



# Rationelle Diagnostik bei kindlichen Hypoglykämien

Johannes F. W. Weigel<sup>1</sup>, Peter Bührdel<sup>1</sup>, Eva Robel-Tillig<sup>1</sup>, Klaus Mohnicke<sup>2</sup>, Wieland Kiess<sup>1</sup>, Roland W. Pfäffle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig

(Direktor: Prof. Dr. med. W. Kiess)

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Magdeburg, Zentrum für Kinderheilkunde, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie

(Direktor: Prof. Dr. med. G. Jorch)

## Schlüsselwörter

Hypoglykämie, Hyperinsulinismus, Glykogenosen, Blutzucker

## Zusammenfassung

Bei kindlichen Hypoglykämien ist schnelles Handeln notwendig. Einerseits kann jede Verzögerung der Therapie bleibende Schäden hervorrufen, andererseits stellt die Durchführung einer Reihe von Untersuchungen während der Zeit der Hypoglykämie den Schlüssel zur Diagnose dar. Die klinischen Symptome sind unspezifisch und ihr Auftreten korreliert kaum mit der Höhe des Blutzuckerspiegels. Die Höhe bestimmter Schlüsselmetaboliten lässt eine diagnostische Differenzierung zu, erleichtert somit die Entdeckung der Ursachen und ermöglicht eine Spezifizierung der Therapie. Spezielle Diagnostik wie Fasten- und Glukagontest sowie kontinuierliche Glukosemessung sind im Einzelfall notwendig; die Konfirmationsdiagnostik erfolgt krankheitsspezifisch häufig mittels genetischer und enzymatischer Methoden.

## Keywords

Hypoglycaemia, hyperinsulinism, glycogen storage disease, blood glucose

## Summary

Childhood hypoglycaemia requires emergency treatment. On the one hand an immediate start of therapy can prevent harm to the patient, on the other hand obtaining certain key fuels and hormones at the time of fasting hypoglycaemia is necessary to find the underlying cause. Clinical symptoms are non specific and their occurrence is poorly correlated with the level of blood glucose. With a small number of laboratory analyzes a diagnostic differentiation can be made, the reason for hypoglycaemia can be found, and a specific therapy can be enabled. However some special problems require further testing such as fasting studies, and glucagon stimulation, or a continuous measuring of glucose. Diagnosis is often confirmed by disease specific genetic or enzymatic testing.

Childhood hypoglycaemia – finding a reasonable approach to diagnosis

Kinder- und Jugendmedizin 2006; 6: 215–22

**K**indliche Hypoglykämien stellen den klinisch tätigen Arzt vor eine diagnostische Herausforderung. Eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen führt zu Problemen beim Auffinden der Ursachen. Unterschiedliche Untersuchungsbedingungen erschweren oftmals die Interpretation der Ergebnisse. Durch eine sinnvolle Stufendiagnostik und die Bestimmung von Schlüsselmetaboliten während der Zeit der Hypoglykämie können nicht nur Aufwand und Kosten reduziert werden, sondern es kann insbesondere mit einer spezifischen Therapie früher begonnen werden. Das rechtzeitige Erkennen und die unverzügliche Be-

handlung kindlicher Hypoglykämien sind entscheidend, um bleibende Schäden für das sich entwickelnde Gehirn zu vermeiden (11).

Man unterscheidet Nüchternhypoglykämien von reaktiven bzw. postprandialen Hypoglykämien. Innerhalb des hier geschilderten differenzialdiagnostischen Vorgehens sollen die Nüchternhypoglykämien im Vordergrund stehen.

## Definitionen

Es existieren Referenzwerte für die Blutzuckerwerte, die sich in Abhängigkeit von Alter und

Reife des Patienten erheblich unterscheiden. In der Praxis erweist sich eine Definition der Hypoglykämie auf Basis dieser Referenzwerte als problematisch. Zum einen sind auch beim gesunden Kind, insbesondere beim Neugeborenen, niedrigere Blutzucker häufig und im Rahmen der physiologischen Anpassungsreaktionen meist als normal einzuordnen (10). Zum anderen lässt sich schwer sagen, ab welchem Blutzuckerwert eine potenzielle Gefährdung des Patienten anzunehmen ist. Dies ist auch vom Vorhandensein natürlicher Gegenregulationsmechanismen auf hormoneller und metabolischer Ebene abhängig.

Untersuchungen an verschiedenen Patientenkollektiven (3, 6, 7) konnten zeigen, dass bei einer Blutzucker über 2,6 mmol/l (45 mg/dl) vermutlich nicht mit einer neurologischen Schädigung zu rechnen ist. Daher empfehlen wir bei jedem Patienten bei wiederholt auftretenden Werten unter 2,6 mmol/l eine weiterführende Diagnostik.

Beim asymptomatischen Neugeborenen innerhalb der ersten Lebensstunden und beim Frühgeborenen empfiehlt sich jedoch ein abgestuftes Vorgehen abhängig vom Verlauf der Blutzuckerwerte (10). Eine Euglykämie sollte dennoch bei jedem Kind zügig, notfalls mittels parenteraler Kohlenhydratsubstitution, erreicht werden.

