



Die Geschichte des kongenitalen Hyperinsulinismus

Paul S. Thornton, MD

Leiter des Congenital Hyperinsulinism Center,
Cook Children's Medical Center,
Fort Worth, Texas



CookChildren'sSM



Hypoglykämie

- 1880-er Jahre: Glucose zum ersten Mal im Blut gemessen
- 1910: zum ersten Mal von Coblner (Deutschland) in Kindern festgestellt
- 1924: erster englischsprachiger Artikel von Mann und Magath
- 1937: erste ausführliche Dokumentation der Zeichen und Symptome von Hypoglykämie im Kindesalter von Hartman und Jaudon im Journal of Pediatrics 1937 11:1
- 1954: McQuarrie erzielt Durchbruch bei der Bedeutung der Hypoglykämie





McQuarrie 1954

- „Scheinbar sind sich viele praktizierende Kinderärzte des Vorhandenseins der schweren persistierenden Hypoglykämie unbekannter Ursache, die spontan in ansonsten gesunden Kindern auftritt, fast gänzlich unbewusst.“
- „Hypoglykämie wurde normalerweise erst dann erkannt, wenn permanenter Hirnschaden erkennbar war.“





Neonatale Hypoglykämie

- 1954: Komrower und Farquhar beschreiben die Veränderungen im Glucosespiegel von Neugeborenen direkt nach der Geburt.
- Farquhar beschreibt nachfolgend das Kind einer diabetischen Mutter und insbesondere den intrauterinen Überwuchs, der später auf Insulin zurückgeführt wird.
- 30 % der Babys haben innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt einen Glucosespiegel von <50 mg/dl (2,8 mmol/l); dies ist bei den meisten normal.





Hypoglykämie und Hirnschaden

- 1959: Cornblath beschreibt als erster die Hypoglykämie bei Babys, deren Müttern an Toxinämie litten und bei denen später Hirnschäden auftraten. Dies ist möglicherweise die erste Beschreibung des **durch perinatalen Stress verursachten Hyperinsulinismus**.
- 1963: Brown und Wallace zeigen, dass anhaltende neonatale Hypoglykämie bei überlebenden Säuglingen zu geistiger Behinderung und zerebraler Lähmung führen kann.
- 2013: Bei 20 bis 40 % der Patienten mit Hyperinsulinismus kommt es zu Hirnschäden.





Insulin

- **1869: Langerhans (ein deutscher Medizinstudent) entdeckt Zellen unbekannter Funktion in der Bauchspeicheldrüse, die keine Verdauungssäfte absondern.**
- **1889: Minkowski (ein anderer Deutscher) stellt fest, dass ein Hund, dem die Bauchspeicheldrüse entfernt wird, Diabetes entwickelt.**





Insulin „heilt“ Diabetes

- **1921: Banting und Best stellen fest, dass sich durch Injektion einer Absonderung der Bauchspeicheldrüse der Glucosespiegel eines Diabetikers senken lässt.**
- **1922: In einem von Professor John Macleod finanziertem Labor injizieren sie einem Jungen namens Leonard Thompson das erste Insulin und heilen seine Diabetes.**





- **1923: Eli Lilly beginnt die gewerbliche Produktion von Insulin und stellt ausreichende Mengen her, um die meisten Diabetiker Nordamerikas zu behandeln.**
- **1923: Banting und Macleod erhalten für die Entdeckung des Insulin den Nobelpreis.**





Insulin und Hypoglykämie

- **1927: Wilder stellt bei einem Patienten mit Symptomen der Hypoglykämie Bauchspeicheldrüsenkrebs fest.**
- **William Mayo operiert den Patienten und findet mehrere Tumore. Sein Team entnimmt dem Tumor eine Substanz und injiziert ein Kaninchen damit, das daraufhin Hypoglykämie entwickelt.**
- **1929: Die ersten Insulinome werden durch Operation des Patienten geheilt.**





Insulin und Hypoglykämie

- 1955: Cochrane (Great Ormand Street Hospital, London) stellt bei drei Familienmitgliedern und in einem weiteren Fall leucinempfindliche Hypoglykämie fest.
- 1963: Berson und Yalow gelangen die ersten genauen Messungen von Insulin und zeigen, dass der Insulinspiegel bei Kindern mit leucinempfindlicher Hypoglykämie erhöht ist.





- 1970: Baker und Yacovak beschreiben Nesidioblastose in Kleinkindern mit idiopathischer Hypoglykämie bei Kleinkindern.
- 1974: Haymond und Pagliaria behaupten, dass es sich bei der idiopathischen Hypoglykämie bei Kleinkindern eigentlich um Hyperinsulinismus handelt.
- 1975: Stanley und Baker zeigen, wie HI zu diagnostizieren und zu behandeln ist.





