁷, B. Heidtmann⁸, J. Ziegler⁹, R.W. Holl^{1,2}

¹Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD) München-Neuherberg, Deutschland; ³Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Deutschland; ⁴St. Josefskrankenhaus Heidelberg GmbH, Abteilung für Gastroenterologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, Heidelberg, Deutschland; ⁵Darmstädter Kinderkliniken Prinzessin Margaret, Darmstadt, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Halle (Saale), Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie, Halle (Saale), Deutschland; ⁷Diabetes Schwerpunktpraxis, Herford, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Herford, Deutschland; ⁸Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Einleitung: Ergebnisse aus dem DPV Register zeigen einen geringen, aber statistisch signifikanten Anstieg der Zeit im hypoglykämischen Bereich bei Kindern- und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (T1D) in Zusammenhang mit einem Temperaturanstieg um 1 °C. Der Glykämie-Risikoindex (GRI) wird berechnet aus dem Anteil der Zeit im hypo- und hyperglykämischen Bereich und reicht von 0 bis 100 (beste bis schlechteste Qualität, Klonoff, David C et al. 2022). Ziel dieser Auswertung war, unmittelbare und verzögerte Einflüsse des Temperatur-Tagesmittelwertes auf den GRI bei Kindern und Jugendliche mit T1D zu untersuchen.

Methodik: Einschlusskriterien: Information zu den Glukose-Tagesverläufen, Alter bei Diabetesbeginn ≥ 6 Monate, Diabetesdauer ≥ 1 Jahr, Behandlungsjahre 2020/2021. Anhand der PLZ wurden die Glukose-Tagesverläufe mit den Temperatur-Tagesmittelwerten von 78 Messstationen in Deutschland aus den Jahren 2020/2021 zusammengeführt. Der Zusammenhang zwischen dem GRI und einem Anstieg des Temperatur-Tagesmittelwertes um 1 °C wurde mittels multivariabler linearer Regression unter Berücksichtigung von wiederholten Messungen untersucht. Unmittelbare (Tag 0) und bis zu 10 Tage verzögerte Einflüsse wurden analysiert.

Resultate: Wir untersuchten Daten von 2598 Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes <21 Jahre mit Information zu den Glukose-Tagesmittelwerten aus den Jahren 2020/2021. Bei einem Anstieg des Temperatur-Tagesmittelwertes um 1 °C zeigte sich ein geringer unmittelbarer Abfall des GRI um 0,05 % (95 %-CI: -0,07–(-0,02)). Darüber hinaus konnte ein signifikanter Anstieg des GRI mit einer Verzögerung von 5 (0,05 % (0,02–0,07 %)) bis 10 (0,1 (0,08–0,1 %)) Tagen in Zusammenhang mit einem Temperaturanstieg beobachtet werden. Die hypoglykämische Komponente des GRI stieg unmittelbar um 0,6 % (0,6–0,7 %) in Zusammenhang mit einem Anstieg des Temperatur-Tagemittelwertes um 1 °C.

Schlussfolgerungen: Daten aus der Versorgungsrealität zeigen signifikante unmittelbare und um bis 10 Tage verzögerte Einflüsse des Temperatur-Tagesmittelwertes auf den GRI bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. Diese Ergebnisse könnten ein Erklärungsansatz für die in internationalen Studien berichtete erhöhte Krankeneinweisungsrate in Zusammenhang mit einem Temperaturanstieg bei Typ-1-Diabetes sein.

Literatur

1. Klonoff DC, Wang J, Rodbard D, Kohn MA, Li C, Liepmann D, Kerr D, Ahn D, Peters AL, Umpierrez GE, Seley JJ, Xu NY, Nguyen KT, Simonson G, Agus MSD, Al-Sofiani ME, Armaiz-Pena G, Bailey TS, Basu A, Battelino T, Bekele SY, Benhamou PY, Bequette BW, Blevins T, Breton MD, Castle JR, Chase JG, Chen KY, Choudhary P, Clements MA, Close KL, Cook CB, Danne T, Doyle JF

3rd, Drincic A, Dungan KM, Edelman SV, Ejlskjaer N, Espinoza JC, Fleming GA, Forlenza GP, Freckmann G, Galindo RJ, Gomez AM, Gutow HA, Heinemann L, Hirsch IB, Hoang TD, Hovorka R, Jendle JH, Ji L, Joshi SR, Joubert M, Koliwad SK, Lal RA, Lansang MC, Lee WA, Leelarathna L, Leiter LA, Lind M, Litchman ML, Mader JK, Mahoney KM, Mankovsky B, Masharani U, Mathioudakis NN, Mayorov A, Messler J, Miller JD, Mohan V, Nichols JH, Nørgaard K, O'Neal DN, Pasquel FJ, Philis-Tsimikas A, Pieber T, Phillip M, Polonsky WH, Pop-Busui R, Rayman G, Rhee EJ, Russell SJ, Shah VN, Sherr JL, Sode K, Spanakis EK, Wake DJ, Waki K, Wallia A, Weinberg ME, Wolpert H, Wright EE, Zilbermint M, Kovatchev B (2022) A Glycemia Risk Index (GRI) of Hypoglycemia and Hyperglycemia for Continuous Glucose Monitoring Validated by Clinician Ratings. *J Diabetes Sci Technol*. <https://doi.org/10.1177/19322968221085273>

P-03 #91

Eine retrospektive, monozentrische Auswertung des Stoffwechselverlaufs mit dem ersten AID-System in Deutschland

T. Lührs*, O. Kordonouri, K. Remus, S. Biester, I. Tiedemann, U. Großer, N. Datz, K. Kapitzke, T. von dem Berge, T. Danne, F. Reschke, J. Weiskorn, T. Biester

AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Hannover, Niedersachsen, Deutschland

Einleitung: Im September 2019 wurde in Deutschland das erste CE-zertifizierte System zur automatischen Insulindosierung (AID) für gesetzlich Versicherte erhältlich. Zu diesem Zeitpunkt waren Studiendaten aus internationalen Publikationen über Sicherheit, Effizienz aber auch Pitfalls des Systems erhältlich. In unserem Zentrum bestand zu diesem Zeitpunkt 6 Monate Erfahrung im Rahmen einer klinischen Studie, in der die Teilnehmenden das System auch außerhalb des Labels nutzen konnten [von dem Berge 2022]. Wir präsentieren Daten, der alltäglichen Anwendung des AID-Systems bei Kindern und Jugendlichen.

Methodik: Aus den elektronischen Aufzeichnungen unseres Diabeteszentrums wurden von allen Nutzer:innen des AID-Systems 670G die Therapie-daten vom Zeitpunkt der Umstellung bis zu 2 Jahren danach analysiert. Das HbA1c, die Zeit im Zielbereich (TIR), die Zeit unter dem Zielbereich (TBR) und der gemittelte Glucosewert (MW) wurden betrachtet. Die Studienpopulation wird außerdem in Jugendliche und Kinder <12 Jahren im gesamten Zeitraum unterteilt. Die Daten werden als deskriptive Statistik präsentiert, Unterschiede zwischen Zeitpunkten mit einem abhängigen T-Test analysiert, Signifikanzniveau 95 %.