## Klinik

Klinische Zeichen einer Hypoglykämie sind oftmals unspezifisch und korrelieren nicht mit dem Schweregrad. Allgemeine Zeichen sind Schwitzen, Blässe, Irritabilität und

Zittrigkeit. Bei nicht adäquater Behandlung können Krampfanfälle und Koma auftreten. Ältere Kinder können auch mit Lethargie, Kopfschmerzen, Verhaltensänderungen und Psychosen auffällig werden. Früh- und Neugeborene dagegen weisen neben den oben angegebenen allgemeinen Zeichen häufig auch Apnoen, Tachypnoen, eine Zyanose oder Hypothermie auf.

Häufig finden sich nur Symptome, die mit den Gegenregulationsmechanismen zusammenhängen, wie zum Beispiel der Azetonfoetor der Ketoazidose, der wegen eines verstärkten Fettsäureabbaus mit Ketonkörperbildung auftritt.

## Glukosehomöostase

Die Glukosehomöostase wird durch komplexe Mechanismen innerhalb enger Grenzen reguliert. Nicht nur Hormone und verschiedene Metaboliten nehmen direkt und indirekt Einfluss auf die Höhe des Glukosespiegels im Blut, Liquor und in verschiedenen Geweben, sondern auch organspezifische Faktoren (z. B. Glukosetransporter an der Blut-Hirn-Schranke oder am Nierentubulus oder auch die Osmolarität des Nahrungsbreis).

Das Auftreten von Hypoglykämien beim gesunden Menschen ist abhängig von der Fastentoleranz, die altersabhängig ist. So kommen Neugeborene bereits nach höchstens 10–12 Stunden ohne Nahrungsaufnahme in eine Hypoglykämie. Bei älteren Kindern beträgt diese Zeit bereits 16–20 Stunden und beim Erwachsenen 30–40 Stunden. Da bereits nach wenigen Stunden die Glykogenspeicher der Leber leer sind, kann auch durch Gabe von Glukagon kein Blutzuckeranstieg erreicht werden. Die Glukoneogenese sorgt für die Bereitstellung von Glukose aus glukoplastischen Aminosäuren. Daher steigen typische Metaboliten wie Laktat an. Unter dem Einfluss der kontrainsulinären Hormone stellt das Fettgewebe vermehrt Fettsäuren zur Verfügung, um die hepatische Fettsäureoxidation und Ketogenese zu ermöglichen. Die freien Fettsäuren (FFS) im Blut steigen auf das dreifache, die Ketonkörper (KK),  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Acetoacetat um das 50- bis 100-fache. Die

pankreatische Insulinausschüttung wird stark unterdrückt, Insulin sinkt auf kaum nachweisbare Grenzen ( $<2 \mu\text{U/ml}$ ).

## Diagnostik

Die Höhe bestimmter Schlüsselmetaboliten und Hormone während der Nüchternhypoglykämie lässt daher am besten Rückschlüsse auf die Integrität dieses komplexen Systems zu. Es sollten daher so genannte „Critical Samples“ bei jedem Blutzucker  $<2,6 \text{ mmol/l}$  ( $45 \text{ mg/dl}$ ), z. B. während eines Fastentests oder einer spontanen hypoglykämischen Episode, bestimmt werden (siehe Kasten: Empfohlene Labordiagnostik). Aus praktischen Gründen empfiehlt es sich die Blutentnahmeröhrchen hierfür bereits beschriftet und vorbereitet aufzubewahren.

Bei zusätzlichen anamnestischen oder klinischen Aspekten können weitere Bestimmungen (z. B. Ammoniak, C-Peptid, Aminosäuren im Plasma) oder die Asservierung von Serum oder Urin sinnvoll sein. Anhand der Ergebnisse lassen sich die Hypoglykämien in vier Gruppen einteilen (Abb. 1). Besteht eine Laktatazidose, sind meist Defekte der hepatischen Glukoneogenese die Ursache. Eine Ketoazidose trifft man dagegen am ehesten bei Glykogenolysedefekten, Hormonmangelzuständen oder gesunden Kindern im Hungerstoffwechsel. Wenn keine Azidose vorhanden ist und sowohl freie Fettsäuren als auch Ketonkörper niedrig sind, kann es sich auch um einen Hyperinsulinismus handeln, aber auch bei Neugeborenen mit Panhypopituitarismus oder Dystrophie

kann diese Laborkonstellation auftreten. Bei Defekten der Fettsäureoxidation und der Ketogenese sind die freien Fettsäuren (FFS) hoch, die Ketonkörper relativ niedrig. Eine Diskriminierung kann mittels des Quotienten von  $\beta$ -Hydroxybutyrat zu den FFS erfolgen. Diese Einteilung ist in den meisten Fällen zutreffend, stellt aber eine Vereinfachung dar. Es mag im Einzelfall sein, dass das laborchemische Leitsymptom wenig ausgeprägt ist, daher sollte die diagnostische Beurteilung immer in der Zusammenschau mit den anderen Hinweisen erfolgen.

