

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Markus M. Lerch)

**Intensivierte Insulintherapie mittels Insulininjektionen oder
Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen
mit Typ-1-Diabetes mellitus**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

2014

vorgelegt von:
Daniel Matthias Burgard
geb. am: 23.11.1982
in: Saarbrücken

Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar
1.Gutachter:	Prof. Dr. med. Markus M. Lerch
2.Gutachter:	Privatdozent Dr. med. Alexander Sämman
Ort, Raum:	Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Neuropädiatrie und Stoffwechselerkrankungen, Raum 1.195
Tag der Disputation:	27.01.2015

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
1.1. Definition und Diagnosestellung des Diabetes mellitus	1
1.2. Die wichtigsten Laborparameter zur Beurteilung der Stoffwechselqualität	3
1.2.1. Der glykosylierte Hämoglobinwert (=HbA1c, A1C)	3
1.2.2. Die Blutglukoseschwankungsamplitude (= SWA).....	4
1.3. Epidemiologie des Typ-1-Diabetes mellitus	4
1.3.1. Geographische Verteilung	4
1.3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung	4
1.3.3. Familiäre und genetische Einflussfaktoren	5
1.3.4. Umweltfaktoren mit direktem Bezug auf Typ-1-Diabetes mellitus.....	6
1.4. Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus	7
1.5. Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus	8
1.5.1. Die Insulintherapie des Typ-1-Diabetes mellitus.....	9
1.5.2. Die konventionelle Insulintherapie	9
1.5.3. Die intensivierete Insulintherapie (=ICT).....	9
1.5.4. Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (=CSII).....	10
1.5.5. Komplikationen der Insulintherapie.....	11
1.6. Zusammenfassende Beurteilung	12
2. Fragestellung	14
3. Patienten und Methoden	16
3.1. Patienten.....	16
3.2. Laborchemische Parameter.....	16
3.2.1. Bedingungen vor Blutentnahme	17
3.2.2. Technik der Blutentnahme.....	17
3.2.3. Besonderheiten der Serumproben.....	17
3.2.4. Besonderheiten der EDTA-Proben	17
3.2.5. Besonderheiten der Citrat-Proben	17

3.2.6.	Besonderheiten der Natriumfluorid (NaF) -Proben	18
3.2.7.	Besonderheiten der Heparin-Probe	18
3.2.8.	Besonderheiten der Urinproben.....	18
3.2.9.	Besonderheiten der HbA1c-Bestimmung	19
3.3.	Insuline	20
3.4.	Sonstige Parameter	20
3.5.	Statistisches Vorgehen	21
4.	Ergebnisse	22
4.1.	Deskriptive Statistik	22
4.1.1.	Eigenschaften der Gesamtkohorte	22
4.1.2.	Verteilung auf entwicklungspezifische Altersgruppen (= AG)	27
4.1.3.	Charakteristika der Patienten unter intensivierter Insulintherapie.....	29
4.1.4.	Charakteristika der Patienten unter Insulinpumpentherapie	34
4.2.	Vergleichende Statistik	38
4.2.1.	Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus	38
4.2.2.	Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 1 (AG1)	40
4.2.3.	Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 2 (AG2)	41
4.2.4.	Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 3 (AG3)	42
4.2.5.	Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 4 (AG4)	42
4.3.	Analyse der Altersgruppen-Mittelwerte	44
4.3.1.	Mittelwertvergleich der Altersgruppen ohne Therapiedifferenzierung....	44
4.3.2.	Mittelwertvergleich der Altersgruppen mit intensivierter Insulintherapie	44
4.3.3.	Mittelwertvergleich der Altersgruppen mit Insulinpumpentherapie.....	45

4.4.	Korrelationen in der Gesamtkohorte	46
4.4.1.	Korrelationen in der Altersgruppe 1 ohne Therapiedifferenzierung	46
4.4.2.	Korrelationen in der Altersgruppe 2 ohne Therapiedifferenzierung	47
4.4.3.	Korrelationen in der Altersgruppe 3 ohne Therapiedifferenzierung	48
4.4.4.	Korrelationen in der Altersgruppe 4 ohne Therapiedifferenzierung	50
4.5.	Korrelationen in der CSII-Gesamtkohorte	51
4.5.1.	Korrelationen in der Altersgruppe 1 der CSII-Therapiegruppe.....	52
4.5.2.	Korrelationen in der Altersgruppe 2 der CSII-Therapiegruppe.....	53
4.5.3.	Korrelationen in der Altersgruppe 3 der CSII-Therapiegruppe.....	54
4.5.4.	Korrelationen in der Altersgruppe 4 der CSII-Therapiegruppe.....	55
4.6.	Korrelationen in der ICT-Gesamtkohorte	55
4.6.1.	Korrelationen in der Altersgruppe 1 der ICT-Therapiegruppe.....	56
4.6.2.	Korrelationen in der Altersgruppe 2 der ICT-Therapiegruppe.....	56
4.6.3.	Korrelationen in der Altersgruppe 3 der ICT-Therapiegruppe.....	57
4.6.4.	Korrelationen in der Altersgruppe 4 der ICT-Therapiegruppe.....	57
4.7.	Multivariate Analysen.....	58
4.7.1.	Zielparameter: HbA1c-Wert.....	58
4.7.2.	Zielparameter: Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen ..	59
4.7.3.	Zielparameter: Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme	59
4.7.4.	Zielparameter: Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung	60
5.	Diskussion.....	61
5.1.	Entwicklung und Indikationen der Insulinpumpentherapie	61
5.2.	Stationäre Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus.....	67
5.3.	Vergleich der untersuchten Kohorte mit publizierten Daten.....	69
5.4.	Erläuterung des Studiendesigns	70
5.5.	Interpretation der Altersstruktur	71
5.6.	Beurteilung der metabolischen Parameter.....	73

5.7. Qualität der Stoffwechseleinstellung	75
5.8. Ökonomische Aspekte	78
5.9. Interpretation der multivariaten Analyse.....	79
5.9.1. Analyse des HbA1c-Niveaus	79
5.9.2. Analyse der Blutglukoseschwankungsamplituden	80
5.9.3. Analyse der Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen	80
5.10. Abschließende Betrachtung der Diskussion	81
6. Tabellenverzeichnis	82
7. Abbildungsverzeichnis	84
8. Zusammenfassung / Summary	85
8.1. Zusammenfassung	85
8.2. Summary	87
9. Literaturverzeichnis	89
10. Publikation / Vorträge	105
11. Eidesstattliche Erklärung.....	106
12. Danksagung.....	107

1. Einleitung

1.1. Definition und Diagnosestellung des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, gekennzeichnet durch hyperglykämische Zustände aufgrund verschiedener Genesen. Ohne adäquate Behandlung kann es neben der Hyperglykämie mit der typischen Klinik, bestehend aus einer Kombination von Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Sehstörung, auch zu akuten Komplikationen im Sinne einer Ketoazidose und einem nicht-ke-tonisch-hyperosmolaren Koma kommen. Weiterhin können Langzeitveränderungen wie Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie und frühzeitige Arteriosklerose auftreten (American Diabetes Association, 2008; Aragona et al., 2003). Die hierdurch entstehende Einschränkung der Lebensqualität verstärkt die psychosoziale Belastung der Erkrankten und kann zu einer zusätzlichen Verschlechterung des Krankheitsbildes führen (Rewers et al., 2002).

Zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus müssen nach der World Health Organization (WHO) entweder eine Nüchtern-Serumglukosekonzentration von ≥ 126 mg/dl (7,9 mmol/l) oder eine Serumglukosekonzentration von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) zwei Stunden nach einem oralen Glukosetoleranztest gemessen werden. Des Weiteren kann ein glykosylierter Hämoglobinwert (HbA1c) von $\geq 6,5$ % zur Diagnosestellung verwendet werden.

Historisch wurde der Diabetes mellitus in die Formen „insulin dependent diabetes mellitus“ und „non insulin dependent diabetes mellitus“ unterteilt. Heute wird die Einteilung der World Health Organization (WHO) in Typ-1-Diabetes mellitus, Typ-2-Diabetes mellitus und andere Arten des Diabetes mellitus verwendet. Der Vorteil dieser Terminologie ist eine Einordnung nach der ursächlichen Pathophysiologie.

1. Typ-1-Diabetes mellitus (DMT1)

Ausgelöst durch den Untergang der pankreatischen Beta-Zellen besteht ein absoluter Mangel an Insulin (Atkinson et al., 1994). Dieser ist entweder bedingt durch unterschiedlichste Autoimmunreaktionen (DMT1A) oder idiopathischer Genese

(DMT1B). Die unbedingte Folge des Insulinmangels ist eine persistente Hyperglykämie mit konsekutiver Störung des Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsels. Etwa 5 – 10 % aller Diabetes mellitus-Erkrankungen fallen unter diesen Typ.

2. Typ-2-Diabetes mellitus (DMT2)

Hierbei handelt es sich um eine in der Pathophysiologie heterogene Gruppe, die bei unterschiedlichen Ausprägungsgraden von Insulinresistenz, über einen relativen Insulinmangel, bis hin zu sekretorischen Defekten reicht (Stumvoll et al., 2005). Etwa 90 – 95 % aller diagnostizierten Diabetes mellitus-Erkrankungen werden dem DMT2 zugerechnet.

3. Andere spezifische Typen

Der Typ-3-Diabetes mellitus ist ein übergeordneter Begriff, der eine Vielzahl von Krankheitsbildern und Zuständen einschließt, die eine diabetogene Stoffwechselsituation hervorrufen, ohne der Pathophysiologie des Typ-1-Diabetes mellitus oder Typ-2-Diabetes mellitus zugeordnet werden zu können.

In der nachfolgenden Tabelle 1 finden sich die unterschiedlichen Genesen, die unter dem Begriff DMT3 zusammengefasst werden.

Tabelle 1: Genesen des Typ-3-Diabetes mellitus
(American Diabetes Association, 2011)

1	Genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion
2	Genetische Defekte der Insulinwirkung
3	Erkrankungen des exokrinen Pankreas
4	Endokrinopathien
5	Induziert durch Arzneimittel oder Chemikalien
6	Infektionen
7	Andere Formen eines immun-bedingten Diabetes mellitus

4. Gestations-Diabetes mellitus (=GDM)

Nach Definition der World Health Organization (WHO) wird bei Hyperglykämien, die erstmalig im Laufe einer Schwangerschaft registriert werden, von einem „Diabetes mellitus während der Schwangerschaft“ oder einem „Gestations-Diabetes mellitus“ gesprochen (World Health Organization, 2013).

Pathophysiologisch handelt es sich bei dem Gestations-Diabetes mellitus um eine unzureichende Steigerung der mütterlichen Pankreasfunktion bei erhöhter Insulinresistenz, die ausgelöst wird durch die vermehrte Sekretion von anti – insulinergen Hormonen durch die Plazenta während der Schwangerschaft (American Diabetes Association, 2011).

1.2. Die wichtigsten Laborparameter zur Beurteilung der Stoffwechselqualität

1.2.1. Der glykosylierte Hämoglobinwert (=HbA1c, A1C)

Das Hämoglobin ist ein Sauerstoff-bindendes Metalloprotein der Erythrozyten (Maton et al., 1993). Beim Kontakt eines Glukosemoleküls mit einem Hämoglobinprotein kommt es zu einer Glykosylierungsreaktion, die zu einer irreversiblen Bindung führt. Da Erythrozyten aufgrund ihrer Zellmembranstruktur frei durchgängig sind für Glukosemoleküle, kommt es zu einer Glykosylierung des Hämoglobins mit direktem Bezug zur Glukosekonzentration im Serum (Nathan et al., 1984; Goldstein, 1984).

1.2.2. Die Blutglukoseschwankungsamplitude (= SWA)

Es liegen Hinweise vor, dass eine hohe Schwankungsamplitude der Serumglukose mit einem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist (Bonora et al., 2001; Muggeo et al., 2000).

1.3. Epidemiologie des Typ-1-Diabetes mellitus

Der Typ-1-Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Weltweit wird derzeit von einem Anstieg der Inzidenz des Typ-1-Diabetes mellitus berichtet (Silink, 2002). In Europa liegt der Anstieg der Inzidenz bei ca. 3,9 % pro Jahr (Patterson et al., 2009).

1.3.1. Geographische Verteilung

Weltweit ist, von einigen Ausnahmen bezogen auf bestimmte Bevölkerungsgruppen abgesehen, das Risiko, an Typ-1-Diabetes mellitus zu erkranken, prinzipiell höher, je weiter die Entfernung zum Äquator ist (Rosenbauer et al., 1999). Die niedrigste Inzidenz wird in China (0,1 – 0,5 auf 100.000 Kinder) (Yang et al., 1998), die höchste in Finnland (37 - 45 auf 100.000 Kinder ≤ 15. Lebensjahr) (Silink, 2002) beschrieben.

1.3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

In Bezug auf das Erkrankungsalter zeigt sich eine Häufung zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr, sowie dem 10. und 14. Lebensjahr (Felner et al., 2005; Elaminn et al., 1992). Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft hat das Geschlecht keinen Einfluss auf die Inzidenz des Typ-1-Diabetes mellitus (Writing group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, 2007).

1.3.3. Familiäre und genetische Einflussfaktoren

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Typ-1-Diabetes mellitus zu erkranken, ist signifikant höher bei einer positiven Familienanamnese (Tillil et al., 1987). Die genauen Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei erkrankten Eltern und Geschwisterkindern sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

Tabelle 2: Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder in erster Generation bei erkrankten Eltern (Tillil et al., 1987).

Verwandtschaftsgrad	Erkrankungswahrscheinlichkeit der nächsten Generation
Leibliche Mutter mit Typ-1-Diabetes mellitus	2 – 4 %
Leiblicher Vater mit Typ-1-Diabetes mellitus	5 – 8 %

Tabelle 3: Risiko, an Typ-1-Diabetes mellitus zu erkranken bei erkrankten Geschwistern (Tillil et al., 1987; Steck et al., 2005).

Verwandtschaftsgrad	Erkrankungswahrscheinlichkeit des Geschwisterkindes
Geschwisterkind mit Typ-1-Diabetes mellitus	5%
Dizygoter Zwilling mit Typ-1-Diabetes mellitus	8%
Monozygoter Zwilling mit Typ-1-Diabetes mellitus	50%

Genetische Untersuchungen haben zusätzlich unterschiedliche Polymorphismen identifiziert, die mit einem Typ-1-Diabetes mellitus positiv in Verbindung stehen (Concannon et al., 2009). Bei bestimmten Konstellationen können Individuen

identifiziert werden, die ein Erkrankungsrisiko von bis zu 80 % tragen (Aly et al., 2006).

Neben den oben genannten genetischen Komponenten ist der Mechanismus der Autoimmunreaktionen Gegenstand aktueller Forschung. Bei den folgenden Autoimmunantikörpern muss von einem Zusammenhang mit Typ-1-Diabetes mellitus ausgegangen werden:

1. Insulin – Antikörper (Achenbach et al., 2004)
2. Glutamat-Decarboxylase (GAD) – Antikörper (Baekkeskov et al., 1990)
3. Insulinoma – assoziiertes Protein 2 – Antikörper (Pietropaolo et al., 1997 ; Hawa et al., 1997)
4. Zink-Transporter (ZnT8) – Antikörper (Wenzlau et al., 2007)

1.3.4. Umweltfaktoren mit direktem Bezug auf Typ-1-Diabetes mellitus

Aufgrund der oben bereits erwähnten geographischen Variabilität in der Inzidenz wurde gezielt nach erklärenden Umweltfaktoren gesucht, die in einen Zusammenhang mit einer Typ-1-Diabetes mellitus Erkrankung gebracht werden können. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft kann von einer Assoziation zwischen den folgenden Umweltfaktoren und einem gehäuften Auftreten von Typ-1-Diabetes mellitus ausgegangen werden:

1. Virale Infektionen (Szopa et al., 1993)
2. Impfungen (Hviid et al., 2004)
3. Vitamin D – Mangel (Muir et al., 1995)
4. Perinatale Faktoren (i.e. Alter der Mutter und Geburtsgewicht) (Norwegian childhood Diabetes Study Group, 2001)
5. Früher Beginn einer Ernährung mit Kuhmilch (Virtanen et al., 1994)
6. Frühe Exposition gegenüber getreidehaltiger Nahrung (Ziegler et al., 2003)
7. Risikoerhöhung bei einem Mangel von Omega – 3 – Fettsäuren (Krishna Mohan, 2001)
8. Nitrat-Exposition im Trinkwasser (Parslow et al., 1997)

1.4. Akut- und Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus

Eine optimale Diabetestherapie ist die bestmögliche Vermeidung von Akut- und Langzeitkomplikationen bei gleichzeitig optimaler Lebensqualität des Patienten. Beim Typ-1-Diabetes mellitus sind die häufigsten Ursachen für die akut auftretenden Komplikationen Stoffwechsellstörungen im Sinne einer Hypoglykämie (Glukose < 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) (Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association, 2005). Die Klinik der Hypoglykämie ergibt sich aus den Hormonausschüttungen von Glukagon, Epinephrin und Kortisol und dem direkten Effekt einer Hypoglykämie auf das zentrale Nervensystem. Des Weiteren können Hyperglykämien und Ketoazidosen auftreten. Die diabetische Ketoazidose wird ausgelöst durch einen absoluten Insulinmangel bei erhöhtem Insulinbedarf oder ungenügender Insulinzufuhr und ist ein lebensbedrohlicher Zustand. Neben diesen akuten Komplikationen kann der Diabetes mellitus zu einer Reihe von Langzeitkomplikationen führen, die jedes Organsystem negativ beeinträchtigen können. Um Akutkomplikationen zu vermeiden und das Auftreten von Langzeitkomplikationen zu verzögern sowie deren Ausprägung zu verringern, ist ein nahezu normoglykämischer Zustand durch die Insulintherapie anzustreben. Die folgende Auflistung zeigt direkte und indirekte Folgeerkrankungen des Typ-1-Diabetes mellitus.

1. Direkte Folgeerkrankungen des Typ-1-Diabetes mellitus

- Makrovaskuläre Komplikationen
 - Verstärkte Koronararteriosklerose (Soedamah-Muthu et al., 2006)
 - Vermehrte Häufigkeit von kardialen Ereignissen (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995)
 - Vermehrte Häufigkeit von Hypertonie (Shankar et al., 2007)
- Mikrovaskuläre Komplikationen
 - Retinopathie (Svensson et al., 2004)
 - Nephropathie (Svensson et al., 2004)
 - Neuropathie (Karavanaki et al., 2003)

2. Häufig mit Typ-1-Diabetes mellitus assoziierte Pathologien

- Psychiatrische Störungen
 - Depression (Gery et al., 2002)
 - Suizidalität (Christiansen et al., 2010)
 - Essstörungen (Meltzer et al., 2001)
- Sonstige mit Typ-1-Diabetes mellitus assoziierte Krankheitsbilder
 - Gastroparese (Vaisman et al., 1999)
 - Necrobiosis lipoidica (Verrotti et al., 1995)
 - Menstruationsstörungen (Schroeder et al., 2000)
 - Paronychie (Kapellen et al., 2003)
- Assoziierte internistische Krankheitsbilder
 - Störung des Fettstoffwechsels mit konsekutiver Früharteriosklerose sowie Verlust der Gefäßelastizität (Urbina et al., 2010)
 - Erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen (z.B. Autoimmunthyreoiditis) (American Diabetes Association, 2011)

1.5. Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus

Die moderne Diabetestherapie bedient sich verschiedener Teilbereiche, die in Verbindung zueinander einen Synergismus erzielen. Diese Teilbereiche umfassen eine adäquate individuelle Insulintherapie, eine krankheitsbewusste Ernährung, eine Diabetes-Schulung und die psychosoziale Betreuung der Patienten.

1.5.1. Die Insulintherapie des Typ-1-Diabetes mellitus

Aufgrund der Pathogenese ist die Applikation von Insulin lebenslang erforderlich. Zur Vermeidung von Therapiekomplicationen muss sichergestellt werden, dass dem Patienten und den betreuenden Aufsichtspersonen (i.e. Eltern, Erziehungsberechtigte etc.) ausreichende Kenntnisse über die Anwendung des jeweiligen Insulinproduktes vermittelt werden. Somit stellt die Schulung des Patienten und des familiären Umfeldes hinsichtlich des Typ-1-Diabetes mellitus einen Faktor dar, der sich positiv auf die objektivierbaren Stoffwechselfparameter auswirkt (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993). Diese supportiven Therapieelemente stellen einen essentiellen Teil in der Therapie dar und sind für einen Therapieerfolg unverzichtbar. Die Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Böhm et al., 2011) sprechen sich daher mit einem Empfehlungsgrad A (d.h. Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen) für eine umfassende Schulung aller Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus aus, die von einem speziell ausgebildeten Betreuungsteam durchgeführt werden sollte.

1.5.2. Die konventionelle Insulintherapie

Bei der konventionellen Insulintherapie werden Insulindosis, Abfolge und Größe der Mahlzeit (berechnet in Kohlenhydrat-Einheiten) festgelegt. Des Weiteren werden festgelegte Insulinmischungen meist 2-mal täglich (z.B. morgens und abends) verabreicht (Böhm et al., 2011).

Die Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ (Böhm et al., 2011) empfiehlt dieses Vorgehen für Patienten mit kognitiver Einschränkung, erheblicher Adhärenzproblematik in Langzeitbetreuung und bei patientenseitiger Ablehnung einer intensivierten Insulintherapie nach ausführlicher Aufklärung bezüglich des Nutzen/Schaden-Verhältnisses.

1.5.3. Die intensivierte Insulintherapie (=ICT)

In der Literatur wird ab einer Anzahl von ≥ 3 täglichen Insulininjektionen von einer intensivierten Insulintherapie gesprochen (The Diabetes Control and Complications

Trial Research Group, 1995). Des Weiteren wird ein „Basal-Bolus-Prinzip“ angewendet, bei dem ein langwirksames Insulinprodukt (z.B. Insulin Glargin, Insulin Detemir oder NPH-Insulin) für den basalen Insulinbedarf mit einem kurzwirksamen Insulinprodukt (z.B. Insulin Lispro, Insulin Aspart, Insulin Glulisine, Normalinsulin) als Bolus-Applikation zur Deckung des individuellen postprandialen Insulinbedarfs kombiniert wird. Die Anpassung des Insulinbedarfs an die von Tag zu Tag unterschiedlichen metabolischen Bedürfnisse des Patienten bietet eine sinnvolle Therapieerweiterung, die der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten und dessen Umfeldes dient.

In den aktuellen Leitlinien wird die intensivierete Insulintherapie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ als Behandlungsstandard empfohlen (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993; White et al., 2008; Nathan et al., 2005; de Boer et al., 2008; Cleary et al., 2006; Wang et al., 1993).

1.5.4. Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion (=CSII)

Die Entwicklung der Insulinpumpe folgt der Maxime, eine bestmögliche normoglykämische Stoffwechseleinstellung bei minimaler Einschränkung der Lebensqualität zu erreichen (Haller et al., 2005). Die Funktionsweise der Insulinpumpe beruht auf der Überlegung, die physiologische Insulinsekretion bestmöglich nachzuahmen. Dies wird ermöglicht durch eine, nach definierten Zeitintervallen, fast kontinuierliche „subkutane“ Infusion von kurzwirksamem Insulin in Verbindung mit der Option, bei Bedarf zusätzliche manuelle Insulinboli zu geben.

Die Applikation des Insulins erfolgt via zuführendem Katheter mit fixierter subkutaner Injektionsnadel. Dadurch ist es möglich, einerseits einen vorgegebenen Basalbedarf an Insulin, andererseits einen zusätzlichen Insulinbedarf entsprechend der körperlichen Belastung abzudecken.

Die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die Teilnahme an strukturierten Typ-1-Diabetes mellitus - Schulungsprogrammen. Hier werden die Fertigkeiten zur Beherrschung der intensivierten Insulintherapie trainiert und die Akzeptanz der Therapieform durch den Patienten gesteigert (Ahern et al., 2000; Lange et al., 2001).

Die Insulinpumpe als Therapieform des Diabetes mellitus wurde wissenschaftlich zuerst von Pickup et al. im Jahre 1978 beschrieben (Pickup et al., 1978). Seitdem lässt sich in der Diabetesbehandlung ein steter Anstieg der Anzahl von Patienten unter Insulinpumpentherapie beobachten (Holder et al., 2007). Es wird seit dem Jahr 2006 bereits von einem Anteil zwischen 10-20% in Europa (Heinrichs, 2006) und in den USA von einem Anteil von ca. 30% (Bode, 2006) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus ausgegangen, die mit Insulinpumpentherapie behandelt werden. In absoluten Zahlen waren im Jahr 2006 in den USA mehr als 35.000 Kinder und Jugendliche (bis zu einem Alter von 21 Jahren) unter Insulinpumpentherapie (Fisher, 2006).

Auch in Deutschland stieg die Zahl der Kinder und Jugendlichen unter Insulinpumpentherapie in den letzten Jahren deutlich an. Die Gründe für die ansteigende Verbreitung und die Indikationen für eine Insulinpumpentherapie sind vielfältig. Holder et al. vermuten einerseits, dass es deutschlandweit immer mehr pädiatrische Diabetologen gibt, die ausreichend Erfahrung mit der Insulinpumpentherapie gesammelt haben und diese auch vermehrt einsetzen (Holder et al., 2007). Des Weiteren liegen verbesserte Berechnungsalgorithmen vor, die zuverlässige Hilfen bei der Insulin-Bolus-Bestimmung darstellen und somit den Einsatz der Insulinpumpen im Kindesalter benutzerfreundlicher gestalten (Ramotowska et al., 2013).