Behandlung von Hyperinsulinismus

- Vor 1966
 - Steroide
 - Wachstumshormone
 - Zink-Glucagon
 - langwirkendes Epinephrin
 - leucinarme Diät





Diazoxid

- 1964: Drash und Wolff stellen fest, dass die vom Blutdruckmedikament Diazoxid verursachte Nebenwirkung der Hyperglykämie für die Behandlung idiopathischer Hypoglykämie bei Kleinkindern eingesetzt werden kann.
- 1966: Lester Baker et al. behandeln acht Kinder mit Diazoxid; sechs davon sprechen gut auf die Behandlung an.





Octreotid

- **Anfang der 1970-er: erste Behandlung von Insulinomen bei Erwachsenen mit Somatostatin-Infusionen**
- **1977: Hirsch et al. beschreiben die erste Behandlung eines zwei Monate alten Babys nach einer Pankreatektomie im Children's Hospital in Boston.**
- **Dies führt zur Behandlung von Insulinomen bei Erwachsenen mit Somatostatin-Analogstoffen und bis Ende der 80-er/Anfang der 90-er Jahre zur Behandlung von Kleinkindern (Thornton und Glazer).**





Zukünftige Behandlungen

- langwirkendes Octreotid
- GLP1-Antagonist
- andere Somatostatin-Analogstoffe





Geschichte der Pathologie

- **1970-er Jahre: Nesidioblastose in der Pankreas von Babys mit Hyperinsulinismus nachgewiesen (Baker und Yacovak)**
- **Anfang der 80-er Jahre: Mehrere verschiedene Gruppen zeigen, dass Nesidioblastose ein normaler Befund und nicht die Ursache von Hyperinsulinismus ist (Jaffe, Gossens und Rahier).**





Von der Pathologie zur Operation

- 1984: Rahier beschreibt die grundlegende strukturelle Läsion des Pankreas und später fokale und diffuse Pathologien. Dies führt zu einer neuen, von Nihoul-Fekete in Paris entwickelten Operationsstrategie.
- Fokaler HI kann durch partielle Entfernung der Bauchspeicheldrüse geheilt werden.





Geschichte der Lokalisierung

- Lokalisierung der fokalen Läsion
 - 1989: Brunelle (Paris) beschreibt die transhepatische Pfortader-Blutentnahme.
 - 2003: Stanley (Philadelphia) beschreibt die Stimulation der Bauchspeicheldrüsenarterie durch venöse Blutentnahme.
 - 2005/2006: Ribero und Otonkoski beschreiben den ¹⁸F-DOPA-PET-Scan als verbesserte und weniger invasive Methode zur Unterscheidung von fokalen und diffusen Läsionen.





Geschichte der Lokalisierung

- Von allen Hauptzentren wurde inzwischen über 500 Patienten gemeldet, und dieses Verfahren entwickelt sich zum Standard.
- Für die Behandlung von Patienten ist weiterhin ein multidisziplinäres Team mit Fachkenntnissen in PET, Chirurgie, Pathologie und medizinischer Betreuung erforderlich.





Geschichte der Genetik

- **1991: Thornton et al. (Philadelphia) vermutet, dass HI autosomal rezessiv ist; 1994 glaubt er, dass es ebenfalls autosomal dominant ist.**
- **1994: Glaser lokalisiert das für HI verantwortliche Gen auf Chromosom 11p14-15.**
- **1995: Bryan et al. entdeckt das Gen SUR1 auf diesem Chromosom, und Thomas beschreibt die erste HI-Mutation in SUR1 und 1996 in KIR6.2.**





Geschichte der Genetik

- 1996: Weinstein (Children's Hospital of Philadelphia) und Zammarchi beschreiben das Hyperinsulismus-Hyperammonämie-Syndrom (HIHA), das, wie Stanley 1998 feststellt, durch eine GDH-Mutation (jetzt als Glud-1 identifiziert) verursacht wird.
- 1998: Glaser et al. beschreiben GK HI.





Geschichte der Genetik

- 1997/98: Die genetische Grundlage der fokalen Erkrankung wird von de Lonlay, Verkarre (Paris) und Ryan (Dublin) festgestellt.
 - Verlust des mütterlichen Chromosoms 11 und eine Mutation des väterlichen Gens ABCC8 oder KCN11.
- Nachfolgende Mutationen in HADH, SLC16A1, HNF4a, HNF1a, UCP2





Erkenntnisse

- Die Weiterentwicklung im Bereich des HI hat sich in den letzten 25 Jahren beschleunigt.
- Die Entwicklung multidisziplinärer Zentren mit entsprechendem Fachpersonal ist wesentlich.
- Trotz all unseres Wissens erleiden 20-40 % der Babys Hirnschäden; dies sollte einer der Hauptschwerpunkte unserer Bemühungen sein.
- Zusammenarbeit und gemeinsame Nutzung der Daten ist unerlässlich.
- Frühe Identifikation und schnelle Behandlung ist für verbesserte Resultate entscheidend.