## Hypoglykämien mit Laktatazidose

Bei der Glykogenose Typ I (von Gierke) beträgt die Fastentoleranz nur 2–4 Stunden, Laktat ist meist deutlich erhöht. Auch die FFS sind erhöht,  $\beta$ -Hydroxybutyrat kann erhöht sein, ist aber aufgrund einer durch Laktat bedingten Hemmung der hepatischen Fettsäureoxidation oftmals normal. Weitere Zeichen sind unter anderem Hepatomegalie, Kleinwuchs, Hypertriglyceridämie und Hyperurikämie. Beim Typ Ib tritt zusätzlich eine Neutropenie auf. Im Zweifelsfall kann ein Glukagontest durchgeführt werden. Hier kommt es zum deutlichen Anstieg von Laktat, während die Blutglukose kaum ansteigt. Zur Bestätigung dient die molekulargenetische Analyse sowie in Zweifelsfällen die Enzymatik in der Leberbiopsie.

Bei normalen Neugeborenen ist die Fähigkeit zur Glukoneogenese und zur Ketogenese noch schlecht entwickelt, daher besteht in den ersten 24 Lebensstunden ein erhöhtes Risiko von Hypoglykämien. Bei Alkoholintoxikationen kommt es zur Hypoglykämie nach Verbrauch der Glykogenreserven, da die Glukoneogenese aufgrund einer veränderten NAD/NADH-Ratio und damit verändertem Pyruvatmetabolismus gehemmt wird. Seltene Ursachen für diese Gruppe der Hypoglykämien sind der Pyruvatcarboxylase- und der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase-Mangel. Hier stehen jedoch die Laktatazidose und ZNS-Symptome im Vordergrund, die Hypoglykämie ist meist mild.

### Empfohlene Labordiagnostik („Critical Samples“)

- Blutgasanalyse,
- Insulin,
- Wachstumshormon, Cortisol,
- freie Fettsäuren,
- Acetoacetat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat,
- Acylcarnitine,
- Laktat,
- Urin: organische Säuren

## Hypoglykämien mit Ketoazidose

Die Glykogenosen Typ III, VI und IX gehen typischerweise mit hohen Ketonkörpern einher, die Fastentoleranz beträgt 4–6 Stunden. Klinisch ähnelt Typ III (Cori/Forbes) der Glykogenose Typ I, jedoch mit Kardiomyopathie, Myopathie und Leberbeteiligung. Die Niere ist meistens nicht beeinträchtigt. Die Ketonkörper sind deutlich erhöht, Laktat ist beim Fasten niedrig, kann jedoch unter Glukosebelastung ansteigen. Eine enzymatische Bestimmung der Amylo-1,6-Glukosidase in Leukozyten oder in der Leberbiopsie kann die Diagnose bestätigen. Die Glykogenosen Typ VI und IX zeigen eine ähnliche Laborkonstellation, hier sind die Hypoglykämien jedoch meist mild.

Sowohl ein Wachstumshormon- als auch ein Cortisolmangel können ebenfalls durch eine Hypoglykämie auffällig werden, insbesondere wenn beide Hormone, wie z. B. beim Panhypopituitarismus, fehlen. Weitere klinische Zeichen sind Kleinwuchs, Puppen Gesicht, Stammfettsucht, Akromikrie, trockene

ne Haut und bei einem Mangel an Cortisol auch verminderte Stresstoleranz und Hyperpigmentierung. FFS und Ketonkörper (KK) sind erhöht, Laktat meist niedrig. Zur Bestätigung müssen Stimulationstests durchgeführt werden. An unserer Klinik wird an dieser Stelle ebenfalls ein Glukagontest mit zusätzlicher Bestimmung von Wachstumshormon, Cortisol und ACTH durchgeführt, da dieser Test die simultane Beurteilung der Wachstumshormon- und Nebennierenrinndenachse ermöglicht (1) und zudem eine Differenzierung zwischen einem Hyperinsulinismus und einer Glykogenose zulässt.

Gesunde Kinder im Hungerstoffwechsel kommen nach der oben beschriebenen Zeitspanne ebenfalls in einen Zustand, in dem der Blutzucker niedrig ist und der Organismus auf Ketonkörper als alternatives Energiesubstrat zurückgreift. Ist die Fastentoleranz bei hohen Ketonkörpern leicht verkürzt (10–12 Stunden) und findet sich weiter keine Störung, spricht man von einer ketotischen Hypoglykämie. Die ketotische Hypoglykämie ist eine Ausschlussdiagnose und muss meist nur bis zum Schulalter behandelt werden.