1.5.5. Komplikationen der Insulintherapie

Jeder Therapiezweig (Konventionelle Insulintherapie, Intensivierte Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie) in der Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus - wenn auch je nach Therapie in unterschiedlicher Gewichtung - kann folgende Komplikationen nach sich ziehen:

1. Hypoglykämien

Die Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) belegen, dass die intensivierete Insulintherapie die Häufigkeit der Hypoglykämien erhöht. Wenn jedoch eine

adäquate Schulung der Patienten unter intensivierter Therapie stattfindet, kann die Häufigkeit von Hypoglykämien und der Verlust der Hypoglykämie-Wahrnehmung gesenkt werden (DeVries et al., 2007; Cryer et al., 2003; Pampanelli et al., 1996).

2. Gewichtszunahme

Der Diabetes Control and Complications Trial (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) beschreibt eine vermehrte ungewollte Gewichtszunahme bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus unter intensivierter Insulintherapie gegenüber der Vergleichsgruppe unter konventioneller Insulintherapie.

3. Insulinpumpenfehlfunktion

Eine Vielzahl von Problemen kann die kontinuierliche Insulinabgabe behindern oder gänzlich verhindern. In der Wissenschaft sind Fehlfunktionen beschrieben als Infektionen der Infusionsloki, Blockierungen oder Undichtigkeiten des Verbindungskatheters bis hin zur Injektionsnadel (Mecklenburg et al., 1984; Mecklenburg et al., 1986).

1.6. Zusammenfassende Beurteilung

Hinsichtlich der aktuellen Studienlage finden sich mehrere Ergebnisse aus Studien, die eine Verbesserung der „glykämischen Kontrolle“ bei weniger Hypoglykämien unter der Insulinpumpentherapie berichten (Berhe et al., 2006; Nimri et al., 2006; Willi et al., 2003; Plotnick et al., 2003; Weinzimer et al., 2004; Litton et al., 2002; Pankowska et al., 2007; Sulmont et al., 2010).

Im Gegensatz dazu zeigen mehrere kontrollierte Studien keine Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle bei Patienten unter Insulinpumpentherapie gegenüber einer Insulininjektionstherapie (Fisher, 2006; Fox et al., 2005; DiMeglio et al., 2004; Wilson et al., 2005; Weintrob et al., 2003).

Eine durchgeführte Metaanalyse von Fatourechhi et al. zeigt eine leichte Überlegenheit der Insulinpumpentherapie hinsichtlich des HbA1c-Wertes (Fatourechhi et al., 2009). Die Metaanalyse von Jeitler et al. findet ebenfalls eine Überlegenheit hinsichtlich des HbA1c-Wertes ohne eine höhere Rate an Hypoglykämien in der Insulinpumpengruppe (Jeitler et al., 2008). In einer weiteren Metaanalyse von Pickup et al. wird eine deutliche Reduktion in der Anzahl an Hypoglykämien sowie eine Verbesserung im HbA1c extrapoliert (Pickup et al., 2008).

Wie auch in der aktuellen Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“ bereits hervorgehoben, ist die methodische Qualität der oben genannten Studien generell mäßig, gemessen an der Studiengröße, dem Nachbeobachtungszeitraum und dem gewählten Randomisierungsverfahren.

Zusammenfassend stellt die kontinuierliche subkutane Infusionstherapie zum heutigen Zeitpunkt die beste Möglichkeit dar, die fehlende homogene Insulinsekretion auf eine physiologische Art zu ersetzen.

2. Fragestellung

Auch eine gute Stoffwechselführung des Diabetes mellitus geht in der Regel phasenweise mit pathologischen Blutglukosewerten einher. Die Folge kann, neben symptomatischen Hypo- und Hyperglykämien, eine Reihe von pathophysiologischen Stoffwechselprozessen sein. Insbesondere erhöhten Blutglukosewerten und/oder einer starken Schwankungsamplitude der Blutglukosewerte scheint hier eine erhebliche Bedeutung zuzukommen: So existiert inzwischen eine Reihe von Daten, die Zusammenhänge zeigen, beispielsweise zwischen hoher postprandialer Hyperglykämie und der Inzidenz kardiovaskulärer Komorbiditäten (Balkau, 1999; Hanefeld et al. 1996). Obwohl erhöhte postprandiale Blutglukosewerte zumeist auch mit höheren Nüchternblutglukose- und HbA1c-Werten kombiniert waren, zeigten die postprandialen Blutglukoseexkursionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in der Kumamoto-Studie (Shichiri et al., 2000), aber auch der DECODE-Studie (Balkau, 1999) und Hanefeld et al. (Hanefeld et al., 1996) folgend, deutliche Assoziation zur Entwicklung oder Progredienz einer diabetesbedingten Neuro-, Nephro- und Retinopathie. In-vitro Experimente an Zellen, welche bei alternierenden oder hohen Glukosekonzentrationen den höchsten oxidativen Stress und gleichzeitig die höchste Apoptoserate aufwiesen, unterstreichen die klinischen Beobachtungen und die mögliche Bedeutung der glykämischen Variabilität. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass unphysiologisch hohe postprandiale Blutglukosewerte bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig eine weitere Kaskade von kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren auslösen: Dazu zählen erhöhte Insulinresistenz, Dyslipidämie, oxidativer Stress, Veränderungen der Aktivität von Gerinnungsfaktoren sowie die Sekretion von Zytokinen bzw. die Verschiebung des Gleichgewichts dieser Parameter (Monnier et al., 2006).

Die Insulinpumpentherapie hat in den letzten Jahren eine zunehmend wichtigere Stellung im Behandlungskonzept des Typ-1-Diabetes mellitus, insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen, gewonnen. Nicht in allen Untersuchungen, die bisher publiziert wurden, wurde generell eine gegenüber der Injektionstherapie verbesserte

Stoffwechsellage (besserer HbA1c-Wert, bessere Nüchternblutglukosewerte, geringere postprandiale Blutglukoseanstiege, weniger Hypoglykämien) nachgewiesen (Fisher, 2006; Fox et al., 2005; DiMeglio et al., 2004). Andererseits geht die Insulinpumpentherapie aber in der Regel mit einer physiologischeren Insulinapplikation einher (Danne et al., 2008). Auch bezüglich der Effektivität der Rehabilitationsbehandlung wurden bisher nur wenige Untersuchungen (Stachow et al., 2008) zu Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus publiziert.

Auf dem Hintergrund dieser gegenwärtig offenen Fragen wurde die vorliegende Untersuchung konzipiert. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mellitus, die zu einer Rehabilitationsbehandlung stationär eingewiesen werden, sollen hinsichtlich ihrer Stoffwechseleinstellung zu Beginn und am Ende der Rehabilitationsbehandlung untersucht werden. Es soll weiterhin verglichen werden, inwiefern sich Kinder und Jugendliche mit einer herkömmlichen Insulininjektionstherapie von Patienten unterscheiden, die mittels kontinuierlicher Insulininfusion mit Hilfe einer Pumpe (CSII) behandelt werden. Analysiert werden sollen hier nicht nur, wie in den meisten bisher publizierten Studien, HbA1c-Werte, Nüchternblutglukosewerte und die Inzidenz von Hypoglykämien, sondern insbesondere auch die Blutglukoseschwankungsamplitude als Parameter zur Beurteilung der Stoffwechselvariabilität. Insbesondere unter dem Aspekt, dass eine große Variabilität der Stoffwechseleinstellung mit häufigeren höheren Blutglukosewerten pathophysiologische Prozesse induziert, die langfristig zur Entstehung oder Progression von diabetesbedingten Folgekrankheiten (Neuro-, Nephro- und Retinopathie) beitragen können, kommt der Beurteilung der Blutglukoseschwankungsamplitude erhebliche Bedeutung zu. Weiterhin soll untersucht werden, ob sich die Ergebnisse der verschiedenen Therapieoptionen je nach Alter der untersuchten Kohorte unterscheiden. Durch Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den verfügbaren Publikationen zur Rehabilitationsbehandlung soll außerdem eruiert werden, ob Kohorten-bedingte Besonderheiten vorliegen und inwiefern sich Kinder und Jugendliche von ambulant betreuten gleichaltrigen Patienten unterscheiden. Nicht zuletzt soll so auch eine Aussage zur Effektivität der Rehabilitationsbehandlung in einer spezialisierten Klinik möglich sein.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

In die vorliegende Untersuchung sind alle Kinder und Jugendlichen einbezogen, die im Zeitraum von April 2004 bis Oktober 2010 in der MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf GmbH, Haus Gothensee, Ostseebad Heringsdorf, mit der Einweisungsdiagnose "Diabetes mellitus Typ-1 (E10)" behandelt wurden.

Die Erhebung der Daten erfolgte anhand der archivierten Patientenakten. Anhand des digitalen Verzeichnisses aller behandelten Patienten erfolgte die Identifikation der Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. Zur Vermeidung einer Patientenselektion erfolgte der konsekutive Einschluss aller Patienten während des oben genannten Zeitraums ohne Ausschluss.

Es wird ausschließlich der erste Aufenthalt des jeweiligen Patienten in der MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf ausgewertet.

Zur Charakterisierung der Patienten erfolgt die Aufnahme des Patientenalters in Jahren, die Diabeteserkrankungsdauer, die Dauer des Aufenthaltes in der Rehabilitationseinrichtung in Tagen, die Körpergröße, das Körpergewicht, der errechnete Body-Mass-Index, die Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche sowie die Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen.

3.2. Laborchemische Parameter

Die Laboranalytik wird zentral durch das Institut für Medizinische Diagnostik, Greifswald, durchgeführt.

3.2.1. Bedingungen vor Blutentnahme

Es erfolgt die Blutentnahme möglichst zwischen 07.00 Uhr und 09.00 Uhr am nüchternen Patienten (d.h. letzte Nahrungsaufnahme am Vorabend bei einer zu erreichenden Nahrungskarenz von 12 – 14 Zeitstunden).

3.2.2. Technik der Blutentnahme

Die Gefäßpunktion wird in liegender Position durchgeführt. Die Anstauung des Blutabflusses vor Punktion darf eine Dauer von 30 Sekunden nicht überschreiten. Es muss nach erfolgreicher Platzierung der Punktionskanüle die Anstauung gelöst werden.

3.2.3. Besonderheiten der Serumproben

Nach Entnahme werden die Proben zur Gerinnungsförderung durch die beinhaltenden Silikatkugeln stehend gelagert, mit anschließender Zwischenlagerung der Serumproben im Kühlschrank bis zur Abholung.

3.2.4. Besonderheiten der EDTA-Proben

Zur Vermeidung der Gerinnung wird in dieser Monovette K-EDTA als Antikoagulanzen verwendet.

3.2.5. Besonderheiten der Citrat-Proben

Damit eine Gerinnung vermieden wird, ist in der Monovette Na-Citrat enthalten. Das angestrebte Mischverhältnis ist 9+1 (i.e. neun Teile Vollblut zu einem Teil Na-Citrat).

3.2.6. Besonderheiten der Natriumfluorid (NaF) -Proben

Die NaF-Probe ist mit einem Antikoagulant zur Verhinderung der Gerinnung sowie NaF zur Inhibition der Glykolyse vorbereitet. Natriumfluorid als Inhibitor der Glykolyse stoppt sämtliche Glukose verbrauchende Prozesse von vitalen Zellen.

3.2.7. Besonderheiten der Heparin-Probe

Zur Vermeidung der Gerinnung ist in diesen Monovetten NH_4 -Heparin eingebracht.

3.2.8. Besonderheiten der Urinproben

Der verwendete Urin ist Mittelstrahlurin. Zur Gewinnung erfolgt das Harnlassen ohne Unterbrechung in ein steriles Gefäß. Die erste, eventuell keimhaltige, sowie die letzte verdünnte Harn-Fraktion werden hierbei nicht aufgefangen.

Die Gewinnung des ersten Morgenurins erfolgt als Mittelstrahlurin, mindestens zwei Stunden nach dem Nachturin.

Der untersuchte laborchemische Parameter in Bezug auf den Stoffwechsel ist der HbA1c-Wert bei Entlassung. Die Bestimmung des HbA1c-Wertes ermöglicht eine retrospektive Langzeitkontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetes mellitus (Nathan et al., 1984).

In der nachfolgenden Tabelle 4 findet sich eine Zusammenfassung der analysierten Proben und des korrespondierenden Untersuchungsmaterials.

Tabelle 4: Notwendiges Untersuchungsmaterial für den jeweiligen Zielparameter

<u>Zielparameter</u>	<u>Untersuchungsmaterial</u>
Albumin i.U.	1. Morgenurin
Cholesterin, gesamt	Serum
Gesamteiweiß	24h Sammelurin / 1. Morgenurin / Serum
Glukose	Serum / NaF / Spontanurin
HbA1c	EDTA-Blut
HDL – Cholesterin	Serum
Kreatinin	Serum, 24h Sammelurin, 1. Morgenurin
LDL – Cholesterin	Serum
Triglyzeride	Serum

3.2.9. Besonderheiten der HbA1c-Bestimmung

Zur Analyse des HbA1c-Wertes wird eine 2,6 ml EDTA-Vollblutprobe verwendet. Das Untersuchungsmaterial für Glukoseproben ist eine 5,5 ml Serumprobe.

Die Bestimmung der HbA1c-Werte bei Entlassung (nach Ermittlung des individuellen Normbereichs) erfolgt mit dem Bayer-DCA-Gerät der MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf und ist zu 99,9 % vollständig digital verfügbar zum Zeitpunkt der Datenverarbeitung.

Die Schwankungsamplitude der Blutglukosekonzentration wird berechnet aus dem durchschnittlichen Minimum und dem durchschnittlichen Maximum der Serumglukosekonzentration innerhalb der ersten drei Behandlungstage. Die Daten der Blutglukosekonzentration werden aus den Patientenkurven manuell entnommen und umgehend digitalisiert.

3.3. Insuline

Die an einem Tag verwendete Insulindosis wird bei der Aufnahme und bei der Entlassung registriert. Die Gesamtinsulindosis wird berechnet aus dem verwendeten Basal- und Normalinsulin. Ebenfalls erfolgt die Berechnung der verabreichten Insulindosis bezogen auf das Körpergewicht des Patienten (i.e. Insulindosis pro Kilogramm Körpergewicht bei Aufnahme und Entlassung).

3.4. Sonstige Parameter

Bei allen Patienten werden in der Eingangs- und der Entlassungsuntersuchung die Körpergröße und das Körpergewicht bestimmt. Aus diesen Parametern wird der Body-Mass-Index (BMI) nach der Formel $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m)}^2$ berechnet, gemäß der WHO [World Health Organisation] (de Onis et al., 1996). Die Körpergröße wird barfuß, in leichter Bekleidung und aufrecht stehend gemessen, und auf den vollen Zentimeter gerundet erfasst. Das Körpergewicht wird beim stehenden Patienten in leichter Bekleidung ermittelt.

Die Messung des Blutdrucks erfolgt durch eine indirekte Druckmessung der arteriellen Gefäße mittels eines mechanischen Sphygmomanometers und eines Stethoskops. Gemessen wird in liegender Position nach einer Ruhezeit (> 10 min) in reizarmer Atmosphäre, gemäß den Richtlinien zur Messung des arteriellen Blutdrucks (Ritter et al., 2007).

3.5. Statistisches Vorgehen

Die Erfassung der Daten erfolgt mit dem Computerprogramm DPV®. Die statistische Auswertung wird mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences®) Version 17.0 durchgeführt. Die deskriptive Datenauswertung erfolgt durch Häufigkeitsanalysen sowie durch Angabe von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (standard deviation, SD). Mittelwertunterschiede werden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt. Der t-Test setzt voraus, dass die Varianzen annähernd gleich bzw. homogen sind. Um Unterschiede in den Messwerten zwischen verschiedenen Messzeitpunkten festzustellen, wird der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Voraussetzung für die Anwendung des gepaarten t-Tests ist eine annähernde Normalverteilung der Differenzen in der Stichprobe. Wird diese Voraussetzung verletzt, reagiert der gepaarte t-Test dennoch robust (Bortz et al., 2006). Mittelwertvergleiche erfolgen mit dem Wilcoxon-Test bei nicht parametrischen Werten. Häufigkeitsvergleiche werden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. mit dem Fisher's Exact-Test bei Häufigkeiten < 5 durchgeführt. Die Korrelationen werden nach Pearson berechnet und bei einem p-Wert von < 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Des Weiteren werden multivariate Analysen zur Untersuchung von Assoziationen durchgeführt. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) angegeben. Liegt eine „nicht normale“ Verteilung der Werte vor, werden diese mit Median und Range angegeben. Dichotome Daten werden als Anzahl (n) oder in Prozent (%) dargestellt. Für alle statistischen Verfahren, die zur Auswertung der Daten genutzt werden, ist das α -Signifikanzniveau 0,05 (signifikanter Effekt) festgelegt (Bortz et al., 2006).

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Eigenschaften der Gesamtkohorte

Im Zeitraum zwischen April 2004 und Oktober 2010 wurden insgesamt 901 Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mellitus in die MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf GmbH, Ostseebad Heringsdorf, zur Teilnahme an einem strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm aufgenommen. Etwa die Hälfte der 901 Patienten waren Mädchen. Das mittlere Patientenalter lag bei 11,5 Lebensjahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug 4 Jahre. Die übrigen Charakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika der in die Studie einbezogenen Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

Parameter	Anzahl (n)	Mittelwert (MW)	Standardabweichung (SD)	Median	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	901	11,54	4,02	12,16	0,37	21,02
Mädchen (n [%])	468 (52%)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Dauer des Aufenthaltes (Tage)	900	27,39	6,36	28,00	9	120
Diabetesdauer (Jahre)	901	3,95	3,58	2,87	0,04	16,82
HbA1c bei Aufnahme (%)	362	8,61	2,12	8,1	4,1	17,8
HbA1c bei Entlassung (%)	898	7,87	1,26	7,7	4,6	14,0
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	901	9,49	3,37	9,33	1,70	23,93
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	900	10,01	3,49	10,03	1,27	24,30
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	901	19,53	3,99	18,64	12,90	37,57
BMI bei Entlassung (kg/m ²)	901	19,64	3,95	18,81	13,11	34,61
Gewicht bei Aufnahme (kg)	901	46,19	19,25	45,00	10,10	115,40
Gewicht bei Entlassung (kg)	901	46,47	19,29	45,40	10,30	111,40
Größe (m)	901	1,49	0,23	1,54	0,75	1,98
Systolischer RR (mmHg)	901	103,36	14,40	100,00	60	150
Diastolischer RR (mmHg)	901	63,86	10,58	60,00	40	95
Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen vor Aufnahme (n)	901	12,04	10,09	10,00	0	75
Blutglukose nüchtern bei Aufnahme (mmol/l)	819	6,88	2,73	6,40	2,30	18,40
Blutglukose postprandial bei Aufnahme (mmol/l)	82	11,85	3,36	11,70	4,30	22,00
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche (Anzahl)	901	39,78	12,29	42,00	7	100

Die folgende Abbildung zeigt die Altersverteilung der untersuchten Kinder und Jugendlichen. Es ergibt sich hier eine annähernde Normalverteilung, mit einem leichten zahlenmäßigen Übergewicht der Kinder und Jugendlichen im Pubertätsalter.

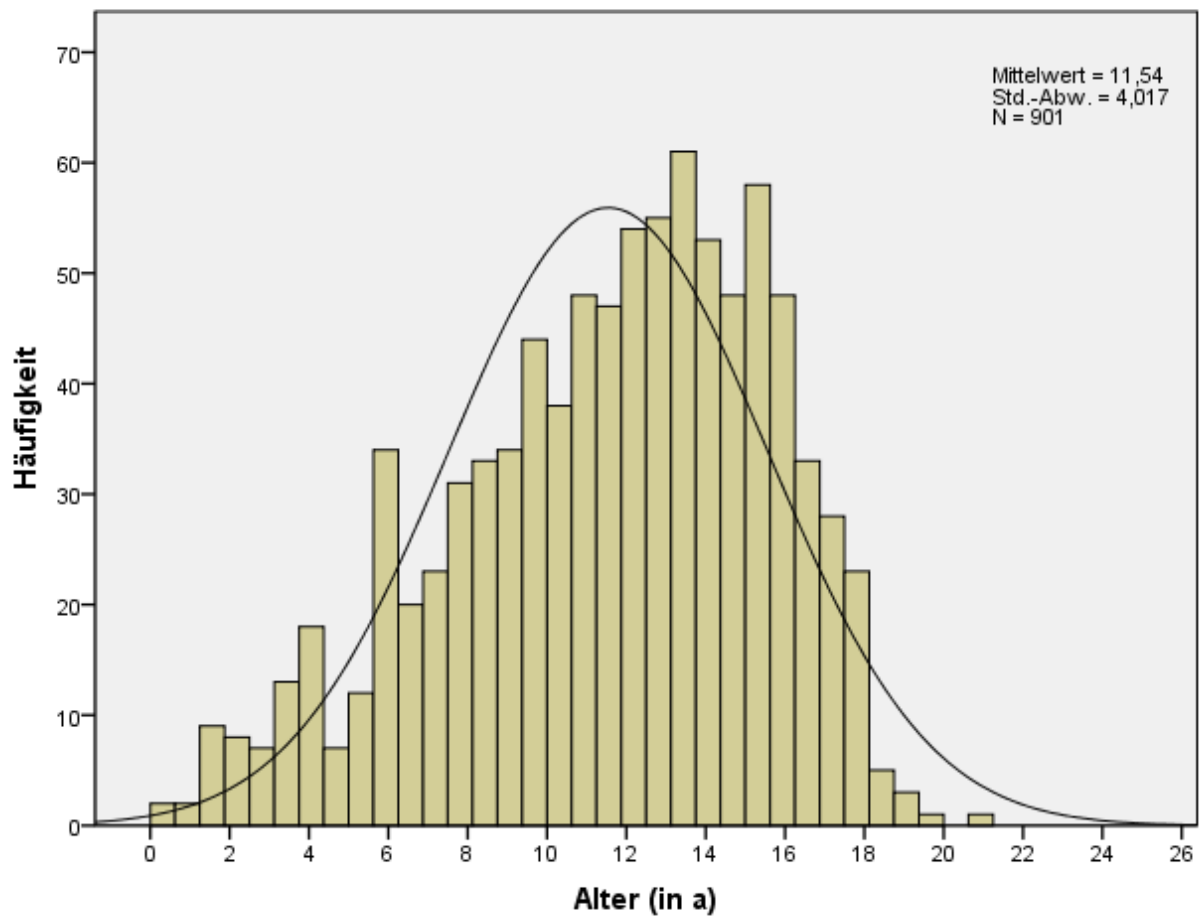


Abbildung 1: Altersverteilung der untersuchten 901 Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

Die Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Diabetesdauer. Hier ergibt sich eine Häufung von Kindern und Jugendlichen mit einer diagnostizierten Diabetesdauer von ≤ 1 Jahr. Dies zeigt, dass die untersuchte Patientenkohorte viele Kinder und Jugendliche umfasst, die zeitnah zur Diabetes-Diagnose zu einem stationären Rehabilitationsaufenthalt in die MEDIGREIF Inselklinik Heringsdorf GmbH, Ostseebad Heringsdorf, eingewiesen worden sind.