Resultate: Insgesamt 90 Kinder und Jugendliche wurden auf die entsprechende Insulinpumpe umgestellt, 3 davon nutzen sie ohne AID-Funktion. Der mittlere HbA1c [%] aller Nutzer betrug zum Zeitpunkt der Umstellung 7,6 ein Jahr danach 7,8 und nach zwei Jahren 8,0. Betrachtet man die Altersgruppen <12 Jahre ($n=22$) und >12 ($n=65$) Jahre getrennt, so zeigt sich bei den Kindern <12 Jahre ein HbA1c-Verlauf von 7,2, 7,3, 7,4 und bei den älteren Nutzern von 7,8, 8,0, 8,2. Die mittlere TIR [%] aller Nutzer über die Jahre beträgt 51, 61, 58. Kinder <12 Jahre zeigen einen TIR-Verlauf von 57, 64, 62. Kinder >12 Jahre 50, 60, 57. TBR [%] alle 3,9, 2,4, 2,5. <12 Jahre 3,3, 2,9, 2,6. >12 Jahre 4,0, 2,4, 2,6. Der MW [mg/dl] alle 180, 169, 177, <12 Jahre 167, 162, 164. Bei den Kindern >12 Jahre 185, 172, 182.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse beim HbA1c-Wert blieben hinter den Erwartungen aus Studien und vorheriger eigener Erfahrung zurück. Der Bekannte im Jugendalter bestand weiterhin, in der jüngeren Gruppe wurde kein Anstieg beobachtet. Die TIR sank vor allem im ersten Jahr nach der Umstellung, allerdings spiegelt sich dieser Effekt nicht bei den MW wider. Die TBR als Ausdruck von Hypoglykämien konnte kontinuierlich gesenkt werden. Das erste in Deutschland erhältliche AID-System hat bei der untersuchten Population keinen anhaltenden Effekt zur Stoffwechsellenkung gezeigt. Unterzuckerungen wurden reduziert.

Literatur

1. Von dem Berge 2022 in *Diabetes, Obesity and Metabolism*
2. Garg SK et al (2017) *Diabetes Technol Ther* 19(3):155–163

P-03 #98

Ungewöhnlicher Verlauf einer Zufallshyperglykämie

C. Rosenbusch*, A.-L. Oehme, N. Teyke, P.-M. Holterhus, J. Bokelmann

UKSH, Campus Kiel, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Die häufigste Form des Diabetes mellitus (DM) im Kindesalter ist der Typ 1 DM. Insbesondere bei Manifestation ohne Ketoazidose und auffälliger Familienanamnese mit geringem Insulinbedarf sind genetische Diabetesformen in die Differentialdiagnose einzubeziehen. Das diagnostische Vorgehen bei pathologisch erhöhtem Blutzucker bei unauffälliger Klinik und ohne Nachweis einer schweren Grunderkrankung (Zufallshyperglykämie) wird uneinheitlich gehandhabt.

Methodik: Wir beschreiben den Fall eines schlanken 9-Jährigen mit Manifestation eines insulinpflichtigen DM ohne Ketoazidose. Die Vorstellung erfolgte bei einem Spontan-BZ von 320 mg/dl (17,8 mmol/l). Es bestanden keine Polyurie, Polydypsie, Gewichtsverlust oder Leistungsknick. Der HbA1c bei Aufnahme lag bei 9,6 %. Leitliniengerecht wurde eine Insulintherapie begonnen [1, 2]. Die Familienanamnese ergab eine Häufung von Diabetesfällen in ≥ 3 Generationen.

Resultate: Wiederholt gab es bei diesem Patienten in der Vorgeschichte ambulant eindeutig pathologische BZ-Werte: 10 Monate vor Diagnose ein BZ von 126 mg/dl (7 mmol/L; nüchtern), 8 Monate zuvor ein BZ von 205 mg/dl (postprandial). Es folgte jeweils keine weiterführende Diagnostik. Unter der ICT zeigte sich ein mit 0,4 E/kgKG geringer Insulinbedarf. Es wurde eine genetische Diagnostik der 15 bekannten MODY-DM und 5 neonataler DM Formen ohne Nachweis einer Mutation veranlasst. Das C-Peptid war niedrig (0,32 $\mu\text{g/L}$, N: 1,1–4,4 $\mu\text{g/L}$). Die Bestimmung der 5 diabetespezifischen Antikörper (AK) ergab initial niedrig-titrierte Pankreas-Inselzell-AK (ICA: 1:30; N: < 1:10). Im Verlauf lagen die ICA AK bei 1:100 und Insulin-AK waren nachweisbar (1,1 IU/ml). Die Diagnose eines Typ 1 DM wurde gestellt.

Schlussfolgerungen: Eindeutig pathologische ambulante BZ-Einzelmessungen sollten Anlass zur weiteren Diagnostik hinsichtlich einer Diabetesmanifestation sein und nicht zwingend als transiente Hyperglykämie interpretiert werden, da diese in 30–60 % der Fälle im Verlauf zu einer DM Diagnose führen. Davon abzugrenzen sind transiente Stresshyperglykämien i. R. schwerer Erkrankungen, wo in der Folge zu 0–6 % eine DM Diagnose gestellt wird [3].

Literatur

1. Danne T, Philipp M, Codner E ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. www.ispad.org
2. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG 2015, AWMF-Registernummer 057–016
3. Hyperglykämie im Kindes- und Jugendalter, Monatsschrift Kinderheilkunde, Schober 2010/3

P-03 #106

Körperliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas – Auswirkungen einer 12-wöchigen Intensivphase eines interdisziplinären Adipositas-Schulungsprogramms

K. von Stülpnagel^{1,2*}, F. Reschke¹, J. Weiskorn¹, K. Kapitzke¹, C. Guntermann¹, C. Weiner¹, E. Sadeghian¹, J. Arent¹, L. Galuschka¹, K. Lange¹, T. Danne¹, N. Kurpiers²¹AUF DER BULT – Kinder- und Jugendkrankenhaus, Hannover, Deutschland; ²Universität Hildesheim, Institut für Sportwissenschaften, Hildesheim, Deutschland

Einleitung: Die Leitlinienempfehlung für die juvenile Adipositas-Therapie sieht die Bewegungstherapie als festen Bestandteil multimodaler Schulungsprogramme vor [1]. Neben der Teilnahme an Sportangeboten wird

der Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltag eine zunehmende Bedeutung zugeschrieben. Ziel dieser Studie war es, die körperliche Aktivität und körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht und Adipositas zu erfassen und Auswirkungen einer 12-wöchigen Intensivphase eines interdisziplinären Adipositas-Schulungsprogramms auf diese Parameter zu untersuchen.

