

Häufigkeit und Schwere einer diabetischen Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem bzw. bekannten Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus während des ersten Lockdowns der COVID-19 Pandemie 2020 im Vergleich zu demselben Zeitraum des Jahres 2019 an der Universitätskinderklinik Halle/S.

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marie-Charlotte Windischmann, geb. Loh

Betreuerin:

Frau PD Dr. med. Susann Weihrauch-Blüher

Gutachter*innen:

Herr Prof. Dr. med. Matthias Girndt, Halle (Saale)

Frau PD Dr. med. Susanna Wiegand, Berlin

Datum der Verteidigung: 11.01.2024

Für meine Schwester

Referat

Durch die COVID-19-Pandemie und den deutschlandweiten Lockdown wurden Schulen und Kindergärten geschlossen. Neben dem allgemeinen Einfluss auf das Familienleben kam es in dieser Zeit zu Veränderungen im Gesundheitsmanagement und dem Umgang mit chronischen Erkrankungen bei Kindern. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Auswirkungen des ersten Lockdowns und den darauffolgenden Maßnahmen zur Bekämpfung der Coronapandemie auf Kinder und Jugendliche mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus (T1DM, T2DM) zu analysieren. Ab dem 15. März 2020 bis zum 11. Oktober 2020 wurden Daten von stationär behandelten Kindern mit DM im Universitätsklinikum in Halle (Saale) erhoben. Dabei wurden anhand der Patientenakten Informationen über den Allgemeinzustand und laborchemische Parameter bezogen auf das Blutzuckermanagement und Komplikationen wie die Diabetische Ketoazidose (DKA) erfasst und mit Daten von Fällen aus demselben Zeitraum des Vorjahres verglichen. Es wurden 52 Kinder in 2020, davon 23,1 % mit neugestellter Diagnose eines DM, mit 73 Kindern in 2019, davon 24,7 % Diabetesneumanifestationen, gegenübergestellt. Dabei fiel ein höherer Anteil der DKA in der Gesamtgruppe auf (2020: 28,8 %, 2019 20,5 %). Vor allem unter den Neumanifestationen als auch unter bereits bekannten Kindern und Jugendlichen war der Anteil schwerer Ketoazidosen in 2020 größer als in 2019. Es gab 2020 zwei T2DM Neumanifestationen mit schwerer DKA. Die stationär behandelten Kinder waren 2020 jünger und mussten länger im Krankenhaus bleiben. Es wurden 2020 anteilig mehr Mädchen ins Krankenhaus aufgenommen als 2019. Der Anteil bereits bekannter Kinder mit ICT (Intensified Conventional Therapy) im Vergleich zur Insulinpumpentherapie war 2020 größer als in 2019. Die Ergebnisse machen deutlich, dass die COVID-19-Pandemie bereits bekannte Problematiken der Diabetesdiagnose, als auch des Krankheitsmanagements bei Kindern und Jugendlichen aggraviert hat. Strukturierte und regelmäßige Aufklärung über die Symptome einer Diabetesmanifestation sowie ausführliche Schulungen zum Umgang mit der Insulintherapie mit Bezug auf besondere Stresssituationen sind zur Prävention der DKA notwendig. Des Weiteren könnten einige Familien von einer erweiterten Indikationsstellung zur Insulinpumpentherapie profitieren. Die Nutzung von Telemedizin könnte den regelmäßigen Kontakt zu Patienten trotz Pandemiesituation ermöglichen.

Windischmann, Marie-Charlotte: Häufigkeit und Schwere einer diabetischen Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem bzw. bekannten Typ-1- und Typ-2- Diabetes mellitus während des ersten Lockdowns der COVID-19 Pandemie 2020 im Vergleich zu demselben Zeitraum des Jahres 2019 an der Universitätskinderklinik Halle/S., Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 69 Seiten, 2023

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Verzeichnis der Abkürzungen	
1.	Einleitung	1
1.1	Diabetes mellitus im Kindesalter	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	2
1.1.3	Diagnostik	4
1.1.4	Diabetische Ketoazidose	5
1.1.5	Therapie und Langzeitfolgen	9
1.2	SARS-Cov-2	12
1.2.1	Übersicht	12
1.2.2	Pandemie	14
1.2.3	Lockdown	15
1.3	COVID-19-Pandemie und Diabetes mellitus im Kindesalter	17
2.	Zielstellung	19
3.	Material und Methoden	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten	20
3.1.2	Datenerfassung und -auswertung	20
3.1.3	Ethikvotum	21
3.2	Methoden	21
3.2.1	Datenverarbeitung	21
3.3.2	Statistische Analyseverfahren	22
4.	Ergebnisse	24
4.1	Patienten	24
4.1.1	Gesamtgruppe	24
4.1.2	Neumanifestationen	26
4.1.3	Kinder mit bereits bekanntem Diabetes mellitus	28
4.2	Klinische und laborchemische Parameter	30
4.2.1	Diabetische Ketoazidose	30
4.2.2	Symptome	34

4.2.3	Blutzuckermanagement und Verlaufparameter	35
4.2.4	Therapie	38
4.2.5	Anamnese in Bezug auf COVID-19	39
4.3	Statistische Tests	40
4.3.1	T-Test	40
4.3.2	Fisher exakter Test und Mann-Whitney-U- Test	43
4.3.3	Binär logistische Regression	43
5.	Diskussion	45
5.1	Methoden	45
5.2	Ergebnisse und Zielstellung	47
5.2.1	Diabetische Ketoazidose	48
5.2.2	Anthropometrische Patientendaten	52
5.2.3	Symptome und Schwere der Erkrankung	54
5.2.4	Therapiemanagement und Verlaufparameter	55
5.2.5	Perspektive	56
6.	Zusammenfassung	59
7.	Literaturverzeichnis	61
8.	Thesen	69
	Anhang	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
	Selbstständigkeitserklärung	
	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
BMI	Body-Mass-Index
BOHB	Beta-Hydroxybutyrat
BZ	Blutzucker
CGM	Continuous Glucose Monitoring
COVID-19	Corona Virus Disease-2019
CRP	C-reaktives Protein
CSII	Continous Subcutanueous Insulin Infusion
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
DKA	Diabetische Ketoazidose
DM	Diabetes mellitus
DMP	Disease Management Programm
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1
i.S.	Im Serum
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICT	Intensified Conventional Therapy
IE	Internationale Einheiten
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LADA	Late Onset Autoimmune Diabetes in the Adult
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
NaCl	Natriumchlorid
p	P-Wert, Fehlerwahrscheinlichkeit
PIMS	Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome
POC	Point-of-Care
RKI	Robert Koch Institut

SARS-Sov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type-2
SD	Standardabweichung
TMPRSS2	Transmembrane-Serine-Protease-2
T1DM	Diabetes mellitus Typ-1
T2DM	Diabetes mellitus Typ-2
TIR	Time in Range
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus im Kindesalter

1.1.1 Epidemiologie

Der Begriff Diabetes mellitus (aus dem altgriechischen für „honigsüßer Durchfluss“) beschreibt eine Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder. Allen gemein ist die krankhafte Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Die im Kindes- und Jugendalter am häufigsten vorzufindende Form ist der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM). Diese Form wurde in der Vergangenheit auch als juveniler oder insulinabhängiger Diabetes bezeichnet, jedoch findet diese Bezeichnung kaum noch Anwendung, da auch andere Formen des Diabetes einer Therapie mit Insulin bedürfen. Außerdem kann die Diagnose eines T1DM ebenso erst im Erwachsenenalter gestellt werden: Patienten und Patientinnen werden häufig zunächst mit einem T2DM diagnostiziert und fallen erst später durch positive Insel-Autoantikörper auf. Diese als LADA (Late Onset Autoimmune Diabetes in the Adult) bezeichnete Diagnose wird auch unter die Definition des T1DM gefasst (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015).

Diabetes spielt in der Pädiatrie eine große Rolle und nimmt in Deutschland den Platz der häufigsten Stoffwechselerkrankung im Kindes- und Jugendalter ein. Aktuelle Schätzungen ergeben für Deutschland eine Fallzahl von 15.600-17.400 Kindern zwischen 0-14 Jahren. Man geht von einer Prävalenz von 0,148 % aus. Im Alter von 0-19 Jahren leben ca. 30.000-32.000 Kinder und Jugendliche mit T1DM. Für Kinder unter fünf Jahren wird erwartet, dass sich die neuen Erkrankungsfälle bis 2026 verdoppeln (Kellerer et al. 2019, Holder et al. 2022). Im Vergleich der Fallzahlen international lag Deutschland 2017 mit 15,7 (in 1000) Kindern unter 15 Jahren auf Platz zehn. Unter den Ländern mit der höchsten Inzidenz von Typ-1 Diabetes unter Kindern zwischen 0-14 Jahren im Jahr 2019 lag Deutschland auf Platz acht mit 2600 Neuerkrankungen pro Jahr (International Diabetes Federation 2017, 2019).

Die international angelegte DIAMOND Studie sammelte epidemiologische Daten für Kinder bis einschließlich 15 Jahren zwischen 1990 bis 1999 und stellte einen durchschnittlichen Anstieg der Inzidenzrate des T1DM um 2,8 % pro Jahr fest. Innerhalb der EURODIAB Studie in Europa wurde der Inzidenzanstieg zwischen 1989 und 2003 vor allem in Zentral- und Osteuropa sowie bei den unter Fünfjährigen beobachtet. Von einem Anstieg der Inzidenzrate in Europa von 3-4 % pro Jahr in unterschiedlicher regionaler Ausprägung wird ausgegangen (Patterson et al. 2009, 2012).

Auch die Relevanz des Diabetes mellitus Typ-2 (T2DM) gewinnt in der Kinder- und Jugendheilkunde an immer größer werdender Bedeutung. Vor allem unter den 11-18-Jährigen kann dieser Trend beobachtet werden. Jährlich erkranken in Deutschland ca.

175 Jugendliche neu an einem T2DM bei einer Inzidenz 2016 von 2,8 pro 100.000 Personenjahren. Es sind häufiger Mädchen als Jungen betroffen. Zwischen 2014 und 2016 wurde in der Altersgruppe der 11-18-Jährigen eine Prävalenz von 12-18 pro 100.000 Personen für den T2DM geschätzt. In den letzten zehn Jahren wurde laut des DPV-Registers (DPV = Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) für Kinder zwischen 11-18 Jahren mit T2DM ein Anteil von 5-6 % an den neudiagnostizierten Diabeteserkrankungen verzeichnet (Rosenbauer et al. 2019). Bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas zeigen Untersuchungen, dass bei knapp 7 % bereits ein gestörter Glukosestoffwechsel vorliegt (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015). Vieles deutet darauf hin, dass vor allem für den Typ-2 Diabetes mellitus eine hohe Dunkelziffer von Kindern ohne diabetologische Betreuung vorliegt. In mehreren asiatischen Ländern liegt die Inzidenz des T2DM bereits über der des T1DM bei Kindern, jedoch in Japan und Taiwan beispielsweise nicht ausschließlich aufgrund von Adipositas im Kindesalter, sondern vermehrt bedingt durch familiäre Vorbelastung und genetischen Faktoren (Kapellen 2019a, Sugihara 2005).

Weitere Sonderformen des Diabetes mellitus sind die autosomal-dominant vererbten Typen MODY 2 und MODY 3 (Maturity-Onset Diabetes of the Young), der neonatale Diabetes, der mit Cystischer Fibrose einhergehende oder auch der mit Syndromen vergesellschaftete Diabetes mellitus (Ziegler und Neu 2018). Aufgrund der Seltenheit dieser Diabetesformen wird im Folgenden hauptsächlich auf den Typ-1 Diabetes mellitus und des Weiteren auch auf den Typ-2 Diabetes mellitus eingegangen.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Diabetes mellitus Typ-1 ist eine Autoimmunerkrankung, bei welcher es zu einem absoluten Insulinmangel kommt. Insulin ist ein körpereigenes Hormon, welches nur in den Beta-Zellen des Pankreas gebildet wird. Diese sind Teil des endokrinen Systems der Bauchspeicheldrüse, den Langerhans-Inseln. Dass Insulin ausgeschüttet wird, wird zum Beispiel durch die Aufnahme von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren stimuliert. Gehemmt wird die Insulinsekretion durch physiologische Inhibitoren wie Noradrenalin, Adrenalin und Somatostatin. Das komplette Fehlen der Insulinausschüttung beruht auf einer chronischen Entzündung und einem daraus folgenden Untergang der Langerhans-Zellen. Genetische Faktoren, Umweltfaktoren, sowie Ernährung und virale Infektionen sind an der Entstehung dieses Autoimmunprozesses beteiligt. Der Zeitraum bis zur klinischen Manifestation des Diabetes ist individuell unterschiedlich, verläuft bei Kindern jedoch meist rapide. Zur Hyperglykämie und den typischen Symptomen kommt es erst, wenn die Insulinproduktion weniger als ca. 15-20 % der Norm entspricht oder über 80 % der Beta-Zellen im Pankreas untergegangen sind. Man unterteilt den T1DM in den

immunvermittelten und den idiopathischen Typ. Der immunvermittelte Diabetes wird durch das Vorhandensein von spezifischen Autoantikörpern vom idiopathischen Typ unterschieden. Dazu zählen Antikörper gegen das eigene Insulin (Insulinautoantikörper, IAA), Inselzellantikörper (ICA), die Glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65), das Insulinomaassoziierte Antigen 2 (IA-2), Antikörper gegen die Glutamatdecarboxylase (GADA), gegen die Proteintyrosinkinase (IA-2^a) und gegen den Zink-Transporter 8 (ZnT8). Bei ca. 90 % der Neumanifestationen kann mindestens einer der diabetesspezifischen Autoantikörper labordiagnostisch festgestellt werden. Der idiopathische Typ ist durch absoluten Insulinmangel ohne Autoantikörper gekennzeichnet. Er wird mit hoher Penetranz vererbt und wird vor allem unter Patienten mit asiatischem oder afrikanischem Hintergrund diagnostiziert (Hiort et al. 2020, Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015).

Geschwisterkinder eines Typ-1 Diabetikers haben ein Erkrankungsrisiko von 5 %. Ist ein Elternteil erkrankt, liegt das Risiko zwischen 5-7 % (Ziegler und Neu 2018).

Die Entstehung des Typ-2 Diabetes mellitus bei Kindern folgt den gleichen pathophysiologischen Mustern wie bei Erwachsenen. Neben der immer größer werdenden Insulinresistenz kommt es zur Abnahme der Insulinsekretion. Der Verlauf des T2DM bei Jugendlichen deutet allerdings darauf hin, dass der Verlust von der Betazellaktivität deutlich zügiger voranschreitet. Die Insulinresistenz wird bei adipösen Kindern durch erhöhte Fettsäuren, Adipozytokine und proinflammatorische Marker im Blut, die eine subklinische Entzündungsreaktion triggern, begünstigt. Durch verminderte körperliche Aktivität verstärkt sich nicht nur das Übergewicht der Kinder, sondern ebenso die Insulinresistenz und somit das Risiko der Entstehung eines T2DM (Kapellen 2019a). Die KiGGS-Auswertung 2 (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland des Robert-Koch-Instituts) gibt für die Häufigkeit von Übergewicht einschließlich Adipositas unter 3-17-Jährigen 15,4 % an. Die Adipositasprävalenz liegt bei 5,9 % (Schienkiewitz et al. 2018). Laut der S3-Leitlinien zur Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter liegt Übergewicht vor bei einem BMI-Perzentil $> 90 \leq 97$, Adipositas bei einem BMI-Perzentil $> 97 \leq 99,5$ und extreme Adipositas bei BMI-Perzentile $> 99,5$ (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter 2019). Dabei spielt vor allem das vermehrte viszerale Fettgewebe bei Übergewicht eine prädisponierende Rolle für den T2DM, da es bei der Modulation der Insulinsensitivität durch Metaboliten- und Hormonproduktion beteiligt ist (Blüher et al. 2005). Bei Kindern mit T2DM tritt ein Betazellversagen schnell ein, so wird von 8-28 % Reduktion der Betazellfunktion berichtet. Des Weiteren brauchen 11-44 % der Kinder innerhalb des ersten Jahres Insulin als Therapie (Barrett et al. 2019).

Untersuchungen zur Vererbbarkeit des T2DM zeigen Mutationen auf verschiedensten Genloci, die für die Insulinsignalübertragung, Entwicklung der Adipositas und der Insulinresistenz und -sekretion zuständig sind. Es handelt sich also um eine polygenetische Erkrankung, bei der die Familienanamnese von großer Bedeutung ist. Das Risiko für eineiige Zwillinge bei Erkrankung des Geschwisterkindes beträgt bis zu 90 % (Hiort et al. 2020).

1.1.3 Diagnostik

Um die Diagnose eines Typ-1 Diabetes zu stellen, reicht in den meisten Fällen eine Zusammenschau der Anamnese, der klinischen Symptomatik (unter anderem Polydipsie, Polyurie, Gewichtsabnahme) und des Ergebnisses der kapillären Blutzuckermessung aus. Weitere zur Diagnose führende Symptome können ein reduzierter Allgemeinzustand, die sogenannte Kußmaul'sche Atmung (tiefe, erschwerte Atemzüge) oder auch Bauchschmerzen und Erbrechen sein. In der tiefergehenden differenzialdiagnostischen Abklärung erfolgt dann eine Testung von diabetesassoziierten Autoantikörpern und des Langzeitblutzuckerwerts HbA1c. Bei Verdacht auf T2DM wird, sofern es der Allgemeinzustand zulässt, ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die Diagnose eines Diabetes mellitus sollte nicht verzögert werden, da eine umgehende Behandlung durch spezialisierte Expertenteams auch im Verlauf zu besseren metabolischen Resultaten und geringerer Notwendigkeit von weiteren Krankenhausaufenthalten führt (Ziegler und Neu 2018).