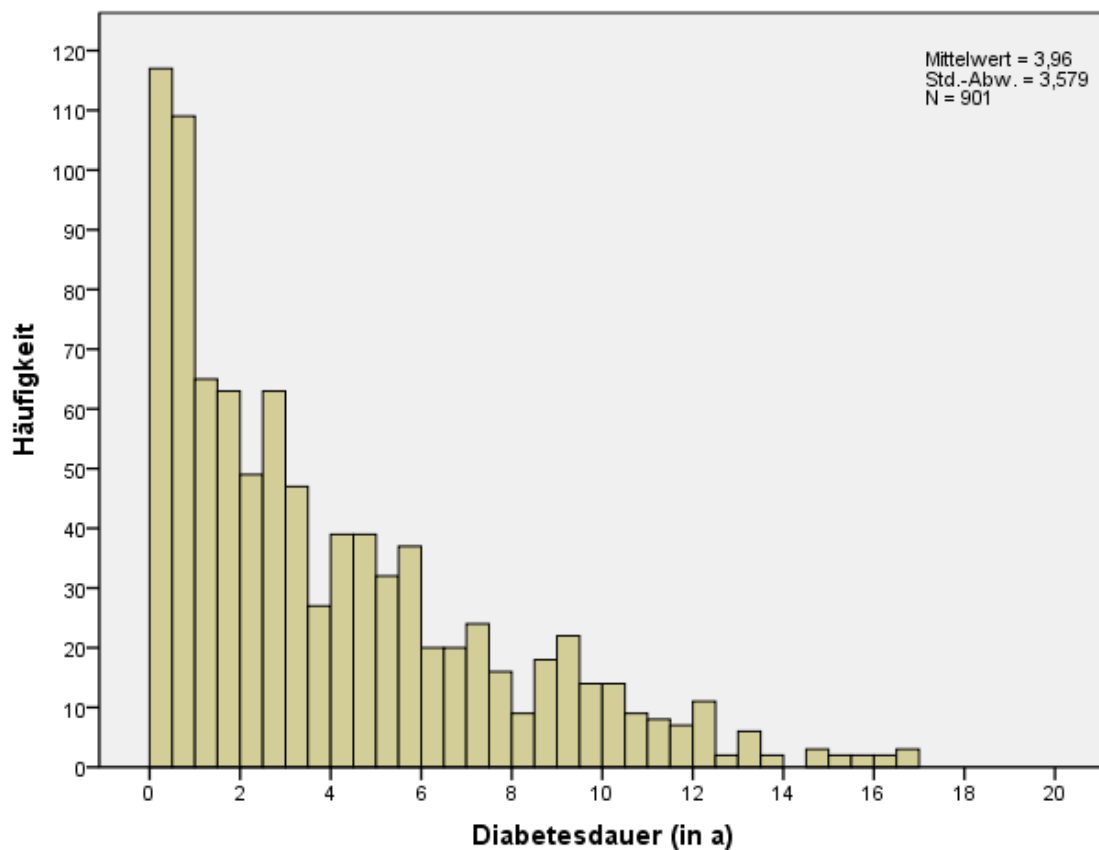


Abbildung 2: Diabetesdauer der 901 untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

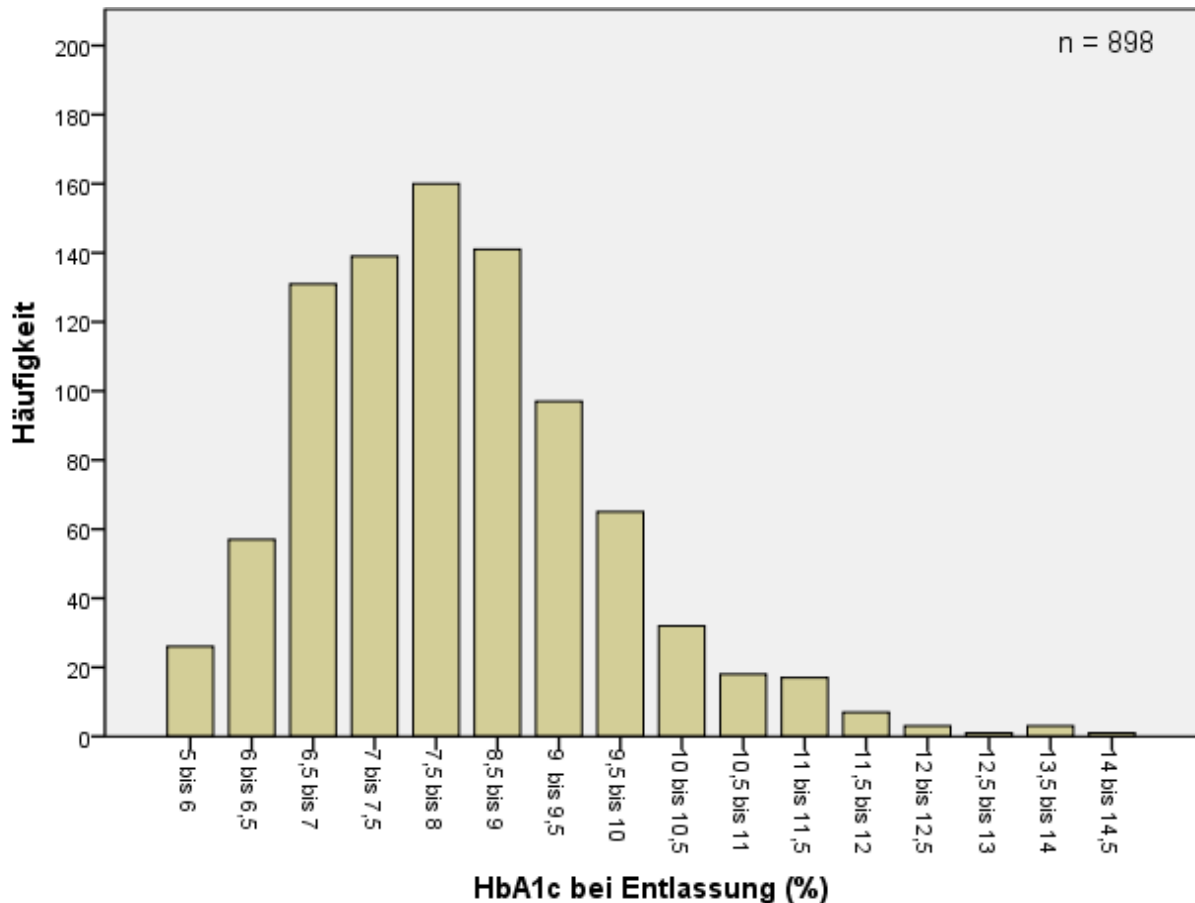


Abbildung 3: Kategoriale Darstellung der HbA1c – Serumkonzentration nach standardisierter Messung bei Entlassung

In der Abbildung 3 findet sich eine kategoriale Darstellung des HbA1c-Wertes. Es zeigt sich ein Maximum des HbA1c-Wertes zwischen 7,5 % - 8 %. Des Weiteren befindet sich orientierend der Großteil der Patienten zwischen einem HbA1c-Wert von 6,5 % und 9,5 %.

Nach den Normwerten für Cholesterin des United States National Health and Nutrition Examination Surveys (Daniels et al., 2008) zeigen sich bei 5% der Patienten erhöhte Triglyzerid-Werte, in 23 % der Fälle erhöhte Gesamt-Cholesterin-Werte und in 8% der Fälle erhöhte LDL-Cholesterin-Werte. Die detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Laborergebnisse der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus unmittelbar nach stationärer Aufnahme

Parameter	Anzahl (n)	Mittelwert (MW)	Standardabweichung (SD)	Median	Minimum	Maximum
Triglyzeride (mmol/l)	180	0,80	0,53	0,68	0,26	4,07
Cholesterin (mmol/l)	180	4,44	0,78	4,30	2,60	6,70
HDL (mmol/l)	180	1,63	0,36	1,62	0,78	2,690
LDL (mmol/l)	180	2,46	0,72	2,40	0,50	4,80
Kreatinin im Serum ($\mu\text{mol/l}$)	179	57,41	5,78	56,00	27,00	98,00
Kreatinin im Urin (mmol/l)	184	10,45	35,96	8,90	1,50	27,60
Albumin im Urin (mg/l)	184	14,85	3,00	5,37	2,00	309,00
Albumin mit Bezug auf Kreatinin (mg/mmol)	143	1,62	3,49	0,71	0,23	32,16

4.1.2. Verteilung auf entwicklungspezifische Altersgruppen (= AG)

Die Unterteilung der Patienten nach Altersgruppen soll die unterschiedlichen Entwicklungsphasen repräsentieren, die jeweils mit besonderen Anforderungen an die Behandlung einhergehen. Die Einteilung der Altersgruppen erfolgt nach dem folgenden Schema:

- AG 1: Patienten im vorschulischen Alter (< 6. Lebensjahr)
- AG 2: Patienten im schulpflichtigen Alter, ab dem 6. Lebensjahr bis zum Beginn der Pubertät ($\geq 6.$ bis < 11. Lebensjahr)
- AG 3: Patienten während der Pubertät ($\geq 11.$ Lebensjahr bis < 16. Lebensjahr)
- AG 4: Patienten nach Vollendung der Pubertät ($\geq 16.$ Lebensjahr)

Wenn das Gesamtkollektiv dieser Einteilung unterzogen wird, werden 10,2 % aller Patienten der AG 1, mehr als ein Viertel der Patienten der AG 2, ungefähr die Hälfte

aller Patienten der AG 3 und 14,9 % der Patienten der AG 4 zugeordnet. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 veranschaulicht.

Tabelle 7: Zahlenmäßige Aufteilung der untersuchten Kinder und Jugendlichen in Altersgruppen

Altersgruppe	Anzahl (n)	Prozent (%)
Vorschulalter (= AG 1)	92	10,2
Grundschulalter (= AG 2)	232	25,7
Pubertät (= AG 3)	443	49,2
Postpubertät (= AG 4)	134	14,9
Gesamt	901	100,0

Von den insgesamt 901 Patienten werden bei Aufnahme 707 Patienten mit einer ICT behandelt. 194 Patienten haben eine CSII-Therapie. Gegen Ende der stationären Behandlung haben von den 901 Patienten 674 Patienten eine Behandlung nach dem ICT-Schema und 227 Patienten eine CSII-Behandlung. Die Verteilung der unterschiedlichen Altersgruppen auf die jeweilige Therapie findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Altersgruppenverteilung in beiden Therapiegruppen

Altersgruppen	ICT(n)	CSII (n)	Gesamt (n)
Vorschulalter (= AG1)	58	34	92
Grundschulalter (= AG 2)	190	42	232
Pubertät (= AG 3)	359	84	443
Postpubertät (= AG 4)	100	34	134
Gesamt	707	194	901

4.1.3. Charakteristika der Patienten unter intensivierter Insulintherapie

Die Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus und ICT sind in Tabelle 9 beschrieben. Dieser Gruppe werden 707 Patienten zugeordnet. Das mittlere Patientenalter liegt in dieser Kohorte bei 12 Jahren.

Tabelle 9: Patientencharakteristika der ICT-Therapiegruppe

Parameter	n [% -Anteil]	MW	SD	Median	Min	Max
Alter (Jahre)	707	11,67	3,84	12,17	0,49	21,03
Mädchen (n [%])	357[50,5 %]	-	-	-	-	-
Dauer des Aufenthaltes (Tage)	707	27,53	6,6	28,00	5	120
Diabetesdauer (Jahre)	707	3,61	3,46	2,57	0,04	16,82
HbA1c bei Aufnahme (%)	261	8,72	2,25	8,10	4,1	16,8
HbA1c bei Entlassung (%)	705	7,87	1,29	7,80	4,6	14,0
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	707	9,42	3,43	9,27	1,70	23,93
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	707	10,04	3,57	10,03	1,27	24,30
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	707	19,56	4,06	18,68	12,94	37,57
BMI bei Entlassung (kg/m ²)	707	19,68	4,02	18,81	13,11	34,61
Gewicht bei Aufnahme (kg)	707	46,45	18,99	44,90	10,10	115,40
Gewicht bei Entlassung (kg)	707	46,72	19,0	45,0	10,30	111,40
Größe (m)	707	1,50	0,22	1,54	0,75	1,98
Systolischer RR (mmHg)	707	103,63	13,93	105,0	60,0	150,0
Diastolischer RR (mmHg)	707	63,80	10,45	60,0	40,0	95,0
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen vor Aufnahme (n)	707	12,02	10,12	10,0	0	75
Blutglukose nüchtern bei Aufnahme (mmol/l)	639	6,92	2,8	6,40	2,30	18,40
Blutglukose postprandial bei Aufnahme (mmol/l)	68	12,23	3,33	12,00	4,50	22,00
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen / Woche (n)	707	38,24	11,54	42,00	8	100

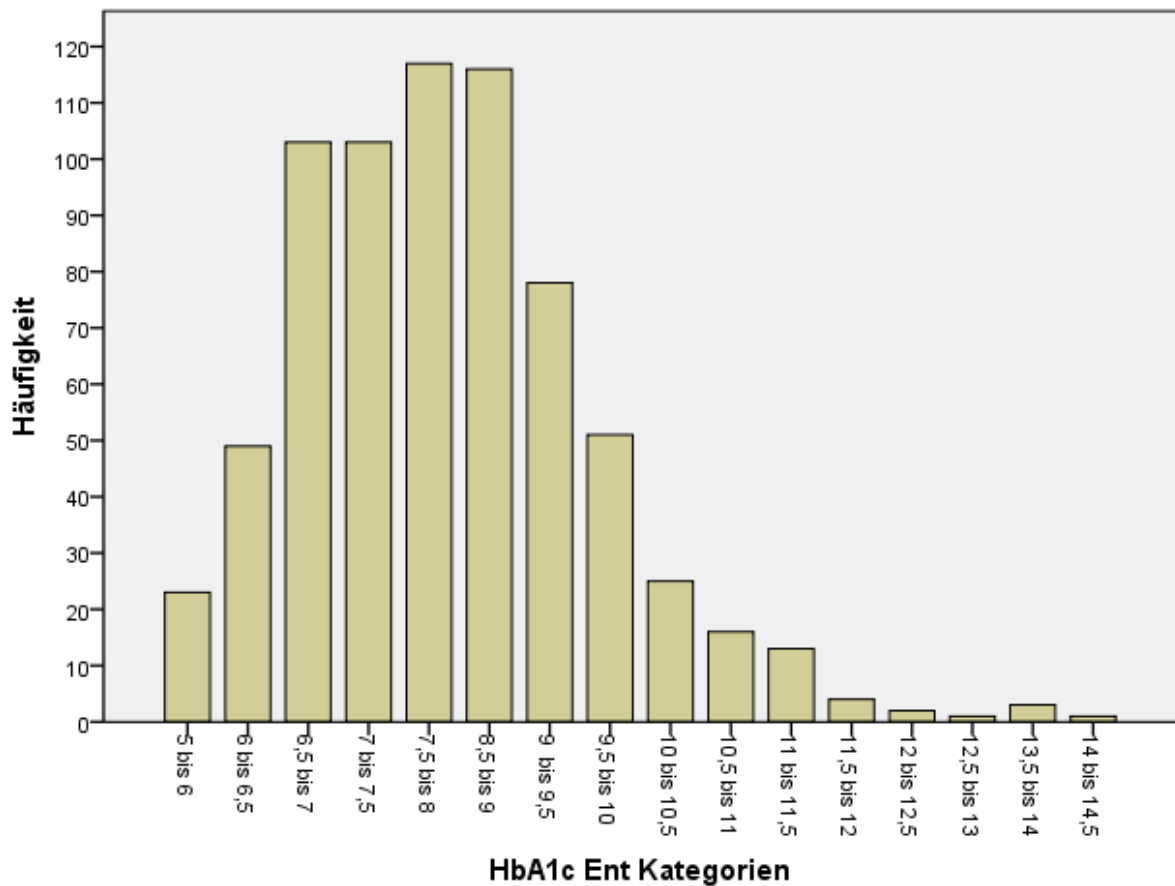


Abbildung 4: Kategoriale Darstellung der HbA1c-Serumkonzentration für die ICT-Kohorte

Die Abbildung 4 zeigt eine relative Häufung des HbA1c-Wertes der ICT-Kohorte zwischen 6,5 % und 9,5 % im Rahmen einer kategorialen Darstellung. Das Maximum liegt bei einem HbA1c-Wert zwischen 7,5 % – 8 %. Das Hauptspektrum umfasst einen HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 9,5%.

In der folgenden Abbildung wird die Blutglukoseschwankungsamplitude der ICT-Behandlungsgruppe in der ersten Behandlungswoche dargestellt. Es findet sich ein Maximum der Blutglukoseschwankungsamplitude von 8,5 – 9 mmol/l.

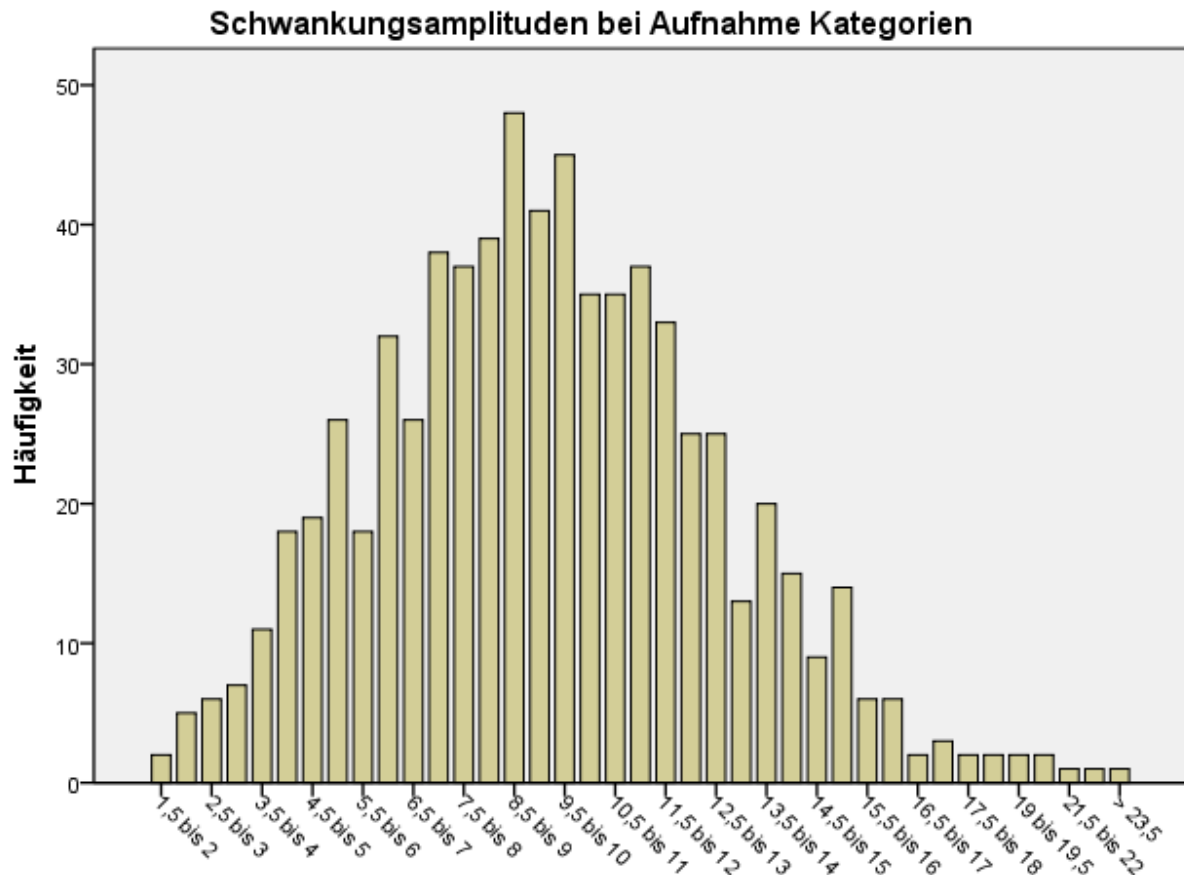


Abbildung 5: Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme der Patienten unter ICT – Behandlung

Die Erkrankungsdauer ist in Abbildung 6 dargestellt. Im Mittel liegt die durchschnittliche Erkrankungsdauer der ICT-Patienten bei 3,6 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten hat eine seit Erstdiagnose registrierte Erkrankungsdauer von ≤ 2 Jahren.

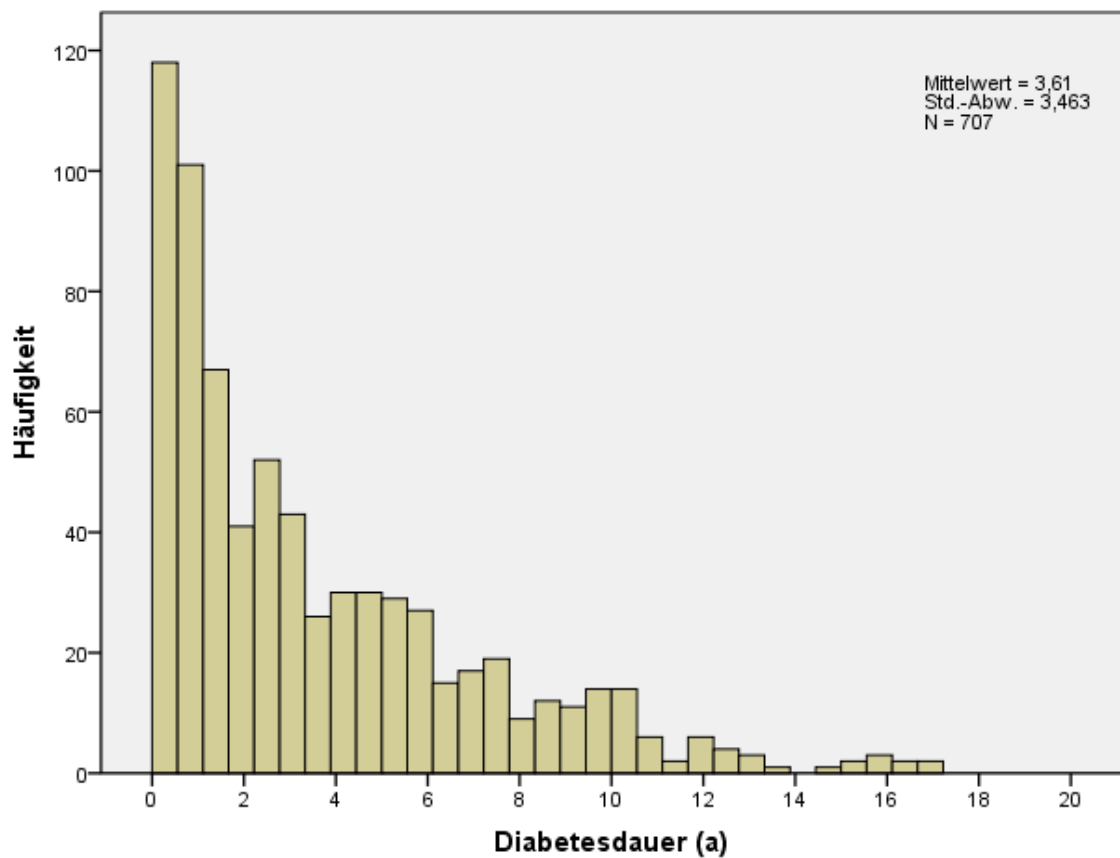


Abbildung 6: Darstellung der Diabetesdauer der ICT – Kohorte

In Tabelle 10 sind die Parameter der Laboranalytik der Kinder und Jugendlichen mit ICT aufgeführt. Der Gesamt-Cholesterinwert liegt im Mittel bei 4,42 mmol/l (HDL-Cholesterin: 1,62 mmol/l, LDL-Cholesterin: 2,43 mmol/l).

Tabelle 10: Laborchemische Analytik in der ICT - Therapiegruppe

Parameter	n	MW	SD	Median	Min	Max
Triglyzeride (mmol/l)	127	0,84	0,59	0,68	0,28	4,07
Cholesterin (mmol/l)	127	4,42	0,84	4,30	2,60	6,70
HDL - Cholesterin (mmol/l)	127	1,62	0,35	1,62	0,780	2,350
LDL - Cholesterin (mmol/l)	127	2,43	0,44	2,40	0,50	4,80
Kreatinin im Urin (mmol/l)	129	10,07	5,34	9,00	1,60	27,60
Albumin im Urin (mg/l)	129	13,1	35,62	4,90	2,00	309,00
Albumin mit Bezug auf Kreatinin (mg/mmol)	99	1,49	3,51	0,68	0,23	32,16

4.1.4. Charakteristika der Patienten unter Insulinpumpentherapie

Die Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus und CSII sind in Tabelle 11 dargestellt. Insgesamt umfasst die Kohorte 194 Patienten. Das mittlere Alter beträgt 11 Jahre.

Tabelle 11: Patientencharakteristika der CSII – Therapiegruppe

Parameter	n	MW	SD	Median	Min	Max
Alter (Jahre)	194	11,08	4,57	12,04	,367	19,205
Mädchen (n [%])	111	57,2 %	n/a	n/a	n/a	n/a
Dauer des Aufenthaltes (Tage)	190	26,87	5,36	28	7	84
Diabetesdauer (Jahre)	194	5,25	3,71	4,49	0,13	14,65
HbA1c bei Aufnahme (%)	101	8,35	1,71	8,00	5,7	17,8
HbA1c bei Entlassung (%)	193	7,88	1,17	7,70	5,5	12,2
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	194	9,76	3,16	9,68	3,37	19,27
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	193	10,33	3,20	10,13	3,90	19,67
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	194	19,43	3,72	18,47	12,90	30,61
BMI bei Entlassung (kg/m ²)	194	19,54	3,69	18,75	13,44	29,64
Gewicht bei Aufnahme (kg)	194	45,28	20,19	45,40	12,0	85,90
Gewicht bei Entlassung (kg)	194	45,58	20,35	46,25	11,70	84,30
Größe (m)	194	1,48	0,26	1,54	0,81	1,92
Systolischer RR (mmHg)	194	102,37	16,02	100	60	150
Diastolischer RR (mmHg)	194	64,10	11,07	60	40	90
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (n)	194	12,09	10,01	10	0	52
Blutglukose nüchtern bei Aufnahme (mmol/l)	180	6,76	2,48	6,4	2,7	17,3
Blutglukose postprandial bei Aufnahme (mmol/l)	14	10,04	2,99	10,45	4,3	15
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen / Woche (n)	194	45,38	13,29	42	7	84

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der Stoffwechseleinstellungsqualität für die CSII-Kohorte gemessen am HbA1c-Wert. Es zeigt sich eine relative Häufung des HbA1c-Wertes zwischen 7,5% und 8%.

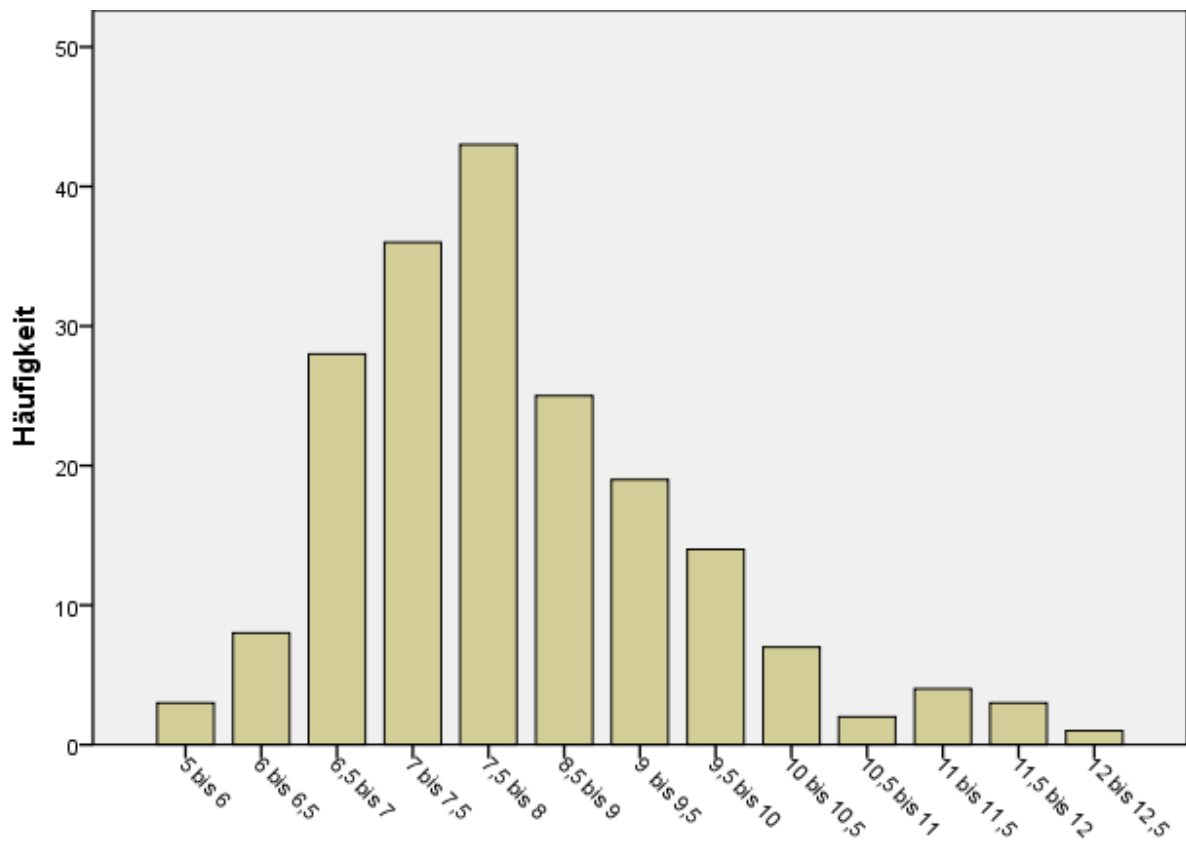


Abbildung 7: Das HbA1c-Niveau der CSII-Kohorte bei Entlassung

Die folgende Abbildung ist eine grafische Darstellung der Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme für die CSII-Kohorte.