Methodik: Daten von teilnehmenden Jugendlichen (8–17 Jahre) des zertifizierten multimodalen (Sport, Ernährung, Medizin, Psychologie) Adipositas-Schulungsprogramms KiCK am Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT wurden vor Programmstart sowie nach der Intensivphase (12 Wochen) anhand einer jeweils zweiwöchigen Schrittmessung und einer modifizierten Version des MoMo-AFB erhoben. Diese wurden analysiert und mit den Daten der MoMo Welle 1 [2] verglichen. Zudem wurde die körperliche Leistungsfähigkeit mithilfe des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) während beider Zeiträume gemessen und der Effekt untersucht. **Resultate:** 19 Teilnehmende (♀: 52,6 %; Alter 11,26 Jahre; BMI-SDS 2,5) konnten eingeschlossen werden. Die durchschnittlich absolvierten Schritte/Tag konnten von 10.274 auf 11.489 signifikant gesteigert werden ($p=0,019$). Eine Subanalyse von Schultagen und Wochenende zeigte, dass während beider Zeiträume an den Schultagen signifikant mehr Schritte/Tag absolviert wurden als am Wochenende. Die Ergebnisse des MoMo-AFB zeigen, dass die Anzahl der Tage/Woche mit mind. 60 min moderater Aktivität von 3,63 auf 4,76 signifikant gesteigert werden konnte ($p=0,007$). Weiterhin konnte der Gesamtindex Sport von 257,14 Min/Woche auf 335,37 Min/Woche signifikant verbessert werden ($p=0,014$). Im 6MWT konnte eine signifikante Steigerung festgestellt werden (513,21 m vs. 579,64 m; $p=0,003$).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen signifikante Verbesserungen der körperlichen Aktivität sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den KiCK-Teilnehmenden. Damit weisen sie auf eine unmittelbare Steigerung der körperlichen Aktivität sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit von übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen durch eine zwölf-wöchige Teilnahme an einem interdisziplinären Schulungsprogramm hin. Zukünftige Untersuchungen sollten langfristige Effekte von interdisziplinären Schulungsprogrammen auf diese Parameter untersuchen.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA), Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG) (Hrsg.) (2019): S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter.
2. Schmidt, S., Will, N., Henn, A., Reimers, A., Woll, A. (2016): Der Motorik-Modul Aktivitätsfragebogen MoMo-AFB. Leitfaden zur Anwendung und Auswertung. Karlsruher Institut für Technologie.

P-03 #107

Erniedrigtes Natrium bei Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 als Hinweis für eine Nebennierenrindeninsuffizienz

R. Forstner*, F. Zwick, U. Reiter, M. Frühwald, D. Dunstheimer

Universitätsklinikum Augsburg, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Augsburg, Bayern, Deutschland

Einleitung: 1–3 % der Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus haben positive Nebennierenrinden-Antikörper. Erniedrigte Natriumwerte sind i. R. einer Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 nicht ungewöhnlich, können jedoch ein Hinweis für eine Nebennierenrindeninsuffizienz sein.

Methodik: Ein aus der Diabetesambulanz bekannter 11-jähriger Junge (Manifestation 12/18, ICT) wurde bei rez. Erbrechen und AZ-Verschlechterung mit primärem Verdacht auf eine Ketoazidose stationär aufgenommen. Laborchemisch zeigte sich ein ausgeglichener pH-Wert und eine leicht erhöhte Serumglucose bei jedoch ausgeprägter Hyponatriämie (initial 109 mmol/l). Aufgrund der Vordiagnosen eines Diabetes mellitus Typ 1 und einer potenziellen Zöliakie (ÖGD 01/20 unauffällig bei anhaltend erhöhten Transglutaminasen-Antikörpern) wurde rasch der hochgradige

Verdacht einer Addison-Krise i.R. eines Autoimmunen Polyglandulären Syndroms Typ 2 gestellt und durch einen ACTH-Stimulationstest bestätigt. Es erfolgte eine Substitution mit Hydrocortison i. v., folgend p. o.. Darunter normalisierten sich die Natriumwerte. Hinweise auf eine zentrale pontine Myelinolyse ergaben sich nicht. Die Nebennierenrinden-Antikörper waren positiv. Retrospektiv war bereits bei Manifestation im Dezember 2018 initial ein Natrium von 121 mmol/l auffällig, welches sich rasch durch Flüssigkeitssubstitution normalisierte. Bei einer ambulanten Vorstellung bei V. a. akute Gastroenteritis im Februar 2019 lag das Natrium bei 130 mmol/l. Weitere Natriumwerte wurden nicht bestimmt. Eine Bestimmung der Nebennierenrinden-Antikörper als Screeninguntersuchung in der Diabetesambulanz war bis dato nicht erfolgt, da neben dem Diabetes mellitus Typ 1 keine weiteren Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel eine Autoimmunthyreopathie vorlagen.

Resultate: Erniedrigte Natriumwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 können Anlass zur frühzeitigen Bestimmung der Nebennierenrinden-Antikörper, Cortisol und ACTH am Morgen (ggf. ACTH-Stimulationstest) sein, um eine lebensbedrohliche Addison-Krise zu vermeiden.

Schlussfolgerungen: Approbation 02/2012, Facharztabschluss 01/2020, Mitarbeit in päd. Diabetologie 7 Jahre (DDG-Diabetologie)

Diabetologie & Endokrinologie

P-04 #12

Diabetes Mellitus Typ 1 kann zu einer Hodenatrophie mit Leydig-Zell-Hyperplasie und Keimzelldepletion führen und beeinflusst somit negativ die Hodenfunktion und Fertilität in Ratten

I. V. Wagner^{1,3*}, N. Klötting², A. Kulle⁴, K. Rieck¹, O. Söder³, O. Hiort¹

¹UKSH, Campus Lübeck, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²University of Leipzig, Helmholtz Institute for Metabolic, Obesity and Vascular Research (HI-MAG), Leipzig, Sachsen, Deutschland; ³Karolinska Institutet, Division of Pediatric Endocrinology, Stockholm, Schweden; ⁴UKSH, Campus Kiel, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Diabetes Typ 1 kann die Hodenfunktion und Reproduktivität negativ beeinflussen, allerdings sind die Pathomechanismen auf testikulärer Ebene bisher unklar. Daher war das Ziel der Studie, die Auswirkungen der Diabetes mellitus Typ 1-Erkrankung auf die Hodenfunktion zu untersuchen.

Methodik: BB/OKL-Ratten entwickeln während der Adoleszenz Typ-1-Diabetes. Ratten wurden mit verschiedenen Insulinimplantaten behandelt, um ausreichende und mangelhafte HbA1c-Spiegel zu erreichen. Die Leydig-, Sertoli- und Keimzellfunktion wurde auf RNA- und Proteinebene analysiert. Testosteron, Androstendion und Dihydrotestosteron wurden in Serumproben und intratestikulär mit LCMSMS gemessen. Es wurden immunhistochemische und funktionelle Analysen zur Apoptose, Entzündung und oxidativem Stress durchgeführt.

Resultate: Nach Diabetesmanifestation entwickelten 25–33 % der Ratten eine deutliche Hodenatrophie mit einer Reduktion von Spermatozyten und Spermatozyten (>80 %). Leydig-Zellen zeigten eine Hyperplasie mit einer signifikanten Hochregulierung von steroidogenen Enzymen auf RNA- und Proteinebene (Star um 106 %/94 %, 3Beta-HSD um 177 %/203 %, 17Beta-HSD um 276 %/134 %, CYP11A1 um 66 %/65 % und CYP17A1 um 1859 %/2202 %). Atrophische Hoden wiesen eine höhere Konzentration von Androgenen und INSL3-Spiegeln auf. Im Gegensatz dazu, zeigten Keimzellen eine Depletion mit einer Herunterregulierung von DDX4 und Crem. Im Hodengewebe zeigte sich eine Zunahme von oxidativem Stress, Apoptose und Entzündungsmarkern. Als möglicher Pathomechanismus waren die SF-1- und DHH-Signalwege in den atrophischen Hoden stark hochreguliert.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten konnten zeigen, dass Diabetes Mellitus Typ 1 im Rattenmodell eine Keimzelldepletion, Apoptose und verstärkte Entzündung auslösen und somit eine Hodenatrophie induzieren kann.