## Hypoglykämien ohne Azidose mit niedrigen FFS und niedrigen KK

Der kongenitale Hyperinsulinismus ist die häufigste Ursache persistierender Hypoglykämien im frühen Kindesalter (12) und zeigt oftmals einen besonders schweren klinischen Verlauf, da die Bereitstellung alternativer Energiesubstrate trotz besonders niedriger Blutzucker supprimiert ist. Die Fastentoleranz kann zwischen 0 und 12 Stunden variieren, der Glukosebedarf steigt häufig über 10 mg/kg KG/min. Laborassays zur Bestimmung von Insulin sind häufig wenig sensitiv, dies kann die Diagnose erschweren. Insulinspiegel oberhalb der Nachweisgrenze während schwerer Hypoglykämien (<2 mmol/l bzw. 40 mg/dl) machen die Diagnose wahrscheinlich. Die Ausschüttung von Insulin aus der pankreatischen Betazelle wird durch komplexe Mechanismen reguliert (Abb. 2). Es gibt Mutationen des Kaliumkanals (SUR1, Kir6.2), der Glutamatdehydrogenase (GLDH, ein-

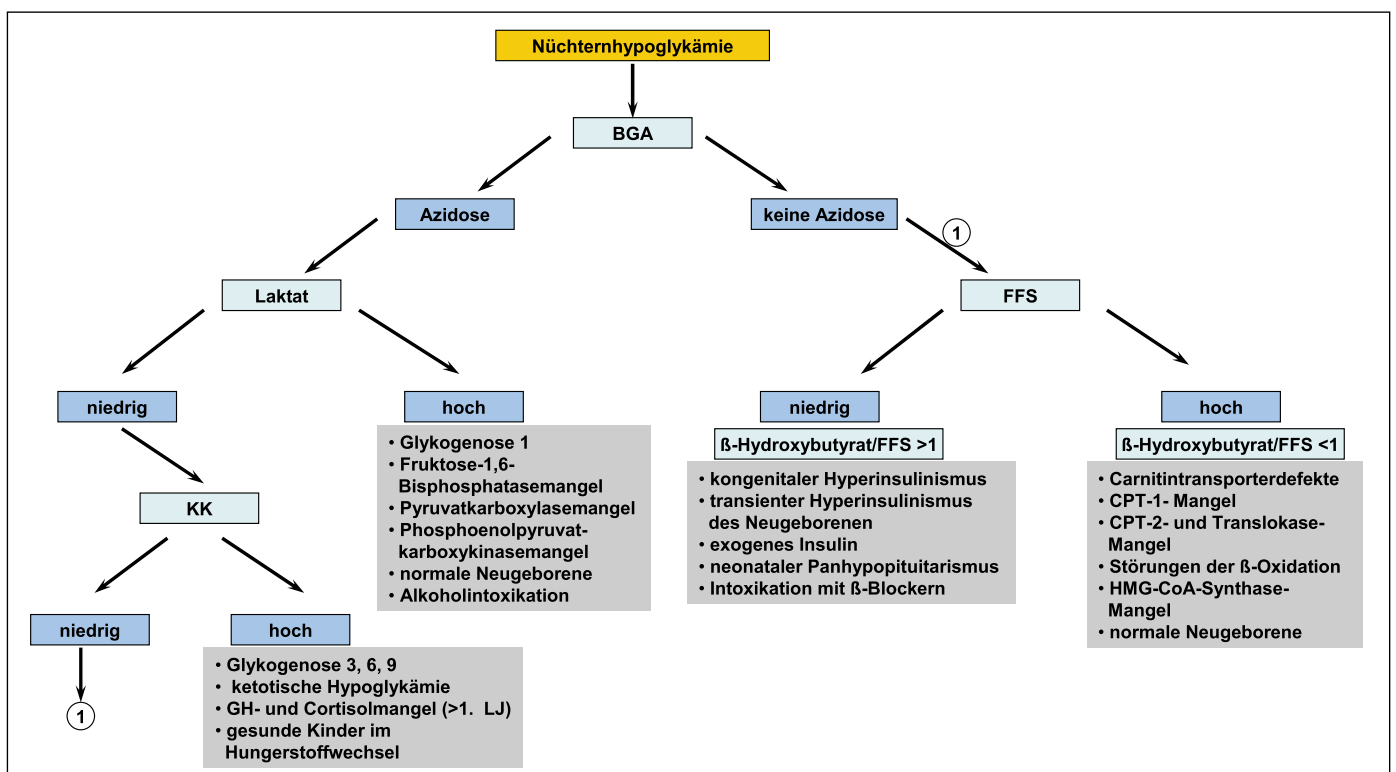


Abb. 1 Vereinfachtes Schema zur Abklärung einer kindlichen Nüchternhypoglykämie (FFS = freie Fettsäuren, KK = Ketonkörper, BGA = Blutgasanalyse)

hergehend mit Hyperammonämien) und der Glukokinase (GK). Die Mutationsanalysen sind jedoch aufwändig. Das weitere diagnostische Vorgehen beim schweren, medikamentös schlecht beherrschbaren kongenitalen Hyperinsulinismus erfordert die Durchführung eines PET-CTs. Dadurch kann eine Differenzierung zwischen fokalen und diffusen Formen der Erkrankung erfolgen (Abb. 3). Dies ist für das weitere, insbesondere chirurgische, Vorgehen und damit für die weitere Prognose wichtig (5, 8).