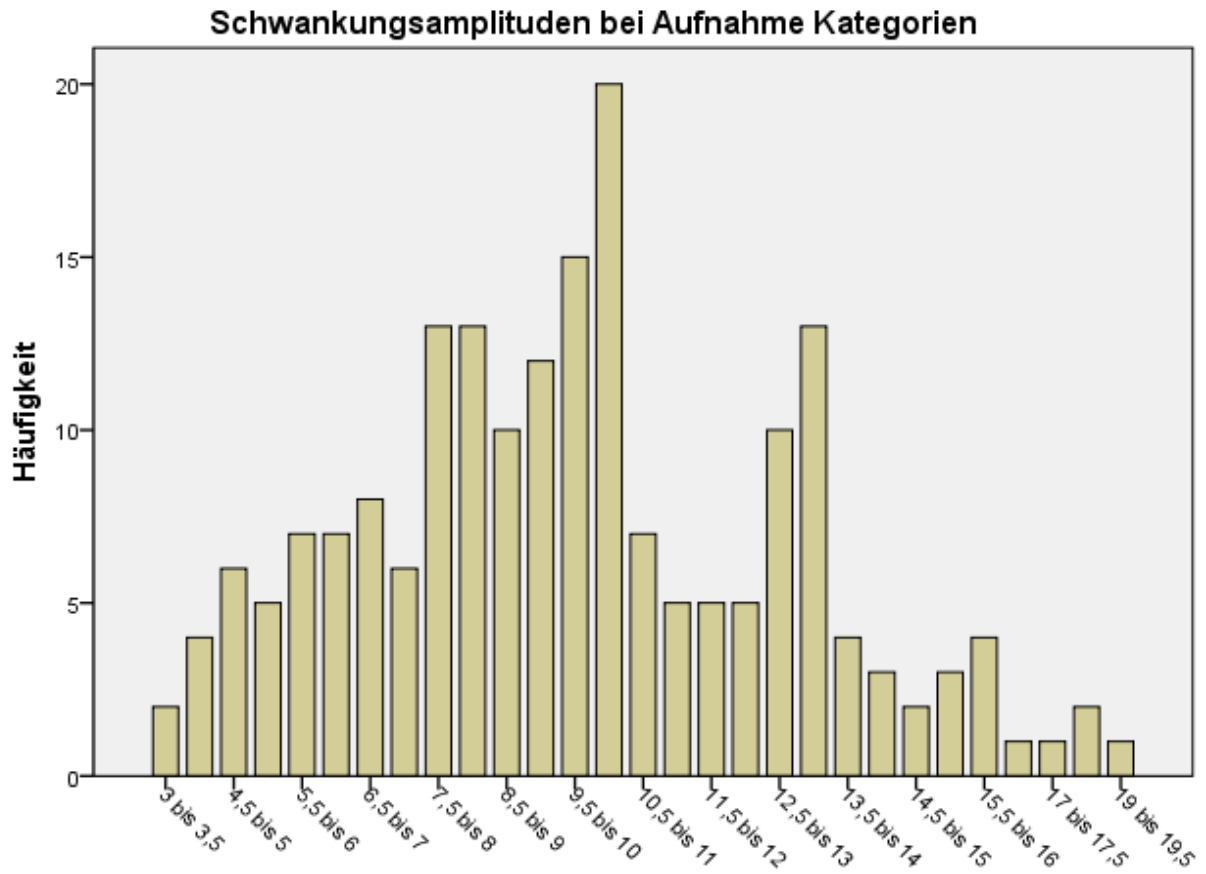


Abbildung 8: Blutglukoseschwankungsamplitude der CSII - Kohorte bei Aufnahme

In der folgenden Tabelle finden sich die Laborparameter der CSII-Gruppe. Das Gesamt-Cholesterin beträgt im Mittel 4,5 mmol/l (HDL-Cholesterin: 1,67 mmol/l, LDL-Cholesterin: 2,52 mmol/l).

Tabelle 12: Laborchemische Analytik in der CSII - Therapiegruppe

Laborparameter	N	MW	SD	Median	Min	Max
Triglyzeride (mmol/l)	53	0,73	0,32	0,69	,26	1,48
Cholesterin (mmol/l)	53	4,50	0,61	4,50	3,30	5,70
HDL - Cholesterin (mmol/l)	53	1,67	0,36	1,62	0,99	2,69
LDL - Cholesterin (mmol/l)	53	2,52	0,60	2,60	1,30	3,90
Kreatinin im Urin (mmol/l)	55	11,35	6,67	8,70	1,50	27,20
Albumin im Urin (mg/l)	55	18,97	36,7	7,42	3,00	208,6
Albumin im Urin mit Bezug auf Kreatinin (mg/mmol)	44	1,91	3,45	0,80	0,28	20,60

4.2. Vergleichende Statistik

4.2.1. Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mellitus und CSII-Therapie haben eine signifikant längere Diabetesdauer, geringere postprandiale Blutglukosewerte bei Aufnahme sowie eine größere Häufigkeit von Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche.

Bei allen anderen Parametern (Alter, durchschnittliche Blutglukoseschwankungsamplitude, BMI, Laborparameter) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich hinsichtlich Patientencharakteristika und laborchemischer Analytik zwischen der intensivierten Injektionstherapie (ICT) und der Insulinpumpentherapie (CSII) ohne Altersdifferenzierung

Variable	ICT Anzahl	ICT MW \pm SD	CSII Anzahl	CSII MW \pm SD	p
Diabetesdauer (a)	707	3,61 \pm 3,46	194	5,25 \pm 3,71	<0,01
HbA1c bei Entlassung (%)	705	7,87 \pm 1,29	193	7,88 \pm 1,17	0,90
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	707	9,42 \pm 3,43	194	9,76 \pm 3,16	0,22
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	707	10,04 \pm 3,57	193	10,33 \pm 3,20	0,30
BMI bei Aufnahme (kg/m ²)	707	19,56 \pm 4,06	194	19,43 \pm 3,72	0,69
BMI bei Entlassung (kg/m ²)	707	19,67 \pm 4,02	194	19,54 \pm 3,69	0,67
Gewicht bei Aufnahme (kg)	707	46,45 \pm 18,99	194	45,29 \pm 20,19	0,47
Gewicht bei Entlassung (kg)	707	46,72 \pm 19,00	194	45,58 \pm 20,35	0,48
Größe (m)	707	1,50 \pm 0,22	194	1,48 \pm 0,26	0,18
Systolischer RR (mmHg)	707	103,63 \pm 13,93	194	102,37 \pm 16,02	0,32
Diastolischer RR (mmHg)	707	63,80 \pm 10,45	194	64,10 \pm 11,07	0,73
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (n)	707	12,02 \pm 10,12	194	12,09 \pm 10	0,93
Blutglukose nüchtern bei Aufnahme (mmol/l)	639	6,92 \pm 2,80	180	6,76 \pm 2,48	0,47
Blutglukose postprandial bei Aufnahme (mmol/l)	68	12,23 \pm 3,33	14	10,04 \pm 2,99	0,03
Anzahl der Blutglukose-selbstkontrollen pro Woche (n)	707	38,24 \pm 11,54	194	45,38 \pm 13,29	<0,01
Triglyzeride (mmol/l)	127	0,84 \pm 0,59	53	0,73 \pm 0,32	0,12
Cholesterin (mmol/l)	127	4,42 \pm 0,84	53	4,50 \pm 0,61	0,56
High Density Lipoproteine (mmol/l)	127	1,62 \pm 0,35	53	1,67 \pm 0,36	0,36
Low Density Lipoproteine (mmol/l)	127	2,43 \pm 0,77	53	2,52 \pm 0,60	0,44
Kreatinin im Urin (mmol/l)	129	10,07 \pm 5,34	55	11,35 \pm 6,67	0,21
Albumin im Urin (mg/l)	129	13,10 \pm 35,62	55	18,97 \pm 36,74	0,31
Albumin mit Bezug auf Kreatinin (mg/mmol)	99	1,49 \pm 3,51	44	1,92 \pm 3,45	0,50

4.2.2. Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 1 (AG1)

In dieser Analyse bei Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus unter entweder intensiver Injektionstherapie (ICT) oder Insulinpumpentherapie (CSII) in der Altersgruppe 1 ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Blutglukoseselbstkontrollen. Kinder unter CSII-Therapie führen signifikant mehr Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche durch als Kinder unter intensiver Injektionstherapie. Es ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich des Alters, der Diabetesdauer, des HbA1c-Wertes, der mittleren Blutglukoseschwankungsamplitude und der Anzahl an Hypoglykämien (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 1

Variable	ICT Anzahl	ICT MW ± SD	CSII Anzahl	CSII MW ± SD	p
Diabetesdauer (a)	58	1,21 ± 1,11	34	2,11 ± 2,39	0,44
HbA1c bei Entlassung (%)	58	7,45 ± 1,21	33	7,44 ± 0,82	0,99
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	58	10,39 ± 3,05	34	10,50 ± 3,41	0,87
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	58	11,01 ± 3,15	34	11,01 ± 2,94	1
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen vor Aufnahme (n)	58	14,12 ± 11,74	34	15,41 ± 11,12	0,61
Anzahl der Blutglukose- selbstkontrollen pro Woche (n)	58	41,95 ± 11,70	34	54,75 ± 16,41	<0,01

4.2.3. Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 2 (AG2)

Beim Vergleich der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus und der Therapie mit ICT versus CSII in der Altersgruppe 2 ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Diabetesdauer und der Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen. Kinder aus der CSII-Gruppe haben eine signifikant längere Diabetesdauer und führen signifikant häufiger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche durch als Kinder mit ICT. In dieser Altersgruppe ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters, des HbA1c-Wertes, der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude sowie der Anzahl der Hypoglykämien (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 2

Variable	ICT Anzahl	ICT MW ± SD	CSII Anzahl	CSII MW ± SD	p
Diabetesdauer (a)	190	2,24 ± 2,10	42	3,86 ± 2,22	<0,01
HbA1c bei Entlassung (%)	190	7,34 ± 0,98	42	7,18 ± 0,68	0,21
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	190	9,77 ± 3,39	42	10,84 ± 3,78	0,07
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	190	10,48 + 3,78	41	11,31 + 3,46	0,2
Anzahl aller Hypoglykämien in den letzten vier Wochen vor Aufnahme (n)	190	13,92 + 12,12	42	14,10 + 11,44	0,93
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche (n)	190	41,78 + 13,05	42	47,24 + 8,33	<0,01

4.2.4. Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 3 (AG3)

In der Altersgruppe 3 zeigen Patienten mit einer CSII Therapie eine signifikant längere Diabetesdauer und führen häufiger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche durch als Patienten in der ICT - Gruppe. Auch in dieser Altersgruppe ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude sowie der Anzahl der Hypoglykämien.

Tabelle 16: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 3

Variable	ICT Anzahl	ICT MW ± SD	CSII Anzahl	CSII MW ± SD	p
Diabetesdauer (a)	359	3,99 ± 3,40	84	5,86 ± 3,30	<0,01
HbA1c bei Entlassung (%)	358	8,06 ± 1,26	84	7,93 ± ,99	0,31
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	359	9,33 ± 3,50	84	9,23 ± 2,83	0,78
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	359	9,87 ± 3,49	84	10,11 ± 3,09	0,56
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (n)	359	11,48 ± 9,19	84	10,94 ± 9,58	0,63
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche (n)	359	36,97 ± 10,21	84	43,87 ± 12,21	<0,01

4.2.5. Vergleichende Statistik zwischen CSII und ICT bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Altersgruppe 4 (AG4)

In der Altersgruppe 4 zeigen Jugendliche mit CSII-Therapie eine signifikant längere Diabetesdauer als Jugendliche aus der ICT-Gruppe. Es ergeben sich keine

Unterschiede hinsichtlich des HbA1c-Wertes, der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude, der Anzahl der Hypoglykämien und der Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche.

Tabelle 17: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 4

Variable	ICT Anzahl	ICT MW ± SD	CSII Anzahl	CSII MW ± SD	p
Diabetesdauer (a)	100	6,21 ± 4,50	34	8,59 ± 4,01	0,01
HbA1c bei Entlassung (%)	99	8,45 ± 1,54	34	9,06 ± 1,43	0,05
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme (mmol/l)	100	8,48 ± 3,22	34	8,96 ± 2,37	0,43
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	100	9,24 ± 3,45	34	9,03 ± 2,98	0,75
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (n)	100	9,14 ± 6,75	34	9,15 ± 6,32	1,00
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen / Woche (n)	100	33,92 ± 10,57	34	37,44 ± 11,70	0,10

Zusammenfassend zeigt die Analyse der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus zwischen den beiden Therapiegruppen einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Diabetesdauer. Kinder und Jugendliche mit CSII-Therapie haben im Mittel eine um zwei Jahre längere Diabetesdauer.

4.3. Analyse der Altersgruppen-Mittelwerte

4.3.1. Mittelwertvergleich der Altersgruppen ohne Therapiedifferenzierung

Hinsichtlich der Mittelwerte zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Diabetesdauer, des HbA1c - Wertes bei Entlassung, der Anzahl der Hypoglykämien in den letzten vier Wochen, der Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche und der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (Tabelle 18).

Tabelle 18: Varianzanalyse ohne Therapiedifferenzierung

Variable	Vorschulalter Mittelwert	Grundschulalter Mittelwert	Pubertät Mittelwert	Postpubertät Mittelwert	p
Diabetesdauer (a)	1,54	2,53	4,34	6,81	<0,001
HbA1c bei Entlassung (%)	7,45	7,31	8,03	8,61	<0,001
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (mmol/l)	14,60	13,95	11,38	9,14	<0,001
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche (mmol/l)	46,68	42,77	38,28	34,81	<0,001
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	11,01	10,63	9,92	9,19	<0,001

4.3.2. Mittelwertvergleich der Altersgruppen mit intensivierter Insulintherapie

Es zeigen sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Diabetesdauer, dem HbA1c - Wert bei Entlassung, der Anzahl der Hypoglykämien in den letzten vier Wochen, der Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche und der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung.

Tabelle 19: Varianzanalyse der ICT - Gruppe

Variable	Vorschulalter Mittelwert	Grundschulalter Mittelwert	Pubertät Mittelwert	Postpubertät Mittelwert	p
Diabetesdauer (in Jahren)	1,21	2,24	3,99	6,21	<0,001
HbA1c bei Entlassung (%)	7,45	7,34	8,06	8,45	<0,001
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (n)	14,12	13,92	11,48	9,14	<0,001
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche (n)	41,95	41,78	36,97	33,92	<0,001
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	11,01	10,48	9,87	9,24	<0,004

4.3.3. Mittelwertvergleich der Altersgruppen mit Insulinpumpentherapie

Es zeigen sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Diabetesdauer, des HbA1c - Wertes bei Entlassung, der Anzahl der Hypoglykämien in den letzten vier Wochen, der Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche und der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung.

Tabelle 20: Varianzanalyse der CSII - Gruppe

Variable	Vorschulalter Mittelwert	Grundschulalter Mittelwert	Pubertät Mittelwert	Postpubertät Mittelwert	p
Diabetesdauer (in Jahren)	2,11	3,86	5,86	8,59	<0,001
HbA1c bei Entlassung (%)	7,44	7,18	7,93	9,06	<0,001
Anzahl aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen (n)	15,41	14,10	10,94	9,15	0,022
Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche (n)	54,75	47,24	43,87	37,44	<0,001
Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung (mmol/l)	11,01	11,31	10,11	9,03	0,009

4.4. Korrelationen in der Gesamtkohorte

4.4.1. Korrelationen in der Altersgruppe 1 ohne Therapiedifferenzierung

In der Altersgruppe 1 haben Kinder mit einem höheren HbA1c-Wert auch eine größere Schwankungsamplitude der Blutglukosewerte (Korrelationen zwischen dem HbA1c-Wert und der Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme, $r = 0,21$, $p = 0,05$, $n = 91$, sowie bei Entlassung $r = 0,31$, $p < 0,01$, $n = 91$) (siehe Abbildung 9).

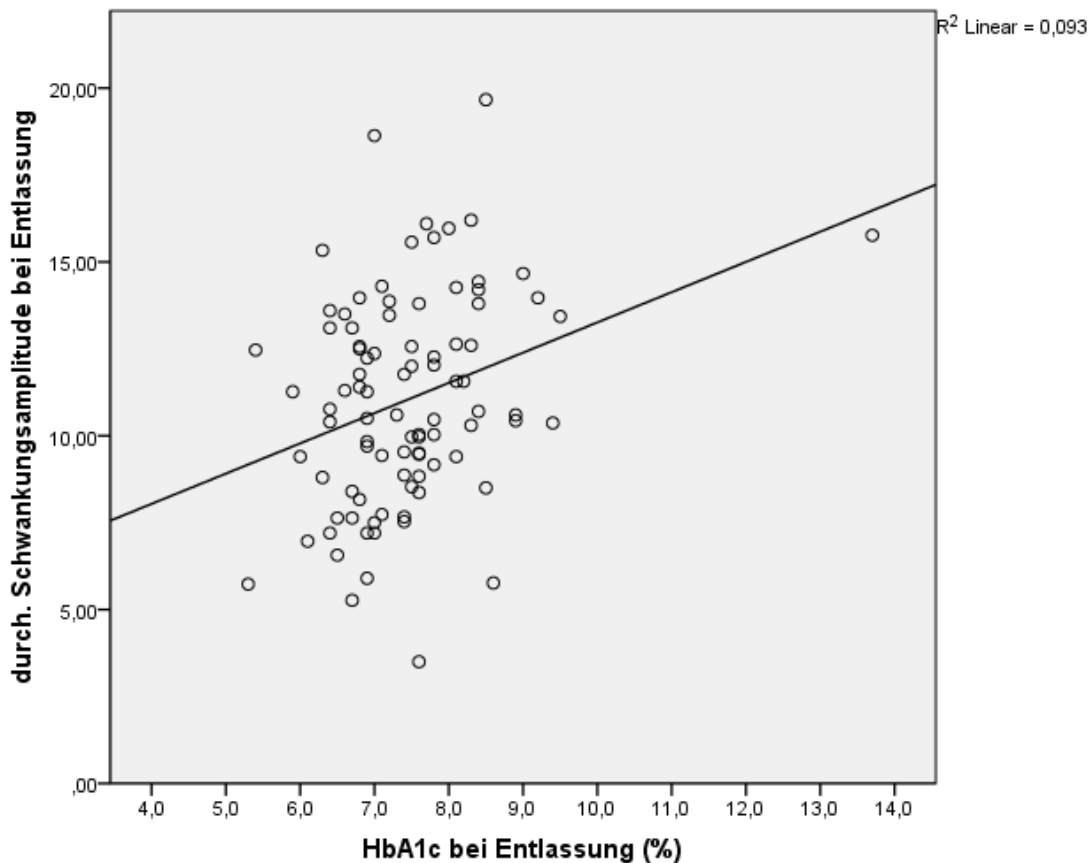


Abbildung 9: Korrelation in der AG1 zwischen der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung und dem HbA1c-Wert

In dieser Altersgruppe zeigt sich ebenfalls, dass Patienten mit häufigeren Hypoglykämien häufiger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche durchführen ($r = 0,2$, $p < 0,05$, $n = 92$).

4.4.2. Korrelationen in der Altersgruppe 2 ohne Therapiedifferenzierung

In der Altersgruppe 2 haben Kinder mit höherem Alter eine geringere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = -0,2$, $p < 0,01$, $n = 231$). Weiterhin zeigen Patienten mit längerer Diabeteserkrankungsdauer einen höheren HbA1c-Wert ($r = 0,2$, $p < 0,01$, $n = 232$), sowie eine größere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = 0,28$, $p < 0,01$, $n = 232$) und bei Entlassung ($r = 0,32$, $p < 0,01$, $n = 231$). Kinder mit längerer Erkrankungsdauer führen außerdem häufiger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche durch ($r = 0,14$, $p = 0,04$, $n = 232$).

Zusätzlich findet sich bei Patienten dieser Altersgruppe bei einer höheren Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme eine geringere Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,2$, $p < 0,01$, $n = 231$) sowie ein höheren HbA1c-Wert ($r = 0,42$, $p < 0,01$, $n = 231$) (Abbildung 10).

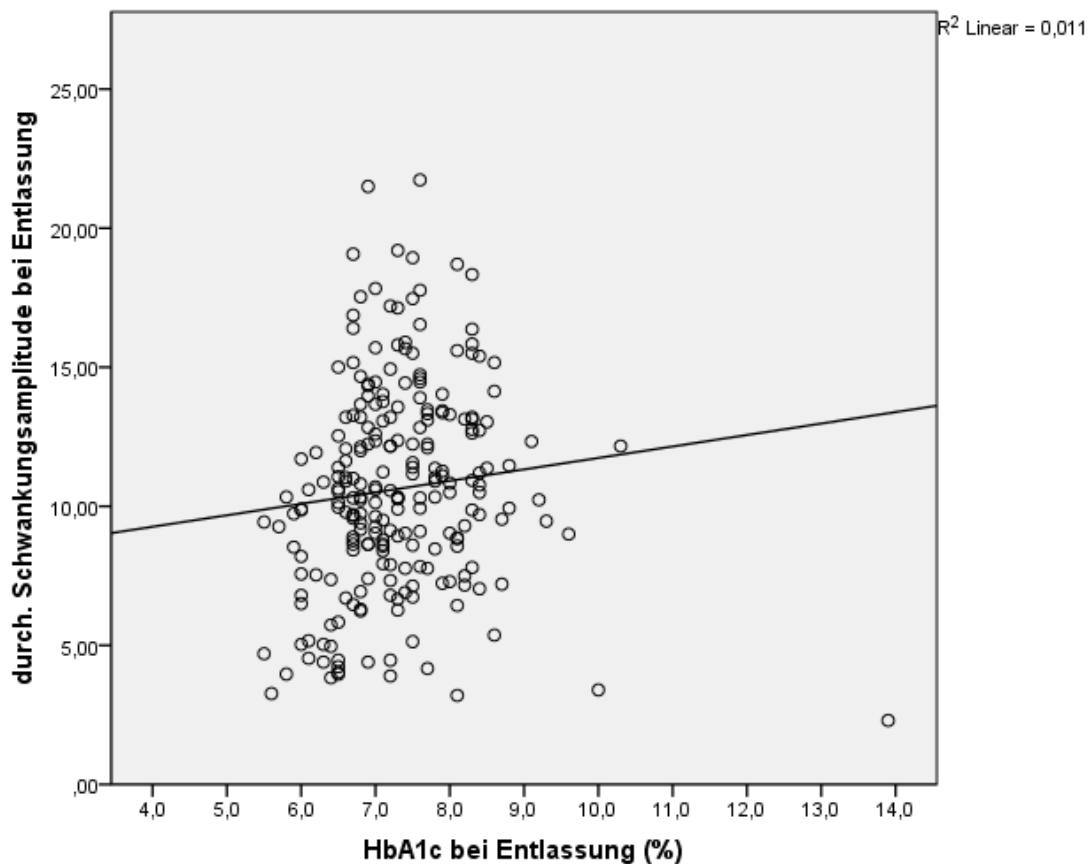


Abbildung 10: Korrelation in der AG2 zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert

4.4.3. Korrelationen in der Altersgruppe 3 ohne Therapiedifferenzierung

In der Altersgruppe 3 zeigt sich bei Jugendlichen in der Pubertät mit höherem Lebensalter eine längere Diabeteserkrankungsdauer ($r = 0,28$, $p < 0,01$, $n = 443$), ein höherer HbA1c-Wert ($r = 0,19$, $p < 0,01$, $n = 442$), eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = 0,1$, $p = 0,04$, $n = 443$) sowie eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,11$, $p = 0,02$, $n = 443$).

Des Weiteren geht für diese Altersgruppe eine längere Diabeteserkrankungsdauer mit einem höheren HbA1c-Wert ($r = 0,19$, $p < 0,01$, $n = 442$), einer größeren Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = 0,24$, $p < 0,01$, $n = 443$), einer größeren Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,29$, $p < 0,01$,

n = 443), einer verminderten Anzahl an Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen ($r = -0,13$, $p < 0,01$, $n = 443$) sowie häufigeren Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = 0,11$, $p = 0,03$, $n = 443$) einher.

Jugendliche mit einem höheren HbA1c-Wert zeigen eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = 0,27$, $p < 0,01$, $n = 442$) (Abbildung 11), eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,3$, $p < 0,01$, $n = 442$), eine verminderte Anzahl an Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen ($r = -0,17$, $p < 0,01$, $n = 442$) sowie weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,11$, $p = 0,02$, $n = 442$).