Die aktuelle Leitlinie der Internationalen Pädiatrischen Diabetesgesellschaft (ISPAD) soll der T1DM in vier Stufen eingeteilt werden. In Stufe 1 werden im Blut mindestens zwei persistierende Autoantikörper nachgewiesen, wobei weiterhin Normoglykämie besteht. In der zweiten Stufe sollte zu den Autoantikörpern eine Dysglykämie festgestellt werden, sprich eine gestörte Glukosetoleranz oder gestörte Nüchternblutzuckerwerte (nüchtern 5,6-7 mmol/l) oder ein HbA1c-Wert zwischen 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol). Kommt es zur Manifestation, liegt Stufe 3 vor. Stufe 4 ist durch einen länger bestehenden T1DM gekennzeichnet (Besser et al. 2022)

Nicht immer führen Klinik und Anamnese zur richtigen Diagnose. Häufig werden die Kinder mit gastrointestinalen oder urogenitalen Beschwerden diagnostiziert, weshalb das Bewusstsein der Kinderärzte in der Niederlassung für die Symptome der Diabetesmanifestation sensibilisiert werden sollte (Bui et al. 2010). Problematisch ist, dass bei Kindern im Vorschulalter die Symptome wie Bauchschmerzen oder Übelkeit häufig vorkommen und oft unspezifisch sind, weshalb sie fehlgedeutet werden. Andere Symptome, z.B. das Einnässen, beginnen schleichend (Mönkemöller et al. 2021).

Erfolgt die Diagnose nicht rechtzeitig, so besteht das Risiko einer Diabetischen Ketoazidose, welche in einem weiteren Unterkapitel genauer definiert wird.

Ein Screening auf Auto-Antikörper in der Gesamtbevölkerung wird derzeit nur im Kontext von Studien untersucht. Auch bei Kindern mit erhöhtem Risiko bleibt zu diskutieren, ob das Screening einen Nutzen bringt, da diese generell geringere DKA-Raten aufweisen (Besser et al. 2022).

Zur Früherkennung des Typ-2 Diabetes mellitus empfiehlt die DDG-Praxisempfehlung ab dem 10. Lebensjahr einen oralen Glukosetoleranztest bei Übergewicht (BMI > 90. Perzentile), wenn zwei weitere Risikofaktoren vorliegen. Ein erhöhtes Risiko besteht für Kinder, wenn sie Typ-2-Diabetiker als Verwandte 1. bis 2. Grades haben, Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe wie z.B. Ostasiaten besteht, extreme Adipositas (BMI > 99,5. Perzentile) vorliegt oder Zeichen der Insulinresistenz (arterieller Hypertonus, Dyslipidämie, erhöhte Transaminasen, Polyzystisches Ovarialsyndrom und Acanthosis nigricans) vorhanden sind (Holder et al. 2022). Der BMI-Wert wird bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen zur Beurteilung des Gewichts im Verhältnis zur Körpergröße herangezogen. Dabei ist auf die altersphysiologische Schwankung der Fettmasse Bezug zu nehmen, weshalb man die Werte altersabhängig anhand von Perzentilen beurteilt (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

Die Zeichen der Insulinresistenz können auch zur Unterscheidung zwischen Typ-1 und Typ-2 Diabetes verwendet werden. Für den T2DM sprechen außerdem ein schleichender Beginn und Übergewicht. Zur weiteren Differenzierung zwischen den beiden gängigen Diabetes mellitus Typen kann die Bestimmung der Nüchternkonzentration von Insulin und C-Peptid veranlasst werden. Sind diese normal oder leicht erhöht, aber nicht vereinbar mit der gemessenen Hyperglykämie, so deutet dies auf einen T2DM hin (Hiort et al. 2020).

Ein Prädiabetes wird bei einer Blutglukose nüchtern von 5,6-7 mmol/l und/oder bei 7,8-11,1 mmol/l 120 Minuten nach oralem Glukosetoleranztest diagnostiziert. Sind die Werte höher, kann die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ-2 gestellt werden. Grundlage aktueller Forschung ist, inwieweit Marker für die Nichtalkoholische Fettleber (Transaminase-Werte) im Verhältnis zu einem erhöhten Diabetesrisiko stehen. Dabei steht fest, dass Kinder mit Adipositas und erhöhten Transaminasen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für einen T2DM aufweisen und somit auf eine diabetische Stoffwechsellage gescreent werden sollten (Reinhardt 2021).

1.1.4 Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose lässt sich wie folgt charakterisieren: Hyperglykämie (Blutzucker > 11,1 mmol/l), venöser pH < 7,3, oder Bikarbonat < 15mmol/l sowie

Ketonämie und Ketonurie. Der Schweregrad wird in mild, mäßig und schwer eingeteilt, wobei mild einen pH-Wert $< 7,3$ und ein Serumbikarbonat < 15 mmol/l, mäßig einen pH-Wert $< 7,2$ und ein Serumbikarbonat < 10 mmol/l und schwer einen pH-Wert $< 7,1$ und ein Serumbikarbonat < 5 mmol/l bedeutet (Hiort et al. 2020).

Hervorgerufen wird die DKA durch absoluten oder relativen Insulinmangel in Kombination mit kontrainsulinären Hormonen (Katecholamine, Kortisol, Glukagon und Wachstumshormon), was bei Neumanifestation und ebenso im Verlauf der Erkrankung auftreten kann. Es kommt durch Lipolyse, Glykogenolyse, Glukoneogenese und ein Herunterfahren des peripheren Glukoseverbrauchs zur metabolischen Azidose und Hyperglykämie (Schober und Fritsch 2011).

In der Diagnostik des T1DM stellt die DKA eine zunehmende Herausforderung dar. Für Deutschland wurde in einer retrospektiven, populationsbasierten Studie über die DKA-Prävalenz in 13 verschiedenen Ländern zwischen 2006 und 2016 ein jährlicher Anstieg der Prävalenz für die mäßige und schwere DKA festgestellt. Eine frühere Diagnose ist eine Prävention für das Auftreten der DKA. Die Prävalenz der DKA ist in den Ländern geringer, in denen die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ-1 höher ist (Cherubini et al. 2020). Rund 6 % der Typ-1 Diabetiker im Kindes- und Jugendalter in Deutschland erleiden eine DKA im Jahresverlauf (Baumer-Mouradian et al. 2019).

Eine Kampagne zur DKA-Prävention der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie ermutigt Kinderärzte den Eltern zur U6 und U7a einen Flyer mit den vier gängigen Symptomen der Diabetesmanifestation, also häufiges Wasserlassen, ständiger Durst, Gewichtsabnahme und stetige Müdigkeit, mitzugeben (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 2020).

Ein höheres Risiko, eine diabetische Ketoazidose zu entwickeln, haben Kinder mit Migrationshintergrund, Kinder unter 6 Jahren und Mädchen (Segerer et al. 2021). Weiterhin wird das Risiko für eine DKA durch ungenügende Stoffwechselkontrolle, gemessen am HbA1c-Wert, und der Zugehörigkeit zu einer sozial schwächeren Schicht erhöht. Kinder und Jugendliche mit psychischen Problemen sind besonders gefährdet und sollten psychosozial eng betreut werden (Schober und Fritsch 2011). Bei Neumanifestationen wird das Risiko einer DKA durch eine verspätete Diagnose deutlich erhöht. Ist der Diabetes mellitus bereits bekannt, so führt vor allem der unbemerkte Stopp der Insulinzufuhr (beispielsweise im Rahmen der Insulinpumpentherapie) zur Risikoerhöhung. Außerdem sind Kinder mit Gastroenteritis und rezidivierendem Erbrechen, Kinder in der Pubertät, nach großem Alkoholkonsum und Kinder mit erschwertem Zugang zu medizinischer Versorgung häufiger betroffen (Wolfsdorf et al. 2018).

Klinisch zeichnet sich eine DKA durch Dehydratation mit vorangegangener Polydipsie und Polyurie, Kussmaul'sche Atmung im Sinne einer respiratorischen Kompensation, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen und Bewusstseins Einschränkungen bis hin zum Koma aus (Schober und Fritsch 2011). Des Weiteren können eine Tachykardie, Verwirrtheit und Acetonfoetor ex ore auf eine DKA hindeuten (Wolfsdorf et al. 2018).

Zur Diagnostik bei Verdacht auf DKA gehört zusätzlich zur Anamnese und körperlichen Untersuchung die Bestimmung der Plasmaglukose, Ketonkörper im Urin, ein Differenzialblutbild, CRP, Serumosmolalität, Elektrolyte im Serum, Kreatinin, Harnstoff, Bikarbonat, Laktat und eine kapilläre Blutgasanalyse mit pH-Wert, Anionenlücke und korrigiertem Serumnatrium. Zusätzlich sollte mindestens stündlich ein Monitoring mit Messung von Puls, Atemfrequenz, Blutdruck und EKG erfolgen. Neben Ein- und Ausfuhrkontrolle (Flüssigkeitsbilanzierung) und Beurteilung der Vigilanz beispielsweise mittels Glasgow Coma Scale sollten zunächst stündlich Laborparameter wie Elektrolyte, Harnsäure, Blutzucker und Blutgase überprüft werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015).

Ziele der Therapie bei einer diabetischen Ketoazidose sind die Azidose und Dehydratation zu beheben, den Blutglukosewert zu normalisieren, Komplikationen der DKA zu verhindern und Therapiekomplicationen zu vermeiden. Es besteht die Gefahr, durch zu schnelles Senken des Blutzuckers ein Hirnödem, eine Hypokaliämie, eine hyperchlorämische Azidose und/oder eine Hypoglykämie hervorzurufen (Wolfsdorf et al. 2018).

Je nach Schwere der DKA muss über die Intensivität der Therapie entschieden werden. Liegt eine milde DKA und hohe Patientencompliance vor, so kann auf Normalstation mittels subkutaner Insulingabe und Flüssigkeitssubstitution unter regelmäßigen Kontrollen die Azidose ausgeglichen werden. Bei schwerer DKA sollte unbedingt eine intensive Überwachung des Kindes auf einer Intensivstation erfolgen.

Muss initial der Kreislauf stabilisiert werden, erfolgt die intravenöse Gabe von 10-20 ml/kg Natriumchlorid (NaCl) 0,9 %. Weiterhin wird das Flüssigkeitsdefizit mit NaCl 0,9 % oder Ringerlösung über 36 bis 48 Stunden ausgeglichen. Dabei wird die benötigte Dosis anhand des Alters, Gewichts und der Körperoberfläche berechnet. Es wird von einem 1,5- bis 2-fachen Flüssigkeitstagesbedarf ausgegangen. Um der weiteren hepatischen Ketogenese entgegenzusteuern und um die Glukoseaufnahme in die Zellen zu fördern, erfolgt bei schwerer DKA die intravenöse niedrigdosierte Gabe von Normalinsulin. Begonnen wird ca. eine Stunde nach Beginn der Volumengabe. Die Therapie erfolgt mit 0,1 IE/kg Körpergewicht Insulin pro Stunde und kann bei jüngeren Kindern auf 0,025 - 0,05 IE/kg/h reduziert werden. Ein Absinken des Blutzuckerspiegels

um 2-5 mmol/l/h ist das Ziel. Zur Beendigung der kontinuierlichen Insulinzufuhr sollte der Blutzuckerspiegel unter 15 mmol/l und der pH-Wert über 7,3 liegen.

Da sich die Blutglukose schneller als die Azidämie normalisiert, kann die Zeit der Ketonkörpermetabolisierung mit der Gabe von 5 %iger Glukoselösungsinfusion überbrückt werden, um den Blutzucker bei etwa 14 mmol/l zu stabilisieren. Der Blutzuckerspiegel darf nicht zu schnell gesenkt werden, da sonst die Gefahr eines Hirnödems durch zu schnelles Abfallen der Plasmaosmolarität besteht. Empfohlen wird eine Senkung der Blutglukose um 2-5 mmol/l/h. Nach Beenden der intravenösen Insulintherapie sollte mit einem subkutanen Insulinschema begonnen werden. Von großer Bedeutung ist die Überwachung der Kaliumwerte, da es mit der Insulintherapie zu einem Strom von Kalium nach intrazellulär kommt und das Elektrolyt auch renal ausgeschieden wird. Außerdem wird der Kaliumabfall durch das Ausgleichen der Azidose verstärkt. Eine Substitution von Kalium ist bei Hypokaliämie (Serumkalium < 3,6 mmol/l) sofort zu beginnen, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulingabe und bei Hyperkaliämie erst nach Wiedereinsetzen der Urinproduktion (Hiort et al. 2020, Holder et al. 2022).

Gegebenenfalls muss in einzelnen Fällen über eine zusätzliche Gabe von Phosphat und/oder Bikarbonat nachgedacht werden. Zur Vermeidung der lebensbedrohlichen Komplikation eines Hirnödems und der Hypokaliämie sollte eine Bikarbonatgabe jedoch vermieden werden und ein langsamer Ausgleich der DKA mit niedrigdosierter Insulintherapie priorisiert werden (Berndt und Lehnert 2014).

Insgesamt ist die Mortalitätsrate bei einer DKA zwar rückläufig, liegt jedoch beim Vorliegen eines Hirnödems weiterhin bei 21-24 % (Hiort et al. 2020).

Unter 0,5-0,9 % der Kinder mit DKA liegen klinisch erkennbare Hirnschädigungen vor. Es wurde lange davon ausgegangen, dass ein Hirnödem aufgrund von zu schneller Flüssigkeitssubstitution während der Therapie entsteht. Aktuelle Forschungsgrundlage ist jedoch eine abnormale zerebrale Perfusion und Inflammation (Schloot 2018).

Treten Kopfschmerzen, eine Bradykardie, Veränderungen im neurologischen Status wie Ruhelosigkeit oder zunehmende Verwirrtheit, eine Hypertonie oder eine verminderte Sauerstoffsättigung auf, sollte unbedingt an das Hirnödem gedacht werden und die akute Therapiebereitschaft ist angezeigt (Wolfsdorf et al. 2014).

In einer Langzeitstudie des Diabetes-Research-in-Children-Networks wurden 144 Kinder mit Typ-1 Diabetes innerhalb von 18 Monaten hinsichtlich ihrer neurologischen Gesundheit beobachtet. Es konnte für die Kinder mit mäßiger oder schwerer DKA ein vermindertes Wachstum der weißen und grauen Hirnsubstanz sowie ein schlechteres Ergebnis im Intelligenztest festgestellt werden (Aye et al. 2019).

Das Wichtigste zur Verhinderung neurologischer Komplikationen ist die Vermeidung der DKA. Dazu dienen Aufklärungskampagnen in der Öffentlichkeit und ausführliche Schulungen für Betroffene und deren Angehörige (Hiort et al. 2020).

Zur Prävention einer erneuten DKA ist es unabdinglich, die Ursache dieser herauszufinden. Besteht ein febriler oder gastrointestinaler Infekt, sollte dieser ursächlich behandelt werden. Fehlen solche Hinweise, so ist häufig von psychosozialen Problemen und Schwierigkeiten der selbstständigen Insulintherapie auszugehen (Wolfsdorf et al. 2014).

Die diabetische Ketoazidose stellt ebenso eine Gefahr für Kinder mit Diabetes mellitus Typ-2 dar. Auch wenn die Krankheitsprogredienz beim T2DM eher schleichend verläuft, so kann dennoch eine diabetische Ketoazidose auftreten (Kapellen 2019a).

1.1.5 Therapie und Langzeitfolgen

Ziele der Behandlung bei Neumanifestation eines Diabetes mellitus sind eine individuell angepasste und durchführbare Insulintherapie, ausführliche Schulungen und die psychosoziale Betreuung der ganzen Familie. Der HbA1c-Wert sollte < 7,5 % (58 mmol/mol) liegen, ohne dass gleichzeitig Hypoglykämien auftreten. Aufgrund der modernen Therapiemöglichkeiten ist eine Festsetzung des HbA1c-Werts auf < 7,0 % (53 mmol/mol) in aktueller Diskussion und von der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) bereits festgelegt. Der Blutzuckerzielbereich liegt bei 4-10 mmol/l und wird als Time In Range (TIR) immer mehr als Beurteilungsparameter zur Stoffwechsellage verwendet.

Weiterhin sollten Stoffwechselentgleisungen und Langzeitschäden wie mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen oder Entwicklungsverzögerungen verhindert werden. Die Therapie sollte dabei keinen negativen Einfluss auf die psychosoziale Entwicklung der Kinder haben (Holder et al. 2022).

Da beim Typ-1-Diabetes das körpereigene Insulin komplett fehlt, muss dieses sofort nach Diagnosestellung lebenslang substituiert werden. Eine intensivierete Insulintherapie („Intensified Conventional Therapy“ [ICT]) mit vier bis sechs Injektionen von Humaninsulin oder Insulinanaloga pro Tag ist zunächst die Therapie der Wahl. Bei Kindern im Vorschulalter sollte primär und bei älteren Kindern und Jugendlichen nach Prüfung bestimmter Indikationen die Insulinversorgung durch eine Insulinpumpe („Continuous Subcutaneous Insulin Infusion“, [CSII]) erfolgen. Die Therapiekontrolle erfolgt mittels Stoffwechselfbstkontrolle mit einer durchschnittlichen Frequenz der Blutzuckermessungen zwischen fünf bis sechs Mal täglich oder durch kontinuierliche Glukosemessung („Continuous Glucose Monitoring“ [CGM]) (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015). Laut einer aktuellen Studie aus Deutschland, Österreich,

der Schweiz und Luxemburg, wird empfohlen, rasch eine Therapie mittels Insulinpumpe einzusetzen, um bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen (Kamrath et al. 2021).

Bei der ICT wird ein Basal- oder Verzögerungsinsulin gespritzt, sowie zu den Mahlzeiten sowie zur Korrektur bei Hyperglykämien ein kurzwirksames Insulin nach individuell angepasstem Schema subkutan appliziert. Kurzwirksame Insulinanaloga kommen bei Therapie mit Insulinpumpe zum Einsatz. Hierbei wird basal kontinuierlich Insulin appliziert und zu den Mahlzeiten und zur Korrektur mit Insulinboli nachjustiert. Die Insulinrate kann in Stundenintervallen jeweils programmiert werden und somit unter anderem nachts Hypoglykämien oder dem Dawn-Phänomen (zum Morgen ansteigenden Blutzuckerwerte) entgegenwirken. Ein weiterer Vorteil ist, dass neuere Systeme den Mahlzeitenbolus eigenständig anhand des Blutzuckerwerts, der Kohlenhydratmenge und anderer Therapieparameter berechnen und somit die Fehlerquote bei der Kalkulation der benötigten Insulinmenge minimiert werden kann (Ziegler und Neu 2018).