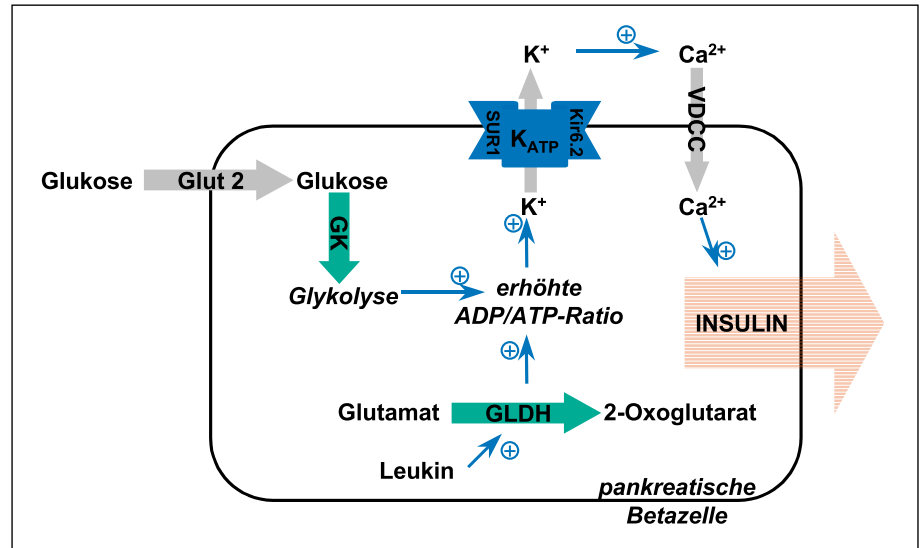
Ein Hyperinsulinismus kann auch im Rahmen von Syndromen und anderen Erkrankungen auftreten, so z. B. beim Wiedemann-Beckwith-Syndrom und beim SCHAD.

Der transiente Hyperinsulinismus des Neugeborenen wird ätiologisch häufig nicht geklärt und kann auch nach 4–8 Wochen noch spontan sistieren. Gefährdet sind besonders Kinder diabetischer Mütter sowie Neugeborene mit weiteren Risikofaktoren, wie perinatale Asphyxie, Infektionen, Dystrophie und Frühgeburtlichkeit.

Der neonatale Panhypopituitarismus kann aufgrund eines Fehlens einer Ketoazidose einen Hyperinsulinismus vortäuschen. Klinisch stehen hier neben einem schweren Ikterus, einem Mikropenis und fazialen Auffälligkeiten hypoglykämische Krampfanfälle im Vordergrund. Neben der bereits erwähnten endokrinologischen Diagnostik können molekulargenetische Analysen, insbesondere bei mehreren betroffenen Personen innerhalb einer Familie, sinnvoll sein (9).

## Hypoglykämien ohne Azidose mit hohen FFS und niedrigen KK

Bei hypoglykämischen Zuständen ist der Körper normalerweise in der Lage auf Ketonkörper als alternatives Energiesubstrat umzustellen. Die Ketogenese aus freien Fettsäuren wird durch komplexe Mechanismen vollzogen. Es existiert eine Vielzahl von vererbaren Störungen innerhalb dieser Vorgänge (Abb. 4). Laborchemisch zeigt sich meist eine hypoketotische Hypoglykämie.



**Abb. 2** Regulation der Insulinsekretion nach (3) (GLDH = Glutamatdehydrogenase, GK = Glukokinase, Glukose-6-P = Glukose-6-Phosphat)

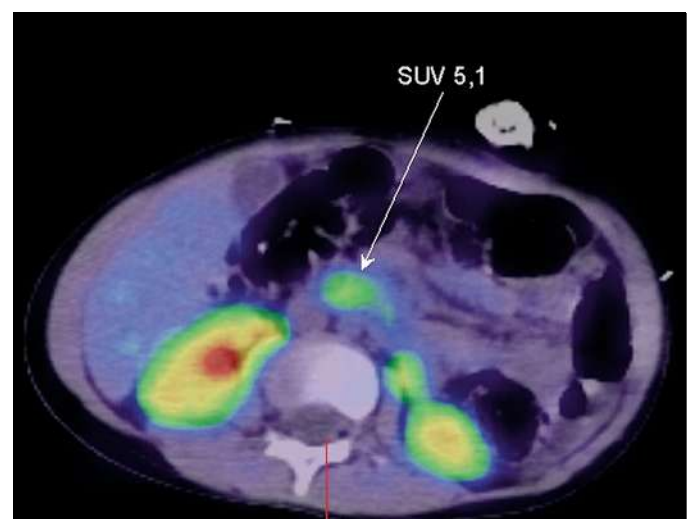
mie. Bei Oxidationsstörungen langkettiger Fettsäuren kann auch eine Laktatazidose im Vordergrund stehen.