Parallel dazu entwickelt sich eine Leydig-Zell-Hyperplasie mit einer Hochregulierung von steroidogenen Enzymen und höheren intratestikulären Testosteronspiegeln. Daher kann Diabetes Mellitus Typ 1 die Hodenfunktion und Reproduktivität bei männlichen Ratten negativ beeinflussen.

P-04 #19

Genetik: Fluch oder Segen? – Wie uns molekulargenetische Ergebnisse auf die falsche Fährte führen können.

B. Horlebein^{1*}, K. Latta², C. Kuss³, U. Fuchs⁴

¹Clementine Kinderhospital, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Frankfurt, Hessen, Deutschland; ²Clementine Kinderhospital, Pädiatrische Nephrologie, Frankfurt, Hessen, Deutschland; ³Clementine Kinderhospital, Klinische Studien, Frankfurt, Hessen, Deutschland; ⁴Kinderarztpraxis, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Frankfurt, Hessen, Deutschland

Einleitung: In der Medizin sind molekulargenetische Untersuchungen hilfreich bei der Beurteilung und Einordnung vorliegender Symptome. Dieser Fall eines 9-jährigen Jungen zeigt, wie der molekulargenetische Nachweis einer neuen HNF1A-Mutation die weitere Betreuung und Therapie beeinflusst. Bei einer bekannten Autoimmunerkrankung (M. Basedow) und genetisch gesichertem MODY 3 manifestiert sich eine zweite Autoimmunerkrankung (Diabetes mellitus Typ 1). Welche Bedeutung hat der genetische Befund bei diesem Patienten bzw. in der betroffenen Familie tatsächlich?

Methodik: Genetische Analyse 14 bekannter Gene für MODY nach Anreicherung mittels Roche/NimbleGen-Technologie und anschließender Sequenzierung auf einem Illumina-System (Next-Generation Sequencing). Zusätzlich Untersuchung der Gene für MODY 1-10 mittels MLPA-Technik (multiplex ligation-dependent probe amplification) zur Detektion möglicher Deletionen bzw. Duplikationen. Laborchemische Bestimmung von Nüchternblutglukose, HbA1c, Diabetes-Autoantikörper (GAD-Ak, Inselzell-Ak, Insulin-Ak, IA2-Ak, Zinktransporter 8-Ak), C-Peptid, Insulin, sowie TSH, fT4, fT3, Anti-TPO, TAK und TRAK.

Resultate: Bei bestehendem Morbus Basedow wird ein 9-Jähriger ab 5/2019 mit Carbimazol therapiert. Aufgrund erhöhter Nüchternblutglukosewerte und gestiegenem HbA1c erfolgt weitere Diagnostik. Negative Inselzellantikörper und der molekulargenetische Nachweis einer neuen c.862_864delinsTGC p.(Gly288Cys) HNF1A-Mutation sichern 6/2020 die Diagnose eines MODY 3. Besserung der Stoffwechselsituation durch Ernährung und Bewegung. Im Verlauf ungesunder Lebensstil mit Anstieg des HbA1c auf 7,3 %. 4/2021 SARS-CoV-2 Infektion. Zwischenzeitlich Nachweis der gleichen Mutation im HNF1A-Gen bei Vater und Schwester, beide ohne klinische Symptomatik. 10/2021 schwere Ketoazidose bei Manifestation eines Typ 1 Diabetes mellitus (HbA1c 14,7 %, GAD-Ak >2000 IU/ml). Außergewöhnlich hoher Insulinbedarf bei Einstellung auf ICT.

Schlussfolgerungen: Die gestörte Nüchternblutglukose und der erhöhte HbA1c sind retrospektiv, trotz negativer Diabetes-Antikörper (ICA), nicht im Zusammenhang mit der nachgewiesenen Mutation im HNF1A-Gen zu bewerten, sondern als erste Anzeichen des sich entwickelnden Diabetes mellitus Typ 1. Kurz vor dem geplanten Therapiestart mit Sulfonylharnstoff bei molekulargenetisch gesichertem MODY 3, manifestierte sich ein Diabetes mellitus Typ 1 mit schwerer Ketoazidose und hohem Insulinbedarf. Die Pathogenität neuer genetischer Mutationen sind auch bei passender Klinik stets kritisch zu hinterfragen.

P-04 #20

Zertifizierte Online-Fortbildung zu Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD) – ein Beispiel für digitale Wissensdissemination für seltene Diagnosen

A. Bauer^{1*}, K. Winner¹, S. Moser², U. Döhnert³, O. Hiort³, M. Wabitsch¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ²Universität Ulm, School of Advanced professional Studies, Ulm, Baden-Württemberg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lübeck, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Eine leitliniengerechte, multidisziplinäre Versorgung für Menschen mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung (VdG bzw. DSD) kann nur in spezialisierten Zentren erfolgen. Zugleich ist das Risiko, in der Peripherie auf Unwissenheit zu stoßen, hoch.

Bisherige Möglichkeiten zur Fortbildung beschränken sich auf das Adrenogenitale Syndrom (AGS) oder adressieren beratende Zielgruppen. Um Wissen zu VdG breit zu implementieren wurde im Rahmen des vom BMG geförderten Projekt DSDCare u. a. eine niedrighschwellige durch die Ärztekammer zertifizierte Online-Fortbildung zu VdG entwickelt.

Methodik: Abgestimmt auf Ärzt*innen in der Peripherie wurde ein interdisziplinäres Curriculum definiert. Expert*innen unterschiedlicher Zentren und Disziplinen (Endokrinologie, Chirurgie, Gynäkologie, Urologie, Andrologie, Psychologie) sowie Perspektiven (Versorgung und Selbsthilfe) gestalteten kurze präsentationsbasierte Lernvideos als zentrales didaktisches Element. Umfassende interne Reviewprozesse dienten der inhaltlichen Abstimmung und Konsistenz bzgl. Haltung und Sprache.

Die Videos wurden teils in einem professionellen Studio aufgenommen, teils dezentral mit innovativem technischen Support.

Resultate: Via EFN erhalten Lernende Zugang zu einem 6-stündigen Selbstlernkurs (8 CME Punkte). Auf eine *Einführung* (35 Min) mit O-Tönen von Betroffenen folgen *Grundlagen* der Geschlechtsentwicklung (25 Min) und eine *Beschreibung der VdG* nach der Chicago Klassifikation (70 Min). Acht Fallbeispiele veranschaulichen die *Diagnostik* (85 Min). Der Teil *Therapie und Begleitung* (80 Min) umfasst u. a. chirurgische Interventionen, Hormonersatztherapien und Begleitung durch Selbsthilfe. Teil fünf (75 Min) beschreibt die *Rolle der psychosozialen Betreuung* sowie Wesentliches für Erstgespräche und Kommunikation mit Betroffenen und ihren Familien. Einheitlichkeit in Schaubildern und Layout unterstützen die Orientierung über Beiträge hinweg, während interaktive Aufgaben Lernende kognitiv aktivieren.