Die Therapiemöglichkeiten entwickeln sich kontinuierlich weiter. Neben der Zulassung von neuen Insulinen, kommen weitere technische Hilfsmittel auf den Markt, welche durch sogenannte Closed-Loop-Systeme Eltern und Kinder entlasten sollen. Es bleibt jedoch weiterhin wichtig, individuelle Therapieanpassungen vorzunehmen und die Kinder für ihre Therapie zu motivieren (Kapellen 2020). Die Kombination aus CGM und CSII nennt sich sensorunterstützte Insulinpumpentherapie. Diese Systeme können insbesondere bei kritisch niedrigen Glukosewerten, die Insulinbasalrate ausschalten. Zusätzlich sind für Kinder und Jugendliche seit neuestem „Hybrid-AID“-Systeme (Automated Insuline Delivery) zugelassen. Dabei berechnet ein Algorithmus kontinuierlich die basal benötigte Insulinmenge. Allein das Mahlzeiteninsulin muss durch die Familien eigenständig eingegeben werden (Holder et al. 2022).

Zur Ernährung empfiehlt die ISPAD eine Ernährungsschulung für alle Diabetespatienten und -patientinnen. Die Kinder sollten die im Allgemeinen geltenden Ernährungsprinzipien für ihre Altersgruppe befolgen, um sich optimal weiterentwickeln zu können und Komplikationen zu vermeiden. Dabei sollten Kohlenhydrate ungefähr 50-55 %, Fett unter 35 % und Proteine 15-20 % des Kaloriengehalts ausmachen und der Insulinbedarf anhand der Kohlenhydratmenge berechnet werden. Mittels der regelmäßigen Blutzuckerkontrollen kann erkannt werden, ob die angewandte Methode zur Schulung von den Familien verstanden wurde. Im Verlauf der Zeit ist es wichtig, vor allem heranwachsende Kinder und Jugendliche in der Selbstständigkeit des Therapiemanagements zu fördern (Smart et al. 2014).

Psychologische Krankheitsbilder wie Depressionen, Angststörungen oder Essstörungen kommen bei Kindern mit Diabetes mellitus häufiger vor. Deshalb sollte die psychosoziale

Betreuung der Familien einen festen Teil der interdisziplinären Therapie ausmachen. Der familiäre Zusammenhalt sollte gestärkt und für sozialen Rückhalt gesorgt werden. Beteiligen sich die Kinder aktiv an der Therapie, so ist dies mit einem besserem Diabetesmanagement und höherer Lebensqualität der Kinder assoziiert (Delamater et al. 2014).

Um für Kleinkinder eine Inklusion trotz ihrer Diagnose und aufwendigen Therapie zu ermöglichen, müssen Eltern häufig entgegen der immer besser werdenden Hilfsmittel eine Arbeitszeitreduktion in Kauf nehmen (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2019).

Für Kinder mit Typ-2 Diabetes mellitus gilt ebenfalls als Therapieziel die Normalisierung der Blutglukose bei minimalem Hypoglykämierisiko. Etwa 12 % der Kinder mit T2DM erreichen das Therapieziel durch Lebensstilveränderungen. Eine ausgewogene Ernährung mit reduziertem Kaloriengehalt und weniger Kohlenhydraten sowie gesteigerte körperliche Betätigung sind der medikamentösen Therapie vorzuziehen. Kann so ein HbA1c-Wert < 7 % nicht erreicht werden, muss pharmakologisch therapiert werden. Für Kinder zugelassen war bis 2019 neben Insulin nur Metformin ab dem 10. Lebensjahr. Begonnen wird die Therapie mit einer Basalinsulingabe nachts oder Metformin 500mg pro Tag. Ist die Therapie nicht erfolgreich, kann die Metformindosis bis zu maximal zwei Mal täglich 1000 mg gesteigert oder die Insulintherapie intensiviert werden (Kapellen 2019a).

Trotz Therapie mit Metformin und Insulin liegt der HbA1c-Wert bei 27 % der Jugendlichen über 9,5 %. Die alleinige Gabe von Metformin ist oftmals nicht ausreichend und die Insulintherapie begünstigt neben einer Gewichtszunahme die Insulinresistenz. Seit 2019 ist deshalb Liraglutid für Kinder ab dem 10. Lebensjahr zugelassen worden. Die Substanz aus der Gruppe der Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor-Agonisten steigert die glukoseabhängige Insulinsekretion der Betazellen, senkt die Glukagonsekretion und verlangsamt die Entleerung des Magens. Das Medikament kann einerseits in Kombination mit Diät und Bewegung andererseits aber auch als Zusatz zum Metformin verordnet werden. Zu Wirksamkeit und Risiko des Medikaments fehlen allerdings noch Langzeitdaten (Veyder-Malberg et al. 2021).

Um Kindern mit Adipositas die Lebensstiländerung zu ermöglichen, sind kombinierte interdisziplinäre Programme notwendig, welche sich nicht ausschließlich auf eine Ernährungstherapie fokussieren. Verhaltenstherapie, Elternschulung, Präventionskampagnen, Sportangebote und ein veränderter Umgang mit Medienkonsum sollen Jugendlichen den individuellen Weg der Gewichtsreduktion erleichtern (Starostzik 2020).

Mit Blick auf die regelrechte Entwicklung und die Langzeitgesundheit der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus im Allgemeinen erfolgt die regelmäßige Überprüfung

von Größe, Gewicht und Pubertätsentwicklung. Die mikro- und makrovaskulären Veränderungen, die mit der Diabeteserkrankung einhergehen, müssen mittels Screening-Untersuchungen kontrolliert werden. In unterschiedlichen Intervallen werden die Kinder auf Retinopathien, Nephropathien, Neuropathien, Hypertonie und Hyperlipidämie untersucht und gegebenenfalls mit einer entgegenwirkenden Therapie behandelt (Ziegler und Neu 2018).

Kinder und Jugendliche mit T2DM sind mit einem signifikant schnelleren Progress der Erkrankung konfrontiert als Erwachsene. Innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung entwickeln einige Kinder bereits Folgeerkrankungen, unter anderem renale und kardiovaskuläre Komplikationen (Barrett et al. 2019).

Liegt ein Metabolisches Syndrom vor, sollte den kardiometabolischen Komorbiditäten im späteren Leben entgegengewirkt werden. Neben der Therapie des T2DM kann eine Dyslipidämie bei einem LDL > 160 mg/dl mit Statinen behandelt werden. Der Einsatz von ACE-Hemmern gegen die arterielle Hypertension kann bei Scheitern der Lifestyleintervention indiziert sein (Weihrauch-Blüher und Weihe 2020).

Die Präsidentin der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) Prof. Dr. med. Monika Kellerer bezeichnete Diabetes und Adipositas im Zuge der Jahrespressekonferenz der DDG als „Zwillinge“ und verwies darauf, die im Sommer 2020 schon verfasste nationale Diabetesstrategie dringend umzusetzen (Kellerer 2021). Dabei relevant für die Kinder- und Jugendmedizin ist vor allem die verbindliche Aufklärung über Diabetes mellitus im Zuge der Vorsorgeuntersuchungen sowie der Fokus auf die Verhältnisprävention. Darunter zählen unter anderem verbindliche Standards für Kita- und Schulesen, Werbeverbote für ungesunde Lebensmittel an Kinder und die Erhöhung des Mehrwertsteuersatzes für zuckerhaltige Lebensmittel (Vite 2020).

1.2 SARS-Cov-2

1.2.1 Übersicht

Das neue Beta-Coronavirus „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) wurde Anfang 2020 als Auslöser von der Erkrankung COVID-19 identifiziert. Es nutzt das Enzym ACE-2 (Angiotensin-Converting-Enzyme-2) als Rezeptor zur Wirtszellpenetration und gelangt somit vorrangig in den Atemwegstrakt, sowie in den Darm, die Gefäßzellen, die Niere und den Herzmuskel. Auch andere Organe können betroffen sein. Das Virus löst vor allem milde Erkältungskrankheiten aus, kann aber unter anderem auch schwere Lungenentzündungen verursachen.

Die Virusübertragung findet hauptsächlich über die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel statt. Atmen, Husten, Sprechen, Singen und Niesen setzen Tröpfchen oder Aerosole frei, welche teilweise längere Zeit in der Luft verweilen und sich

in geschlossenen Räumen verteilen. Bei Aufenthalt in kleinen, schlecht belüfteten Räumen, ist das Risiko der Virusübertragung besonders hoch. Das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes und die Einhaltung eines Abstands von mindestens 1,5 m zu Mitmenschen reduziert das Übertragungsrisiko. Begegnungen im Freien unter Einhaltung des Mindestabstands bringen ein sehr geringes Ansteckungsrisiko mit sich. Kontaminierte Oberflächen können als Übertragungsweg nicht ausgeschlossen werden, da vermehrungsfähige SARS-CoV-2-Viren unter Laborbedingungen auf Flächen eine Zeit lang infektiös bleiben. In den meisten Studien wird von einer mittleren Inkubationszeit (Median) von 5-6 Tagen berichtet (Robert-Koch-Institut 2021).

Männer und Frauen sind gleichhäufig betroffen, wobei Männer laut einer Übersichtsarbeit doppelt so häufig schwer erkranken und an COVID-19 versterben. Kinder stecken sich - nach der aktuellen Datenlage - seltener an und sind bei Erkrankung meist von milder Symptomatik betroffen (Meyer et al. 2020).

Die in Deutschland am häufigsten gemeldeten Symptome für die ursprüngliche Virusvariante waren Husten, Fieber, Schnupfen und Geruchs- und Geschmacksverlust. Die Schwere der Erkrankung bei Infektion mit SARS-CoV-2 variiert sehr stark. Verstorben sind im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion bisher 0,45 % aller infizierten Personen in Deutschland.

Die Kontagiosität ist am höchsten in den Tagen des Symptombeginns. Wie lange sie anhält, ist noch nicht klar definiert und variiert für die einzelnen Virusvarianten. Sind Personen leicht bis moderat erkrankt, geht die Kontagiosität zehn Tagen nach Symptombeginn deutlich zurück. Im Fall von schweren Verläufen können Personen noch länger als zehn Tage ansteckend sein (Robert-Koch-Institut 2021).

Zu den Risikogruppen für schwere Verläufe von COVID-19 zählen vor allem Ältere. Die über 70-Jährigen haben einen Anteil von 86 % der in Deutschland Verstorbenen. Weitere Risikoerhöhung geht mit dem männlichen Geschlecht, Rauchen, Übergewicht und bestimmten Vorerkrankungen einher, worunter neben Herz-Kreislauf und chronischen Lungenerkrankungen auch der Diabetes mellitus zählt (Robert-Koch-Institut 2021a). Die ISPAD hingegen betont die Beobachtung, dass Kinder generell mildere Krankheitsverläufe haben und berichtet aus Wuhan in China und Italien, dass dies auch für Kinder mit Diabetes mellitus gilt. Entgegen Erwachsenen sind Kinder mit Diabetes also nicht der Risikogruppe hinzuzuzählen (Elbarbary et al. 2020).

Die Therapie von COVID-19-Erkrankungen fokussiert sich vor allem bei milden Verläufen auf eine symptomatische Therapie. Im stationären Setting sollte auf unterstützende Maßnahmen wie Sauerstoffgabe, Flüssigkeitshaushaltsregulation, sowie die Behandlung von Grunderkrankung und Co-Infektionen gesetzt werden. Laut der Leitlinie zur Therapie von Patienten mit COVID-19 kann eine antivirale Therapie mit

Remdesivir erwogen werden. Dexamethason sollte Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf und Sauerstoffbedarf gegeben werden. Die Antikörpertherapie mit Sotrovimab wird vor allem für die aktuell vorherrschende Omikron-Variante nicht empfohlen. Weitere immunmodulatorisch wirksame Antikörper wie Tocilizumab können zum Einsatz kommen. Bei Kindern kommt es nur selten zur intensivmedizinischen Therapie aufgrund einer COVID-19-Infektion. Die Sterblichkeit liegt mit 0,0018 % weit unter der Erwachsenensterblichkeit. Die Kinder stellten sich mit Husten, Pharyngitis und gastrointestinalen Beschwerden vor. Analog zur Therapie der Erwachsenen steht die Sauerstoffgabe im Vordergrund. Eine antiinflammatorische Therapie mit Dexamethason steht bei Kindern mit Pneumonie ebenfalls zur Verfügung. Zur Beginn der Infektion kann eine antivirale Therapie durchgeführt werden.

Speziell bei Kindern wird allerdings von schweren Verläufen ähnlich dem Kawasaki-Syndrom berichtet. Hyperinflammationszustände mit Multiorganbeteiligung dieser Art sind seit Mai 2020 für Kinder und Jugendliche in Deutschland durch das PIMS-Survey erfasst worden. Es wurden bis zum Ende des Surveys am 30. April 2023 921 Fälle mit dem Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) gemeldet. Seit dem Vorherrschen der Omikron-Variante ist diese Krankheit nur noch selten beobachtet worden. Behandelt wird PIMS mit Hochdosis-Immunglobulinen, Methyl-Prednisolon und Acetylsalicylsäure. Häufig wird initial auch eine Sepsistherapie mit systemischer Antibiotikagabe durchgeführt. Es gab keine Todesfälle in Deutschland und 3,5 % der Kinder erlitten Folgeschäden (Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) 2023, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) 2023).

Im Dezember 2020 wurde in Deutschland begonnen, präventiv gegen COVID-19 zu impfen. Das RKI empfiehlt gesunden 18-59-Jährigen drei Impfungen zur Erlangung der Basisimmunität, wobei eine durchgemachte Infektion eine der drei Impfungen ersetzen kann. Gesunden Kindern und Jugendlichen wird eine Impfung nicht empfohlen. Kinder über sechs Jahren mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf sollten jährliche Auffrischimpfungen erhalten. Dies wird ebenso für vorerkrankte Erwachsene ab 60 Jahren und medizinisches Personal empfohlen (Robert-Koch-Institut 2023).

1.2.2 Pandemie

Eine Pandemie ist definiert als eine sich über ein sehr weites Gebiet erstreckende, internationale Grenzen überschreitende Epidemie. In der Regel betrifft sie eine Großzahl von Menschen (Porta 2014).

Eine Epidemie oder Pandemie lässt sich in vier ineinander übergehende Phasen unterteilen. Es beginnt mit der Eindämmung von Ausbrüchen und dem Schutz

vulnerabler Gruppen, was die ganze Dauer der Pandemie an Wichtigkeit behält. Dann kommt die Phase der Folgenminimierung, also möglichst zur Vermeidung von schweren Krankheitsverläufen und Systemüberlastungen. Mit Lockerungen der Bestimmungen und Evaluation des Verlaufs beendet die Erholungsphase die Pandemie und geht fließend in Prävention und Vorbereitung für die Zukunft über.

COVID-19 ist nicht das einzige Infektionsgeschehen in jüngster Zeit. Vorgegangen sind Ausbrüche wie SARS 2003, Influenza 2009, EHEC 2011, MERS CoV 2012 oder Ebola 2014, welche zeigen wie vorbereitet und einsatzbereit das Gesundheitssystem ist. In den 1990er Jahren entwickelte die WHO einen fortlaufend adaptierten Plan zum Risikomanagement einer Influenza-Pandemie und ratifizierte 2005 zuletzt die Internationalen Gesundheitsvorschriften. Es sind also klare Rahmenbedingungen für die internationale Bekämpfung einer Pandemie definiert. Zur Bekämpfung dieser und folgender Pandemien benötigt es vor allem ein hinreichend ausgestattetes Gesundheitssystem mit Fokus auf den Public-Health-Kapazitäten wie zum Beispiel dem Öffentlichen Gesundheitsdienst. Des Weiteren ist eine gute Staatsführung und Transdisziplinarität in der Forschung mit Einbeziehung der Bevölkerung von großer Bedeutung. Gesamtgesellschaftlich ist Solidarität von Nöten, um die drei Säulen des Pandemieplans Eindämmung (Containment), Schutz (Protection) und Milderung (Mitigation) umsetzen zu können. Auf rechtlicher Ebene liefert in Deutschland unter anderem das "Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen" die Grundlage für politisches Handeln. Das RKI ist für die Lageeinschätzung, die Informationsverarbeitung, für die Kommunikation und Analyse von Maßnahmen und Diagnostik zuständig (Wieler 2021).

1.2.3 Lockdown

Mit der COVID-19-Pandemie sind viele neue Begrifflichkeiten ins allgemeingebräuchliche Vokabular aufgenommen worden. Die Maßnahme zur Eindämmung (Containment) des Virus lautete weltweit "Lockdown". Zu Beginn noch ausschließlich auf die Bewegungseinschränkung und Kontaktbeschränkung bezogen, weitet sich der Begriffsgebrauch mittlerweile auf alle Nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Pandemieeindämmung aus (Richter 2021). Zu diesen Nicht-Pharmakologischen Maßnahmen zählen beispielsweise internationale Reisekontrollen, das Tragen von Masken, Quarantäne und neben vielen anderen auch das Schließen der Schulen. Das RKI berichtet in einem Rapid Review im September 2020, dass ein evidenter Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen diesen Maßnahmen und den Fallzahlen besteht (Pozo Martin et al. 2020).

Auch in Sachsen-Anhalt kam es zur Schulschließung. Ab dem 16. März 2020 mussten Kinder ins Homeschooling gehen. Diese Maßnahme war vorerst bis Mitte April geplant. Jedoch kam es erst ab Anfang Juni zur Rückkehr der Kinder in einen Wechselbetrieb mit kleineren Klassen und kürzeren Unterrichtsintervallen. Nach den Sommerferien lief der Schulbetrieb unter Einhaltung der Abstands- und Maskenregeln weiter. Dennoch war der nebenschulische Alltag weiterhin geprägt von den Einschränkungen, die die Pandemieeindämmung mit sich brachte.

Die Beobachtungen dieser Arbeit beziehen sich auf die erste Welle, weshalb hier nicht auf den weiteren Verlauf der Lockdownverordnungen eingegangen wird.

Über die Auswirkungen von Schulschließungen und den Wegfall von Freizeitangeboten berichtet das Deutsche Jugendinstitut. Besonders Kinder und deren Familien waren und sind immer noch vor psychische, physische, soziale und familiäre Herausforderungen gestellt. Einige Familien überstanden den ersten Teil der Krise gut und verbrachten gerne mehr Zeit miteinander. Andere Familien litten unter der Situation.