Die Klinik und typischen Laborkonstellationen von Fettsäureoxidationsdefekten und Störungen des Carnitintransports zeigt Tabelle 1. Der MCAD-Defekt nimmt aufgrund seiner Häufigkeit von ca. 1:6 000 bis 1:10 000 eine Sonderrolle ein. Die Erkrankung kann wie ein Reye-Syndrom mit schwersten Stoffwechsellentgleisungen tödlich verlaufen. In Deutschland wird die Krankheit jedoch über das erweiterte Neugeborenen-Screening flächendeckend erfasst. Die pathogenetische Relevanz der so

entdeckten MCAD-Defekte ist fraglich, da viele Patienten auch ohne Maßnahmen zeitlebens völlig asymptomatisch bleiben. Vor der Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screening wurden jedoch bei Patienten mit MCAD-Defekt plötzliche Todesfälle im Kindes- und Jugendalter beschrieben. Zudem ist eine veränderte Verstoffwechslung von Medikamenten bei diesen Patienten denkbar und möglicherweise mit noch nicht entdeckten Risiken verbunden.

Sowohl die Glukoneogenese als auch die Ketogenese sind bei Neugeborenen wahrscheinlich aufgrund der Unreife von Enzymen (z. B. CPT1 und HMG-CoA-Synthase)

**Abb. 3** PET-CT einer unserer Patientinnen mit einer fokalen Form eines kongenitalen Hyperinsulinismus: Der Pfeil zeigt die fokale Mehranreicherung von L-DOPA innerhalb des corpus pancreatis. Die chirurgische Entfernung desselben führte zu einer Restitutio ad integrum (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. W. Mohnicke, PET Center, Berlin).



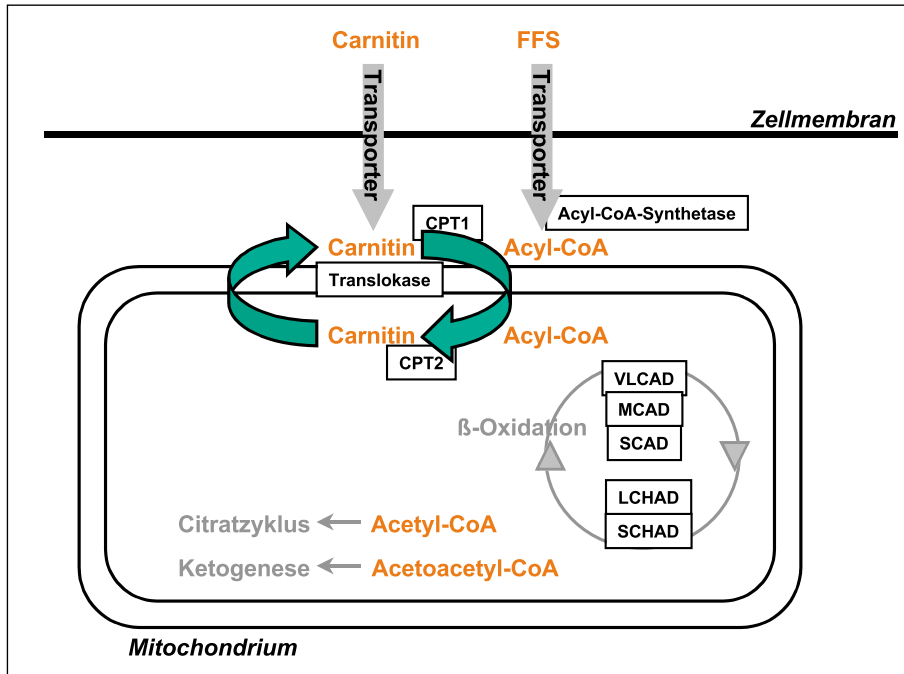


Abb. 4  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren und Ketogenese (Abkürzungen siehe Tab. 1)

schwach entwickelt. Auch daraus resultiert vermutlich die Neigung zu Hypoglykämien während der ersten 12–24 Lebensstunden.

## Sonderfall: neonatale Hypoglykämien

Auch beim Neugeborenen sollte eine Euglykämie zügig erreicht werden. Denn es ist davon auszugehen, dass Hypoglykämien für Neugeborene ebenso schädlich sind wie für ältere Kinder (3, 6, 7). Deshalb sollte sowohl bei Neugeborenen mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. niedriges Geburtsgewicht, maternaler Diabetes) sowie bei Frühgeborenen als auch bei Kindern, die krank wirken, eine Blutzuckermessung erfolgen. Dennoch sollte die Diagnostik insbesondere in den ersten 24 Lebensstunden auf ein Minimum reduziert werden, da Anpassungsstörungen in dieser Zeit sehr häufig sind. Eine routinemäßige Blutglukosebestimmung beim reifen, gut adaptierten

Tab. 1 Klinik und häufige Auffälligkeiten im Acylcarnitinprofil bei Störungen der Fettsäureoxidation und der Ketogenese. Es sind nur Erkrankungen aufgeführt, welche mit Hypoglykämien einhergehen (AC = Acylcarnitine gesamt, CO = freies Carnitin, C2 bis C18 = Acylcarnitine der genannten Kettenlängen, SIDS = plötzlicher Kindstod, HELLP-Syndrom = lebensgefährliche Komplikation bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und Thrombopenie)