Schlussfolgerungen: Dieser frei zugängliche zertifizierte Online-Selbstlernkurs ist ein vielversprechendes niederschwelliges Angebot. Inwiefern dieses genutzt wird und dazu beiträgt, dass Betroffene besser versorgt und schneller an Zentren überwiesen werden, muss sich zeigen.

Eine Fortbildung, die multidisziplinäre Expertise und Selbsthilfe integriert, ist aufgrund der Ressourcen für Koordination und Umsetzung nur im Projektkontext realisierbar. Neben der intensiven technischen wie inhaltlich-didaktischen Betreuung der Referent*innen ist auch die sorgfältige Klärung der Nutzungs- und Urheberrechte von Bedeutung.

P-04 #48

Eine Standardarbeitsanweisung zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von Hypoglykämien bei Neugeborenen ≥ 35 Schwangerschaftswochen

M. Roeper^{*}, H. Hoermann, E. Mayatepek, S. Kummer, T. Meissner

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Kinderkardiologie und Neonatologie, Düsseldorf, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Neonatale Hypoglykämien betreffen bis zu 15 % aller Neonaten und schwere oder andauernde Hypoglykämien können zu Hirnschädigung führen. Bis heute gibt es keinen internationalen Konsens über Glu-

koseschwellenwerte und die Empfehlungen für das Management von neonatalen Hypoglykämien sind weltweit unterschiedlich.

Unser Ziel war es, eine *standard operating procedure* (SOP) für neonatale Hypoglykämien zu entwickeln, mit einem risikoadaptierten Screening und einer Managementstrategie mit angemessenen und effektiven Eskalationsstufen unter Berücksichtigung einer minimalen Belastung für das Neugeborene.

Methodik: Es wurde eine vergleichende Analyse der aktuellen Leitlinien und Literatur durchgeführt. Auf Grundlage der Empfehlungen verschiedener Leitlinien und angelehnt an die „Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks“ [1] wurde eine neue SOP als Flussdiagramm erstellt. Anschließend wurde diese SOP von einem multiprofessionellen Team im klinischen Alltag auf ihre Durchführbarkeit sowie Praxistauglichkeit geprüft und mit einigen Modifikationen fertiggestellt.

Resultate: Im März 2020 wurde die endgültige Version der SOP am Universitätsklinikum Düsseldorf eingeführt. Die neu entwickelte SOP berücksichtigt präventive Maßnahmen und ein risikoabhängiges Glukose-screening. Für Neugeborene mit persistierenden Hypoglykämien werden detaillierte Eskalationsstufen für das Management angegeben.

Schlussfolgerungen: Auf Basis umfangreicher Literaturrecherchen wurde eine neue SOP für neonatale Hypoglykämien erstellt, die praktisch für den täglichen Gebrauch ist und die Ziele einer minimalen Belastung der Neugeborenen einerseits und der Verhinderung von möglichen Hirnschäden durch tiefe und persistierende Hypoglykämien andererseits verbinden soll. Derzeit erfolgt eine systematische Evaluation der SOP im Rahmen einer prospektiven Kohorten-Längsschnittstudie in Hinblick auf die Ergebnisse der neurologischen Entwicklung sowie die Durchführbarkeit und das Potenzial, Risiken und Nutzen noch besser abzuwägen.

Literatur

1. Wackernagel D et al (2020) Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr* 1(109):31–44

P-04 #50

Reliabilität und Untersucherabhängigkeit von Symptomen der neonatalen Hypoglykämie

H. Hoermann^{1*}, A. Mokwa¹, M. Roeper¹, R. Salimi Dafsari¹, F. Koestner¹, C. Hagenbeck², E. Mayatepek¹, S. Kummer¹, T. Meissner¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Düsseldorf, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Untersuchung der Sensitivität, Spezifität und untersucherabhängigen Reliabilität der sichtbaren Symptome einer neonatalen Hypoglykämie bei unterschiedlichen Glukosekonzentrationen bei Neugeborenen mittels Videodokumentation.

Methodik: In einer prospektiven Kohortenstudie mit 145 Neugeborenen mit und ohne Risikofaktoren für Hypoglykämien wurden 430 Videos vor der Blutzuckermessung aufgezeichnet und von 10 verblindeten Untersuchern verschiedener Berufsgruppen analysiert. Die primären Endpunkte waren Sensitivität und Spezifität für das Erkennen einer Hypoglykämie anhand von Symptomen.

Resultate: Die Sensitivität zur Erkennung eines niedrigen Blutzuckerspiegels (<55 mg/dL) anhand von Symptomen lag bei 30 % und die Spezifität bei 82 %. Signifikant mehr Untersucher vermuteten eine Hypoglykämie bei Videos von Neugeborenen mit Blutzuckerwerten von 46–54 mg/dL und 30–45 mg/dL im Vergleich zu ≥ 55 mg/dL (29 ± 3 % und 31 ± 4 % vs. 18 ± 1 %; $P = .001$; $P = .007$). Nach 48 Lebensstunden vermuteten signifikant mehr Untersucher eine Hypoglykämie in Videos von Säuglingen mit Blutzuckerwerten von ≤ 45 mg/dL im Vergleich zu Blutzuckerwerten von >45 mg/dL ($28,9 \pm 8,1$ % vs. $10,9 \pm 1,8$ %; $P = .007$). Bei Blutzuckerwerten von 30–45 mg/dL variierte die Sensitivität zwischen den Untersuchern

stark und reichte von 5 bis 62 %. Drei Hypoglykämien <30 mg/dL wurden nur teilweise erkannt.

Schlussfolgerungen: Die klinische Beobachtung von Symptomen ist weder sensitiv noch spezifisch, um eine neonatale Hypoglykämie zu erkennen und es gibt große Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchern. Daher sollte bei den Leitlinien zur neonatalen Hypoglykämie überdacht werden, ob die Unterscheidung zwischen asymptomatischer und symptomatischer Hypoglykämie eine sinnvolle Empfehlung für das Management der neonatalen Hypoglykämie darstellt. Dies birgt ein Risiko, Hypoglykämien nicht adäquat zu erkennen und zu behandeln, was wiederum zu einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen führt.

Literatur

1. Hoermann H, Mokwa A, Roeper M et al (2022) Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr* 245:22–29.e2

P-04 #55

Präventiver Ansatz zur Vermeidung der Übertragung von mütterlichem Übergewicht auf die Nachkommen – kann eine Inhibierung des Interleukin-6 Trans-Signalings im zentralen Nervensystem helfen?