Unter anderem ist es schwierig, zuhause die Komponenten Schule und Freizeit voneinander zu trennen. Außerdem verbringen die Kinder seit dem Beginn des Lockdowns deutlich mehr Zeit mit digitalen Medien (Langmeyer et al. 2020).

Die Zunahme an Bildschirmzeit kombiniert mit weniger Bewegungszeit kann der Gesundheit schaden, weshalb unter Einhaltung der eindämmenden Maßnahmen, Schule stattfinden sollte, um die pädagogische Begleitung der Kinder zu gewährleisten (Dorsch und Zierer 2020). Beispielsweise entsteht aufgrund veränderter Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten für Kinder ein erhöhtes Risiko, an Gewicht zuzunehmen (Rundle et al. 2020).

Die Ergebnisse einer Studie zum Thema Kindesmissbrauch zeigten, dass Gewalt an Kindern während des Lockdowns 2020 seltener erkannt wurde. Fehlende Meldungen durch Instanzen wie Kindertagesstätten und auch das Herunterfahren der Routineprogramms in pädiatrischen Ambulanzen könnten dafür die Ursache sein (Heimann et al. 2021).

Das Uniklinikum Hamburg-Eppendorf fand heraus, dass bei Kindern während des Lockdowns vermehrt Ängste, Schlafprobleme, Kopf- und Bauchschmerzen und Gereiztheit auftraten. Vor allem führt vermehrter Stress der Eltern dazu, dass Kinder leiden. Familien mit niedrigem Bildungsabschluss, Migrationshintergrund oder finanziellen Sorgen sind stärker von der Pandemie belastet. Sowohl Eltern als auch Kinder geben an, überfordert und mit einer Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens konfrontiert zu sein (Schnack 2020).

1.3 COVID-19-Pandemie und Diabetes mellitus im Kindesalter

Es liegt nahe, dass im Zuge der COVID-19-Pandemie und den damit zusammenhängenden „Social-Distancing“-Maßnahmen, auch Auswirkungen auf die Anzahl von Arztkonsultationen beobachtet werden konnten. In den ersten 22 Kalenderwochen kam es 2020 zu einer Reduktion der Notaufnahmefälle um 13 % im Vergleich zum Vorjahr (Slagman et al. 2020). Der Fokus der Gesellschaft und des Gesundheitssystems lag auf der Pandemiebewältigung, sodass die Allgemeinbevölkerung und so auch Eltern nur noch ihres Erachtens dringende Arztbesuche tätigten. Dass auch Kinder mit Diabetes mellitus-Manifestationen somit verzögert zum Arzt gingen, ist eine nachvollziehbare Schlussfolgerung. Die bemerkte Inzidenzzunahme der Diabetischen Ketoazidose zwischen 2006 und 2016 (siehe Kapitel 1.1.4) wurde dadurch aggraviert (Mönkemöller et al. 2021). In Deutschland wurde durch das DPV-Register ein signifikanter Anstieg der Ketoazidoserate und auch der Häufigkeiten der schweren DKAs im Zeitraum zwischen März bis Mai festgestellt (Kamrath et al. 2020). Auch das italienische Register für Kinder mit Diabetes mellitus bemerkte einen signifikanten Anstieg der DKA insgesamt und insbesondere der schweren DKA bei weniger Diabetes mellitus Typ-1-Manifestationen als im Vorjahr (Rabbone et al. 2020).

Die Inzidenz des T1DM während des Lockdowns in Deutschland wurde mit den Inzidenzzahlen der DPV im selben Zeitraum von 2011 bis 2019 verglichen und kein signifikanter Unterschied zu dem bekannten leichten Anstieg der Inzidenzraten festgestellt (Tittel et al. 2020).

Unter bereits diagnostizierten Kindern mit T1DM ergab eine Online-Umfrage in Italien, dass die Patientinnen und Patienten gut mit dem Lockdown umgehen konnten. Regelmäßige Mahlzeiten wurden eingehalten, übermäßiges Essen wurde vermindert und sportliche Aktivität vor allem von Jugendlichen vermehrt in den Alltag integriert (Passanisi et al. 2020).

Im Zuge des etwas lockereren Umgangs mit der Corona-Pandemie in Schweden wurden Kinder mit T1DM dort teils regulär in der Klinik und teils mittels Telemedizin versorgt. Es konnte im Vergleich zu 2019 und 2018 keine Verschlechterung des HbA1c-Werts oder der Blutfettwerte festgestellt werden (Ludvigsson 2020).

Neben der Annahme, dass eine verspätete Vorstellung der Grund für den Anstieg der DKA-Häufigkeit ist, wird auch ein direkter Zusammenhang zwischen COVID-19 und der Ketoazidose vermutet. Der Eintritt der SARS-Coronaviren-2 hängt vom ACE-2-Rezeptor ab. Somit findet das Virus Eintritt in Pneumozyten und Makrophagen in der Lunge, betrifft jedoch auch weitere Zielgewebe mit ACE-2-Expression (Hoffmann et al. 2020).

Im Pankreas bindet das SARS-Coronavirus an den ACE-2-Rezeptor, zerstört Inselzellen und vermindert somit die Insulinsekretion (Bornstein et al. 2020). Eine Studie aus dem Jahr 1998 aus Schweden zeigte, dass Angiotensin II, welches mit Hilfe von ACE gebildet wird, vasokonstriktive Effekte auf das endokrine und exokrine Pankreas von Ratten hat. Dies korreliert auch mit einer verspäteten Insulinausschüttung (Carlsson et al. 1998). Mehrere Einzelfallstudien berichten über Patientinnen und Patienten, darunter auch Kinder, deren Diabetische Ketoazidose im Zusammenhang mit der COVID-19-Erkrankung stehen könnte (Chee et al. 2020; Goldman et al. 2020; Li et al. 2020; Rabizadeh et al. 2020; Soliman et al. 2020). Eine Finnischen Studie stellte ebenfalls einen Anstieg der Inzidenzrate der schweren Ketoazidose und intensivmedizinischen Betreuung von Kindern mit T1DM fest. Außerdem konnte ein Anstieg der Inzidenz von T1DM in 2020 festgestellt werden, obwohl eigentlich seit 2010 ein negativer Trend der Inzidenz in Finnland beobachtet wurde. In dieser Studie konnten allerdings keine COVID-19-Antikörper in den Patientenseren der Diabetesmanifestationen nachgewiesen werden (Salmi et al. 2021). Neuere Untersuchungen des menschlichen Pankreasgewebe ergaben, dass der ACE-2-Rezeptor zwar in mikrovaskulärem System der Inselzellen und des exokrinen Pankreas exprimiert wird, aber nicht in einzelnen Betazellen. Ebenfalls untersucht wurde der TMPRSS2-Rezeptor (Transmembrane-Serine-Protease-2-Rezeptor), welcher ebenfalls von SARS-CoV-2 zum Eintritt in die Zelle verwendet wird. Dieser konnte auch nicht an Betazellen des Pankreasgewebes gefunden werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein direkter Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Infektion und der Manifestation eines Diabetes mellitus unwahrscheinlicher ist (Coate et al. 2020).

2. Zielstellung

Im Hinblick auf die in der Einleitung beschriebene Ausgangssituation hat die vorliegende Arbeit das Ziel, retrospektiv zu analysieren, inwieweit Maßnahmen wie ein deutschlandweiter Lockdown Auswirkungen auf die klinische Präsentation und Manifestation von Kindern mit Diabetes mellitus an einer Universitätsklinik in Deutschland zeigen.

Daraus ergeben sich die folgenden Fragen:

1. Kam es bei Kindern und Jugendlichen mit neudiagnostiziertem oder bereits bekanntem Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2 während der COVID-19-Pandemie häufiger zu einer Diabetischen Ketoazidose im Vergleich zu demselben Zeitraum des Vorjahres?
2. Wurden Kinder und Jugendliche 2020 im Vergleich zu 2019 anteilig häufiger mit einer klinisch schweren Diabetischen Ketoazidose stationär aufgenommen und war eine längere stationäre Behandlungsdauer erforderlich?
3. Gab es Unterschiede der anthropometrischen und klinischen Patientendaten während des Lockdowns im Vergleich zum Vorjahr?
4. Mit welchen Symptomen stellten sich die Kinder und Jugendliche während der Pandemie vor und war der Zeitraum bis zum Aufsuchen eines Arztes länger als im Vergleichszeitraum des Vorjahres?
5. Konnte ein schlechteres Erkrankungsmanagement bei bereits bekannten Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus beobachtet werden?

3. Material und Methoden

Im Erfassungszeitraum vom 15.3. bis 11.10.2020 erfolgte eine retrospektive Erfassung von Kindern, die in Halle (Saale) in der Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie I (Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Endokrinologie, Diabetologie, Rheumatologie, Gastroenterologie sowie Neuropädiatrie und angeborene Stoffwechselerkrankungen) aufgrund einer Diabetes mellitus-Erkrankung stationär aufgenommen wurden. Für denselben Zeitraum des Vorjahres sind die gleichen Daten erhoben worden. Der 15.03.2020 wurde als erster Tag des Lockdowns für den Beginn des Untersuchungszeitraums gewählt. Die Untersuchung wurde zum 11.10.2020 abgeschlossen, um Ergebnisse auszuwerten und da von einer Gewöhnung an die neue Situation mittlerweile ausgegangen werden konnte.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten

Kinder, die im Erfassungszeitraum stationär unter folgender ICD10-Kodierung geführt wurden, sind in die Untersuchung aufgenommen worden:

E10.91	Diabetes mellitus, Typ 1 : Ohne Komplikationen : Als entgleist bezeichnet
E10.11	Diabetes mellitus, Typ 1 : Mit Ketoazidose : Als entgleist bezeichnet
E11.91	Diabetes mellitus, Typ 2 : Ohne Komplikationen : Als entgleist bezeichnet
E11.11	Diabetes mellitus, Typ 2 : Mit Ketoazidose : Als entgleist bezeichnet

Es wurden 2019 insgesamt 73 Fälle und 2020 52 Fälle erfasst, also konnte insgesamt eine Stichprobengröße von 125 Fällen bearbeitet werden. Kinder, welche im festgelegten Zeitraum zwei oder mehr stationäre Aufenthalte unter einer dieser Diagnosen vorwiesen, sind somit mehrmals in die Untersuchung mit aufgenommen worden.

Es wurden keine Ausschlusskriterien formuliert. Alle Kinder, die im Zeitraum mit den oben genannten Diagnoseschlüssel dokumentiert waren, sind in die Untersuchung mit eingeflossen.

3.1.2 Datenerfassung und -auswertung

Es erfolgte eine Datenerhebung mittels des Programms ORBIS der Firma "Agfa Healthcare AG". Dazu wurde ein Arbeitsplatz in der Hochschulambulanz der Pädiatrie I des Uniklinikums Halle (Saale) zur Verfügung gestellt. Die Zugangsdaten für die Windows- und Orbisnutzung konnten über die Kodiererin des Departments für operative und konservative Kinder- und Jugendmedizin verwendet werden. Mittels Microsoft Excel

Version 2101 erfolgte die übersichtliche Darstellung der Fälle. Nach abgeschlossener Erfassung wurden die Daten zur statistischen Auswertung in IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences software, Inc., Chicago, IL, USA) importiert. Das Programm wurde als IBM SPSS Statistics Grad Pack 27.0 in der Standardversion für sechs Monate über studentsdiscounts.com heruntergeladen und lief auf einem Dell Inspiron 15 5000 mit Windows 10 Home-Betriebssystem.

3.1.3 Ethikvotum

Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission im Januar 2021 vorgelegt und von dieser bewilligt (Bearbeitungsnummer 2020-230). Es konnten keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken erhoben werden. Aufgrund der mangelnden Zuordenbarkeit der ausgewerteten Daten zu einem bestimmten Menschen unterlag das Projekt nicht der berufsrechtlichen Beratungspflicht gem. Paragraph 15 Abs. 1 S. 1 der Berufsordnung der Ärztekammer Sachsen-Anhalt.

3.2 Methoden

3.2.1 Datenverarbeitung

Anhand des ICD-10-Katalogs wurden in Orbis Fälle gefiltert. Diese Fälle wurden in eine Excel-Datei extrahiert und jeweils einzeln behandelt. Es wurden Variablen zur Beurteilung des klinischen Allgemeinzustandes, des Blutzuckermanagements und der laborchemischen Parameter bezüglich einer Ketoazidose erfasst. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Parameter: Tage im Krankenhaus, Blutzucker und pH-Wert bei Aufnahme, Base Excess (=BE, mmol/l), Bikarbonat i.S. (mmol/l), HbA1c (mmol/mol und %) und Symptome bei Aufnahme wie Polyurie, Polydipsie, Bauchschmerzen, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust. Des Weiteren wurden das Alter der Kinder bei Aufnahme, das Alter bei Manifestation, Größe, Gewicht, Nebendiagnosen und die derzeitige Therapie aus der Patientenakte herausgelesen.

Um die erforderten Variablen herausarbeiten zu können, wurden verschiedene Verfahren angewandt. In der elektronischen Patientenakte konnten allgemeine Informationen über die Kinder wie das Geburtsdatum, das Alter bei Manifestation, Größe und Gewicht erfasst werden. Des Weiteren konnte über die Dokumentation in Orbis eine Auflistung der Laborparameter übernommen werden. Um genauere Informationen über Grund und Verlauf des Falls herauszufinden, wurde der Arztbrief bzw. der Entlassungsbericht verwendet. In diesem konnte detailliert in Erfahrung gebracht werden, mit welchen Symptomen und in welchem Allgemeinzustand die Kinder aufgenommen wurden. Dort waren auch die Art der derzeitigen Therapie und etwaige Nebendiagnosen abzulesen. In manchen Fällen wurden Informationen aus

eingescannten Papierdokumenten übernommen. Mit Microsoft Excel konnten die gesammelten Daten übersichtlich dargestellt werden.

Neben der unten erläuterten statistischen Auswertung erfolgte eine beschreibende Sichtung der Informationen. Dabei wurden beispielsweise Hinweise in der Anamnese auf verändertes Verhalten durch die COVID-19-Pandemie gesucht und die Symptome bei Aufnahme verglichen.

3.2.2 Statistische Analyseverfahren

Bevor die statistische Datenauswertung vorgenommen wurde, erfolgte eine Beratung mit Herrn Prof. Dr. Andreas Wienke sowie die Teilnahme am Einführungskurs für das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik.

Alle erfassten Daten wurden zur Übermittlung in das IBM SPSS Statistics-Programm so überarbeitet, dass sämtliche auszuwertenden Informationen in Zahlencodierungen umgeschrieben wurden. Die Variablen pH-Wert und Bikarbonat i.S. wurden in kategorisierte Variablen umcodiert mit der Zuweisung 0 = keine Ketoazidose, 1 = milde Ketoazidose, 2 = mäßige Ketoazidose, 3 = schwere Ketoazidose. Diese Umkodierung wurde in eine Variable für die DKA laut Definition (siehe oben) zusammengefasst. Zur vereinfachten Übersicht wurde auch die binäre Kategorie „Keine DKA“ oder „DKA“ erstellt. Auch das Alter bei Aufnahme wurde in die folgenden Gruppen eingeteilt: Vorschulalter bis einschließlich fünf Jahre, Grundschulalter bis elf Jahre und Jugendliche bis 18 Jahre.

Zur Beurteilung, inwieweit sich die Länge der Symptomausprägung in den beiden Gruppen unterschied, wurde sie anhand des Arztbriefes in folgende Kategorien eingeteilt: „seit Tagen“, „seit einer Woche“, „seit mehreren Wochen“ und „seit Monaten“. Sofern es nicht aus der Krankenakte ersichtlich war, wurde die BMI-Perzentile und der BMI-SDS bestimmt und mittels der oben genannten Grenzwerte in Normalgewicht, Übergewicht, Adipositas und extreme Adipositas eingeteilt.

Die Datensätze der einzelnen Jahre wurden aufgeteilt in neu diagnostizierte und bereits bekannte Kinder mit Diabetes mellitus, sowie in Kinder mit DKA und Kinder ohne DKA. Daraufhin erfolgte das Erstellen von deskriptiven Statistiken zur Häufigkeit von nominal bzw. ordinal skalierten Variablen, also des Geschlechts, der DKA (vorhanden/nicht vorhanden und keine, mild, mäßig, schwer), der Altersgruppen (siehe oben) und den bei der Aufnahme erfassten Symptomen (0 = Symptom nicht ausgeprägt, 1 = Symptom ausgeprägt). Ebenso die angewandte Therapiemethode als auch die Anzahl der Nebendiagnosen wurden gegenübergestellt. Die Fälle mit Nebendiagnose „Noncompliance“ wurden in beiden Jahren herausgesucht und quantitativ verglichen.

Auch für die metrisch skalierten Variablen, also Alter bei Aufnahme, Alter bei Manifestation, Größe, Gewicht, BMI, Blutzucker bei Aufnahme, pH-Wert, Base Excess, Bikarbonat i.S., HbA1c und Tage im Krankenhaus, erfolgte das Erstellen von deskriptiven Statistiken. Es wurde der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, das 95 %-Konfidenzintervall, das Minimum und das Maximum berechnet und auf Normalverteilung geprüft.

Im Detail wurden darauffolgend deskriptive Statistiken sowohl für die Gruppe von Diabetes mellitus-Neumanifestationen als auch für die schon bekannten Kinder erstellt. Zur optisch besseren Übersichtlichkeit sind Tabellen und Diagramme erstellt worden. Die berechneten Mittelwerte wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Dabei wurde mittels des Levene-Tests auf Varianzhomogenität getestet. Anhand der mittleren Differenz und des Unter- bzw. Oberwerts des 95 %-Konfidenzintervalls wurden Forest-Plots erstellt, um den Effekt optisch gut erfassen zu können.

Die Häufigkeit der DKA und ihrer klinischen Ausprägung wurde jeweils mittels Fisher exaktem Test und Mann-Whitney-U-Test genauer verglichen.