Defektes Protein	Abkürzung	Acylcarnitine		Klinik
		erniedrigt	erhöht	
Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1	CPT-1	AC, Quotient C16/C2	CO, C2	Hepatopathie, HELLP-Syndrom/Präeklampsie, Hypoglykämie
Translokase	TL	AC, CO	C16, C18, C18:1	schwere Kardiomyopathie, Arrhythmien, Hepatopathie, chronische Myopathie, Hypoglykämie
Carnitin-Palmitoyl-Transferase 2	CPT-2	CO	AC, C16, C18	Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie, späte (> 15 Jahre) Myopathie
Carnitin-Transporter	CT	AC, CO	CO im Urin	Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie
Short Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase	SCAD	CO	C4, Quotient C4/C8	Hypotonie, psychomotorische Entwicklungsretardierung, Krampfanfälle, HELLP-Syndrom, selten Hypoglykämie
Medium Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase	MCAD	CO	C8, C10, Quotient C8/C16, C8/C10	Hypoglykämie, Reye-ähnliche Symptomatik, asymptotische Verläufe
Very Long Chain Acyl-CoA-Dehydrogenase	VLCAD	CO	AC, C14, C16, C18	Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie, Myopathie, Rhabdomyolyse, SIDS
Short Chain Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase	SCHAD		C4-OH	hyperinsulinämische Hypoglykämien
Long Chain Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase	LCHAD	CO	AC, 3-Hydroxy-Fettsäuren C14-OH, C16-OH, C18-OH	Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie, HELLP-Syndrom, Retinopathie, Myopathie, Rhabdomyolysen
Elektronen-Transfer-Flavoprotein, ETF-Dehydrogenase (Glutarazidurie Typ II)	ETF, ETF DH		C4, verzweigte Fettsäuren	Kardiomyopathie, Hepatopathie, Hypoglykämie, Myopathie, Reye-ähnliche Symptomatik, Enzephalopathie, Krampfanfälle
Hydroxymethylglutaryl-CoA-Synthase	HMG-CoA-Synthase	unauffällig	unauffällig	Hypoglykämie
Hydroxymethylglutaryl-CoA-Lyase	HMG-CoA-Lyase	unauffällig	unauffällig	Hypoglykämie, Hepatopathie, Reye-ähnliche Symptomatik

Neugeborenen ohne Risikofaktoren ist obsolet (2).

## Postprandiale Hypoglykämien

Bei der hereditären Fruktoseintoleranz, bedingt durch einen hepatischen Mangel des Enzyms Aldolase B, kann nach Verabreichung von Fruktose eine Hypoglykämie auftreten. Dies geschieht typischerweise im Säuglingsalter nach den ersten Breimahlzeiten. Weitere Zeichen sind progrediente Hepatopathie und Gedeihstörung. Die Bestätigung erfolgt primär molekulargenetisch und in Zweifelsfällen durch die Enzymatik in der Leberbiopsie. Andere Erkrankungen mit postprandialen Hypoglykämien, wie das Dumping-Syndrom, sind bei Kindern extrem selten.

## Spezielle Diagnostik

### Fastentest

Vor der Durchführung eines Fastentests sollten Fettsäureoxidationsstörungen ausgeschlossen werden, da ansonsten lebensgefährliche Stoffwechsellagen auftreten können. Die Stoffwechsellage sollte mindestens seit drei Monaten stabil sein. Zudem sollte bereits ein Blutzuckertagesprofil durchgeführt worden sein. Die Indikation für einen Fastentest muss aufgrund der potenziellen Gefahren sorgfältig abgewogen werden, das Personal muss entsprechend geschult sein. Um 12 Uhr erfolgt normalerweise die stationäre Aufnahme, nach dem Abendessen um 20 Uhr keine Nahrungsaufnahme mehr. Die Blutglukose sollte nun vierstündlich gemessen werden bis der Wert unter 4,4 mmol/l (80 mg/dl) liegt, dann zweistündliche Messungen bis der Blutzucker einen Wert unter 3,9 mmol/l (70 mg/dl) erreicht, stündlich bis der Blutzucker unter 3,3 mmol/l (60 mg/dl) abfällt und schließlich halbstündlich bis er 2,7 mmol/l (50 mg/dl) beträgt. Dann müssen die „Critical Samples“ abgenommen werden und der Hungerversuch muss beendet werden. Sollten bereits vorher Symptome (Le-

thargie, Krampfanfall etc.) vorhanden sein oder besteht eine massive Ketonurie, muss bereits vorzeitig abgebrochen und Glukose (0,2 g/kg KG) i.v. verabreicht werden. Die Proben müssen aber auf jeden Fall trotzdem gewonnen werden. Die Testdauer sollte maximal 24 (-36) Stunden, im ersten Lebenshalbjahr maximal 8 Stunden, betragen (12).