I. Bae-Gartz^{1*}, S. Breuer¹, P. Kasper², R. Janoschek¹, A. Mesaros³, S. Rose-John⁴, C. Garbers⁵, J.-W. Lackmann⁶, E. Mahabir⁷, J. Dötsch¹, E. Hucklenbruch-Rother¹

¹Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland;

²Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³University of Cologne, Department of Phenotyping, Max-Planck Institute for Biology of Aging, Köln, Deutschland; ⁴Christian-Albrechts-University zu Kiel, Department for Biochemistry, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland; ⁵Medical Faculty, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Department of Pathology, Magdeburg, Sachsen-Anhalt, Deutschland; ⁶University of Cologne, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ⁷Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Comparative Medicine, Center for Molecular Medicine Cologne (CMC), Köln, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Mütterliche Adipositas beeinflusst u.a. die Nervenzellnetzwerkausbildung im zentralen Nervensystem (ZNS) der Nachkommen. In der Übertragung von mütterlicher Adipositas auf die Nachkommen spielt das Adipozytokin Interleukin-6 (IL-6) und insbesondere ein vermehrtes IL-6 Trans-Signaling (ts) eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Arbeit wird daher eine auf das ZNS beschränkte Blockade von IL-6ts mittels Überexpression von soluble (s) gp130 in einem transgenen Mausmodell (GFAPsgp130) und die potenziell protektiven Einflüsse der Blockade auf den Metabolismus der Nachkommen untersucht.

Methodik: Weibliche Wildtyp (WT) oder transgene Muttertiere erhalten entweder eine Standarddiät (SD) oder Western Style Diät (WSD) 9–10 Wochen vor und während der Schwangerschaft, sowie während der Laktation. Die männlichen Nachkommen werden vom postnatalen Tag 21 (P21) bis P56 mit einer SD gefüttert und von P56 bis P120 mit einer WSD metabolisch herausgefordert. An P21 und P120 werden epigonadales Fettgewebe (egWAT), Serum und Hypothalamus entnommen sowie ein Glukosetoleranztest und Insulintoleranztest bei den Nachkommen durchgeführt. Eine Proteomics-Analyse des egWAT erfolgt an P21.

Resultate: An P21 zeigte sich ein starker Effekt der WSD sowohl in WT als auch in transgenen Nachkommen mit erhöhtem Körper- und epigonadalem Fettgewicht sowie gestörter Glukosetoleranz insbesondere in den GFAPsgp130WSD Nachkommen. Simultan, ergab sich im egWAT Proteom eine charakteristische Expressionsmuster je nach mütterlicher Kondition. Die IL-6ts Inhibierung in transgenen Mäusen war mit einer leichten Reduktion des Körpergewichts der Muttertiere und der entsprechenden Nachkommen an P120 assoziiert, welches durch eine WSD Fütterung jedoch wieder zu großen Teilen aufgehoben wurde.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend zeigt sich, dass insbesondere die mütterliche Diät einen starken kurz- und langfristigen Effekt auf den Me-

tabolismus der Nachkommen hat. Die alleinige Blockade des IL-6ts im ZNS bewirkte nur einen milden protektiven Effekt auf das langfristige Körpergewicht der Nachkommen an P120, war jedoch sogar mit einer deutlich gestörten Glukosehomöostase assoziiert. Interessanterweise scheint IL-6ts im ZNS für eine ausgeglichene Glukosehomöostase notwendig zu sein.

Literatur

1. Breuer S, Kasper P, Vohlen C, Janoschek R, Hoffmann T, Appel S, Müller-Limberger E, Mesaros A, Rose-John S, Garbers C et al (2021) Brain-Restricted Inhibition of IL-6 Trans-Signaling Mildly Affects Metabolic Consequences of Maternal Obesity in Male Offspring. *Nutrients* 13:3735. <https://doi.org/10.3390/nu13113735>

P-04 #63

Fruktosamin als glykämischer Biomarker bei Diabetes zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung im Rahmen eines Autoimmun-lymphoproliferativen Syndroms

G. Avrami^{1*}, C. Zografos², N. Jorch^{1,2}, C. Khurana², M. Eckert², G. Hadjimichael¹, E. Hamelmann³, D. Roessner-Cold¹

¹Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland;

³Universitätsklinikum OWL, Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Bielefeld, Nordrhein-Westfalen, Deutschland

Einleitung: Das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) wird als Goldstandard-Indikator für die glykämische Einstellung bei Diabetes verwendet. Es kann aber bei Vorhandensein von Hämoglobinopathien oder Krankheiten mit reduzierter Lebensdauer der Erythrozyten variieren und unzuverlässig sein.

Fruktosamin spiegelt die nichtenzymatische Glykierung an Blutproteinen wider und erlaubt somit die Einschätzung der Blutglukosesituation in den letzten 1–3 Wochen. Fruktosamin kann ebenfalls als glykämischer Biomarker zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung verwendet werden.

Methodik: Wir berichten über einen 9-jährigen Jungen mit Splenomegalie, Thrombozytopenie, Leukopenie, normozytärer Anämie, Hyperbilirubinämie und Manifestation eines Diabetes. Das gesamte Krankheitsbild konnten wir gemäß der durchgeführten Diagnostik als Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom (ALPS) einsortieren.

Resultate: Der Patient zeigte bei Aufnahme in unsere Klinik nüchtern Glukosewerte von >125 mg/dl und postprandiale Werte bis 284 mg/dl. Die Autoimmundiagnostik bezüglich eines Diabetes mellitus Typ 1 ergab einen unauffälligen Befund. Auch die MODY 1-14 Diagnostik war unauffällig. Der HbA1-c Wert lag initial bei 5,5 % (Norm <6 %) trotz deutlich hyperglykämischer Stoffwechsellage. Eine kontinuierliche Glykosemessung zeigte hoch auffällige Glukosewerte. Wir begannen mit einer Insulintherapie (ICT).

Aufgrund der Diskrepanz zwischen HbA1-c und der glykämischen Stoffwechsellage erfolgte die Bestimmung der Fruktosamin-Konzentration zur Stoffwechselkontrolle. Dabei lagen die Werte zwischen 368–461.tmol/l (Norm <285.tmol/l) bei gleichzeitig weiterhin normwertigem HbA1-c Wert.

Schlussfolgerungen: ALPS ist eine angeborene chronische Erkrankung, die auf eine Fehlsteuerung des Abwehrsystems beruht und zu den klinischen Manifestationen einer nicht infektiösen, nicht bösartigen Lymphadenopathie und Splenomegalie und zu Autoimmunopathologien, am häufigsten Autoimmunzytopenien, führt. Unser Patient zeigt zudem einen insulinpflichtigen aber nicht durch die typischen Autoantikörper bedingten Diabetes.

Die Bestimmung des Fruktosamin-Spiegels könnte in chronischen systemischen Erkrankungen, wie bei unserem Fall, ein wichtiger Biomarker zur Einschätzung der Blutglukosesituation sein.

Literatur

1. Doumatey AP, Feron H, Ekoru K, Zhou J, Adeyemo A, Rotimi CN (2021) Serum fructosamine and glycemic status in the presence of the sickle cell mutation. *Diabetes Res Clin Pract* 177:108918. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108918>
2. Oliveira JB, Blessing JJ, Dianzani U et al (2010) Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 116(14):e35–e40. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-280347>

P-04 #67

Multiple Autoimmunität – ein Fall mit ungewöhnlicher Befundkonstellation zu Diagnose und Verlauf einer Autoimmungastritis

J. Bokelmann^{1*}, I. D. Ellrichmann², C. Rosenbusch¹, T. Ottersberg¹, P.-M. Holterhus¹

¹UKSH, Campus Kiel, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland; ²UKSH, Campus Kiel, Abteilung für Pädiatrische Gastroenterologie, Kiel, Schleswig-Holstein, Deutschland

Einleitung: Multiple Autoimmunität ist ein Krankheitsbild bei Kindern mit Typ 1-Diabetes, das mit knapp 6 % durchaus häufig ist [1]. Autoimmunthyreopathie (AIT) mit bis 30 % und Zöliakie mit ca. 10 % Betroffenen sind die häufigsten Begleiterkrankungen und werden regelhaft gescreent [2]. Die Autoimmungastritis ist mit bis zu 10 % ähnlich häufig aber wird meist nur bei Symptomatik untersucht.