Es erfolgte weiterhin die Berechnung der binär logistischen Regression für die abhängige Variable DKA ja oder nein. Die Odds Ratio wurde unter Konstanthaltung der Werte für Alter, Geschlecht und BMI berechnet und ebenfalls zur Betrachtung des Effekts als Forest-Plot mit den 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

Sogenannte „missing values“, also Daten, die aus den vorliegenden Patientenakten nicht erhoben werden konnten, wurden nicht mit null kodiert, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu verhindern. Allerdings beeinträchtigten diese die Genauigkeit der berechneten Statistiken, da quantitativ Informationen fehlten. Bei den statistischen Berechnungen wurde auf einen paarweisen Fallausschluss geachtet, sodass bei fehlenden Werten, Fälle ohne „missing values“ für die Variable trotzdem in die Analyse der Gruppe mit einbezogen wurden. Bei Berechnung des Anteils der Kinder mit DKA an der Gesamtgruppe wurde davon ausgegangen, dass Kinder, bei denen weder der pH-Wert noch der Wert des Bikarbonats i.S. angegeben war, keine Ketoazidose hatten.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Gesamtgruppe

In der Auswertung der gesammelten Daten konnten Parameter von insgesamt 125 Fällen verwendet werden, wobei stets 2020 als explorierte Gruppe, die mit dem coronabedingten Lockdown und den darauffolgenden Einschränkungen umgehen musste, und die Gruppe 2019 als Vergleichsgruppe nebeneinander analysiert wurden. Unter den 2020 aufgenommen 52 Kindern befanden sich 12 Neumanifestationen, was 23,1 % der Kinder entspricht. Unter den 12 Manifestationen konnte bei zwei Kindern ein Typ-2 Diabetes mellitus festgestellt werden. Im selben Zeitraum 2019 wurden unter 73 Patienten 18 Kinder neu mit Diabetes mellitus Typ-1 diagnostiziert, also 24,7 %. Eine Neumanifestation eines Typ-2 Diabetes mellitus trat im Vergleichszeitraum des Vorjahres nicht auf. 2020 gab es 6 Kinder, welche eine mehrmalige Aufnahme im Erfassungszeitraum brauchten. Im selben Zeitraum des Vorjahres wurden 12 Kinder mehrmals behandelt.

Zu Beginn fällt auf, dass es 2020 weniger stationäre Behandlungen gab. Im Zeitraum des harten Lockdowns (15.3.2020-28.5.2020) wurden 2020 15 Kinder aufgenommen, davon fünf Neumanifestationen. Explizit im März 2020 war es nur ein stationär behandeltes Kind, welches die Diagnose Diabetes mellitus gestellt bekam. Von März bis Mai 2019 wurden 21 Kinder stationär behandelt, drei davon mit einer Neumanifestationen. Es wurden im März 2019 keine Neudiagnosen gestellt, jedoch acht bereits bekannte Kinder ins Krankenhaus aufgenommen.

Zunächst soll dargestellt werden, wie sich das Patientenkollektiv der beiden Jahre bezüglich der Parameter Alter, Geschlecht, BMI, Nebendiagnosen und Verweildauer im Krankenhaus verhielt.

2020 reichte die Altersspannweite von eins bis 17 Jahren. Für 2019 war das jüngste in die Untersuchung eingeflossene Kind zwei Jahre alt, das älteste Kind ist im Laufe des stationären Aufenthalts 18 Jahre alt geworden. In Tabelle 1 ist dies genauer dargestellt und man sieht, dass im Durchschnitt die Kinder 2020 etwa ein Jahr jünger waren als im Vergleichszeitraum 2019.

Tabelle 1 Altersverteilung gesamt in Jahren

Alter bei Aufnahme	N	Minimum	Maximum	Mittelwert (95 %-KI)	SD
2019	73	2	18	10,64 (9,61-11,67)	4,39
2020	52	1	17	9,48 (8,12-10,84)	4,88

Der größte Anteil in beiden Untersuchungsgruppen waren Jugendliche (2019: 56,2 %, 2020: 48 %). Der Anteil der Vorschulkinder war 2020 mit 30,8 % höher als in 2019 mit 17,8 %. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Kinder in der vorgenommenen Einteilung in Vorschul- und Grundschulkinder sowie Jugendliche.

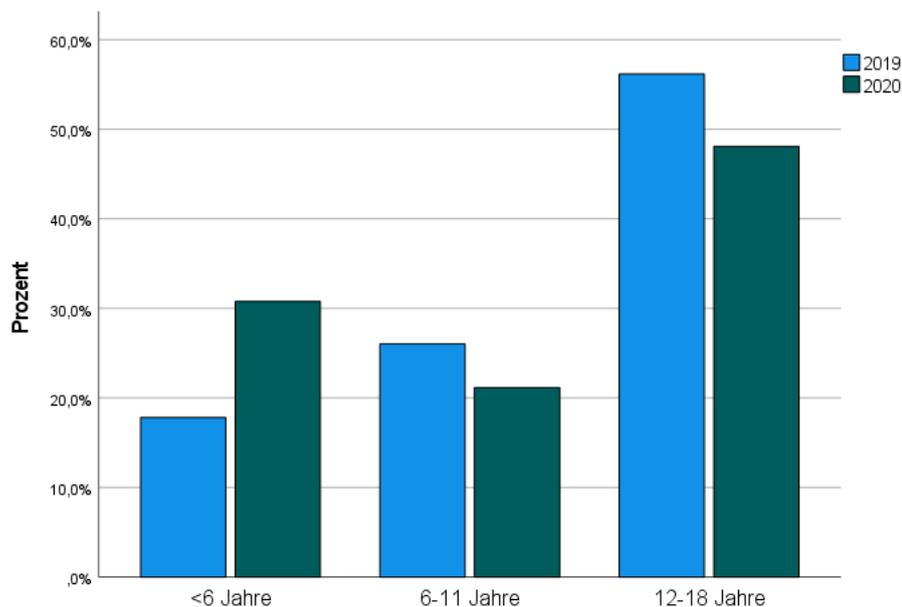


Abbildung 1 Verteilung der Altersgruppen insgesamt

Die Häufigkeiten und relativen Verhältnisse der Geschlechterverteilung sind aus Tabelle 2 abzulesen. Dabei fällt auf, dass 2020 deutlich mehr Mädchen als Jungen vorstellig waren, während das Geschlechterverhältnis 2019 nahezu ausgeglichen war.

Tabelle 2 Geschlechterverteilung gesamt

		N	Prozent
2019	Männlich	36	49,3
	Weiblich	37	50,7
2020	Männlich	21	40,4
	Weiblich	31	59,6

Der BMI verhielt sich in beiden Gruppen ähnlich. In beiden Jahren lag die Mehrzahl der Gesamtfälle unter der 90. Perzentile (2020: n=33 (63,5 %); 2019: n=50 (68,5 %)). Die Mittelwerte der BMI-Perzentile und des BMI-SDS sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 BMI-Perzentile und BMI-SDS gesamt

	2019			2020		
	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median
BMI-Perzentile	63,41 (55,95-70,87)	31,99	69,1	64,44 (55,16-73,72)	33,34	67,3
BMI-SDS	0,62 (0,27-0,97)	1,5	0,5	0,68 (0,23-1,13)	1,62	0,45

Der größte Teil, der in 2020 behandelten Kinder, wurde mit keinen weiteren Nebendiagnosen aufgenommen (28,8 %). Kinder mit 1-3 Nebendiagnosen machten 51,9 % der Fälle aus. Die maximale Anzahl gelisteter Nebendiagnosen betrug 12 Diagnosen zusätzlich zum Diabetes mellitus. Die Diagnose „Noncompliance“ wurde bei 5,8 % der Kinder (also bei 3 Patienten) gestellt. Im selben Zeitraum 2019 stellte sich der größte Teil der Kinder mit 1-2 Nebendiagnosen vor (57,3 %). Sowohl Kinder mit keinen Nebendiagnosen als auch Kinder mit 3 Nebendiagnosen machten 11 % der Gesamtgruppe aus. Auch 2019 waren 12 Nebendiagnosen die maximale Anzahl an zusätzlich gestellten Diagnosen. Bei 17,8 % der Kinder (bei 13 Patienten) wurde die Diagnose „Noncompliance“ gestellt.

Die Aufenthaltsdauer der beiden Jahre unterschied sich für die gesamten Stichproben um weniger als einen Tag. Sie lag 2019 bei 9,86 Tagen (95 %-KI: 8,71-11,02) und 2020 bei 10,13 Tagen (95 %-KI: 8,62-11,65).

4.1.2 Neumanifestationen

Unter den Kindern, die neu mit Diabetes mellitus Typ-1 und 2020 auch mit Typ-2 diagnostiziert wurden, fiel vor allem eine Differenz des mittleren Alters auf. So waren die Kinder 2019 im Mittel 9,24 Jahre (95 %-KI: 6,77-11,7) alt und 2020 mit 7,5 Jahren (95 %-KI: 4,38-10,62) fast zwei Jahre jünger. Der Anteil der Kinder im Vorschulalter lag 2020 bei 50 %, 2019 lag eine eher gleichmäßige Verteilung vor, was sich in Abbildung 2 erkennen lässt. Den größten Anteil machten 2019 die 12-18-Jährigen mit 38,9 % aus.

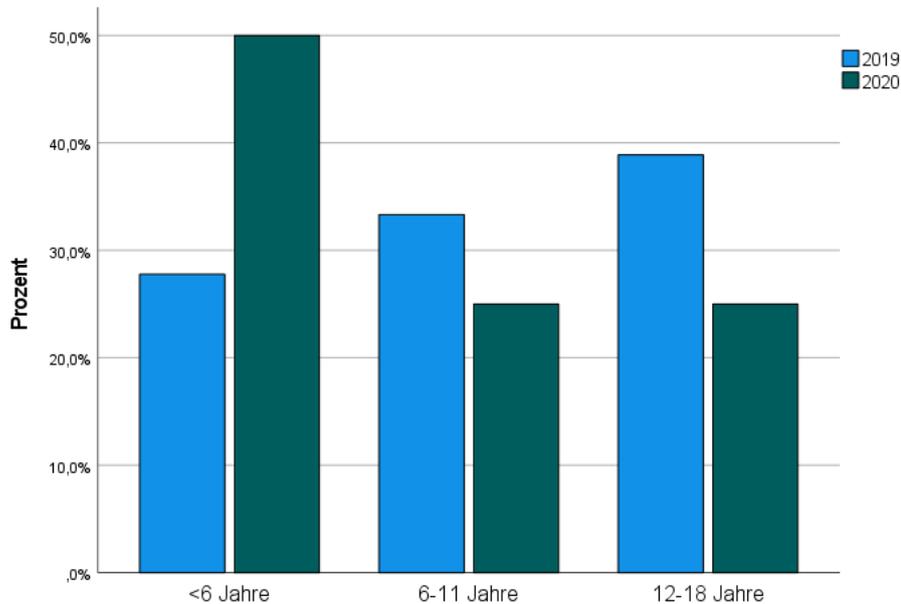


Abbildung 2 Verteilung der Altersgruppen unter den Neumanifestationen

Das Geschlechterverhältnis stellte sich 2020 genau gleichmäßig verteilt mit sechs Jungs und sechs Mädchen dar. Im Jahr davor waren elf der 18 Neumanifestationen männlich, was einen Anteil von 61,1 % ausmachte.

Während des Lockdowns lag bei drei Neumanifestationen, also 25 %, extreme Adipositas (BMI-Perzentile > 99,5) vor. Darunter waren die beiden Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2 Diabetes. In 2020 lagen 66,7 % der Kinder unter der 90. Perzentile. Im selben Zeitraum 2019 gab es keine Neumanifestationen mit extremer Adipositas, 88,9 % der Neumanifestationen (16 Kinder) lagen unter der 90. Perzentile. Im Vergleich der BMI-Perzentilen fielen für die Patienten aus 2020 höhere Werte als 2019 auf. Der BMI-SDS verdeutlicht, dass 2019 die neu diagnostizierten Kinder eher unterhalb ihres alters- und geschlechtsentsprechenden BMI-Wert-Medians (BMI-SDS = -0,38) lagen, wohingegen in 2020 neumanifestierte Kinder anhand des BMI-SDS etwas über dem Median lagen. Die Werte sind in Tabelle 4 gegenübergestellt.

Tabelle 4 BMI-Perzentile und BMI-SDS unter den Neumanifestationen

	2019			2020		
	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median
BMI-Perzentile	42,68 (25,97-59,38)	33,59	33	50,73 (24,77-76,68)	40,85	45,9
BMI-SDS	-0,38 (-1,07-0,31)	1,39	-0,45	0,19 (-1,08-1,45)	1,99	-0,12

Dem größten Anteil der Neumanifestationen in 2020 wurden zusätzlich 1-3 Nebendiagnosen gestellt (83,3 %). Für 25 % der Kinder wurden keine weiteren Diagnosen vermerkt. In 2019 wurden bei 66,7 % der Kinder 1-3 Nebendiagnosen gestellt und bei 16,7 % der Kinder keine Nebendiagnosen. In beiden Jahren waren maximal 6 Nebendiagnosen gelistet.

Bei der stationären Aufenthaltsdauer konnte im Gegensatz zur Gesamtschau aller Kinder bei einzelner Betrachtung der Manifestationen ein etwas größerer Unterschied in den beiden Jahren festgestellt werden. Die Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus lagen 2020 im Schnitt 3 Tage länger im Krankenhaus als 2019. Die Behandlung dauerte 2020 durchschnittlich 17,33 Tage (95 %-KI: 15,06-19,61) und 2019 nur 14,56 Tage (95 %-KI: 13,32-15,79). Es ist zu beachten, dass unter den neudiagnostizierten Kindern in 2020 ein Kind 26 Tage stationär behandelt wurde und somit als Ausreißer mit in die Berechnung einging. Die Berechnung ohne dieses Kind ergab für 2020 eine Aufenthaltsdauer von 16,55 Tagen (95 %-KI: 14,92-18,17).

4.1.3 Kinder mit bereits bekanntem Diabetes mellitus

In Betrachtung der Gruppen von Kindern, welche schon mit der Diagnose Diabetes mellitus Typ-1 bzw. Typ-2 vertraut waren und aufgrund einer Verschlechterung der Stoffwechsellage beziehungsweise einer akuten Entgleisung im Untersuchungszeitraum stationär aufgenommen werden mussten, konnte für die Altersverteilung eine Mittelwertsdifferenz von ungefähr einem Jahr festgestellt werden. Die 40 Patienten in 2020 waren im Schnitt 10,07 Jahre (95 %-KI: 8,55-11,6) alt. Für die 55 stationären Aufenthalte 2019 wurde ein mittleres Alter von 11,07 Jahren (95 %-KI: 9,93-12,21) festgestellt. In Abbildung 3 wird deutlich, dass sowohl in 2019 als auch in 2020 eher die Jugendlichen aufgrund einer Entgleisung der Blutzuckerwerte oder aufgrund des Bedarfs der Reevaluierung ihrer Therapie aufgenommen wurden.

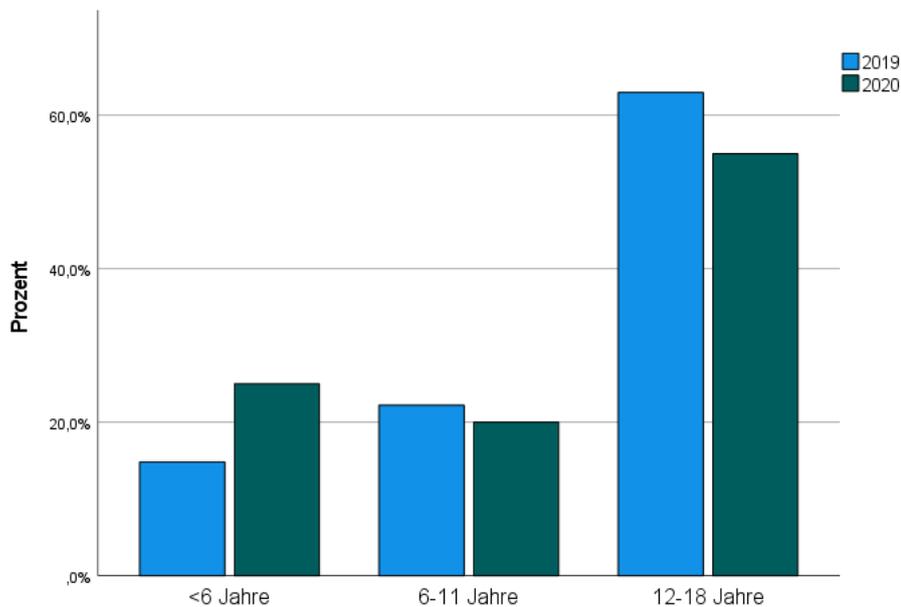


Abbildung 3 Verteilung der Altersgruppen unter den bereits bekannten Kindern

Unter den bereits bekannten Kindern wurden in beiden Jahren mehr Mädchen stationär behandelt. 2019 lag ihr Anteil bei 53,7 % und 2020 sogar bei 62,5 %.

Extreme Adipositas lag bei 4 der bereits bekannten Kinder in 2020 vor (10 %). In 2019 gab es 5 Fälle mit extremer Adipositas (9,1 %). Die Werte der BMI-Perzentilen und des BMI-SDS verhielten sich in 2020 und 2019 ähnlich. Bei den Kindern mit bereits bekanntem Diabetes fielen insgesamt in beiden Jahren im Vergleich zu den Neumanifestationen höhere Werte auf. Diese sind in Tabelle 5 genauer dargestellt.

Tabelle 5 BMI-Perzentile und BMI-SDS unter den bereits bekannten Kindern

	2019			2020		
	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median
BMI-Perzentile	70,19 (62,46-77,93)	28,62	72,9	68,55 (58,92-78,19)	30,12	70,85
BMI-SDS	0,95 (0,57-1,33)	1,39	0,73	0,83 (0,35-1,30)	1,49	0,55

In 2020 wurden die meisten bereits bekannten Kinder mit 1-3 Nebendiagnosen aufgenommen (38,5 %). Ohne weitere Diagnosen kamen 30 % der Patienten. Nur bei 3 Kindern (7,5 %) war die Diagnose Noncompliance gelistet. Auch im selben Zeitraum 2019 stellten sich die meisten Kinder mit 1-3 Nebendiagnose vor (52,1 %). Jedoch

wurden nur bei 9,1 % der Kinder keine weiteren Nebendiagnosen genannt. Die Diagnose Noncompliance wurde bei 13 Patienten (23,6 %) gestellt.