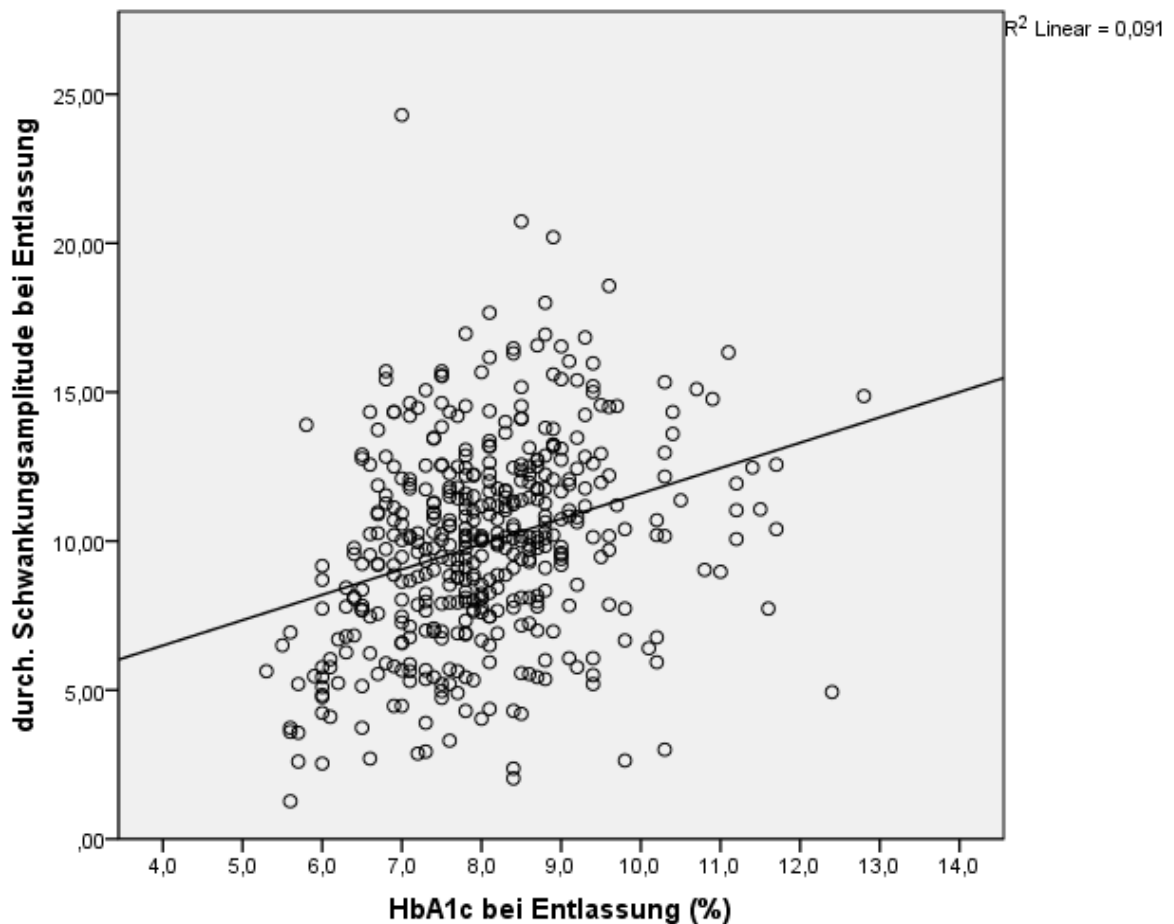


Abbildung 11: Korrelationen in der AG3 zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert

Zusätzlich kann berichtet werden, dass Jugendliche, die eine höhere Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen vor Aufnahme erlebt haben, häufiger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = 0,15$, $p < 0,01$, $n = 443$) durchführen.

4.4.4. Korrelationen in der Altersgruppe 4 ohne Therapiedifferenzierung

In der Altersgruppe 4 haben die Jugendlichen mit einer längeren Diabeteserkrankungsdauer einen höheren HbA1c-Wert ($r = 0,19$, $p < 0,01$, $n = 133$), eine größere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = 0,31$, $p < 0,01$, $n = 134$) sowie bei Entlassung ($r = 0,24$, $p < 0,01$, $n = 134$).

Des Weiteren lässt sich bei Jugendlichen in Altersgruppe 4 bei einem höheren HbA1c-Wert eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($r = 0,42$, $p < 0,01$, $n = 134$) sowie bei Entlassung nachweisen ($r = 0,2$, $p < 0,01$, $n = 134$) (Abbildung 12).

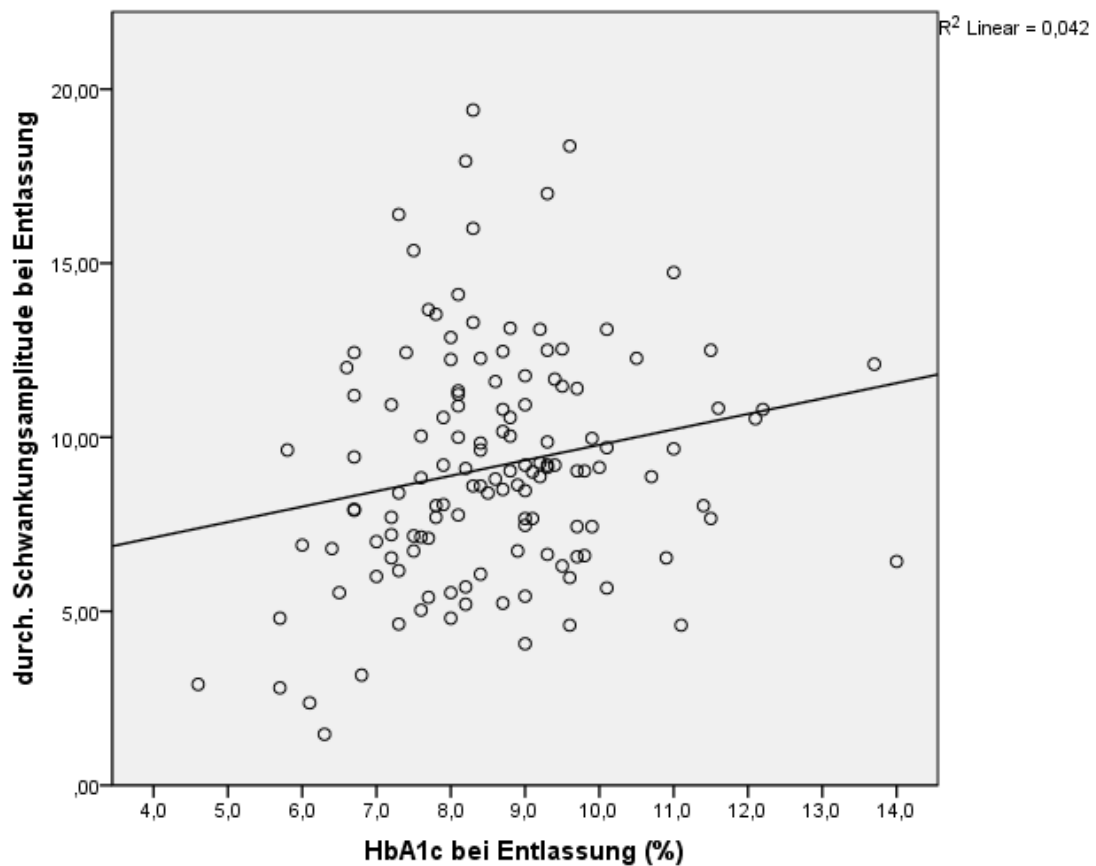


Abbildung 12: Korrelation in der AG4 zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert

4.5. Korrelationen in der CSII-Gesamtkohorte

Kinder und Jugendliche unter Insulinpumpentherapie haben mit einem höheren Alter eine niedrigere Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,392$, $p < 0,01$, $n = 194$) sowie weniger Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme ($r = -0,218$, $p < 0,01$, $n = 194$).

Des Weiteren ist für diese Patientengruppe eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude mit einem geringeren BMI bei Aufnahme

($r = -0,176$, $p = 0,14$, $n = 194$) sowie einem höheren HbA1c-Wert verbunden ($r = 0,171$, $p = 0,018$, $n = 192$).

Bei Kindern und Jugendlichen unter Insulinpumpentherapie finden sich bei einer längeren Diabeteserkrankungsdauer ein höherer HbA1c-Wert ($r = 0,439$, $p < 0,01$, $n = 193$), eine geringere Anzahl an Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen ($r = -0,236$, $p < 0,01$, $n = 194$), sowie weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,247$, $p < 0,01$, $n = 194$).

Haben Patienten in der CSII-Therapiegruppe einen höheren BMI, so führen sie weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,333$, $p < 0,01$, $n = 194$) durch.

Für Patienten mit Insulinpumpentherapie liegen bei einem höheren HbA1c-Wert höhere Nüchtern-Blutglukosewerte ($r = 0,219$, $p < 0,01$, $n = 179$) sowie seltenere Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,375$, $p < 0,01$, $n = 193$) vor.

Hinsichtlich eines höheren Nüchtern-Blutglukosewertes finden sich weniger Blutglukoseselbstkontrolle pro Woche ($r = -0,157$, $p = 0,035$, $n = 180$).

4.5.1. Korrelationen in der Altersgruppe 1 der CSII-Therapiegruppe

Bei Kindern in der Altersgruppe 1 der CSII-Therapiegruppe finden sich bei einem höheren HbA1c-Wert eine signifikant längere der Diabeteserkrankungsdauer ($r = 0,53$, $p < 0,01$, $n = 33$) sowie eine höhere durchschnittliche Blutglukoseschwankungsamplitude ($r = 0,38$, $p = 0,03$, $n = 33$) (Abbildung 13).

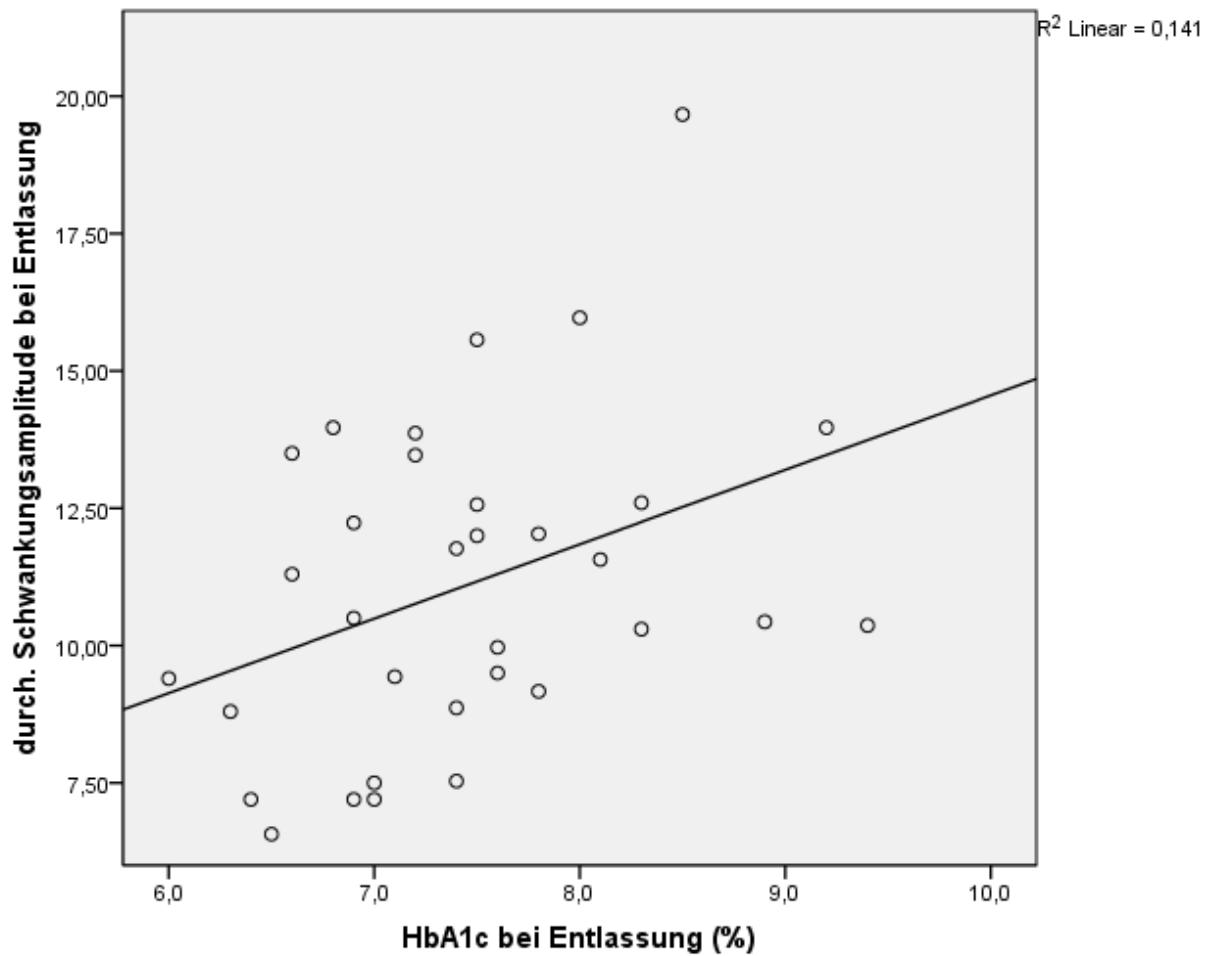


Abbildung 13: Korrelation in der AG1 unter CSII-Therapie zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung und dem HbA1c-Wert

4.5.2. Korrelationen in der Altersgruppe 2 der CSII-Therapiegruppe

Bei Kindern in der Altersgruppe 2 unter Insulinpumpentherapie zeigen sich bei einer längeren Diabeteserkrankungsdauer ein höheres Patientenalter ($r = 0,37$, $p = 0,02$, $n = 42$) sowie eine vermehrte Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = 0,37$, $p = 0,02$, $n = 42$).

4.5.3. Korrelationen in der Altersgruppe 3 der CSII-Therapiegruppe

Jugendliche in der Altersgruppe 3 unter Insulinpumpentherapie haben bei einem höheren HbA1c-Wert eine bereits längere Diabetesdauer ($r = 0,53$, $p < 0,01$, $n=33$) sowie eine größere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,39$, $p = 0,03$, $n = 33$) (Abbildung 14).

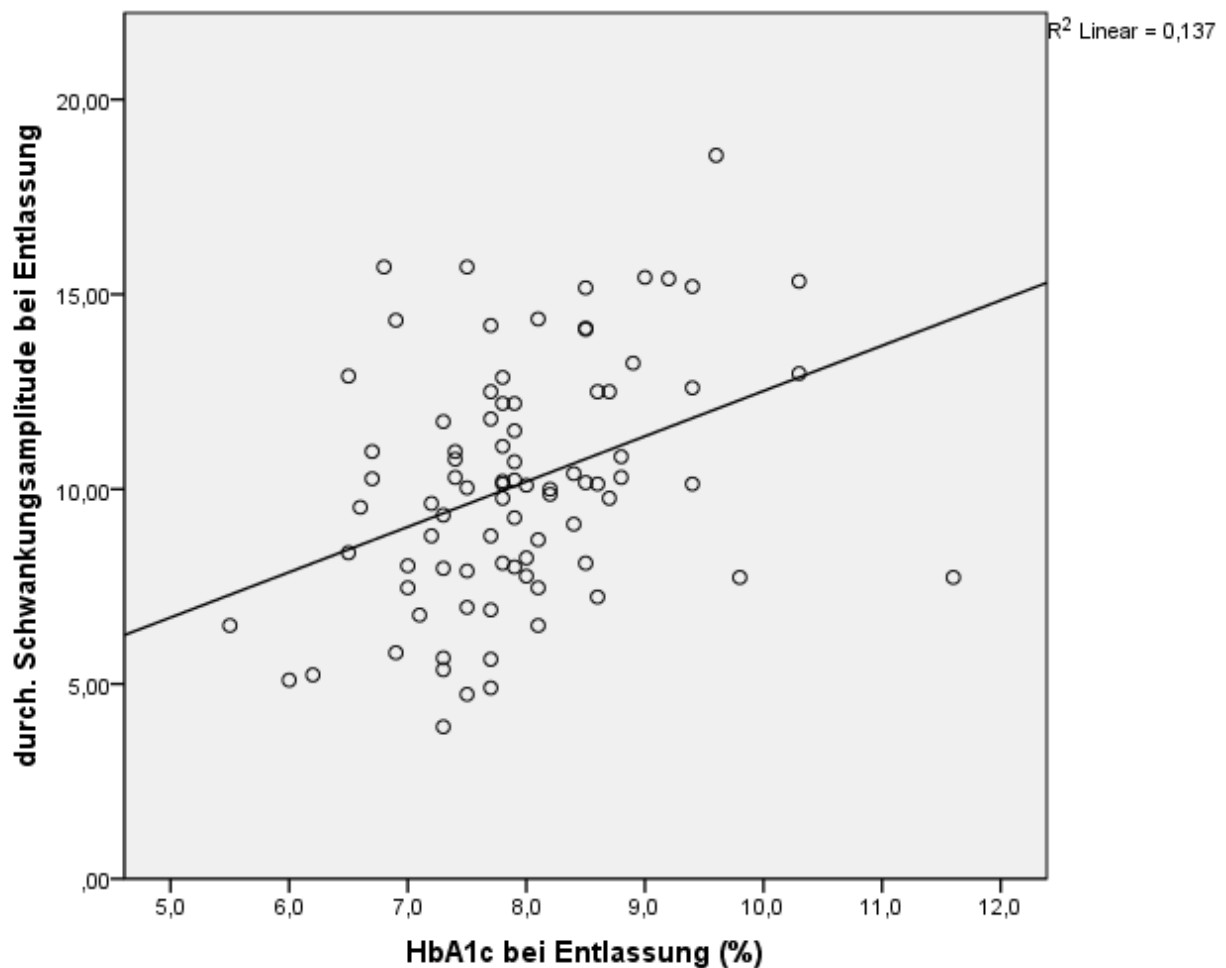


Abbildung 14: Korrelation in der AG3 unter CSII-Therapie zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert

4.5.4. Korrelationen in der Altersgruppe 4 der CSII-Therapiegruppe

Für Jugendliche in der Altersgruppe 4 unter Insulinpumpentherapie zeigen sich bei einer größeren Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung eine längere Diabeteserkrankungsdauer ($r = 0,36$, $p = 0,04$, $n = 34$), ein höherer HbA1c-Wert ($r = 0,36$, $p = 0,03$, $n = 34$) sowie eine verminderte Anzahl von Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme ($r = -0,37$, $p = 0,03$, $n = 34$).

4.6. Korrelationen in der ICT-Gesamtkohorte

In Zusammenschau aller Patienten mit intensivierter Insulininjektionstherapie zeigt sich bei einem höheren Patientenalter eine niedrigere Blutglukoseschwankungsamplitude ($r = -0,156$, $p < 0,01$, $n = 707$), weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,232$, $p < 0,01$, $n = 707$) sowie eine geringere Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen ($r = -0,166$, $p < 0,01$, $n = 707$).

Des Weiteren gelten für diese Therapiegruppe bei längerer Diabeteserkrankungsdauer ein höherer HbA1c-Wert ($r = 0,297$, $p < 0,01$, $n = 705$), eine erhöhte Blutglukoseschwankungsamplitude ($r = 0,193$, $p < 0,01$, $n = 707$), weniger Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen ($r = -0,123$, $p < 0,01$, $n = 707$) und weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,095$, $p = 0,011$, $n = 707$).

Für diese Patienten finden sich bei einer höheren Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ein höherer Nüchtern-Blutglukosewert ($r = 0,147$, $p = 0,01$, $n = 639$), mehr Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen ($r = 0,092$, $p = 0,014$, $n = 707$) sowie ein niedrigerer Body-Mass-Index ($r = -0,108$, $p < 0,01$, $n = 707$).

Ein höherer HbA1c-Wert in der Insulininjektionstherapiegruppe steht in Korrelation mit weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,08$, $p = 0,34$, $n = 705$).

Die Kinder und Jugendlichen unter Insulininjektionstherapie mit einem höheren Body-Mass-Index haben einen höheren HbA1c-Wert ($r = 0,218$, $p < 0,01$, $n = 705$) und weniger Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen ($r = -0,163$, $p < 0,01$, $n = 707$).

Des Weiteren führt diese Therapiegruppe bei vermehrten Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen mehr Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche durch ($r = 0,19$, $p < 0,01$, $n = 707$) und weist einen niedrigeren HbA1c-Wert ($r = -0,16$, $p < 0,01$, $n = 705$) auf.

4.6.1. Korrelationen in der Altersgruppe 1 der ICT-Therapiegruppe

Kinder unter Insulininjektionstherapie in der Altersgruppe 1 weisen bei einem höheren HbA1c-Wert eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung auf ($r = 0,28$, $p = 0,03$, $n = 58$).

Des Weiteren zeigt sich bei einem höheren Patientenalter eine längere Diabeteserkrankungsdauer ($r = 0,26$, $p = 0,05$, $n = 58$).

Zusätzlich waren in dieser Patientengruppe vermehrte Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche verbunden mit mehr Hypoglykämien in den letzten vier Wochen ($r = 0,29$, $p = 0,03$, $n = 58$).

4.6.2. Korrelationen in der Altersgruppe 2 der ICT-Therapiegruppe

Kinder in der Altersgruppe 2 unter Insulininjektionstherapie zeigen bei einer längeren Diabeteserkrankungsdauer einen höheren HbA1c-Wert ($r = 0,27$, $p < 0,01$, $n = 190$) sowie eine größere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,37$, $p < 0,01$, $n = 190$).

Des Weiteren sind in dieser Altersgruppe eine höhere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung mit einem geringeren

Patientenalter ($r = -0,19$, $p = 0,01$, $n = 190$), weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,19$, $p = 0,01$, $n = 190$) sowie einem höheren HbA1c-Wert ($r = 0,46$, $p < 0,01$, $n = 190$) verbunden.

4.6.3. Korrelationen in der Altersgruppe 3 der ICT-Therapiegruppe

Für Jugendliche in der Altersgruppe 3 unter Insulininjektionstherapie geht ein höherer HbA1c-Wert mit einem höheren Patientenalter ($r = 0,19$, $p < 0,01$, $n = 358$) sowie einer längeren Diabeteserkrankungsdauer ($r = 0,21$, $p < 0,01$, $n = 358$) einher.

Des Weiteren findet sich bei diesen Patienten bei einer höheren Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ein höheres Patientenalter ($r = 0,13$, $p = 0,01$, $n = 359$), eine längere der Diabeteserkrankungsdauer ($r = 0,32$, $p < 0,01$, $n = 359$) sowie ein höherer HbA1c-Wert ($r = 0,29$, $p < 0,01$, $n = 358$).

Zusätzlich steht eine höhere Anzahl an Hypoglykämien in den letzten 4 Wochen in Zusammenhang mit einem geringeren Patientenalter ($r = -0,12$, $p = 0,02$, $n = 359$), einer kürzeren Diabeteserkrankungsdauer ($r = -0,11$, $p = 0,03$, $n = 359$), einem höheren HbA1c-Wert ($r = -0,15$, $p < 0,01$, $n = 358$) sowie mehr Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = 0,18$, $p < 0,01$, $n = 359$).

4.6.4. Korrelationen in der Altersgruppe 4 der ICT-Therapiegruppe

In der Altersgruppe 4 unter Insulininjektionstherapie zeigen sich bei einer längeren Diabeteserkrankungsdauer ein höheres Patientenalter ($r = 0,25$, $p = 0,01$, $n = 100$), ein höherer HbA1c-Wert ($r = 0,29$, $p < 0,01$, $n = 99$) sowie eine größere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,29$, $p < 0,01$, $n = 100$).

Des Weiteren gilt für diese Altersgruppe bei einem höheren HbA1c-Wert eine größere Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($r = 0,43$, $p < 0,01$, $n = 99$) sowie höheres Patientenalter ($r = 0,2$, $p = 0,05$, $n = 99$).

Darüber hinaus finden sich bei einem höheren Patientenalter weniger Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche ($r = -0,21$, $p = 0,04$, $n = 100$).

4.7. Multivariate Analysen

Zur Analyse der Assoziationen zwischen dem HbA1c-Wert sowie der Blutglukoseschwankungsamplitude und den übrigen erfassten Parametern erfolgt die multivariate Analyse mit den folgenden Variablen: Patientenalter, Diabetesdauer, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Anzahl der Blutglukoseselbstkontrollen pro Woche und Anzahl der Hypoglykämien in den letzten vier Wochen.

4.7.1. Zielparameter: HbA1c-Wert

Bei Kindern und Jugendlichen unter Insulinpumpentherapie zeigt der HbA1c-Wert (R-square = 0,3) Assoziationen zum Körpergewicht ($\beta = 0,36$, $p < 0,01$), der Blutglukoseschwankungsamplitude ($\beta = 0,24$, $p < 0,01$) und zur bestehenden Erkrankungsdauer des Typ-1-Diabetes mellitus ($\beta = 0,25$, $p < 0,01$).

In Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich für Kinder und Jugendliche unter Insulinpumpentherapie sagen, dass hinsichtlich des HbA1c-Werts eines Patienten als Einflussgrößen die Blutglukoseschwankungsamplitude sowie die Erkrankungsdauer des Typ-1-Diabetes mellitus zu vermuten sind.

In der Behandlungsgruppe der Patienten mit intensivierter Insulintherapie können mit Bezug auf den HbA1c-Wert (R-square = 0,17) Assoziationen mit dem Lebensalter ($\beta = 0,19$, $p < 0,01$), der Blutglukoseschwankungsamplitude ($\beta = 0,18$, $p < 0,01$), dem BMI ($\beta = 0,13$, $p < 0,01$), der Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen ($\beta = -0,10$, $p < 0,01$) und der Diabeteserkrankungsdauer ($\beta = 0,12$, $p < 0,01$) ermittelt werden.