Wir präsentieren einen Fall mit einer ungewöhnlichen laborchemischen Befundkonstellation, die die dritte Autoimmunerkrankung maskierten oder sich als indirekte Hinweise darstellten.

Methodik: Wir berichten über eine 17 6/12 Jahre alte Patientin. Die Typ 1-Diabetesdiagnose erfolgte mit 2 Jahren. Die zweite autoimmune Begleiterkrankung, eine AIT, wurde mit 9 Jahren diagnostiziert und therapiert. Im Alter von 10 Jahren zeigten sich erstmals Transglutaminase-Auto-Antikörper vom Typ IgG (TTg-IgG) reproduzierbar deutlich erhöht (6-fach) bei unauffälligen TTG-IgA-AK und Gesamt-IgA. Wegen abdomineller Symptomatik erfolgte eine Gastroduodenoskopie ohne histologischen Nachweis einer Zöliakie. Mit knapp 14 Jahren zeigten sich eine ausgeprägte Eisenmangelanämie und erneut erhöhte TTg-IgG.

Resultate: Bei der Patientin zeigten sich im Alter von 10 Jahren bis zu 6-fach erhöhte TTg-IgG-Autoantikörper. Die Patientin ist allerdings HLA-DQ2 und -DQ8 positiv. Bei abdomineller Symptomatik erfolgte erstmals im Alter von 10 Jahren eine Gastroskopie ohne histologischen Nachweis einer Zöliakie oder einer Gastritis. Im Alter von 14 Jahren zeigt sich eine Eisenmangelanämie ohne weitere klinische Symptome. Die TTg-IgG waren weiterhin nachweisbar, daher erfolgte eine erneute Gastroduodenoskopie. Hierbei zeigte sich der Befund einer chronisch atrophischen Gastritis. Im Labor fanden sich weder ein Vitamin B12-Mangel, noch waren Parietalzell- oder Intrinsic Factor-Antikörper nachweisbar.

Schlussfolgerungen: Eisenmangelanämie oder Nachweis von TTg-AK ohne gastroscopischen Zöliakienachweis sollten zu weiterer Diagnostik auch zur Biopsie der Magenschleimhaut führen. Eine Autoimmungastritis ist gemäß der Literatur ähnlich häufig wie die Zöliakie aber bisher ist ein Routinescreening nicht empfohlen (ISPAD) [3]. Auf Grund der Assoziation mit MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)-Lymphomen ist bei nachgewiesener chronisch atrophischer Gastritis eine regelmäßige gastroscopische Kontrolle wichtig [4]. Ein Screening auf Parietalzellauto-AK bei den Diabetesjahresuntersuchungen sollte diskutiert werden.

Literatur

1. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K (2015) Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev* 14(9):781–797
2. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer S, Wiemann D, Holl RW (2010) Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 33(9)
3. Mahmud FM, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig ME (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:

Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 19(27):275–286

4. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)

P-04 #73

Therapieresistente Hypokaliämie mit arterieller Hypertonie

H. Rakicioglu^{1*}, C. Kamrath¹, N. Genthner¹, P. Karatsiolis¹, M. Reincke², S. A. Wudy¹

¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Gießen, Hessen, Deutschland; ²LMU München, Innere Medizin mit Schwerpunkt Endokrinologie, München, Bayern, Deutschland

Einleitung: Wir berichten über eine damals 17-jährige Patientin bei seit 6 Monaten bestehenden Krämpfe in Händen und Beinen und somit einer neu diagnostizierten Hypokaliämie mit hohem Kaliumsubstitutionsbedarf (128 mmol K = 1,3 mmol/kg/d), arterieller Hypertonie (Mittel: 154,5/92 mmHg), Polydipsie, Polyurie ohne Nykturie oder Salz hunger. VE: Z. n. Neuroblastom Stadium III thorakal, Z. n. Hochdosischemotherapie mit autologer SZT 01/03, Adipositas (36,8 kg/m²).

Laborwerte: Natrium 143 mMol/l, Kalium 3 mMol/l, Aldosteron 77,5 ng/dl (Normwerte: 2–10 ng/dl), Renin 1 ng/l (8,3–43,4 ng/l), ARR: 77,5, (Normwert 6).

Methodik: Harnsteroidprofil vom 24 h-Sammelurin (Labor Prof. Wudy): Ausscheidung von Tetrahydroaldosteron vom ca. 2-fachen der obersten Norm. Bei arterieller Hypertonie, Hypokaliämie mit hohem Substitutionsbedarf und wiederholt erhöhter Aldosteron-Renin-Ratio führten wir einen Kochsalzbelastungstest durch (2 l NaCl 0,9 % in 4 h). Die Aldosteronwerte (basal: 16,6 ng/dl, nach KBT: 10,8 ng/dl, Normwerte: < 5 ng/dl), waren dabei nicht adäquat suppressierbar, so dass sich der V. a. einen primären Hyperaldosteronismus erhärtet hat.

Resultate: Ein NGS Paneldiagnostik auf hereditäre Hypertonusformen und familiäre Formen des Hyperaldosteronismus war unauffällig (CYP11B1/CYP11B2, CUL3, KLHL3, KCNJ5 usw.). Ein CT-Abdomen zeigte eine diskrete bilaterale Nebennierenhypertrophie ohne sicheren Nachweis einer Raumforderung. Danach erfolgte die Nebennierenvenenkatheteruntersuchung zur Subtypendifferenzierung bei einem primären Hyperaldosteronismus. Laborwerte: periphere Blutentnahme: Cortisol 6,2.tg/dl, Aldosteron: 28,2 ng/dl, A/C: 4,5, V.suprarenalis links: Cortisol 1363.tg/dl, Aldosteron: 2148 ng/dl, A/C: 1,5, SI Cortisol AV/Cortisol PV: 219,13, V. suprarenalis rechts: Cortisol 281,7.tg/dl, Aldosteron: 1205 ng/dl, A/C: 4,2, SI: Cortisol AV/Cortisol PV: 45,29, LI (= A/C re/A/C li): 2,8.

Schlussfolgerungen: Es zeigte sich keine Lateralisation des Aldosteron/Cortisol Quotienten, vereinbar mit dem CT morphologischen Nachweis einer bilateralen NNRHyperplasie ohne eindeutiger Raumforderung. Im Zusammenschau der Befunde besteht ein primär hypokaliämischer Hyperaldosteronismus bei bilateraler Nebennierenhyperplasie. Eine Therapie mit Spironolacton wurde begonnen (25 mg/d, im Verlauf 50 mg/d), die Kaliumsubstitution wurde abgesetzt, darunter normalisierten sich die Kaliumwerte im Verlauf.