Die Anzahl der Tage, die im Krankenhaus verbracht wurden, ähnelten sich 2019 und 2020 für die bereits bekannten Kinder mit Diabetes mellitus. Es waren im Mittel 2019 8,33 Tage (95 %-KI: 7,08-9,57) und 2020 7,98 Tage (95 %-KI: 6,75-9,20).

In den drei Wiederaufnahmefälle von adipösen Jugendlichen mit Typ-2 Diabetes mellitus in 2020, welche aufgrund entgleister Blutzuckerwerte behandelt wurden, handelte es sich in zwei Fällen um dieselbe Jugendliche.

Alle vier Wiederaufnahmen mit T2DM im Jahr 2019 drehten sich um diese Jugendliche mit extremer Adipositas, welche immer wieder durch erhöhte Glukosewerte und verminderte Therapiecompliance auffiel.

Im Erfassungszeitraum 2020 gab es sechs Kinder, welche mehrmalig von März bis Oktober stationär aufgenommen wurden. Fünf davon wurden zweimal im Krankenhaus behandelt und ein Kind dreimal. Während des Zeitraums in 2019 brauchten zwölf Kinder mehrmals einen stationären Aufenthalt aufgrund der Diabetes mellitus Erkrankung. Davon waren zehn Kinder zweimal im Krankenhaus, ein Kind viermal und ein Kind wurde siebenmal stationär aufgenommen.

4.2 Klinische und laborchemische Parameter

4.2.1 Diabetische Ketoazidose

Es wurden unter den 2020 52 stationär aufgenommen Kindern, 15 mit einer Diabetischen Ketoazidose diagnostiziert. Auch 2019 betrug die Anzahl der Kinder mit DKA 15. In Betrachtung der relativen Häufigkeiten konnte allerdings festgestellt werden, dass in der coronabedingten Lockdownsituation 28,8 % eine Ketoazidose aufwiesen und im Vorjahr nur 20,5 %.

In Abbildung 4 wird deutlich, dass im prozentualen Vergleich, vor allem die schwere DKA 2020 im Uniklinikum Halle stärker vertreten war. Auch die milde Ausprägung der Ketoazidose wurde 2020 verhältnismäßig häufiger diagnostiziert.

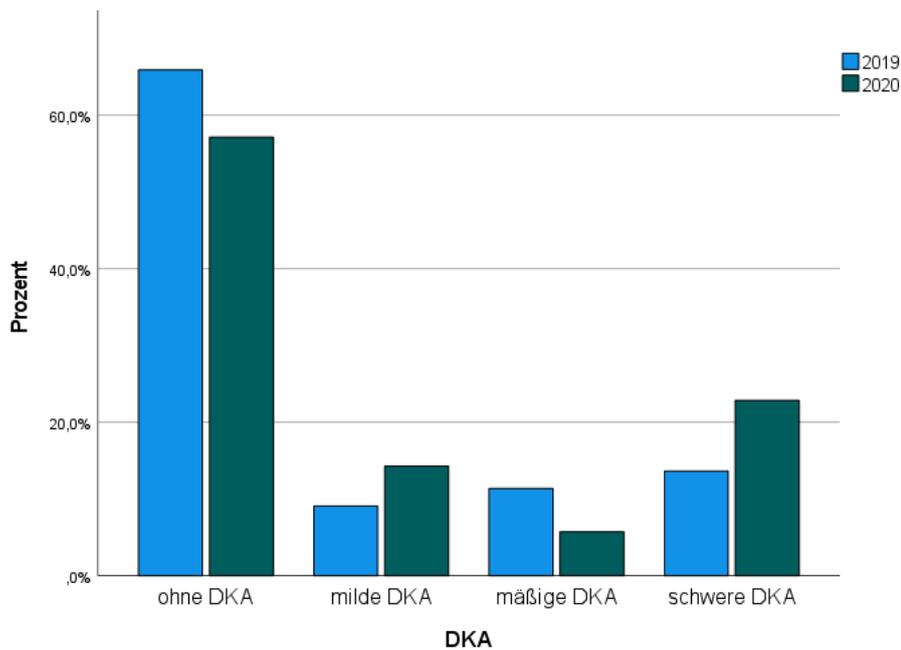


Abbildung 4 Häufigkeiten der DKA gesamt

Unterteilt man in der Betrachtung der DKA die Gruppen wieder in die Untergruppen Neumanifestationen und bereits bekannte Kinder, so konnte für die Häufigkeit der DKA unter den Neumanifestationen ein noch größerer Unterschied zwischen den beiden Jahren festgestellt werden. Tabelle 6 zeigt dies für die Gruppe der Neumanifestationen.

Tabelle 6 DKA unter den Neumanifestationen

		2019		2020	
Neumanifestationen gesamt		18	24,7 %	12	23,1 %
Ohne DKA		9	50 %	4	33,3 %
Mit DKA		9	50 %	8	66,7 %
	Davon Schwere DKA	4	44,4 %	5	62,6 %

2020 hatten also 66,7 % der Neumanifestationen eine DKA, davon 62,5 % mit schwerer Ausprägung. Von den fünf Kindern, welche im „harten Lockdown“ zwischen März und Mai neu diagnostiziert wurden, manifestierten sich zwei mit einer milden DKA und ein Kind litt unter einer schweren DKA.

2019 manifestierten sich 50 % der Kinder mit einer DKA, wovon 44,4 % schwer ausfielen. Unter den drei Neumanifestationen im Zeitraum März bis Mai gab es ein Kind mit milder DKA, die anderen beiden zeigten keine Ketoazidose.

In Abbildung 5 ist sehr anschaulich dargestellt, dass sich während der coronabedingten Einschränkungen prozentual mehr Kinder mit schwerer DKA manifestierten als ohne DKA, nämlich 41,7 % mit schwerer und 33,3 % ohne. Die prozentuale Häufigkeit der

Kinder mit schwerer DKA bei Neumanifestation lag 2019 bei 22,2 %, wohingegen 50 % der Kinder die Diagnose ohne DKA gestellt bekamen.

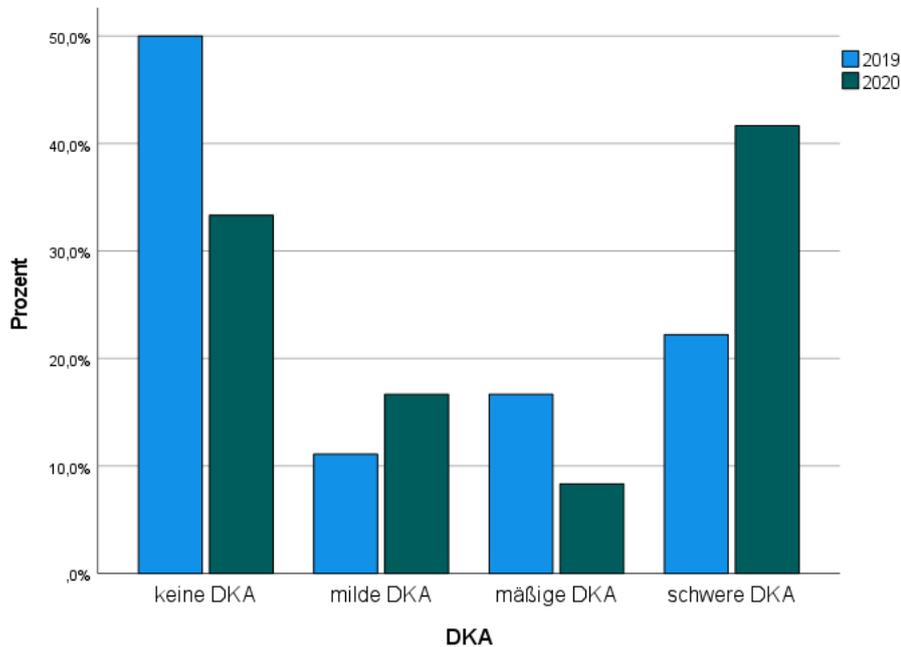


Abbildung 5 Häufigkeiten DKA unter Neumanifestationen

Eine Besonderheit während der COVID-19-Pandemie war die Behandlung zweier Jugendlicher mit Diabetischer Ketoazidose, welche mit einem Typ-2 Diabetes mellitus neudiagnostiziert wurden. Beide litten unter einer schweren DKA (pH-Wert 6,908 bzw. 7,073) mit beginnender Bewusstseinstörung. Der 13-jährige Junge gab an, die Symptome Polydipsie und Polyurie schon seit drei Wochen zu beobachten. Dieselben Symptome hatte der 16-jährige Junge seit mehreren Tagen. Eine Adipositas und Steatosis hepatis wiesen beide Jugendlichen auf. Der Jüngere litt bereits an einer arteriellen Hypertonie.

Im Jahr 2019 fand sich weder unter den Diabetischen Ketoazidosen noch unter den Neumanifestationen ein Patient mit Typ-2 Diabetes mellitus.

Unter den bereits bekannten Kindern handelte es sich 2020 in 17,5 % der Fälle um Kinder mit einer DKA, wovon 42,9 % unter einer schweren DKA litten. 2019 stellten sich 11,1 % bereits bekannte Kinder mit einer DKA vor, darunter 33,3 % mit schwerer DKA. Aus Tabelle 7 lassen sich die absoluten Zahlen entnehmen und in Abbildung 6 (Anlagen) fällt auf, dass die Aufteilung in milde, mäßige und schwere DKA unter den bereits bekannten Kindern ähnlicher für beide Jahre ausfiel als bei den Neumanifestation. Dennoch ist der prozentuale Anteil an schweren Ketoazidosen auch hierbei sichtlich höher in 2020 verglichen zu 2019.

Tabelle 7 DKA unter den bereits bekannten Kindern

	2019		2020	
Wiederaufnahmen gesamt	55	75,3 %	40	76,9 %
Ohne DKA	20	36,6 %	16	40 %
Mit DKA	6	10,9 %	7	17,5 %
Davon Schwere DKA	2	33,3 %	3	42,9 %
Fehlende Werte:	29	52,7 %	17	42,5 %

Neben der Häufigkeit des Auftretens der DKA interessierte außerdem, in welchen Altersgruppen eine DKA vorkam. Während der Corona-Zeit gab es vier Vorschulkinder, zwei Grundschul Kinder und neun Jugendliche mit Ketoazidose. In 2019 waren sieben der 15 Kinder mit DKA unter den 12-18-Jährigen, drei Patienten waren Vorschulkinder und fünf waren Grundschul Kinder. Insgesamt konnte also eine ähnliche Altersverteilung beobachtet werden.

Auffallend war jedoch, dass 2020 knapp über 60 % der schweren Fälle (5 von 8) der DKA unter den Jugendlichen auftraten und dies 2019 in derselben Altersgruppe nur ca. 30 % waren. Dies ist in Abbildung 7 zu erkennen.

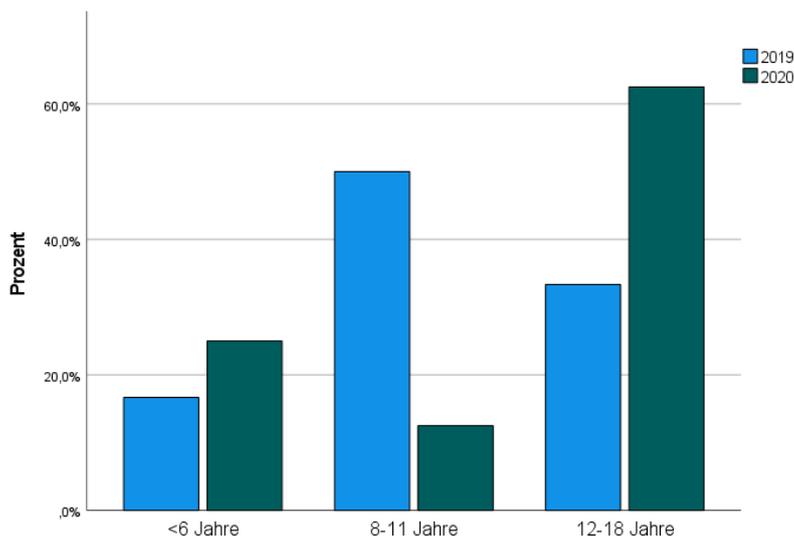


Abbildung 7 Altersverteilung unter den Kindern mit schwerer DKA insgesamt

Die Altersverteilung der Kinder mit schwerer DKA unter den Neumanifestationen bot in beiden Jahren ein eher ausgeglichenes Bild, wobei 2020 ein höherer Anteil der Vorschulkinder auffiel. Dargestellt ist dies in Abbildung 8.

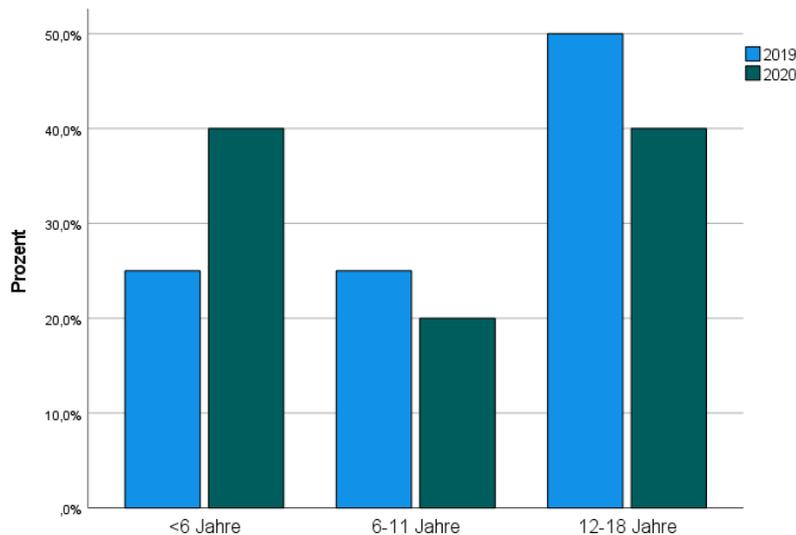


Abbildung 8 Altersverteilung unter den Kindern mit schwerer DKA bei Neumanifestation

Unter den bereits bekannten Diabetespatienten gab es 2020 drei schwere DKA-Fälle, welche alle zwischen 12-18 Jahren alt waren. Im Gegensatz dazu waren die beiden Kinder mit schwerer DKA unter den bereits bekannten Diabetikern in 2019 unter 6 Jahre alt.

4.2.2 Symptome bei Aufnahme

2020 kamen 73 % der Kinder mit Diabetes mellitus-typischen Symptomen. Im Vergleich dazu wurden 2019 68,4 % der Kinder mit Symptomen wie Polydipsie, Erbrechen etc. aufgenommen. Die Übersicht in Tabelle 8 zeigt, wie die unterschiedlichen Symptomausprägungen im Einzelnen verteilt waren.

Tabelle 8 Symptome bei Aufnahme

	2019	2020
Polydipsie	14 (19,2 %)	12 (23,1 %)
Polyurie	12 (16,4 %)	11 (21,1 %)
Bauchschmerzen	3 (4,1 %)	6 (11,5 %)
Gewichtsverlust	9 (12,3 %)	2 (3,8 %)
Erbrechen	12 (16,4 %)	7 (13,5 %)

In beiden Jahren wiesen alle neudiagnostizierten Kinder wenigstens eins der typischen Symptome auf. Es gab in 2020 als auch in 2019 ein einjähriges Kind, welches durch reduzierten Allgemeinzustand und erschwerte Atmung auffiel. Sowohl 2020 als auch 2019 gab die Mehrzahl der Kinder einen Symptomlängenbereich von „seit Tagen“ (2020

bei 50 % und 2019 bei 40 % der Kinder mit Symptomen bei Aufnahme) an. Während des Corona Lockdowns und der danach folgenden weiterhin von Corona geprägten Zeit verteilte sich die Zeit des Symptombestehens gleichmäßig auf die drei weiteren Kategorien („seit einer Woche“, „seit mehreren Wochen“, „seit Monaten“). Für 2019 gaben 30 % der Kinder an, seit mehreren Wochen unter den angegebenen Symptomen zu leiden, 20 % seit einer Woche und nur 10 % seit Monaten.

Besonders unter Beobachtung stand, ob Kinder mit Neumanifestation, die also die Symptome gegebenenfalls weniger gut einordnen konnten, aufgrund des Lockdowns länger warteten, bis sie einen Arzt aussuchten. Abbildung 9 (Anlagen) zeigt jedoch, dass sich die Dauer der Symptome in 2020 und 2019 unter den Erstdiagnosen stark ähnelten. Die Schwere der Symptomlast war schwer zu quantifizieren, da nur bei wenigen Kindern Angaben dazu zu finden waren. Lediglich bei der Gewichtsabnahme und der Trinkmenge wurden bei wenigen Kindern Angaben gemacht.

Unter den Manifestationen mit Gewichtsverlust in 2020 wurde von 3 kg in 2 Wochen, 8 kg und Gewichtsstagnation seit sechs Monaten berichtet. Bei Kindern mit Erbrechen wurde am häufigsten ein- bis zweimaliges Erbrechen angegeben.

Im Vergleichszeitraum in 2019 wurde von Gewichtsabnahmen von 4 kg in drei Wochen, 8 kg in einem Jahr, 7 kg in einem halben Jahr, 6 kg in sechs Wochen, 1 kg und 2 kg ohne Zeitangabe und bei zwei Kindern ohne Quantifizierung berichtet. Ebenso wie in 2020 gaben die meisten Kinder an, ein- bis zweimal erbrochen zu haben. Es gab 2019 ein Kind mit untypischer Manifestation, welches aus einem anderen Krankenhaus verlegt wurde und dort wegen eines Pneumomediastinums und Pneumoperikards aufgrund von rezidivierendem schweren Erbrechen behandelt wurde.

4.2.3 Blutzuckermanagement und Verlaufsparemeter

Es stellte sich neben dem akuten Aufnahmegrund die Frage, ob es im Management der Erkrankung zwischen 2019 und 2020 Unterschiede gab. Als Verlaufsparemeter gab der HbA1c-Wert dazu Hinweise. Der Übersichtlichkeit halber wurden nur die Werte der Prozenteinheit verglichen und nicht in der Einheit „mmol/mol“. Für die labordiagnostisch festgestellten HbA1c-Werte ergab sich für die gesamten Stichproben beider Jahre ein ähnliches Ergebnis mit einem etwas größerem 95 %-Konfidenzintervall in 2019. Während der Langzeitblutzucker 2020 im Mittel bei 10,27 % (95 %-KI: 9,68-10,86) lag, wurde in 2019 im Durchschnitt ein Wert von 10,9 % (95 %-KI: 10,25-11,55) gemessen. Dies wird durch die Boxplot-Diagramme in Abbildung 10 noch einmal veranschaulicht.