Für Kinder und Jugendliche mit intensivierter Insulintherapie zeigen sich als Einflussgrößen des HbA1c-Werts das Lebensalter, die Blutglukoseschwankungsamplitude, der BMI, die Erkrankungsdauer des Typ-1-Diabetes mellitus sowie die Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen.

4.7.2. Zielparameter: Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen

Bei Kindern und Jugendlichen mit ICT-Therapie ist die Anzahl der Hypoglykämien in den letzten vier Wochen (R-square = 0,09) assoziiert mit der Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen ($\beta = 0,17$, $p < 0,01$), dem HbA1c-Wert ($\beta = - 0,12$, $p < 0,01$), der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme ($\beta = - 0,1$, $p < 0,01$), der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung ($\beta = 0,08$, $p = 0,04$) und der Diabetesdauer ($\beta = - 0,1$, $p < 0,01$).

Somit zeigen sich hinsichtlich der Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen die Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen, die Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung, die Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme, der HbA1c-Wert und die Diabeteserkrankungsdauer als statistisch relevante Einflussgrößen.

Kinder und Jugendliche in der CSII-Gruppe (R-square = 0,06) zeigen eine Assoziation zwischen den Hypoglykämien in den letzten vier Wochen und der Diabetesdauer ($\beta = - 0,251$, $p < 0,01$).

In der CSII-Gruppe zeigt sich eine als Einflussgröße auf Hypoglykämien die Diabeteserkrankungsdauer.

4.7.3. Zielparameter: Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme

In der CSII-Therapiegruppe ist die Blutglukoseschwankungsamplitude (R-square = 0,06) assoziiert mit dem Körpergewicht ($\beta = - 0,25$, $p < 0,01$).

Auf die Blutglukoseschwankungsamplitude der Insulinpumpengruppe hat statistisch nur das Körpergewicht der Kinder und Jugendlichen einen Einfluss.

Für Patienten unter intensivierter Insulininjektionstherapie (R-square = 0,34) zeigen sich in Bezug auf die Blutglukoseschwankungsamplitude Assoziationen zur Diabeteserkrankungsdauer ($\beta = 0,33$, $p < 0,01$), zum Alter ($\beta = - 0,29$, $p < 0,01$) und zur Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen ($\beta = 0,09$, $p < 0,01$).

Damit lassen sich für dieses Patientenkollektiv als maßgebende Einflussgrößen auf die Blutglukoseschwankungsamplitude die Diabeteserkrankungsdauer, die Anzahl der Hypoglykämien sowie das Alter der Kinder und Jugendlichen feststellen.

4.7.4. Zielparameter: Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung

Für Kinder und Jugendliche in der CSII-Gruppe ergeben sich Assoziationen der Blutzuckerschwankungsamplitude bei Entlassung (R-square = 0,14) zum Alter ($\beta = -0,37$, $p < 0,01$) und zum HbA1c-Wert ($\beta = 0,34$, $p < 0,01$).

Damit liegen in Bezug auf die Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung der HbA1c-Wert und das Patientenalter als Einflussfaktoren vor.

Die Analyse der Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung für Kinder und Jugendliche in der Gruppe mit intensivierter Injektionstherapie (R-square = 0,14) ergibt Assoziationen mit der Diabetesdauer ($\beta = 0,31$, $p < 0,01$), dem Alter ($\beta = -0,25$, $p < 0,01$), dem HbA1c-Wert ($\beta = 0,19$, $p < 0,01$), der Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen ($\beta = 0,09$, $p < 0,01$) und dem BMI ($\beta = -0,1$, $p < 0,05$).

Für die Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung sind die einflussgebenden Größen die Diabeteserkrankungsdauer, das Patientenalter, der HbA1c-Wert, die Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen sowie der BMI.

5. Diskussion

5.1. Entwicklung und Indikationen der Insulinpumpentherapie

In den vergangenen Jahren konnte nachgewiesen werden, dass die kontinuierliche subkutane Insulininfusion mittels Insulinpumpe eine sichere und zuverlässige Therapieoption zur Behandlung des Diabetes mellitus darstellt. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und dem Ziel der nahe normoglykämischen Stoffwechseleinstellung bei gleichzeitiger bestmöglicher Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität. Die kontinuierliche subkutane Insulininfusion mittels Insulinpumpe bietet weiterhin die bisher idealste, verfügbare Option, eine nahezu physiologische Insulinsekretion auf künstlichem Wege zu imitieren (Danne et al., 2008; Battelino et al., 2012; Stadtler et al., 2012; Levy-Shraga et al., 2013; Peters et al., 2013; Ramotowska et al., 2013).

Eine weitgehend an der Physiologie des gesunden Stoffwechsels orientierte glykämische Regulation mit dem Ziel des optimalen HbA1c-Wertes bei gleichzeitiger Prävention von Hypoglykämien und hyperglykämischen Exkursionen, insbesondere bei Stoffwechselkomplikationen und postprandial, sind wesentliche Aspekte, um die Entwicklung oder, falls bereits Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus vorhanden sind, deren Progression zu verhindern. Schließlich sollten die Stoffwechselerkrankung und deren Therapie, gerade bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die altersübliche körperliche, kognitive und seelische Entwicklung möglichst wenig tangieren. Erkrankung und Therapie sollten ein weitgehendes Selbstmanagement der Betroffenen zulassen und es somit den Patienten ermöglichen, ein selbstbestimmtes Leben führen zu können (Haller et al., 2005; American Diabetes Association, 2011).

Gerade die ersten Jahre der Entwicklung und des Einsatzes der Insulinpumpentherapie zeigten im Vergleich zur herkömmlichen Injektionstherapie vermehrt Komplikationen wie häufige Ketoazidosen, Katheter-assoziierte Fehlfunktionen oder Infektionen im Bereich des Insertionsbereichs der Pumpenkatheter (Boulton et al., 1983; Mecklenburg et al., 1986; Foley-Nolan et al.,

1989). In den letzten Jahren sind diese Probleme deutlich seltener geworden (Danne et al., 2008; Battelino et al., 2012; Stadtler et al., 2012; Levy-Shraga et al., 2013; Peters et al., 2013; Ramotowska et al., 2013). Besonders hervorzuheben ist die Untersuchung von Johnson et al., die vor allem den Sicherheitsaspekt der Insulinpumpentherapie hinsichtlich schwerer Hypoglykämien und diabetesbedingter Ketoazidosen gegenüber der Insulininjektionstherapie herausstellt (Johnson et al., 2013). Johnson et al. fanden hier im Rahmen einer Einzelzentrumsstudie mit 345 Patienten, dass die Insulinpumpentherapie eine durchaus der üblichen Injektionstherapie vergleichbare Inzidenz von Ketoazidosen und Hypoglykämien im Vergleich zur intensivierten Insulintherapie erreichen kann. Eine Übersicht der Entwicklung und wesentliche Komplikationen unter der Insulinpumpentherapie zeigt Tabelle 21.

Tabelle 21: Entwicklung der CSII-Therapie, aufgelistet anhand einer Auswahl wichtiger Untersuchungen, die seit 1983 publiziert wurden

Autor	Jahr	Studientyp	Patienten- anzahl	Komplikationen / Besonderheiten
Boulton et al.	1983	Fallbeschreibung	2	Ketoazidose ohne Pumpenfehlfunktion
Mecklenburg et al.	1986	Prospektive Studie	127	Bei 109 untersuchten Insulinpumpen-Patienten wurde zumindest eine Fehlfunktion des Infusionssystems im Studienzeitraum registriert.
Danne et al.	2008	Multizentrische, retrospektive Analyse	1041	Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien und Ketoazidosen wurde mit 6,63 und 6,26 Ereignissen auf 100 Patientenjahre beschrieben.
Battelino et al.	2012	Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, Crossover - Studie	153	Eine Assoziation zwischen der CSII-Therapie und einem gesenkten HbA1c-Wert sowie der Anzahl an Hypoglykämien konnte nachgewiesen werden.
Levy-Shraga et al.	2013	Retrospektive Analyse	113	Nachweis einer besseren metabolischen Kontrolle bei Vorschulkindern unter Insulinpumpentherapie, mit einer anhaltend besseren Einstellung für den Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren ohne einen Anstieg an Ketoazidosen oder schweren Hypoglykämien.
Peters et al.	2013	Pre- et Post-Observationsstudie	28	In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Insulinpumpentherapie nicht verwendet wird, um eine Diabetes-gerechte Ernährung zu umgehen, sondern, dass Patienten die Flexibilität der Insulinpumpe zur Anpassung an ihren individuellen Lebensrhythmus verwenden.
Ramotowska et al.	2013	Systematische Übersichtsarbeit – Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien und Observationsstudien	354 Pt. in 6 Studien	Durch Anwendung der Insulinpumpentherapie wird eine signifikante Senkung des postprandialen Blutglukosewerts beschrieben. Berechnungsschemata des Insulinbolus sind effektiv und haben einen positiven Nutzen auf die metabolische Kontrolle.

Zum heutigen Zeitpunkt können Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mellitus durch eine Insulinpumpentherapie effektiv hinsichtlich der Stoffwechselqualität, sicher hinsichtlich potentieller Akutkomplikationen (Ketoazidosen, Hypoglykämien, Katheter-assoziierte Infektionen und sonstige Komplikationen) und mit hoher individueller Flexibilität behandelt werden. Weitere Vorteile ergeben sich unter einer Insulintherapie insbesondere für Patienten mit Dawn-Phänomen oder Injektionsängsten (Danne et al., 2008; Battelino et al., 2012; Stadtler et al., 2012; Levy-Shraga et al., 2013; Peters et al., 2013; Ramotowska et al., 2013). Einige Studien konnten unter der Insulinpumpentherapie weiterhin eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle im Vergleich zur multiplen Injektionstherapie belegen (Doyle et al., 2004; Pańkowska et al., 2009; Pickup et al., 2008). Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Arten der Intervention durchgeführt wurden und die Studienergebnisse somit nur eingeschränkt vergleichbar sind: Während in einigen Untersuchungen vorwiegend Patienten mit unzureichender Stoffwechseleinstellung neu mit Insulinpumpentherapie behandelt wurden (Boland et al., 1999), wurden in anderen Studien Patienten mit durchschnittlich guter Stoffwechsellage und/oder häufigen Akutkomplikationen auf kontinuierliche subkutane Insulintherapie umgestellt (Maniatis et al., 2001). Weiterhin wurde von anderen Autoren die Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie mit der Anwendung von „Insulinbolus-Berechnungsprogrammen“ kombiniert. Dadurch kann sich die Kalkulation der präprandial abzugebenden Insulindosis erheblich vereinfachen, da bei entsprechender Programmierung die Insulinpumpe einen Dosierungsvorschlag macht und der Patient weitgehend der eigenständigen Dosisberechnung entoben wird (Enander et al., 2012; Kordonouri et al., 2012). Resultierende Veränderungen der Stoffwechseleinstellung (Doyle et al., 2004), Inzidenz und Prävalenz von Akutkomplikationen (Pickup et al., 2008) oder der psychologischen Parameter Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität (Nicolucci et al., 2008; Nuboer et al., 2008; Scheidegger et al., 2007; McMahon et al., 2005) sind auf dem Hintergrund dieser heterogenen Studiendesigns, unterschiedlicher Zielstellungen der Untersuchungen und verschiedener Methoden und Untersuchungsperioden, schwierig zu interpretieren und zu vergleichen.

Aus epidemiologischer Sicht ergibt sich in der Bundesrepublik Deutschland (Ehehalt et al., 2008), europa- und weltweit (Silink, 2002; Patterson et al., 2009) in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg der Zahl der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die mit einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion mittels Insulinpumpen behandelt werden. Es besteht insbesondere auch ein deutlicher Trend zu frühem Therapiebeginn nach Diagnosestellung des Typ-1-Diabetes mellitus und zur Einstellung auch sehr junger Kinder und Säuglinge auf eine Insulinpumpentherapie (Tamborlane et al., 2003; Fox et al., 2005; Danne et al., 2008; Levy-Shraga et al., 2013). In der folgenden Tabelle ist das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt der Primäreinstellung aufgeführt.

Tabelle 22: Insulinpumpentherapie bei Säuglingen und Kleinkindern

Autor	Zusammenfassung	Ergebnis
DiMeglio et al., 2004	Insgesamt wurden 42 Kinder bis zum 5. Lebensjahr untersucht. Die minimale Erkrankungsdauer beträgt mindestens 12 Monate. Die Kinder werden randomisiert aufgeteilt zwischen intensiver Injektionstherapie und Insulinpumpentherapie.	Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle.
Fox et al., 2005	Eingeschlossen wurden 26 Kinder mit einem durchschnittlichen Alter von 46 Monaten. Die minimale Erkrankungsdauer beträgt mindestens 6 Monate. Die Kinder werden randomisiert aufgeteilt zwischen intensiver Injektionstherapie und Insulinpumpentherapie.	Die Patienten in der Insulinpumpengruppe geben einen positiven Effekt auf ihre Lebensqualität an, trotz eines häufigeren Auftretens von Hypoglykämien.
Levy-Shraga et al., 2013	Retrospektive Betrachtung von 113 Kindern und Jugendlichen mit einem durchschnittlichen Alter von 3 ½ Jahren und einem Beobachtungszeitraum von 9,7 Jahren. Die Patienten werden aufgeteilt nach intensiver Insulintherapie und Beginn der Insulinpumpentherapie vor und nach dem 6. Lebensjahr.	Retrospektiv wird eine bessere metabolische Kontrolle bei Vorschulkindern mit Insulinpumpentherapie nachgewiesen. Dieser Vorteil konnte für fünf Jahre nach Therapiebeginn belegt werden. In der gleichen Zeit wurde kein Anstieg von schweren Hypoglykämien und Ketoazidosen beobachtet.

5.2. Stationäre Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

Die Rehabilitationsbehandlung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus stellt zumeist den „zweiten Schritt“ der Therapie dar. Sie wird durchgeführt bei Kindern und Jugendlichen, zum Teil zusammen mit ihren Familienangehörigen, unmittelbar nach Diabetes-Manifestation, jedoch auch nach Auftreten bestimmter Probleme, die ambulant oder im Akutkrankenhaus nicht oder nur schwer lösbar sind (Stachow et al., 2008; Schiel et al., 2010). In der Regel ist die stationäre Rehabilitation auf einen Zeitraum von 4 Wochen ausgerichtet. Im Verlauf der Rehabilitation finden einerseits eine kontinuierliche Stoffwechselkontrolle und die Diskussion der zu applizierenden Insulinmenge unter Berücksichtigung der jeweiligen körperlichen Aktivität sowie der gegessenen Kohlenhydrate statt. Andererseits nehmen die Patienten und/oder ihre Angehörigen an strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogrammen teil (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Fröhlich et al., 2008; Stachow et al., 2001; Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), 1998). Ziele der stationären Rehabilitation und der hier stattfindenden edukativen Therapiemaßnahmen sind, neben der Klärung und Therapie individueller Probleme der bisherigen Diabetesbehandlung, die Vermittlung des notwendigen Wissens für die eigenständige Diabetestherapie, das Training, dessen praktische Anwendung sowie psychosoziale Therapieelemente, um neben der optimalen Stoffwechselqualität auch die möglichst gute psychosoziale Integration des Betroffenen und seiner Familie zu erzielen (Lange et al., 2004). Letztendlich sollen Patienten und Angehörige Möglichkeiten des weitestgehenden Diabetes-Selbst-Managements erlernen.

Indikationen für eine Rehabilitationsbehandlung sind:

- 1) Mangelhafte Fertigkeit beim Umgang mit dem Diabetes
- 2) Bereits vorhandene oder aktuell drohende diabetische Folgeerkrankungen
- 3) Nach stationärer Primärtherapie des neu diagnostizierten Diabetes mellitus, falls wohnortnah keine Initialschulung erfolgen kann (sog. Anschlussheilbehandlung (AHB))
- 4) Bei langfristig nicht ausreichender Stoffwechselführung unter ambulanten Betreuungsbedingungen wie z.B. rezidivierenden Hypoglykämien oder Ketoazidosen
- 5) Bei erheblichen Störungen von Aktivitäten und/oder Teilhabe des Kindes oder Jugendlichen an einem altersangemessenen Alltagsleben (§ 4 SGB 9; Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) 2008; Fröhlich et al., 2008; Stachow et al., 2001; Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR), 1998)

Therapieziele und Aufgaben der Rehabilitation sind:

- 1) Überprüfung der gegenwärtigen Stoffwechselsituation und Erarbeitung eines individuellen, alltagsangemessenen Behandlungsplans (Insulintherapie, Ernährung, Selbstkontrolle, Sport)
- 2) Altersgemäße Diabeteschulungen der Patienten und ggf. der Eltern
- 3) Durchführung eines Verhaltenstrainings zur Förderung der Behandlungs- und Krankheitsakzeptanz, zur Stärkung der Sozialkompetenz und zur Stressbewältigung
- 4) Training des Erlernten unter Alltagsbedingungen
- 5) Identifikation und Aufarbeitung von möglichen Problemen im psychosozialen Bereich
- 6) Regelmäßige sportliche Betätigung
- 7) Bei Bedarf Durchführung oder Veranlassung einer Berufsberatung

8) Kontaktaufnahme mit dem wohnortsnahen Diabetesteam mit dem Zweck eines nahtlosen Übergangs von der Rehabilitation in die ambulante Langzeitbetreuung (Holterhus et al., 2010).

5.3. Vergleich der untersuchten Kohorte mit publizierten Daten

Alle Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus der vorliegenden Untersuchung wurden während einer stationären Rehabilitationsbehandlung rekrutiert. Indem die Patientendaten retrospektiv analysiert und auf die Klinikdatenbanken, in denen alle Patienten enthalten sind, zurückgegriffen wurde, wurde ein Bias hinsichtlich der Selektion von Patienten mit bestimmten Problemen oder Fragestellungen weitgehend ausgeschlossen. Allerdings muss bei der Interpretation aller Studienergebnisse immer berücksichtigt werden, dass Patienten, die einer stationären Rehabilitation unterzogen werden, per se eine Selektion darstellen. In der Regel werden aufgrund der spezifischen Indikationsstellung zur Rehabilitation nur Patienten mit ambulant nicht oder schwer zu lösenden Problemen, Kinder und Jugendliche unmittelbar nach Diabetesmanifestation oder aufgrund des Wunsches einer bestimmten Therapieoption, die ambulant nicht angeboten werden kann (z.B. häufig eine Insulinpumpentherapie), zur Rehabilitation eingewiesen.

Vergleicht man die Charakteristika der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, mit populationsbezogenen Daten, so wird deutlich, dass die Kinder in der Rehabilitation aufgrund der speziellen Indikationen für eine Rehabilitationsbehandlung ein höheres Lebensalter haben, eine nicht ausreichende Stoffwechseleinstellung haben gemessen am HbA1c-Wert und auch häufiger zu Komplikationen wie Hypoglykämien neigen. In dieser Arbeit zeigt sich ein durchschnittliches Patientenalter von 11,5 Jahren, der HbA1c liegt bei 7,87 % und es sind 11,85 Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen registriert. Im Vergleich zeigt die Erhebung von Schiel et al. in den ländlichen Gebieten Thüringens und Ostvorpommerns bei Typ-1-Diabetikern einen HbA1c-Wert von $6,9 \pm 1,5$ % im ambulanten Bereich (Schiel et al., 2009).

Schiel et al. konnten auf der Grundlage bundesweit erhobener Daten weiterhin belegen, dass ca. die Hälfte der Kinder und Jugendlichen, die im Zeitraum 01.01.2006 bis 31.12.2006 zu einer stationären Rehabilitationsbehandlung eingewiesen worden waren, aufgrund psychosozialer Haupt- oder Nebendiagnosen behandelt wurden (Schiel et al., 2010).

Es war das Ziel der vorliegenden Untersuchung, unter Berücksichtigung der Spezifika der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus in der Rehabilitationsbehandlung im Hinblick auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung, auf die Inzidenz und Prävalenz von Akutkomplikationen sowie auf psychosoziale Aspekte, den potentiellen Nutzen der Insulinpumpenbehandlung herauszustellen, auch wenn es sich bei dieser Kohorte um eine „Negativ-Selektion“ handelt. Es sollte insbesondere analysiert werden, ob sich auch bei diesen „schwierigen“ Patienten durch die kontinuierliche subkutane Insulininfusion, zumindest während des stationären Aufenthaltes, eine Veränderung des HbA1c-Wertes, der Blutglukoseexkursionen (Schwankungen zwischen hypo- und hyperglykämischen Werten im Tagesverlauf) oder der Inzidenz von Akutkomplikationen ergeben kann. Weiterhin sollten Aspekte der Akzeptanz und des „Umganges“ mit der Insulinpumpentherapie erfasst werden.

5.4. Erläuterung des Studiendesigns

Für die Untersuchung wurde das Design einer Querschnittsstudie gewählt. Es wurden die Daten aller Patienten erhoben, die sich in einem definierten Zeitraum von 79 Monaten zur stationären Behandlung in einer Rehabilitationsklinik befanden. Um den Anforderungen von Sackett et al. hinsichtlich der Evidenz-basierten Medizin und Wissenschaft gerecht zu werden, hat nach einer Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Studien (Evidenzklasse Ia), die einzelne randomisierte, kontrollierte Untersuchung die höchste Aussagekraft (Evidenzklasse Ib) (Sackett et al., 1996). Eine Querschnittsstudie, wie die Vorliegende, wird dagegen nach Sackett et al. in eine deutlich niedrigere Evidenzklasse eingeordnet (Evidenzklasse III) (Sackett et al.,

1996). Bei der Planung und praktischen Durchführung derartiger Studien muss allerdings immer die Machbarkeit (engl. feasibility) berücksichtigt werden.

Zur Rehabilitationsbehandlung werden die Patienten in der Regel mit einer klaren und eindeutigen Zielstellung eingewiesen. Aufgaben und Maßnahmen zur Zielerreichung werden in der Regel bereits vor der stationären Einweisung in die Rehabilitationsklinik ambulant oder im Akutkrankenhaus mit den Patienten und ihren Angehörigen besprochen. Beispielsweise wird häufig auch die Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie bereits in diesem Umfeld geklärt und die Kinder und Jugendlichen bereits mit verordneter und vorhandener Insulinpumpe eines bestimmten Typs zur Rehabilitationsbehandlung eingewiesen. Die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Untersuchung mit deutlich höherem Evidenzgrad ist somit gerade in der Rehabilitation nicht oder nur sehr schwer möglich. Weiterhin stehen einer kontrollierten Studie mit dem Anspruch der „Verblindung“ nicht selten auch technische Limitationen im Wege: Die Einstellung auf eine Insulinpumpe versus ein „Placebo-Gerät“ ist ethisch fraglich und praktisch kaum umsetzbar. Andererseits liegen aber gerade aus dem Rehabilitationsbereich von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus nur vergleichsweise wenige Publikationen und wissenschaftliche Daten vor. Vor dem Hintergrund des Fehlens vieler wissenschaftlicher Informationen im Bereich der Rehabilitation, zahlreicher spezifischer Situationen der Rehabilitation, aber auch vor dem Hintergrund der Patienten und ihrer Angehörigen mit individuellen Wünschen und Indikationen, wurde deshalb, auch im Bewusstsein aller wissenschaftlichen Limitationen, das oben dargestellte Studiendesign für die vorliegende Untersuchung gewählt. Natürlich muss die entsprechende Evidenzklasse nach Sackett et al. bei allen Schlussfolgerungen, die aus diesen Daten gezogen werden, berücksichtigt und diskutiert werden (Sackett et al., 1996).

5.5. Interpretation der Altersstruktur

Circa die Hälfte (49,2%) der Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus, die in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen wurden, war zwischen 10 und 15 Jahre alt. Die meisten Patienten wurden somit im Alter der Pubertät zur

Rehabilitation eingewiesen. Die Häufung dieser Altersgruppe in der stationären Rehabilitationsbehandlung wird auch in anderen Untersuchungen (Stachow et al., 2008; Van Egmond-Fröhlich et al., 2006; Wolfenstetter, 2006) bestätigt. Die stationäre Rehabilitation dient unter anderem im Wesentlichen dazu, die Selbstständigkeit der Jugendlichen im Umgang mit ihrer Erkrankung zu steigern. Gerade in dieser Altersgruppe ist es daher erforderlich, dass einerseits das Diabetes-bezogene Wissen aufgefrischt und verbessert wird, die Patienten aber auch weiteres Wissen, z.B. Kenntnisse über den Umgang mit körperlicher Bewegung und Insulindosisanpassung, Auswirkungen sexueller Aktivität oder auch Wissen über die Interaktionen zwischen Alkohol bzw. Rauchen und Stoffwechsel sowie Therapie, insbesondere auch Informationen über die negativen Folgen des Nikotin- und übermäßigen Alkoholkonsums erhalten (Australasian Paediatric Endocrine Group et al., 2005). Weiterhin muss in dieser Altersgruppe, die meist auch die Phase der eigenen Identitätsfindung umfasst, intensiv psychologisch gearbeitet und es müssen soziale Fragen und die Auswirkungen des Diabetes auf Ausbildung, Beruf und Integration in das Sozialleben diskutiert werden (Australasian Paediatric Endocrine Group et al., 2005; Delamater, 2007; Forsander et al., 1998; Hürter et al., 1991; Sundelin et al., 1996).