Im Anschluss kann ein Glukagontest, insbesondere wenn der Verdacht auf eine Glykogenose, einen Hyperinsulinismus oder eine Glukoneogenese Störung gegeben ist, sinnvoll sein. Dieser wird mit 50 µg/kg Glukagon i.m. durchgeführt. Es werden die Blutglukose und das Laktat zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45 und 60 Minuten bestimmt. Bei einem Hyperinsulinismus zeigt sich ein Anstieg der Blutglukose um mindestens 1,4 mmol/l, wogegen bei Glykogenose Typ I nur Laktat ansteigt. Störungen der Glukoneogenese zeigen einen unzureichenden Anstieg beider Metaboliten. Der Glukagontest kann zudem auch als Stimulationstest für Wachstumshormon und Cortisol genutzt werden, wenn ein Mangel dieser Hormone differenzialdiagnostisch infrage kommt. Ein zweiter Stimulationstest (z. B. Arginintest) ist dann jedoch notwendig (1).

Bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten oder bei denen Unklarheit über den Zeitpunkt der Hypoglykämien besteht, kann eine kontinuierliche Glukosemessung im häuslichen Milieu hilfreich sein. Diese erfolgt mit einem tragbaren Glukosemonitor (z. B. MiniMed der Firma Medtronic), welcher mittels einer subkutanen Messsonde einen Glukosewert ermittelt, der mit der Blutglukosekonzentration in bestimmten Messbereichen übereinstimmt (4).

Diese Geräte wurden für das Glukosemonitoring von Diabetikern entwickelt und sind meist in den niedrigen Blutzuckerbereichen zu ungenau. Ihr Vorteil liegt in der Möglichkeit, häusliche Hypoglykämien zu entdecken, die den genaueren, aber nur punktuell durchführbaren, blutigen Messungen verborgen bleiben. Der kritische Messbereich liegt hier nach eigenen Erfahrungen unter 3,3 mmol/l.

Kindliche Hypoglykämien müssen unabhängig von der Ursache rasch und ausreichend durch Substitution von Kohlenhydraten behandelt werden. Der Beginn der Therapie darf durch die erforderliche Diagnostik

nicht verzögert werden. Die Patienten und ihre Familien müssen im Erkennen von Hypoglykämien und in den notwendigen Notfallmaßnahmen, die in einem Notfallausweis dokumentiert sind, geschult werden. Eine ständige Betreuung durch einen erfahrenen Pädiater ist unabdingbar; eine Anbindung an ein Stoffwechselzentrum ist bei den meisten infrage kommenden Erkrankungen aufgrund der von ihnen ausgehenden vitalen Bedrohung unbedingt notwendig. Im folgenden Kasten finden Sie Adressen einiger Elterninitiativen zum Thema.

### Interessenkonflikt

Die Autoren versichern, dass keinerlei Interessenkonflikt besteht.

### Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Charentoner Str. 21, 33142 Büren  
Tel.: 0 29 51/47 89  
E-Mail: shg@glykogenose.de  
Web: <http://www.glykogenose.de/>

### Selbsthilfegruppe hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)

Renate Gramer, Dürerstr. 88, 47447 Moers  
E-Mail: [fructoseintoleranz@gmx.de](mailto:fructoseintoleranz@gmx.de)  
Web: <http://www.fructoseintoleranz.de/>

### Informationsportal für betroffene Eltern von Kindern mit Hyperinsulinismus

Web: <http://www.hyperinsulinismus.de>

## Literatur

1. Böttner A, Kratzsch J, Liebermann S et al. Comparison of Adrenal Function Tests in Children – the Glucagon Stimulation Test Allows the Simultaneous Assessment of Adrenal Function and Growth Hormone Response in Children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 (5): 433–42.
2. Deshpande S, Ward Platt M. The Investigation and Management of Neonatal Hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10 (4): 351–61.
3. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J et al. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134 (4): 492–8.
4. Gross TM, Bode BW, Einhorn D et al. Performance Evaluation of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System During Patient Home Use. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (1): 49–56.



5. Hussain K. Congenital Hyperinsulinism. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10 (4): 369–76.
6. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H et al. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1999; 103: 724.
7. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1353.
8. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen H et al. Proposal for a Standardized Protocol for 18F-DO-PA-PET (PET /CT) in Congenital Hyperinsulinism. *Horm Res. In Press* 2006.
9. Pfäffle RW, Weigel JFW. Molecular Genetics of Growth Hormone Deficiency. [www.endogenet.org](http://www.endogenet.org) 2004.
10. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G et al. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr* 1986; 109: 114.
11. Vannucci RC, Vannucci SJ. Hypoglycemic Brain Injury. *Semin Neonatol* 2001; 6 (2): 147–55.
12. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum. Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen (Milupa)*, 3. ed. Stuttgart, New York: Schattauer 2004.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Johannes F. W. Weigel  
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche  
Oststraße 21–25  
04317 Leipzig  
Tel.: 03 41/97 26–005  
Fax: 03 41/97 26–349  
E-Mail: [johannes.weigel@medizin.uni-leipzig.de](mailto:johannes.weigel@medizin.uni-leipzig.de)