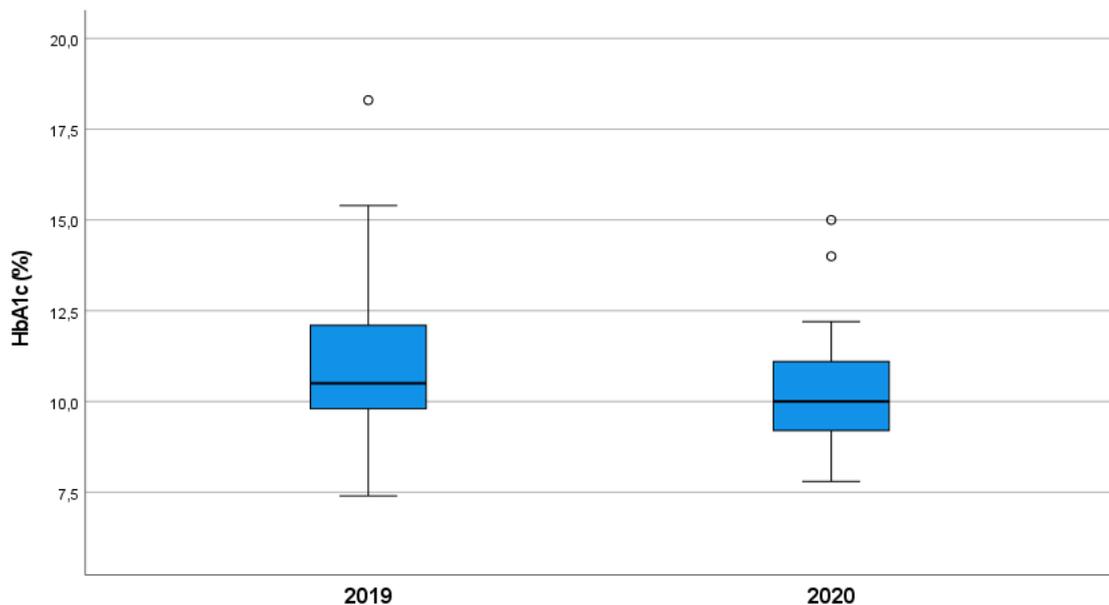


Abbildung 10 Boxplot-Diagramm HbA1c-Werte bei stationärer Aufnahme gesamt, Punkte = Ausreißer

Zusätzlich zu diesen Beobachtungen konnte man die Therapiecompliance anhand des bei Aufnahme gemessenen Blutzuckers vergleichen. Für die Kinder des coronageprägten Jahres wurde ein mittlerer Blutzucker von 16,69 mmol/l (95 %-KI: 14,46-18,92) festgestellt. Der niedrigste Wert betrug 6 mmol/l. Am höchsten war ein Wert von 40 mmol/l, welcher bei einem bereits bekannten Jugendlichen mit schwerer DKA gemessen wurde.

Im Jahr 2019 lag der Blutzucker im Mittel bei 17,80 mmol/l (95 %-KI: 15,51-20,09), wobei das Minimum bei 4,30 mmol/l lag. Das Maximum von 47,54 mmol/l wurde bei einem Jugendlichen mit Neumanifestation und schwerer DKA gemessen.

Besonders interessant in Bezug auf die Fragestellung des Therapiemanagements war der Vergleich unter den bereits bekannten Kindern. Tabelle 9 stellt heraus, dass sowohl der HbA1c-Wert als auch der Blutzucker bei Aufnahme 2020 durchschnittlich etwas niedriger, also besser ausfielen. Im Median war der Blutzucker allerdings 2020 etwas höher. Insgesamt zeigte sich, dass im Vergleich des Blutzuckers und des HbA1c-Wertes unter den bereits bekannten Kinder mit Diabetes mellitus für beide Jahre eher ähnelten.

Tabelle 9 HbA1c- und Blutzuckerwerte bei Aufnahme unter den Patienten mit bereits bekanntem Diabetes mellitus

	2019			2020		
	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median	Mittelwert (95 % KI)	SD	Median
HbA1c (%)	10,47 (9,53-11,41)	2,18	10,2	9,72 (9,15-10,28)	1,2	9,55
BZ b. Aufn. (mmol/l)	15,39 (13,01-17,77)	8,63	13,7	15,02 (12,58-17,46)	7,63	15,1

Die Kinder, die neu mit Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, stellten sich 2020 mit ähnlichen HbA1c- und Blutzuckerwerten wie in 2019 vor. Der HbA1c betrug 2020 11,18 % (95 %-KI: 9,98-12,38) und im Jahr 2019 durchschnittlich 11,45 % (95 %-KI: 10,55-12,35).. Die zur Aufnahme gemessenen Blutzuckerwerte lagen 2020 im Schnitt bei 22,27 mmol/l (95 %-KI: 17,94-26,60) und 2019 bei 24,89 mmol/l (95 %-KI: 20,29-29,51). Die Diagramme in Abbildung 11 und 12 stellen die Unterschiede der Langzeitparameter für Wiederaufnahmen und Neumanifestationen anschaulich gegenüber.

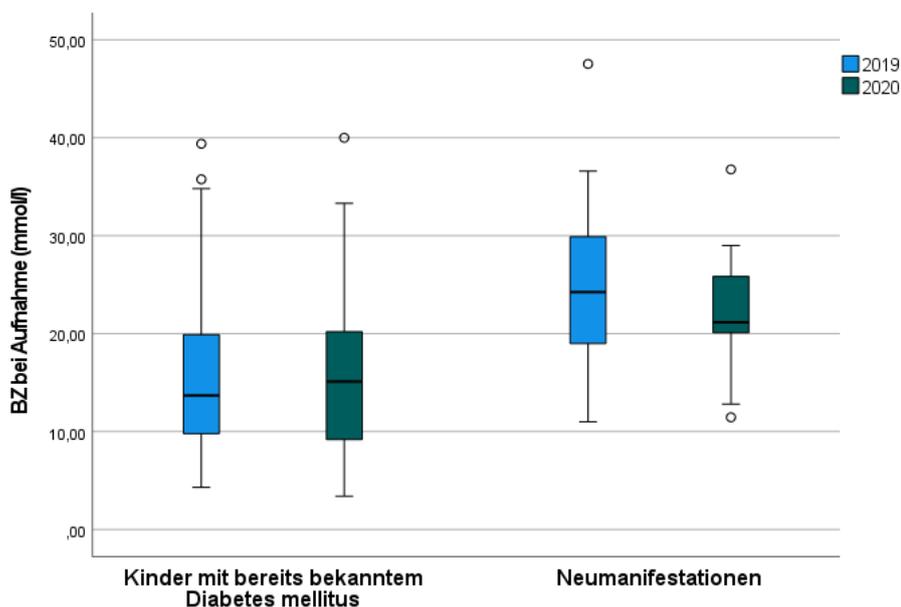


Abbildung 11 Boxplot-Diagramm Blutzucker bei Aufnahme unter Kindern mit bereits bekanntem Diabetes mellitus und Neumanifestationen, Punkte = Ausreißer

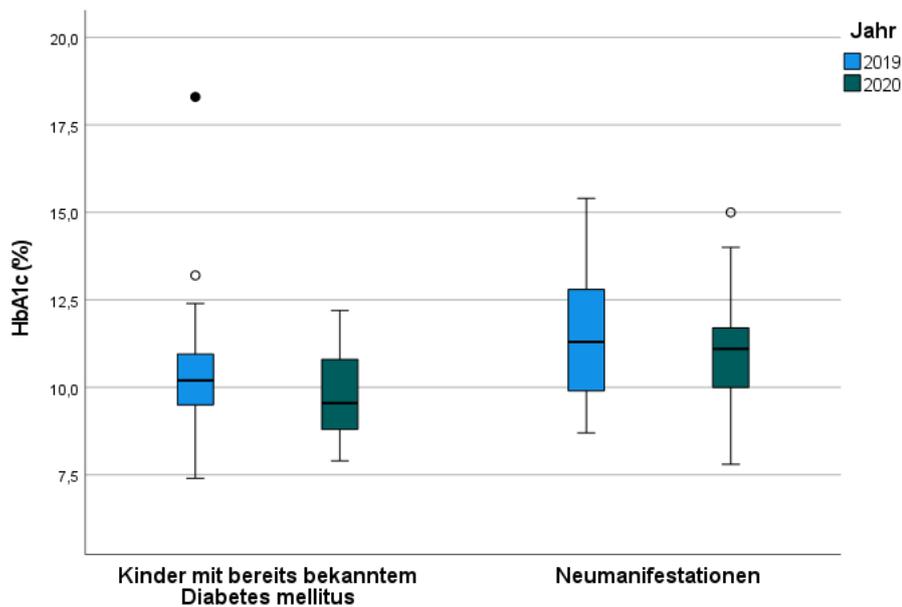


Abbildung 12 Boxplot-Diagramm HbA1c-Wert bei Aufnahme unter Kindern mit bereits bekanntem Diabetes mellitus und Neumanifestationen, Punkte = Ausreißer

4.2.4 Therapie

Von den bereits bekannten Kindern, die 2020 aufgrund einer Blutzuckerentgleisung oder des Bedarfs einer Therapierreevaluierung aufgenommen wurden, nutzten 39,5 % (15 von 38) eine Insulinpumpe (CSII) und 60,5 % (23 von 38) spitzten sich eigenhändig Insulin (ICT). Im Jahr zuvor wurden 44 % (22 von 50) der stationär behandelten bereits bekannten Kinder mit ICT therapiert und 56 % (28 von 50) mit CSII-Therapie. Weitere Therapieoptionen waren Metformin oder Metformin kombiniert mit ICT beziehungsweise einem Verzögerungsinsulin. In Abbildung 13 ist die Verteilung dargestellt.

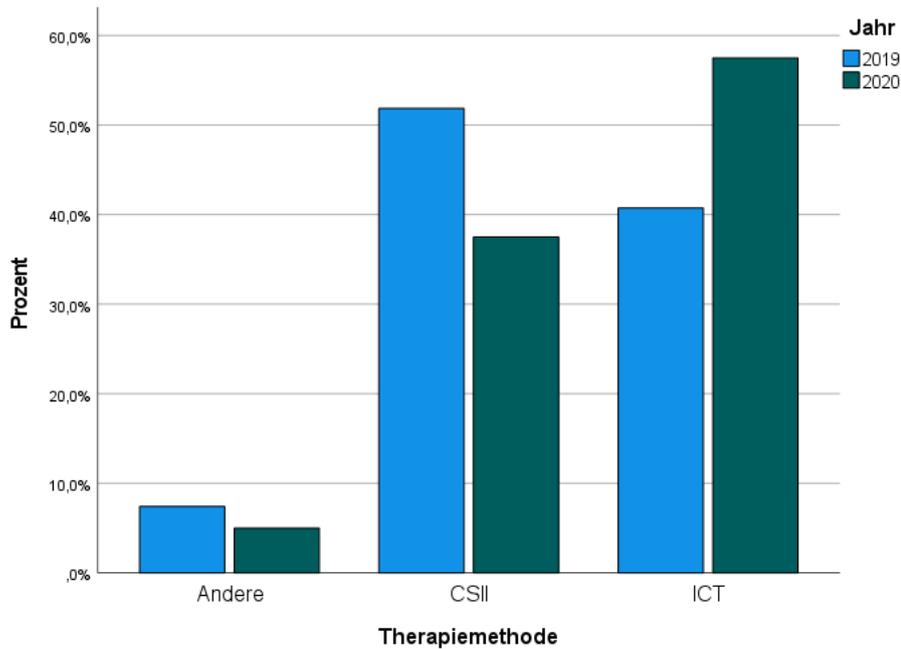


Abbildung 13 Therapiemethode bei bereits bekannten Kindern

Von den 12 Neumanifestationen in 2020 wurden 10 Kinder (83,3 %) auf eine ICT und 2 (16,7 %) auf eine Pumpentherapie eingestellt. Im Jahr zuvor verhielt es sich ähnlich. 14 Kinder (77,8 %) begannen mit einer ICT und 4 (22,2 %) bekamen eine Insulinpumpe.

4.2.5 Anamnese in Bezug auf COVID-19

Dass es in 2020 Schwierigkeiten im Management der Diabetes mellitus-Erkrankung gab, konnte durch Informationen aus den Arztbriefen festgestellt werden. Bezüglich des Aufnahmegrunds war dort zu lesen, dass vor allem die älteren Kinder unter der Lockdownsituation zu leiden hatten. Beispielsweise sagte ein Elternteil, dass sich ihr Kind deutlich weniger bewege, viel PC spiele und Fernsehen schaue. Es wurde über einen anderen Jugendlichen mitgeteilt, dass sich die Alltagsveränderungen auch auf die Blutzuckerwerte übertragen hätten, Schwankungen seien stärker ausgeprägt und die körperliche Aktivität habe deutlich abgenommen.

Ein weiterer direkter Bezug zum Lockdown fand sich im Arztbrief eines achtjährigen Jungen. Dieser würde eigentlich durch einen ambulanten Pflegedienst zum Blutzuckermessen und Insulinspritzen aufgesucht. Im Lockdown sei das aber nicht mehr der Fall gewesen, weshalb die Werte entgleist seien. Außerdem habe er auf sein wöchentliches Fußballtraining verzichten müssen und könne sich somit ebenfalls weniger sportlich betätigen.

4.3 Statistische Tests

4.3.1 T-Test

Im Mittelwertvergleich 2019 mit dem Corona-Jahr 2020 der gesamten Gruppe aller Patienten war ein Trend für das Alter, den pH- und den Bikarbonatwert zu sehen. Der Forest-Plot in Abbildung 14 stellt dies dar (pH-Wert siehe Abbildung 15).

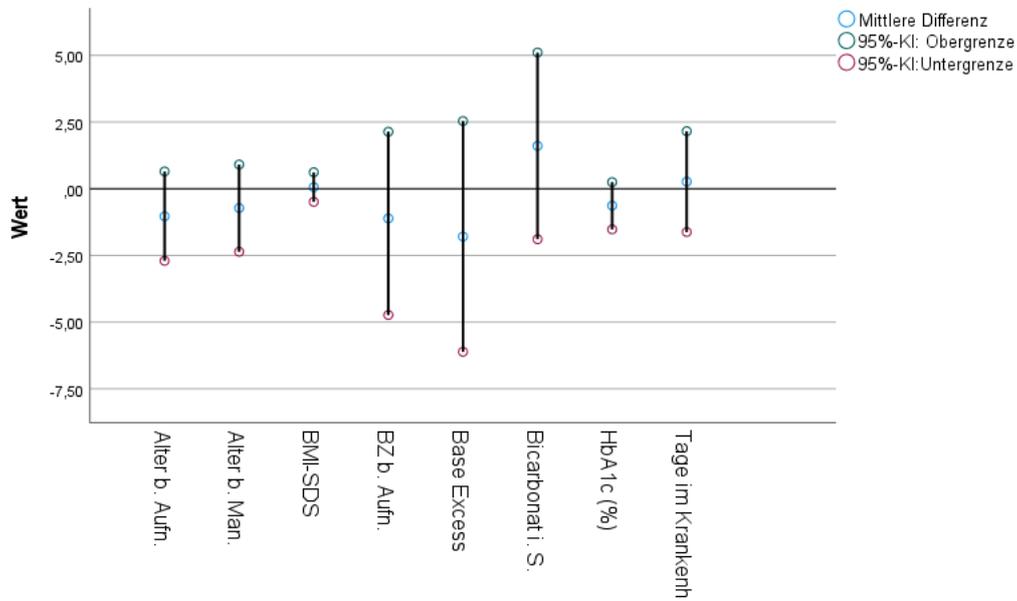


Abbildung 14 Mittelwertvergleich gesamt

Anhand der Intervalllänge ließ sich die Präzision der Schätzung beurteilen. Beim Alter zeigt sich beispielsweise, dass sich Ober- und Untergrenze nicht gleichmäßig um die Nulllinie verteilen. So konnte hier eher von einem Effekt in der Unterschiedlichkeit der Mittelwerte ausgegangen werden. Die behandelten Kinder waren 2020 also eher jünger und hatten einen höheren, also besseren Bikarbonat-Wert. Dass der pH-Wert 2020 deutlich niedriger und somit klinisch bedeutend schwerer belastend war, wird in Abbildung 15 deutlich.

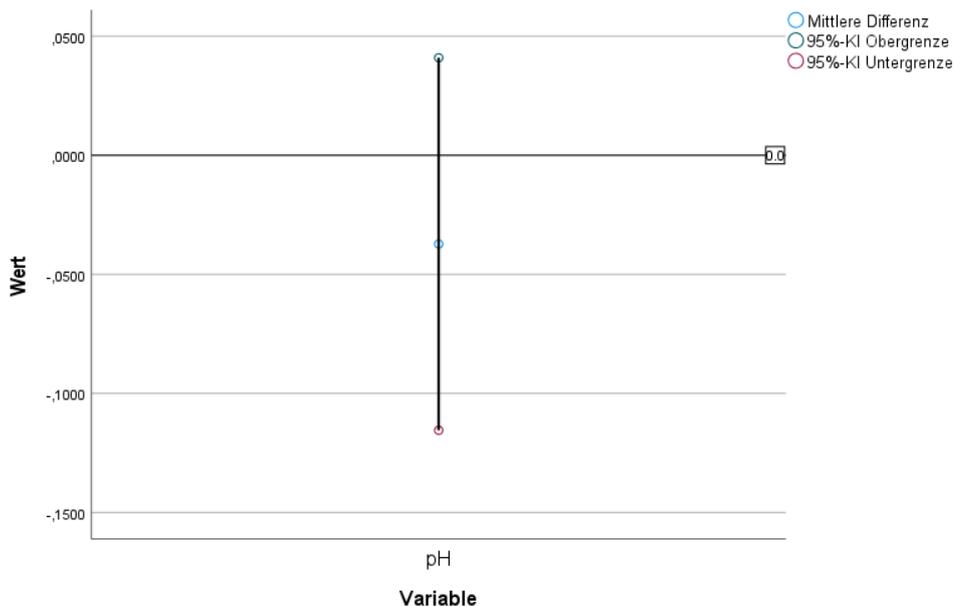


Abbildung 15 Mittelwertvergleich pH-Wert gesamt

Die genauen Werte lassen sich aus Tabelle 10 (Anlagen) herauslesen.