Bei der vorliegenden Untersuchung liegt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erkrankungsdauer des Typ-1-Diabetes mellitus zwischen Pumpen-behandelten und Patienten mit Injektionstherapie vor: Patienten unter Insulinpumpentherapie sind im Mittel bereits länger an Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt als Patienten unter intensivierter Insulininjektionstherapie. Es ist daher anzunehmen, dass der Großteil an Patienten in der Insulinpumpengruppe zuvor mit einer intensivierten Injektionstherapie behandelt wurde. Auch diese Beobachtung wurde in einer anderen Untersuchung bestätigt (von Hagen et al., 2007). Die weitere Betrachtung der Altersstruktur ergibt Hinweise für eine Umkehr in diesem Trend, besonders bei jüngeren Kindern. In der Altersgruppe 1 (Kinder bis zum 6. Lebensjahr) findet sich kein Unterschied mehr zwischen beiden Therapiegruppen bezüglich der Diabeteserkrankungsdauer. Diese Beobachtung entspricht auch den Empfehlungen, die gerade von Zentren mit großer Erfahrung in der Pumpentherapie ausgesprochen wurden. So wird hier in den letzten Jahren häufiger darauf hingewiesen, dass auch Kinder jüngeren Alters unmittelbar nach Manifestation auf eine

Insulinpumpentherapie eingestellt werden können (Kapellen et al., 2010; Ludwig-Seibold et al., 2012; Bachran et al., 2012; Kordonouri, 2009). Dass auch bei diesen Kindern eine den übrigen Altersgruppen vergleichbare Inzidenz von Akutkomplikationen und Qualität der Stoffwechseleinstellung vorliegt, belegt, dass die Insulinpumpentherapie auch in dieser Altersgruppe sicher und gut praktikabel ist. Da die Prävalenzzahlen hinsichtlich der Insulinpumpentherapie weiter ansteigen, ist anzunehmen, dass die Behandlung von Typ-1-Diabetes mellitus durch die subkutane Insulininfusionstherapie eine weitere, breitere Akzeptanz erfährt (Kapellen et al., 2010).

5.6. Beurteilung der metabolischen Parameter

Hinsichtlich der etablierten Parameter zur Beurteilung der metabolischen Kontrolle (i.e. HbA1c - Wert, Blutglukoseschwankungsamplitude) lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen mit Insulinpumpentherapie versus multipler Injektionsbehandlung berechnen. Es ist deshalb davon auszugehen, dass beide Therapien hinsichtlich ihrer Effektivität der metabolischen Kontrolle gleichwertig sind. Diese Schlussfolgerung der vorliegenden Untersuchung steht in der Kontinuität der Untersuchungen von Fisher, 2006; Fox et al., 2005; DiMeglio et al., 2004; Wilson et al., 2005 und Weintrob et al., 2003. Andererseits haben aber Doyle et al., 2004; Pańkowska et al., 2009 und Pickup et al., 2008 unter der Insulinpumpentherapie eine geringfügig bessere Einstellung hinsichtlich der glykämischen Dekompensationen und / oder der Rate an Hypoglykämien nachgewiesen, als bei Kindern und Jugendlichen unter der multiplen Injektionstherapie. Die Ursachen für diese heterogenen Ergebnisse können vielfältig sein:

- a. Einerseits muss berücksichtigt werden, dass die vorliegende Untersuchung eine retrospektive Analyse einer Kohorte von Kindern und Jugendlichen ist, die zu einer stationären Rehabilitation eingewiesen worden waren. Der mittlere HbA1c-Wert dieser Kinder und Jugendlichen liegt per se höher, als in Kohorten Gleichaltriger, die im ambulanten Bereich (Wilson et al., 2005) oder in Akutkrankenhäusern (Fox et al., 2005) untersucht worden sind. Dieser Unterschied unterstreicht, dass die hier untersuchte Kohorte eine Negativselektion

von Patienten darstellt.

- b. Andererseits handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittsuntersuchung. Es liegen keine Informationen vor, wie die Einstellungsqualität der Kinder und Jugendlichen mit CSII vor Einstellung auf Insulinpumpentherapie war. Möglicherweise hat sich eine große Zahl von Kindern und Jugendlichen nach der Einstellung auf Insulinpumpentherapie hinsichtlich ihrer Stoffwechselqualität verbessert. Auch die Meta-Analyse von Jeitler et al. belegt beispielsweise, dass unmittelbar nach Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie eine Verbesserung der Stoffwechselqualität beobachtet werden kann (Jeitler et al., 2008).
- c. Indikationen für die sekundäre Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen sind häufig auch Einstellungsprobleme wie ein Dawn-Phänomen, schwankende Blutglukosewerte oder eine hohe Inzidenz von Akutkomplikationen (Philip et al., 2007). Auch hier kann anhand der verfügbaren Daten in der vorliegenden Untersuchung keine Aussage gemacht werden, inwiefern durch die Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie eine Verbesserung dieser Parameter eingetreten ist.
- d. Wesentliche Argumente für die Einstellung auf eine Insulinpumpentherapie stellen heute Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit dar (de Wit et al., 2008; Bruttomesso et al., 2008). Die Insulinpumpe gibt vielen Patienten mehr Freiheit im täglichen Leben und eine deutlich höhere Flexibilität im Alltag (Hoogma et al., 2006). Auch diese Parameter konnten im Rahmen der vorliegenden Untersuchung retrospektiv nicht erhoben werden. Möglicherweise waren es aber auch diese Faktoren, die zur Umstellung auf eine Insulinpumpentherapie bei vielen Patienten geführt und zu einer Besserung der Lebenssituation beigetragen haben.

Vor dem Hintergrund der oben aufgezählten Faktoren ist der Vergleich der Stoffwechselqualität von Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus mit Insulinpumpentherapie versus multipler Injektionstherapie innerhalb einer Querschnittsuntersuchung ohne Verfügbarkeit von zuverlässigen Verlaufsdaten

problematisch. Ergebnisse des Vergleiches in Bezug auf Parameter der Stoffwechselkontrolle wie HbA1c, Inzidenz von Akutkomplikationen oder Lebensqualität sind immer sehr vorsichtig zu interpretieren.

Die vorliegende Studie hat somit an einer großen Kohorte in der stationären Rehabilitation gezeigt, dass eine vergleichbare Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus unter Insulinpumpentherapie und multipler Injektionsbehandlung erreichbar ist. Eine Überlegenheit einer der beiden Therapieformen kann anhand der Parameter HbA1c oder Inzidenz von Akutkomplikationen jedoch nicht gezeigt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung liegen somit ganz im Trend der bisher publizierten Daten, die allerdings nicht den Rehabilitationsverlauf analysierten. Die vorliegende Untersuchung ist daher die erste größere Studie, die derartige Daten auch für den Bereich der Rehabilitation generiert und einen Transfer der Ergebnisse auch in diesen wichtigen Sektor ermöglicht.

5.7. Qualität der Stoffwechseleinstellung

Der HbA1c-Wert gilt derzeit im Bereich der Diabetologie, sowohl für Patienten mit Typ-1-, als auch mit Typ-2-Diabetes mellitus, als wichtigster Surrogatparameter zur Beurteilung der Stoffwechselqualität und somit der Erreichung des Therapieziels der Prävention von Langzeitkomplikationen (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995; Nathan et al., 2005; White et al., 2008).

Gemäß der aktuellen Leitlinien (American Diabetes Association, 2011; Rydén et al., 2013; Böhm et al., 2011) sollte er zur Prävention des Auftretens von diabetesbedingten Folgekrankheiten möglichst nahe dem normoglykämischen Bereich, am besten bei 6,5% oder darunter liegen. Die Kinder und Jugendlichen der vorliegenden Untersuchung lagen mit einem mittleren HbA1c-Wert von 7,87% im Durchschnitt deutlich über dem Idealwert. In anderen Studien wird auch von einer Verschlechterung der Stoffwechsellage, gemessen am HbA1c-Wert, bei Kindern und Jugendlichen im Alter der Pubertät berichtet (Amiel et al., 1986; Bloch et al., 1987) teilweise auch mit subsequentem Abbruch der vorbestehenden Therapie (Campbell et al., 2009).

Eine Reihe von Daten belegt aber, dass auch andere Parameter eine wesentliche Rolle spielen und bei der Beurteilung der Stoffwechselqualität und Risikoabschätzung hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen herangezogen werden können. Dazu zählen Untersuchungen, die die Höhe von postprandialen Blutglukosewerten (Bonora et al., 2001; Cavalot et al., 2006), die Höhe der Blutlipidwerte (Pyorala et al., 1997; Sacks et al., 1996) oder den Blutdruckwert (UK Prospective Study Group, 1998) als weitere wesentliche Risikofaktoren vermuten lassen. Einige Analysen haben auch gezeigt, dass eine hohe Schwankungsamplitude der Blutglukosewerte mit immer wieder auftretenden hyperglykämischen Stoffwechselsituationen zum Auftreten oder der Progredienz von Glykosylierungsreaktionen auf zellulärer Ebene und molekularer Basis führen (Aronson, 2008). Möglicherweise können so pathophysiologisch eine Reihe von Folgekomplikationen des Diabetes weiter erklärt werden (Nimbalker et al., 2012). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb nicht nur der Lipidstatus der Kinder und Jugendlichen, sondern auch die Blutdruckwerte und die mittlere Schwankungsamplitude der Blutglukosewerte untersucht. Es sollte hier analysiert werden, ob beispielsweise durch die physiologischere Art der Insulinapplikation mit chronomodulierter, individueller Dosis bei der Insulinpumpentherapie die Blutglukoseschwankungsamplitude vermindert und so potentielle Risikoparameter gebessert werden können.

Die vorliegende Untersuchung belegte keine signifikant bessere Stoffwechsellage unter der Therapie mit CSII; allerdings ergeben sich in einigen Bereichen durchaus tendentielle Unterschiede zwischen den Gruppen. Wiederum muss hier aber, wie bereits oben dargestellt, berücksichtigt werden, dass die vorliegende Untersuchung keine kontrollierte Untersuchung war mit dem Vergleich zweier Gruppen von Patienten, die neu auf eine CSII eingestellt worden sind. Die vorliegende Untersuchung ist eine Studie, die im Querschnittsdesign zwei Kohorten von Patienten mit der entsprechenden Einstellung vergleicht. Die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung im Laufe der Untersuchung ist hier auf die Rehabilitationsintervention zurückzuführen und in beiden Kohorten vergleichbar. Ein weiterer Hinweis für einen möglichen Vorteil der Insulinpumpentherapie zeigt sich in der Analyse der postprandialen Blutglukose zum Zeitpunkt der Aufnahme. Diese liegt

in der CSII-Gruppe niedriger. Die Ursache hierfür kann in der unterschiedlichen Insulin-Absorption und -Wirkung zwischen der Insulinpumpe und der Injektionstherapie vermutet werden. So lässt sich nachweisen, dass die herkömmliche subkutane Injektion von Insulin zu einer rascheren Absorption und umgehenderen Wirkung des Insulins führt als die Insulinapplikation via Katheter bei der Insulinpumpenbehandlung (Heinemann, 2002). Die direkten Konsequenzen sind unter der Injektionstherapie größere Schwankungen in der Blutglukosekonzentration, die mit dem Auftreten von Hypoglykämien assoziiert sind (Pickup et al., 2011). Viele Patienten akzeptieren aus Angst vor Hypoglykämien höhere postprandiale Blutglukosekonzentrationen (Pickup et al., 2011).

In Bezug auf die Behandlungssicherheit erfolgte in der vorliegenden Untersuchung die Analyse aller Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen. Auch hier war kein signifikanter Unterschied eruierbar. Eine weitere Aufschlüsselung zwischen "einfachen" Hypoglykämien und "schweren" Hypoglykämien (Hypoglykämien mit der Notwendigkeit einer Intervention) ist aufgrund der niedrigen Anzahl an schweren Hypoglykämien (< 3 pro Therapiegruppe) statistisch nicht sinnvoll.

Während eine Reihe von Untersuchungen unter der Insulinpumpentherapie im Vergleich zur herkömmlichen Injektionstherapie eine vergleichbare Stoffwechselqualität bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus nachweist, existieren andererseits auch eine Reihe von Publikationen, die eine bessere mittlere Einstellung unter der Insulinpumpentherapie belegt (Hirsch et al., 2008; Grzanka et al., 2012). Gerade die PedPump-Studie (Danne et al., 2008) hat hier gezeigt, dass insbesondere bei jüngeren Kindern eine Verbesserung der Einstellung zu erwarten ist. Als weiterer Faktor kann sich unter einer Insulinpumpentherapie aber auch die Inzidenz von Hypoglykämien verringern. Die Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Flexibilität der Patienten und ihrer Bezugspersonen können ansteigen. Die Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der in den letzten Jahren publizierten Untersuchungen.

Tabelle 23: Studienübersicht hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit (Misso et al., 2010).

Study ID	Definition	CSII	MI	Overall Findings
Bruttomesso, 2008	Diabetes Behandlungszufriedenheits-Fragebogen (DTSQ)	32.3±2.6	23.2±7.0	p<0,0001; Je höher der Wert, desto höher die Behandlungszufriedenheit. MW ±SD
Cohen, 2003	Diabetes Behandlungszufriedenheits-Fragebogen (DTSQ)	32±6.5	21.8± 3.7	Je höher der Wert, desto höher die Behandlungszufriedenheit. MW ±SD
DeVries, 2002	Diabetes Behandlungszufriedenheits-Skala (DTSQ)	30.4±3.7	27.5±5.9	Je höher der Wert, desto höher die Behandlungszufriedenheit. MW ±SD
Nuboer, 2008	Pediatric quality of life inventory (PedsQL), mean ±SD	88.8±9.0	82.3±12.8	p<0,05; Je höher der Wert, desto höher die Behandlungszufriedenheit. MW ±SD
Skogsberg, 2008	Diabetes Behandlungszufriedenheits-Fragebogen (DTSQ)mean ±95%CI	33.1±0.9	27.5±2.0	p<0,001; Je höher der Wert, desto höher die Behandlungszufriedenheit. MW ±SD
Tsui, 2001	Diabetes quality of life (DQoL) score	75.6	68.3	Je niedriger der Wert, desto höher die Behandlungszufriedenheit. MW

5.8. Ökonomische Aspekte

In der Gruppe der Patienten mit Insulinpumpentherapie ergab sich eine signifikant höhere Frequenz von Blutglukoseselbstkontrollen. Weiterhin empfiehlt beispielsweise auch das strukturierte Behandlungsprogramm für Patienten mit Insulinpumpentherapie (Müller et al., 2007) die Durchführung von mindestens drei bis vier Blutglukoseselbstkontrollen pro Tag: präprandial vor den Hauptmahlzeiten sowie abends vor dem Schlafengehen. Patienten mit multipler Injektionstherapie führen häufig weniger Blutglukoseselbstkontrollen durch. Die Frequenz, die für Patienten mit intensivierter Insulintherapie aus Populationsuntersuchungen in Deutschland bekannt

ist, liegt in dem JEVIN-Trail bei $22,7 \pm 10,2$ Blutglukoseselbstkontrollen / Woche (Schiel et al., 1997). Bei einem angenommenen Preis pro Teststreifen von 0,25 € bis 0,55 € und 400 - 600 Blutzuckerselbstkontrollen pro Quartal je nach Kassenärztlicher Vereinigung (beta-Institut, 2011) ergeben sich somit im Jahr geschätzte Kosten von 300 € bis 1320 € alleinig nur für die Therapiesteuerung. Dies wird in der CODE-2 Studie bestätigt, die einen Kostenfaktor von 1496 DM (also ca. 750,- €) pro Patient pro Jahr unter herkömmlicher intensivierter Insulintherapie angibt (Liebl et al., 2001).

Die anzunehmenden Kosten der Insulinpumpentherapie belaufen sich pro Tag auf ca. 12,36 € im Vergleich zur Injektionstherapie mit täglichen Kosten von 6,22 € (Daikeler, 2003). Demnach sind im Rahmen der Insulinpumpentherapie Therapiekosten in doppelter Höhe im Vergleich zur Injektionstherapie anzunehmen.

5.9. Interpretation der multivariaten Analyse

5.9.1. Analyse des HbA1c-Niveaus

Die multivariate Analyse der Zielparameter ergibt für den HbA1c - Wert in beiden Therapiegruppen eine Assoziation mit der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude, der Diabeteserkrankungsdauer sowie dem Körpergewicht bei Patienten unter Insulinpumpentherapie beziehungsweise dem Body-Mass-Index bei herkömmlicher Insulininjektionstherapie.

Aus diesen Ergebnissen folgernd ist anzunehmen, dass eine Verbesserung in der Blutglukoseschwankungsamplitude Auswirkungen auf den HbA1c-Wert nach sich ziehen würde. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte die Therapie eine möglichst "physiologische" Insulinsubstitution imitieren.

Ansätze hierfür sind unter anderem die chronomodulierte Insulinsekretion (Schiel et al., 2010) sowie ein intensives Training des Patienten im Umgang mit dem Gerät. Ideale Voraussetzung hierfür bietet die Rehabilitationsbehandlung, die in einem professionellen Umfeld gezielt auf die intraindividuellen Eigenschaften des Patienten eingehen kann (Stachow et al., 2003; Schiel et al., 2010).

5.9.2. Analyse der Blutglukoseschwankungsamplituden

Die Aufarbeitung der Blutglukoseschwankungsamplitude ergibt bei Patienten mit Injektionstherapie Assoziationen mit der Erkrankungsdauer, dem Alter und der Häufigkeit aller Hypoglykämien in den letzten vier Wochen. Im Vergleich hierzu zeigt sich innerhalb der CSII-Gruppe nur eine Assoziation mit dem Körpergewicht, nicht jedoch mit dem Patientenalter oder der Diabeteserkrankungsdauer.

In Konsequenz lässt sich postulieren, dass das Alter und die Diabeteserkrankungsdauer der Kinder und Jugendlichen mit Insulinpumpentherapie keinen Einfluss auf die Schwankung der Blutglukose im Tagesverlauf ausüben. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Insulinpumpentherapie eine robuste Therapieoption darstellt, gerade auch für Patienten, die aufgrund ihrer Entwicklungsphase (i.e. Pubertät) zu einer schwierigeren Behandlungsgruppe gehören.

5.9.3. Analyse der Anzahl an Hypoglykämien in den letzten vier Wochen

Die Untersuchung des wichtigsten Sicherheitsparameters, der Häufigkeit an Hypoglykämien innerhalb der letzten vier Wochen vor Aufnahme, zeigt in der Insulinpumpengruppe lediglich eine negative Assoziation zur Diabeteserkrankungsdauer. Die parallele Berechnung für Patienten in der Injektionsgruppe ergibt hingegen Assoziationen mit der Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen, dem HbA1c-Wert und der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude.

In logischer Folge ist davon auszugehen, dass die Insulinpumpentherapie aufgrund der geringeren Anzahl an Einflussfaktoren die sicherere Therapievariante darstellt. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass sich die Anzahl an Hypoglykämien in beiden Gruppen nicht signifikant unterscheidet, trotz einer signifikant höheren Anzahl an Selbstkontrollen der Blutglukose in der Insulinpumpengruppe.

5.10. Abschließende Betrachtung der Diskussion

Die Daten sind in der kontrollierten Umgebung einer Rehabilitationseinrichtung erhoben worden, die erwiesenermaßen einen positiven Effekt auf die bessere Steuerung des Blutglukosegehaltes hat. Diese Tatsache kann vermutlich einen Einfluss auf die Anzahl an Hypoglykämien in der Injektionstherapiegruppe haben, wenn die assoziierten Faktoren betrachtet werden. Zusammenfassend stellen sich die Ergebnisse der Insulinpumpentherapie-Gruppe als vielversprechend dar, auch bei nominal nicht-signifikant unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Anzahl an Hypoglykämien, dem HbA1c - Wert und der Blutglukoseschwankungsamplitude. Für die Zukunft wären kontrollierte Studien mit längerem Betrachtungszeitraum wünschenswert, um die sich hier andeutenden Hinweise mit eindeutigen Fakten zu belegen.

Bei allen Interpretationen der erhobenen Daten darf nicht übersehen werden, dass die hier analysierten Patientendaten der Kinder und Jugendlichen, wie auch zu Beginn beschrieben, hinsichtlich der Qualität der Stoffwechseleinstellung und der begleitenden psychosozialen Probleme eine Negativselektion darstellen. Auch unter diesen Voraussetzungen können sowohl die herkömmliche Injektionstherapie, als auch die Insulinpumpentherapie sicher und effektiv eingesetzt werden. Andere wesentliche Argumente für den Beginn einer Insulinpumpentherapie, neben einer Orientierung an metabolischen Parametern, wie zum Beispiel die gesteigerte Flexibilität im Alltag und die höhere Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität (Danne et al., 2008; Jeitler et al., 2008), wurden in dieser Studie nicht abgebildet. Des Weiteren untersucht die vorliegende Querschnittsstudie nicht, ob sich der Stoffwechsel der Kinder und Jugendlichen verbessert hat, die sekundär nach einer ICT mit einer CSII behandelt worden sind. Diese Problematik wurde auch in anderen Studien angesprochen (Jeitler et al., 2008; Heinrichs et al., 2009). Diese Vielzahl von offenen Fragen kann nur durch eine kontrollierte, randomisierte Untersuchung geklärt werden. Es ist zu wünschen, dass eine solche Untersuchung auch bei dem „schwierigen Klientel“ der Rehabilitationspatienten in absehbarer Zeit durchgeführt wird.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genesen des Typ-3-Diabetes mellitus (American Diabetes Association, 2011)	2
Tabelle 2: Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder in erster Generation bei erkrankten Eltern (Tillil et al., 1987).....	5
Tabelle 3: Risiko, an Typ-1-Diabetes mellitus zu erkranken bei erkrankten Geschwistern (Tillil et al., 1987; Steck et al., 2005).....	5
Tabelle 4: Notwendiges Untersuchungsmaterial für den jeweiligen Zielparameter...	19
Tabelle 5: Patientencharakteristika der in die Studie einbezogenen Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus	23
Tabelle 6: Laborergebnisse der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus unmittelbar nach stationärer Aufnahme.....	27
Tabelle 7: Zahlenmäßige Aufteilung der untersuchten Kinder und Jugendlichen in Altersgruppen	28
Tabelle 8: Altersgruppenverteilung in beiden Therapiegruppen	29
Tabelle 9: Patientencharakteristika der ICT-Therapiegruppe	30
Tabelle 10: Laborchemische Analytik in der ICT - Therapiegruppe	34
Tabelle 11: Patientencharakteristika der CSII – Therapiegruppe	35
Tabelle 12: Laborchemische Analytik in der CSII - Therapiegruppe.....	38
Tabelle 13: Vergleich hinsichtlich Patientencharakteristika und laborchemischer Analytik zwischen der intensivierten Injektionstherapie (ICT) und der Insulinpumpentherapie (CSII) ohne Altersdifferenzierung	39
Tabelle 14: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 1	40

Tabelle 15: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 2	41
Tabelle 16: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 3	42
Tabelle 17: Vergleichende statistische Berechnung zwischen der intensivierten Injektionstherapie und der Insulinpumpentherapie in der Altersgruppe 4	43
Tabelle 18: Varianzanalyse ohne Therapiedifferenzierung.....	44
Tabelle 19: Varianzanalyse der ICT - Gruppe	45
Tabelle 20: Varianzanalyse der CSII - Gruppe	45
Tabelle 21: Entwicklung der CSII-Therapie, aufgelistet anhand einer Auswahl wichtiger Untersuchungen, die seit 1983 publiziert wurden	63
Tabelle 22: Insulinpumpentherapie bei Säuglingen und Kleinkindern	66

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der untersuchten 901 Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus	24
Abbildung 2: Diabetesdauer der 901 untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus	25
Abbildung 3: Kategoriale Darstellung der HbA1c – Serumkonzentration nach standardisierter Messung bei Entlassung.....	26
Abbildung 4: Kategoriale Darstellung der HbA1c-Serumkonzentration für die ICT-Kohorte.....	31
Abbildung 5: Blutglukoseschwankungsamplitude bei Aufnahme der Patienten unter ICT – Behandlung.....	32
Abbildung 6: Darstellung der Diabetesdauer der ICT – Kohorte.....	33
Abbildung 7: Das HbA1c-Niveau der CSII-Kohorte bei Entlassung	36
Abbildung 8: Blutglukoseschwankungsamplitude der CSII - Kohorte bei Aufnahme	37
Abbildung 9: Korrelation in der AG1 zwischen der durchschnittlichen Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung und dem HbA1c-Wert	46
Abbildung 10: Korrelation in der AG2 zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert.....	48
Abbildung 11: Korrelationen in der AG3 zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert.....	49
Abbildung 12: Korrelation in der AG4 zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert.....	51
Abbildung 13: Korrelation in der AG1 unter CSII-Therapie zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude bei Entlassung und dem HbA1c-Wert	53
Abbildung 14: Korrelation in der AG3 unter CSII-Therapie zwischen der Blutglukoseschwankungsamplitude und dem HbA1c-Wert.....	54

8. Zusammenfassung / Summary

8.1. Zusammenfassung

Einleitung: Es gibt derzeit zwei anerkannte Therapieoptionen des Typ-1-Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen. Diese sind die konventionelle Injektionstherapie und die subkutane Insulinpumpentherapie. Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich dieser beiden Therapieformen hinsichtlich der Therapiesicherheit und der Effektivität der metabolischen Einstellung bei Kindern und Jugendlichen in stationärer Rehabilitationsbehandlung.