P-04 #94

Eine ungewöhnliche Kombination: Wolfram-Syndrom Typ 1 mit Typ-1-Diabetes mellitus

P. Karatsiolis*, C. Kamrath, H. Rakicoglu, S. A. Wudy

Justus-Liebig-Universität Gießen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Gießen, Hessen, Deutschland

Einleitung: Das Wolfram-Syndrom Typ 1, auch bekannt als DIDMOAD-Syndrom, ist eine autosomal-rezessive genetische Störung, die durch die Hauptkriterien Diabetes mellitus und Optikusatrophie, Taubheit, neurologische Symptome, strukturelle oder funktionelle Anomalien des Nierentrakts, Funktionsverlust-Mutation im WFS1-Gen und/oder Familie mit Wolfram-Syndrom. Andere Merkmale könnten Hypogonadismus (bei männlichen Patienten), bilaterale Katarakt und gastrointestinale Störungen sein. Die Prävalenz der Krankheit liegt zwischen 1–9/1 000 000 und die ersten Symptome manifestieren sich in der Kindheit.

Methodik: Wir berichten über einen männlichen Patienten, Flüchtling aus Syrien, deren Diabetes mellitus Typ 1 im Alter von 6 Jahren diagnostiziert wurde. Der 12-jährige Patient kam zur Diabetesbehandlung Neueinstellung. Der Patient hatte noch 3 ältere Schwestern bekannt mit Diabetes mellitus, Harntaktstörungen, Polyneuropathien und eine davon erhielt Antiepileptika. Der Patient hatte auch Sehstörung mit verschwommenem Sehen, die durch eine Brille verbessert.

Resultate: Jährliche Kontrolle der Inselazotierten Antikörper zeigte entweder grenzwertige ICA (IFT) Titer. Mit dem Alter von 17 Jahren hatte der Patient Schwierigkeiten mit Verständnis und Hörschwierigkeiten. Eine audiotologische Untersuchung mittels BERA zeigte mittelgradigen Hörverlust beidseitig. Bei Verschlechterung seines Visus (rechtes Auge 0,32, linkes Auge 0,25) erfolgte ein kraniales MRT mit Kontrastmittel. Diese zeigte bilaterale Optikusatrophie. Nebenbefundlich hat der Patient seitengleich deutlich verlängerte SEP von beiden Beinen. Die Entdeckung einer Mutation im WFS1-Gen (c.1546_1546delTTC;p.Phe516del) bestätigte unsere Diagnose Wolfram Syndrom Typ 1.

Schlussfolgerungen: Dieser Fall erinnert uns daran, dass Patienten mit einer Kombination aus Diabetes mellitus, Taubheit und Sehbehinderung ernsthafte Kandidaten für das Wolfram-Syndrom sind. Das Auftreten von Typ-1-Diabetes mellitus bei unserem Patienten ist außergewöhnlich. Nicht alle Symptome können sich in der Kindheit manifestieren, daher ist eine kontinuierliche Sensibilisierung erforderlich.

Literatur

1. Wolfram-syndrome Citation on. <https://medlineplus.gov>
2. Urano F (2016) Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep* 16:6. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0702-6>
3. Wolfram Synrom. www.rarediseases.org
4. Syndrome W (2019) Orphanet Last update: August. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=3463. Zugegriffen: 23. Sept. 2020
5. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Ciriana Orabona, Mondanelli G, Grohmann U, Esposito S (2019) Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med* 17:238

P-04 #103

Kongenitaler Hyperinsulinismus durch eine HNF-4-Alpha-Mutation

J. A. T. Boy^{1*}, T. Wenzl¹, T. Orlikowsky², A. Pappa³

¹Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Aachen, Abteilung für Neonatologie, Aachen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Aachen, Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Aachen, Deutschland

Einleitung: Der häufigste Grund für persistierende Hypoglykämien bei Neugeborenen ist der kongenitale Hyperinsulinismus (KHI), wobei eine heterogene Gruppe genetischer, syndromaler und reversibler Ursachen beschrieben ist. Durch eine pathologisch erhöhte Insulinfreisetzung pan-

kreischer Beta-Zellen kommt es zu teils schweren Hypoglykämien, die unter anderem mit Krampfanfällen bis hin zu letalen Verläufen eine erhebliche Gefahr für das Kind darstellen. Zur Vermeidung entwicklungsbezogener Schäden ist eine zeitnahe und zielgerichtete Diagnostik und Therapie der individuellen Ursache erforderlich.

Methodik: Wir stellen ein spontan in der 39. Schwangerschaftswoche geborenes, hypertrophes weibliches Neugeborenes (4670 g, 500 g über 99. Perzentile) vor. Bis auf einen diätetisch eingestellten maternalen Gestationsdiabetes zeigte sich ein unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Bei rezidivierenden Blutzuckerwerten <35 mg/dl erfolgte die stationäre Übernahme. Differenzialdiagnostisch wurde eine prolongierte Hypoglykämie bei Gestationsdiabetes und Makrosomie angenommen, die sich zunächst besserte. Bei regelrechter Gewichtsentwicklung und hochkalorischer Kost gelang dennoch keine Euglykämie.

Resultate: Bei Verdacht eines KHI wurde zweimalig während einer Hypoglykämie (Glukose 44 mg/dl, K: 44 mg/dl) ein erhöhtes C-Peptid (3,5 ng/ml, Kon: 3,1 ng/ml) sowie erhöhte Insulinspiegel (22,9 mU/l, Kon: 16,9 mU/l) bei normwertigen Cortisolspiegeln gemessen. Weitere metabolische Ursachen wie Organazidurie, Aminoazidurie sowie Carnitin-/Fettsäureoxidationsstörungen wurden unter diagnostisch provozierten Hypoglykämie ausgeschlossen. Ein Therapieversuch mit Diazoxid (8 mg/kg/d) gelang und bei zunehmend stabilen Blutzuckerwerten beendeten wir die hyperkalorische orale Therapie. Molekulargenetische Untersuchungen der Patientin zeigten eine heterozygote Mutation im HNF-4-Alpha-Gen, bei der in der Literatur ein Therapieversuch mit Diazoxid für 3 bis 8 Monate empfohlen wird.

Schlussfolgerungen: Persistierende Hypoglykämien in der Neugeborenenperiode bedürfen einer zeitnahen und sequenziellen Individualdiagnostik und Therapie. Ein Therapieversuch mit Diazoxid kann zur weiteren Eingrenzung der Differenzialdiagnosen beitragen und die weitere genetische Diagnostik bahnen. Da HNF-4-Alpha-Mutationen auch mit MODY (Mature-Onset-Diabetes-Of-The-Young) Typ1 assoziiert sind, ist eine langfristige Kontrolle der Stoffwechsellage der Patientin sinnvoll.

Literatur

1. Lord K, De León DD (2018) Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin Perinatol* 45(1):61–74. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.007>
2. Kliegman R (2020) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21. Aufl. Elsevier, Philadelphia, PA
3. Kapoor RR, Heslegrave A, Hussain K (2010) Congenital hyperinsulinism due to mutations in HNF4A and HADH. *Rev Endocr Metab Disord* 11(3):185–191. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9148-y>
4. Ferrer J (2002) A genetic switch in pancreatic beta-cells: implications for differentiation and haploinsufficiency. *Diabetes* 51(8):2355–2362. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2355>