Patienten und Methoden: Eingeschlossen in diese Untersuchung wurden alle Kinder und Jugendlichen (n=901, 52% Mädchen, Alter $11,5 \pm 4,0$ Jahre, Diabetesdauer $4,0 \pm 3,6$ Jahre, HbA1c $8,61 \pm 2,12\%$), die im Zeitraum zwischen dem 01.04.2004 und dem 31.10.2010 in Rehabilitationsbehandlung im Inselklinikum Heringsdorf aufgenommen waren.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Aufnahme werden 707 Patienten mit intensivierter Injektionstherapie und 194 mittels Insulinpumpe behandelt. 10% der Kinder (n=92) waren im Vorschulalter (<6 Jahre), 26% (n=232) im Grundschulalter ($\geq 6 < 11$ Jahre), 49% (n= 443) im Pubertätsalter ($\geq 11 < 16$ Jahre) und 15% (n=134) waren postpubertär (≥ 16 Jahre). Kinder und Jugendliche mit CSII hatten eine längere Diabetesdauer ($5,3 \pm 3,7$ vs. $3,6 \pm 3,5$ Jahre, $p < 0,01$) bei vergleichbarem HbA1c ($8,35 \pm 1,71$ vs. $8,72 \pm 2,26\%$, $p = 0,09$), niedrigeren postprandialen Blutglukosewerten ($10,0 \pm 3,0$ vs. $12,2 \pm 3,3$ mmol/l, $p = 0,03$), einer vergleichbaren mittleren Blutglukoseschwankungsamplitude ($9,8 \pm 3,2$ vs. $9,4 \pm 3,4$ mmol/l, $p = 0,22$) und einer höheren Zahl von Blutglukoseselbstkontrollen ($45,4 \pm 13,3$ vs. $38,2 \pm 11,5$ Selbstkontrollen/Woche, $p < 0,01$). In der multivariaten Analyse ergab sich die Blutglukoseschwankungsamplitude als wichtigster mit dem HbA1c assoziierter Parameter (ICT-Gruppe R-square=0,372, $\beta = 0,184$, $p < 0,01$, CSII-Gruppe: R-square=0,313, $\beta = 0,241$, $p < 0,01$). Das Auftreten an Hypoglykämien in der ICT-Gruppe (R-square = 0,09) ist assoziiert mit der Anzahl an Blutglukoseselbstkontrollen ($\beta = 0,17$, $p < 0,01$), dem HbA1c ($\beta = - 0,12$, $p < 0,01$), der Blutglukoseschwankungsamplitude ($\beta = 0,08$, $p = 0,04$) sowie der Diabetesdauer ($\beta = -$

0,1, $p < 0,01$). Dementgegen besteht in der CSII-Gruppe (R-square = 0,06) eine negative Assoziation mit der Diabetesdauer ($\beta = -0,251$, $p < 0,01$).

Schlussfolgerungen: Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes mellitus werden besonders häufig im Pubertätsalter zur stationären Rehabilitation eingewiesen. Gerade hier benötigen viele Jugendliche zur optimalen Stoffwechseleinstellung und psychosozialen Teilhabe besondere Unterstützung (Empowerment, strukturierte Behandlung und Schulung). In Zusammenschau aller Altersgruppen zeigen die untersuchten metabolischen Parameter zwischen beiden Therapiegruppen einen vergleichbaren Therapieerfolg (HbA1c und Blutglukoseschwankungsamplitude) und keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Therapiesicherheit (Anzahl an Hypoglykämien). Hinsichtlich zukünftiger Ansatzpunkte für eine weitere Verbesserung der metabolischen Kontrolle wäre eine Verringerung der Blutglukoseschwankungsamplitude ein lohnenswertes Ziel.

8.2. Summary

Introduction: At the moment there are two meaningful strategies for the treatment of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. These are the intensified insulin therapy using multiple insulin injections (ICT) and the continuous subcutaneous insulin infusion using pumps (CSII). Aim of this trial was to compare both treatments regarding the safety and the metabolic control of children and adolescents in an in-house rehabilitation.

Patients and methods: All children and adolescents (n=901, females 52%, age 11.5 ± 4.0 years, diabetes duration 4.0 ± 3.6 years, HbA1c $8.61\pm 2.12\%$) with type 1 diabetes mellitus participated in an in-house medical rehabilitation during the period from 04/01/2004 up to 10/31/2010 were integrated in the trial. Bivariate and multivariate statistical analyses were used to compare the different trial groups.

Results: At hospital admission a total of 707 patients were treated with ICT, 194 were treated with CSII. 10% of the patients (n=92) were classified as pre-school aged children (<6 years), 26% (n=232) as children in school-age ($\geq 6 < 11$ years), 49% (n=443) as adolescents in puberty age ($\geq 11 < 16$ years) and 15% (n=134) as adolescents in the post-puberty age (≥ 16 years). In the mean children and adolescents with CSII had a longer diabetes duration (5.3 ± 3.7 vs. 3.6 ± 3.5 years, $p < 0.01$), but a comparable HbA1c (8.35 ± 1.71 vs. $8.72\pm 2.26\%$, $p = 0.09$), lower post-prandial blood-glucose values (10.0 ± 3.0 vs. 12.2 ± 3.3 mmol/l, $p = 0.03$), a comparable amplitude of blood-glucose excursions (9.8 ± 3.2 vs. 9.4 ± 3.4 mmol/l, $p = 0.22$) and a higher frequency of blood-glucose self-tests (45.4 ± 13.3 vs. 38.2 ± 11.5 self-tests/week, $p < 0.01$). Patients performing more frequently blood-glucose self-tests had a better quality of metabolic control. The multivariate analysis revealed as most important factor associated with HbA1c the amplitude of blood-glucose excursions (ICT group: R-square=0.372, $\beta = 0.184$, $p < 0.01$, CSII group: R-square=0.313, $\beta = 0.241$, $p < 0.01$). Separate analyses were calculated for different age groups. The frequency of hypoglycemic events in the ICT-group (R-square = 0.09) demonstrated an association towards the number of blood-glucose self-tests ($\beta = 0.17$, $p < 0.01$), the HbA1c value ($\beta = - 0.12$, $p < 0.01$), amplitude of blood-glucose excursions ($\beta = 0.08$, $p = 0.04$) and the diabetes duration ($\beta = - 0.1$, $p < 0.01$). In contrast, the CSII group (R-square = 0.06) revealed only an association towards the diabetes duration

($\beta = -0.251$, $p < 0.01$).

Conclusions: Most children and adolescents with type 1 diabetes mellitus were admitted to an in-house medical rehabilitation during puberty age. Particularly during this period adolescents need special support to gain an optimal quality of diabetes control and to achieve the best possible psycho-social integration in daily life (empowerment, structured treatment and teaching). The comparison showed that ICT treated children and adolescents had a similar quality of diabetes control (HbA1c, symptomatic hypoglycemia, amplitude of blood-glucose excursions), but lower post-prandial blood-glucose values than CSII using participants. The amplitude of blood-glucose excursions was identified as most important factor associated with HbA1c. Hence, an important aim in diabetes therapy has to be the reduction of blood-glucose excursions in daily life.

9. Literaturverzeichnis

Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune response to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type I diabetes. *J Clin Invest.* 2004 114:589-597

Ahern JA, Ramchandani N, Cooper J, Himmel A, Silver D, Tamborlane WV. Using a primary nurse manager to implement DCCT recommendations in a large pediatric program. *Diabetes Educ.* 2000 26:990-994

Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, YU L, Miao D, Erlich HA, Fain PR, Brriga KJ, Norris JM, Rewers MJ, Eisenbarth GS. Extreme genetic risk of type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci.* 2006 103:14074-14079

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care.* 2008 31:55-60

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2011 34:11-61

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011 34:62-69

Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.* 1986 315:215-219

Aragona M, Giannarelli R, Coppelli A, Palumbo F, Pancani F, Del Prato S, Marchetti P. Improvement of retinopathy in Type 1 diabetic patients (T1D) treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetes.* 2003 52:101-102

Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol.* 2008 45:1-16

Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1994 331:1428-1436

Australasian Paediatric Endocrine Group, Department of Health and Ageing, National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. Canberra, Australia, National Health and Medical Research Council. 2005

Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW, for the German / Austrian DPV Initiative, the German Pediatric CSII Working Group and the BMBF competence network diabetes. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for pre-school children, pre-pubertal children, adolescents and young adults. *Pediatric Diabetes.* 2012 13:1-5

Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter - Olesen H, De Camilli P, Camilli PD. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990 13:151-156

Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012 55:3155-3162

Balkau B. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women - The DECODE study (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe). *Diabetes Care*. 1999 22 10:1667-1671

Berhe T, Postellon D, Wilson B, Stone R. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1 diabetes: a retrospective study. *Pediatrics*. 2006 117:2132-2137

Beta-Institut gemeinnützige GmbH: Verordnung von Blutzuckerteststreifen. <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf>
- November 2013

Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*. 1987 110:481-487

Bode B. Pump therapy. *Diabetic Medicine*. *J Pediatr*. 2006 110:481-487

Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes, S3-Leitlinie 09/2011 (verlängert bis zum 30.9.2015) AWMF-Reg.-Nr. 057 - 013

Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 22:1779-1784

Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001 44:2107-2114

Bortz J, Döring N. Signifikanztests. *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer Medizin. Heidelberg. 2006. 494-498

Boulton AJ, Knight G, Drury J, Ward JD. Diabetic ketoacidosis associated with outpatient treatment using continuous subcutaneous insulin infusion. *Postgrad Med J*. 1983 59:438-439

Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A.. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabetic Med.* 2008 25:326-332

Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitations (BAR). Gemeinsames Rahmenkonzept der Gesetzlichen Krankenkassen und der Gesetzlichen Rentenversicherung für die Durchführung medizinischer Leistungen der Vorsorge und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche. http://www.bar-frankfurt.de/upload/Rahmenkonzept.72dpi_435.pdf. 2008. - November 2013

Campbell F, Macdonald AL, Gelder C, Reynolds C, Holland P, Feltblower RG. Embedding. CSII therapy in the routine management of diabetes in children: a clinical audit of this service in Leeds. *Pract Diabetes Int.* 2009 26:24-28

Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti G, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial Blood Glucose Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events Than Fasting Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus, Particularly in Women: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 91:813-819

Christiansen E, Stenager E. Risk of attempted suicide in children and youths after contact with somatic hospitals: A Danish register based nested case-control study. *J Epidemiol. Community Health.* 2010 66:247-253

Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund YC, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM, for the DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes.* 2006 55:3556-3565

Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 16:1047-1050

Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009 360:1646-1654

Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2003 26:1902-1912

Daikeler R. Insulinpumpen – Therapie eine Kostenfrage? *Therapief Diab.* 2003 2:21-23

Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008 122:198-208

Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pánkowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de Beaufort C, Bakker-van Waarde W, van den Berg N, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M; PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008 51:1594-1601

de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffens MW, Clearly PA, Molitch ME, Lachin JM, Weiss NS, Brunzell JD, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Insulin Therapy, Hyperglycemia, and Hypertension in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2008 168:1867-1873

Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007 8:340-348

de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996 64:650-658

DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care*. 2002 25:2074-2080

DeVries JH, Nattrass M, Pieber TR. Refining Insulin therapy: What we learned in the age of analogues. *Diabetes Metab Res*. 2007 23:441-454

De Wit M, Delemarre-van de Waal HA, Bokma JA, Haasnot K, Houdijk MC, Gemke RJ, Snoek FJ. Monitoring and discussion health-related quality of life in adolescents with type 1 diabetes improve psychosocial well-being: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2008 31:1521-1526

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 1993 329:683-689

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycaemic exposure (A1C) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995 44:968-983

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

Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficiency of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004 27:1554-1558

Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med*. 2008 25:755-757

Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Sudan, 1987 - 1990. *Diabetes Care*. 1992 15:1556-1559

Enander R, Gundevall C, Strömberg A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves postprandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatric Diabetes*. 2012 13:545-551

Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2009 94:729-740

Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, White PC. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005 6:213-220

Fisher LK. The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Pediatr Diabetes*. 2006 7:11-14

Fröhlich C, Hermann T, Koch S, Regling B, Schiel R, Stachow R, Holl R. Indikationen für eine stationäre Rehabilitation von Kinder und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes – eine bundesweite “DPV-Wiss“-Analyse. *Diabet Stoffw*. 2008 3 A273

Foley-Nolan D, Foley-Nolan A, Temperley D, Devlin J. Diabetics treated with continuous subcutaneous insulin infusion pumps. *Ir Med J*. 1989 82:159-160

Forsander G, Persson B, Sundelin J, Berglund E, Snellman K, Hellstrom R. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5y after diagnosis. Early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr*. 1998 87:857-864

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

Gery M, Whittemore R, Tamborlane W. Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res.* 2002 53:907-911

Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med.* 1984 310:384-385

Grzanka M, Matejko B, Cyganek K, Kozek E, Małeckı MT, Klupa T. Efficacy and safety of insulin pump treatment in adult T1DM patients-influence of age and social environment. *Ann Agric Environ Med.* 2012 19:573-575

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005 52:1553-1578

Hawa M, Rowe R, Lan MS, Notkins AL, Pozzilli P, Christie MR, Leslie RD. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes.* 1997 46:1270-1275

Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegler HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia.* 1996 39:1577-1583

Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther.* 2002 4:673-682

Heinrichs HR. Who should access Insulin pump treatment? IDF-TWAS-Meeting Warzaw. 2006

Heinrichs HR, Liebl A, Reichel A, Quester W, Freckmann G, Fach E, Thomas A. Experimentelle Untersuchungen und klinische Evidenz der Insulinpumpe (CSII). *Diabet Stoffw.* 2009 4:390-397

Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW and for the Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care.* 2008 28:533-538

Holder M, Ludwig-Seibold C, Lilienthal E, Ziegler R, Heidtmann B, Holl RW. Trends in der Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Type-1-Diabetes von 1995 – 2006: Daten der DPV-Initiative. *Diabet Stoffw.* 2007 2:169-174

Holterhus PM, Beyer P, Bürger Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Neu A, Petersen M, Podeswik A, von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. <http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/>

[Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kindesalter_2010.pdf](#), zuletzt abgerufen Februar 2014

Hoogma RPLM, Hoekstra JB, Michels BP, Levi M. Comparison between multiple daily insulin injection therapy (MDI) and continuous subcutaneous insulin infusion therapy (CSII), results of the five nations study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 74:144-147

Hürter A, Otten A. Familien mit diabetischen Kindern und Jugendlichen: Psychische und soziale Probleme und der Wunsch nach psychologischer Hilfe im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen, In: Roth R, Borkenstein M. *Psychosoziale Aspekte in der Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes.* Karger, Basel, 1991, 150-159

Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2004 350:1398-1404

Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in patients with diabetes mellitus: systemic review and meta analysis. *Diabetologia.* 2008 51:941-951

Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia.* 2013 56:2392-2400

Kapellen TM, Galler A, Kiess W. Higher frequency of paronychia (nail bed infections) in pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes mellitus than in non-diabetic peers. *J Pediatr. Endocrinol Metab.* 2003 16:751-758

Kapellen TM, Klinkert C, Heidtmann B, Jakisch B, Haberland H, Hofer SE, Holl RW. Insulin pump treatment in children and adolescents with type 1 diabetes: experiences of the German working group for insulin pump treatment in pediatric patients. *Postgrad Med.* 2010 122:98-105

Karavanaki K, Baum JD. Coexistence of impaired indices of autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in a cohort of children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 16:79-90

Kordonouri O. Differenzialindikationen und Relevanz der Pumpentherapie im Kindes- und Jugendalter. *Der Diabetologe.* 2009 5:258-264

Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Bläsing S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatric Diabetes.* 2012 13:540-544

Krishna Mohan I, Das UN. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition*. 2001 17:126-151

Lange K, Kinderling S, Hürter P. Eine multizentrische Studie zur Prozess- und Ergebnisqualität eines strukturierten Schulungsprogramm. *Diabet Stoffw*. 2001 10:59-65

Lange K, Danne T, Kordonouri O, Brendt V, Müller B, Schwarz HP, Hesse V, Busse-Widmann P. Diabetesmanifestation im Kindesalter: Alltagsbelastung und berufliche Entwicklung der Eltern. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 129:1130-1134

Levy-Shraga Y, Lerner-Geva L, Modan-Moses D, Graph-Barel C, Mazor-Aronovitch K, Boyko V, Pinhas-Hamiel O. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 121:225-229

Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Görtz A. Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001 126:585-589

Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002 141:490-495

Ludwig-Seibold CU, Holder M, Rami B, Raile K, Heidtmann B, Holl RW for the DPV Science Initiative, the German Working Group for insulin pump treatment in pediatric patients and the German BMBF competence network diabetes. Continuous glucose monitoring in children, adolescents and adults with type 1 diabetes mellitus: analysis from the prospective DPV diabetes documentation and quality management system from Germany and Austria. *Pediatric Diabetes*. 2012 13:12-14

Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001 107:351-356

Maton A, Hopkins J, McLaughlin C, Johnson S, Warner M, LaHart D, Wright J. *Human Biology and Health*. Englewood cliffs, New Jersey, USA. 1993

McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, Davis EA, Jones TW. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med*. 2005 22:92-96

Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA*. 1984. 252:3265-3269

Mecklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: a one-year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care*. 1986 9:351-355

Meltzer LJ, Johnson SB, Prine JM, Banks RA, Desrosiers PM, Silverstein JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 24:678-682

Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'connor D, Show J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 1

Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006 295:1681-1687

Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2000 23:45-50

Muir A, Peck A, Clare-Salzler M, Song YH, Cornerlius J, Luchetta R, Krischer J, Maclaren N. Insulin immunization of non obese diabetic mice induces a protective insulinitis characterized by diminished intraislet interferon-gamma transcription. *J Clin Invest*. 1995 95:628-634

Müller UA, Hunger-Dathe W, Müller W, Lodwig V, Langen L, Arnold S, Advisory Board. Langzeitglykämie und Hypoglykämien nach Teilnahme am strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm „Insulinpumpen-Therapie für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1“ von Roche Diagnostics GmbH. *Diab Stoffw*. 2007 2:161-168

Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med*. 1984 310:341-346

Nathan DM, Daneman D, Frank M, Guttman A. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 353:2643-2653

Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality Study Group Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*. 2008 25:213-220

Nimbalkar VV, Mandlik RV, Naik SR, Maseeh A. Nonenzymatic glycosylation: A biochemical link between chronic hyperglycemia and pathophysiological processes

associated with diabetic complications and aging related debilities. *Biomedicine & Aging Pathology*. 2012 2:133-142

Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. 2006. 117:2126-2131

Norwegian childhood Diabetes Study Group, Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M, Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2001 322:889-892

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

Pampanelli S, Fanelli C und Lalli C. Long-Term intensive insulin therapy in IDDM effects on HbA1c, risk of severe and mild hypoglycemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycemia. *Diabetologia*. 1996 39:667-686

Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Skórka A. Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr*. 2007 96:881-884

Pańkowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 10:298-303

Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, Northern England is associated with nitrated in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997 40:550-556

Patterson CC, Dahlquist GG, Gyrürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989 - 2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 373:2027-2033

Peters JE, Mount E, Huggins CE, Rodda C, Silvers MA. Insulin pump therapy in children and adolescents: changes in dietary habits, composition and quality of life. *J Paediatr Child Health*. 2013 49:300-305

Philip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ADA, EASD. *Diabetes Care*. 2007 30:1653-1662

Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ*. 1978 1:204-207

Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008 25:765-774

Pickup JC. Glucose monitoring. In: Wass JAH, Stewart PM, eds. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. Oxford, England: Oxford University Press, 2011 1861-1868.

Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase - like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care*. 1997 20:208-214

Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 26:1142-1146

Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997 20:614-620

Ramotowska A, Golicki D, Dzygalo K, Szybowska A. The effect of using the insulin pump bolus calculator compared to standard insulin dosage calculations in patients with type 1 diabetes mellitus. Systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 121:248-254

Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002 287:2511-2518

Ritter MA, Nabavi DG, Ringelstein BE. Messung des arteriellen Blutdrucks: Bestehende Standards und mögliche Fehler. *Dtsch Arztebl*. 2007 104:1406-1410

Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*. 1999 42:1055-1059

Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes PA,

Ezquerria EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 34:3035-3087

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 312:71-72

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown K, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996 335:1001-1009

Scheidegger U, Allemann S, Scheidegger K, Diem P. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: effects on quality of life. *Swiss Med Wkly*. 2007 137:476-482

Schiel R, Müller UA, Sprott H, Schmelzer A, Mertes B, Hunger-Dathe W, Ross IS. The JEVIN trial: a population-based survey on the quality of diabetes care in Germany: 1994/1995 compared to 1989/1990. *Diabetologia*. 1997 40:1350-1357

Schiel R, Netzer C, Junghänel J, Müller UA. Die Behandlungsqualität von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus in der hausärztlichen Betreuung: Ergebnisse einer vergleichenden Untersuchung in Ostvorpommern und Thüringen. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundheitswesen*. 2009 103:453-460

Schiel R, Kaps A, Bieber G, Kramer G, Seebach H, Hoffmeyer A. Identification of determinants for weight reduction in overweight and obese children and adolescents. *J Telemed Telecare*. 2010 16:368-373

Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JA, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med*. 2000 45:1-5

Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. *Am J Epidemiol*. 2007 166:393-402

Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 26:B21-29

Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res in Ped*. 2002 57:1-5

Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes*. 2008 9:472-479

Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006 29:798-804

Stachow R, Schultz A, Kurzinsky U, Petermann F, Hampel P. Anti-Stress-Training für Kinder und Jugendliche mit Diabetes während der stationären Rehabilitation. *Kindh Entwickl* 2001 10:226-239

Stachow R, Wolf J, Kromeyer-Hauschild K, Gost A, Wabitsch M, Grabert M, Holl RW. Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2003 151:194-201

Stachow R, Koch S, Fröhlich C, Schiel R, Hermann T, Holl R. Effekte der stationären Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1– eine multizentrische DPV-Wiss-Analyse. *Diabet Stoffw*. 2008 3 A167

Stadler M, Zlamal-Fortunat S, Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Schober E, Kautzky-Willer A, Weitgasser R, Prager R, Bischof M. Guidelines for insulin pump therapy in children and adults. *Wien Klin Wochenschr*. 2012 124:123-128

Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*. 2005 28:296-300

Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 365:1333-1346

Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darand C, Fartura A, Salmin-Musial AS, Lambrecht E, Mauran P, Abley M. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr*. 2010 157:103-107

Sundelin J, Forsander G, Mattson SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus: a comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr*. 1996 85:49-55

Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycaemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 2004 27:955-962

Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments. *Diabetologia*. 1993 36:687-695

Tamborlane WV, Fredrickson LP, Ahern JH. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use. *Treat Endocrinol.* 2003 2(1) 11-21

Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes.* 1987 36:93-99

Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care.* 2001 24:1722-1727

Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, Hamman RF, Dabelea D. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex; the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2010 156:731-737

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type II diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998 703-713

Vaisman N, Weintrob N, Blumental A, Yosefverg Z, Vardi P. Gastric emptying in patients with type I diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 873:506-511

van Egmond-Fröhlich A, Bräuer W, Goldschmidt H, Hoff-Emden H, Oepen J, Zimmermann E. Effekte eines strukturierten ambulanten Weiterbehandlungsprogrammes nach stationärer medizinischer Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas - Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. *Rehabilitation.* 2006 45:40-51

Verband Deutscher Rentenversicherungsträger (VDR). Rahmenkonzept zur medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen in der gesetzlichen Rentenversicherung. Empfehlungen des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger. 1998. http://www.deutsche-rentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/274642/publicationFile/2127/Rahmenkonzept_med.pdf zuletzt aufgerufen Februar 2014

Verrotti A, Chiarelli F, Amerio P, Morgese G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents: a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol.* 1995. 12:220-223

Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, Knip M, Tuomilehto J, Akerblom HK. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia.* 1994 37:381-387

von Hagen C, Bechtold S, Temme K, Tremml S, Wex S, Schwarz HP. Lebensqualität und metabolische Kontrolle bei Patienten mit Typ-1-Diabetes im Jugendalter:

Vergleich zwischen Insulinpumpe und intensivierter konventioneller Therapie. Diabet Stoffw. 2007 2:238-247

Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet. 1993 341:1306-1309

Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. Pediatrics. 2003 112:559-564

Weinzimer SA, Ahren JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. Pediatrics. 2004 114:1601-1605

Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type I diabetes. The Proc Natl Acad Sci. 2007 104:17040-17045

White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 2008 126:1707-1715

Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. J Pediatr. 2003 143:796-801

Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman S. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. Diabetes Care. 2005 28:15-19

Wolfenstetter SB. Adipositas und die Komorbidität Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Entwicklung und Krankheitskostenanalyse. Gesundheitswesen. 2006 68:600-612

Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association, Childs BP, Clark NG, Cox DJ, Cryer PE, Davis SN. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005 28:1245-1249

World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html zuletzt aufgerufen Februar 2014

Writing group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA. Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA. 2007 297:2716-2724

Yang Z, Wang K, Li T, Sun W, Li Y, Chang YF, Dorman JS, LaPorte RE. Childhood diabetes in China, Enormous variation by place and ethnic group. Diabetes Care. 1998 21:525-529

Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA. 2003 290:1721-1728

10. Publikation / Vorträge

Schiel R, Burgard D, Bambauer R, Perenthaler T, Kramer G

Unterschiede zwischen intensivierter Insulintherapie mittels Insulininjektionen (ICT) und Insulinpumpentherapie (CSII) bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8(5): 380-386
DOI: 10.1055/s-0033-1355609

Schiel R, Burgard D, Kramer G

Intensivierte Insulintherapie mittels Insulininjektionen und Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus

Diabetes Kongress 2013 – 48. Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft 8-11.
Mai 2013 - Postervortrag

11. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Mülheim a.d. Ruhr,

Daniel Matthias Burgard

12. Danksagung

Allen voran möchte ich gerne Professor Dr. Lerch für die Bereitstellung des Themas und somit für die Möglichkeit danken, diese wissenschaftliche Arbeit verfassen zu dürfen.

Ich bedanke mich herzlich bei Professor Dr. Schiel für die konstruktive Kritik und die hilfreichen Anregungen, die meine Arbeit weiter voran gebracht haben. Nur durch seine exzellente Betreuung und die immer währende Unterstützung war es möglich, diese Arbeit auf höchstem Niveau anzufertigen und im Vorfeld als Poster auf dem Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft vorzustellen.

Herrn Privatdozent Dr. Bambauer möchte ich ganz besonders danken, da er durch seine fachliche sowie persönliche Unterstützung und motivierenden Worte ein steter Ansporn war.

Dem gesamten Team des Haus Gothensee des Inselklinikums Heringsdorf bin ich zu großem Dank verpflichtet für die stets freundliche und durchweg professionelle Unterstützung im gesamten Verlauf dieser Promotionsarbeit.