Im statistischen Vergleich der Mittelwerte unter den Neumanifestationen konnten auch eindeutige Unterschiede festgestellt werden. Allerdings fielen hier größere Konfidenzintervalle auf, da die Stichprobe kleiner war. Die Kinder waren 2020 bedeutend jünger und lagen länger im Krankenhaus. Eindrücklich war ein deutlich niedrigerer pH-Wert 2020, welcher hier als Parameter für die Schwere der Diabetischen Ketoazidose verglichen wurde. Für den Base-Excess konnten in 2020 ebenfalls erheblich niedrigere Werte als in 2019 festgestellt werden. Abbildung 16 und 17 stellen dies optisch überschaubar dar und aus Tabelle 11 (Anlagen) lassen sich die exakten Werte ablesen.

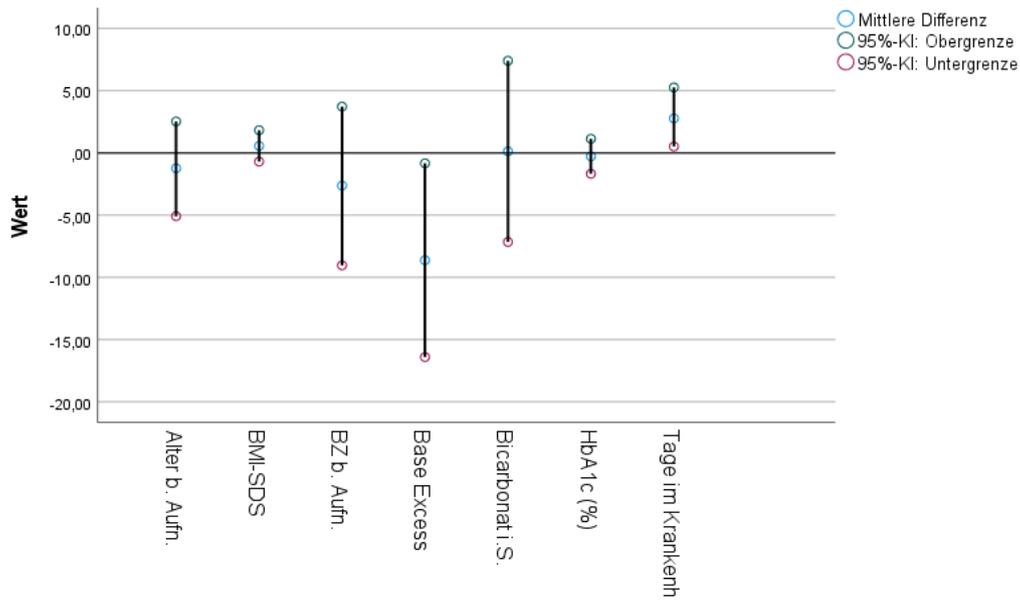


Abbildung 16 Mittelwertvergleich Neumanifestationen

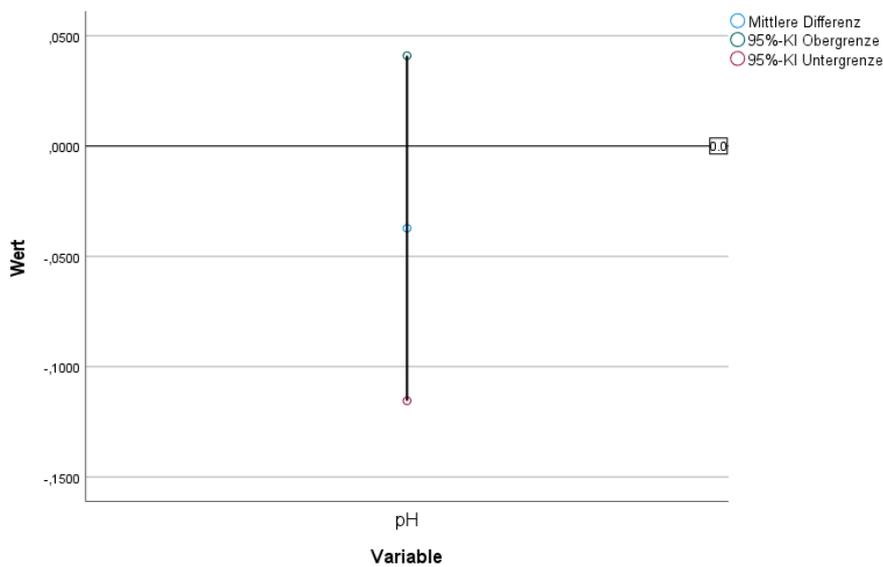


Abbildung 17 Mittelwertvergleich pH-Wert Neumanifestationen

Unter den bereits bekannten Kindern zeigte sich ein jüngerer Alter bei Aufnahme, höhere Bikarbonat-Werte und ein niedrigerer HbA1c-Wert für die Fälle aus 2020. Im Gegensatz zur Gesamtstatistik und den Neumanifestationen konnte kein eindeutiger Effekt für den pH-Wert festgestellt werden. Da die bekannten Diabetes-mellitus-Patienten den größeren Teil der Stichproben ausmachten, zeigen sich sowohl in den Abbildungen 18 und 19 (Anlagen) als auch in Tabelle 12 (Anlagen) wieder kleinere Konfidenzintervalle und somit präzisere Schätzungen.

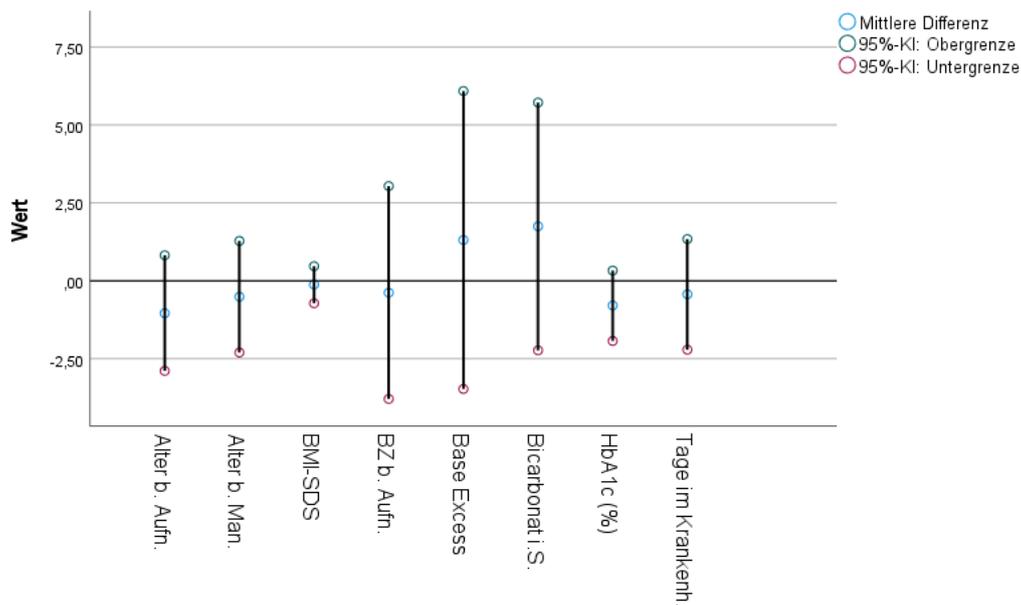


Abbildung 18 Mittelwertvergleich bei den bereits bekannten Kindern

4.3.2 Fisher exakter Test und Mann-Whitney-U-Test

Der eindrücklich beobachtete Unterschied der Häufigkeiten der DKA zwischen den Jahren 2020 und 2019, vor allem auch der schweren DKA, konnte mittels der statistischen Testverfahren weder unter der Gesamtstichprobe noch unter den Neumanifestationen oder bereits bekannten Kindern nachdrücklich demonstriert werden. Ursächlich hierfür kann eine zu kleine Patientenzahl in Betracht gezogen werden. In Tabelle 13 (Anhang) werden die exakten p-Werte des Fisher exakten Tests beziehungsweise des Mann-Whitney-U-Tests vorgestellt.

4.3.3 Binär logistische Regression

Die Berechnung der binär logistischen Regression brachte folgende Ergebnisse: Unter Konstanthaltung des Alters, Geschlechts und BMI-Werts war die Odds-Ratio, mit einer DKA aufgenommen zu werden 2020 1,65fach höher als im Vorjahr (95 %-KI: 0,58-4,74). Veranschaulicht wird dies in Abbildung 20.

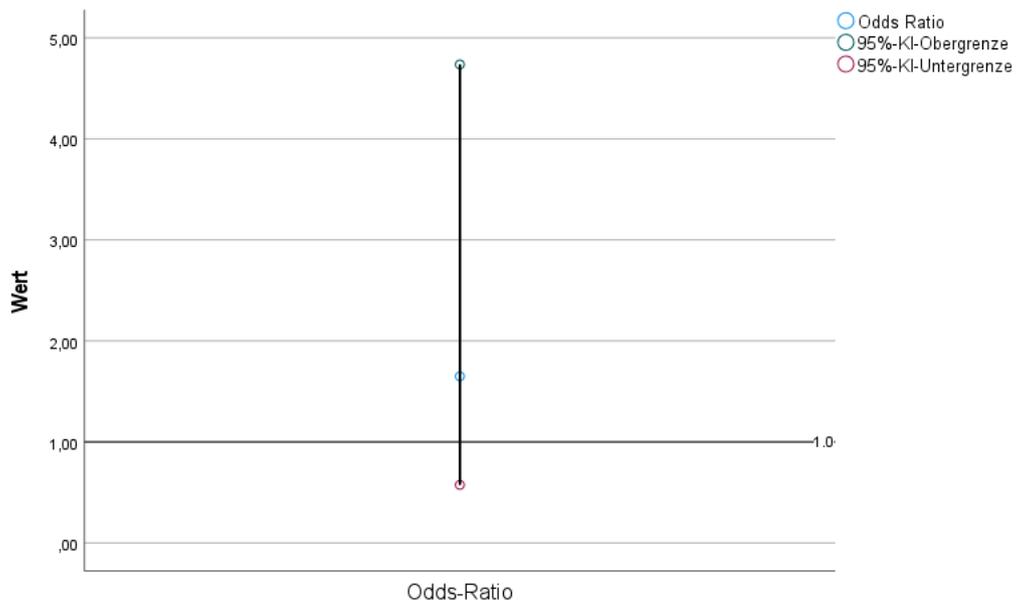


Abbildung 20 Odds Ratio unabhängig von Alter, Geschlecht und BMI

Das 95 %-Konfidenzintervall beinhaltet den Wert 1, sodass es auch wahrscheinlich sein könnte, dass die Odds-Ratio für eine DKA 2019 höher waren als 2020. Es ist jedoch sichtbar, dass der Effekt stark zugunsten einer höheren Odds-Ratio in 2020 tendiert.

5. Diskussion

5.1 Methoden

Die vorgenommene Datenerhebung und -auswertung erfasste alle Kinder, welche in dem Dokumentationssystem Orbis unter den genannten ICD-10-Codes im oben genannten Untersuchungszeitraum eingetragen waren. Von Vorteil ist, dass somit Fälle sowohl von Kindern mit Typ-1 als auch Typ-2 Diabetes mellitus ausgewertet wurden und Neumanifestationen und Wiederaufnahmen von bereits bekannten Diabetesfällen unterschieden werden konnten. Teilweise wurden so Kinder mit erneuter Vorstellung doppelt erfasst, was jedoch bei der Fragestellung nach der Häufigkeit der DKA im Allgemeinen und unter den bereits bekannten Kindern mit Diabetes mellitus von Interesse ist. Wurden Kinder anders oder falsch mit der ICD-10-Kodierung versehen, sind sie nicht erfasst worden.

Der Erfassungszeitraum erstreckte sich über die Phase des „harten“ Lockdowns, welcher bis zum 28. Mai ging, hinaus und nahm Kinder, die bis Oktober aufgenommen wurden, mit in die Studie auf. Auch nach dem strengen Lockdown des Frühjahrs blieben Einschränkungen bestehen und das Gesundheitssystem war weiterhin auf die Pandemiebekämpfung fokussiert, weshalb die Erweiterung bis Oktober eine Stärke der Arbeit darstellt. Da im November ein weiterer Lockdown folgte, wäre durchaus eine noch längere Erfassung möglich gewesen. Bei einer retrospektiven Querschnittsstudie dieser Art, ist die Stichprobengröße durch die gegebenen Umstände vorher festgelegt. Sie hätte durch einen längeren Erfassungszeitraum erweitert werden können. Zur Erstellung dieser Arbeit wurde aufgrund zeitlicher Ressourcen und des Wunschs auf baldige Ergebnisse darauf verzichtet. Die Erweiterung einerseits des Patientenkollektivs auf die Gesamtschau der Diabetesfälle und andererseits des Erfassungszeitraums stellt einen Unterschied zu den bisher veröffentlichten Studien zur DKA-Prävalenz während der Corona-Zeit in Deutschland dar (Mönkemöller et al. 2021; Tittel et al. 2020).

Alle Daten wurden von derselben Person erhoben. Dies gewährleistet ein einheitliches Schema des Auslesens der Patientenakte, jedoch wurden so beispielsweise die Informationen aus dem Arztbrief wenig objektivierbar und ohne kontrollierende Instanz erfasst. Die Verwendung der Patientenakte als einzige Quelle hat zur Folge, dass für manche Kinder mehr Daten zur Verfügung standen, als für andere. Ursache sind zum Beispiel verschiedene Laboruntersuchungen durch unterschiedliche Aufnahmegründe oder andere behandelnde Ärzte und Ärztinnen und dokumentierende Pflegekräfte. Das zusätzliche Verwenden von Papierdokumentation in der Notaufnahme und auf Station wurde beachtet und Variablen wie der erste gemessene Blutzucker bei Aufnahme aus vorliegenden Scans abgelesen.

Es wurde in der Erfassung der Daten darauf verzichtet, die Eltern oder Kinder im Nachhinein telefonisch oder postalisch zu kontaktieren. Dadurch hätten fehlende Angaben zu Symptomen, Symptomlänge und auch gegebenenfalls zu einem verspäteten Arztbesuch aufgrund der Pandemie gefüllt werden können. Die im Ergebnisteil erläuterten Symptome sind somit nur Zitierungen, Interpretationen und Mutmaßungen aus den Arztbriefen. Wäre eine erneute Kontaktaufnahme erfolgt, hätte diese ebenso subjektive und der Erinnerung der Eltern und Kindern abhängige Darstellungen geliefert. Vor allem für die Fälle aus 2019 konnte nicht von vergleichbarem Erinnerungsvermögen für exakte Informationen ausgegangen werden.

Es bot sich an das Uniklinikum Halle (Saale) als alleinigen Erfassungsort zu wählen und auf weitere Datenerhebung in Kliniken und ambulanten Kinderarztpraxen zu verzichten. Als zertifiziertes Diabeteszentrum der DDG handelt es sich um das Krankenhaus, welches regional vorrangig alle Kinder mit Diabetes mellitus erfasst, behandelt und überwiesen bekommt.

Zur statistischen Auswertung wurde das statistische Beratungsangebot des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) in Anspruch genommen. Die statistischen Tests wurden mithilfe des Kurses desselben Instituts zur Verwendung von IBM SPSS-Statistics ausgewählt und eigenhändig durchgeführt.

Um die Fragen der Zielsetzung zu beantworten und Ergebnisse zu veranschaulichen, wurde für einige Variablen eine Kategorisierung vorgenommen. Die Einteilung nach Kindern mit und ohne DKA und die Aufteilung in verschiedene Schweregrade ergibt aufgrund der Relevanz im klinischen Alltag und zur Beurteilung der Veränderungen während des Lockdowns Sinn. Außerdem wurde zusätzlich ein Mittelwertvergleich für die kategorisierten Variablen, also den pH-Wert und das Bikarbonat i.S., durchgeführt, sodass von keinem Informations- oder Validitätsverlust ausgegangen werden kann.

Das Alter wurde zur besseren Vergleichbarkeit und aufgrund der gängigen klinischen Einteilung in die verschiedenen Altersgruppen in Kategorien zusammengefasst.

Die Variable BMI wurde in der für Kinder verwendeten Einteilung nach Perzentilen ausgewertet. Die BMI-SDS-Werte beziehen sich auf Alter und Geschlecht und sind somit besser vergleichbar (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

Die in vorangegangenen und oben bereits benannten Studien beachtete Kovariate Migrationshintergrund wurde nicht mit in diese Arbeit aufgenommen. Es handelt sich um eine Information, die aus den verwendeten Patientenakten nicht entnommen werden konnte.

Für den Mittelwert der metrischen Variablen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben ausgewählt, welcher als parametrischer Test die Normalverteilung der

Daten voraussetzt. Um auf Normalverteilung zu prüfen, wurden der Kolmogorov-Smirnov- und der Shapiro-Wilk-Test betrachtet, für welche gilt, dass bei $p > 0,05$ von normalverteilten Daten ausgegangen werden kann. Dementsprechend war 2019 nur der HbA1c (mmol/mol) normalverteilt. 2020 konnte für den Blutzucker bei Aufnahme, den HbA1c in mmol/mol und in Prozent und die Verweildauer im Krankenhaus von Normalverteilung ausgegangen werden. Unabhängig der Tests auf Normalverteilung wurde allerdings aufgrund des Zentralen Grenzwertsatzes, welcher besagt, dass mit hinreichend großer Stichprobe von unabhängigen gleichartigen Zufallsvariablen die Stichprobenkennwertverteilung der untersuchten Variable der Normalverteilung folgt, davon ausgegangen, dass parametrische Tests angewendet werden können (Lange und Mosler 2017). Der t-Test als sehr stabiler Test wurde nach statistischer Absprache auch für die kleinere Stichprobe der Neumanifestationen und der Wiederaufnahmen jeweils berechnet und interpretiert.

Die Frage nach der Häufigkeit der DKA allgemein wurde mittels des Fisher exakten Tests für kategoriale Variablen mit zwei Merkmalsausprägung getestet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für die klinische Einteilung der DKA angewandt.

Für die logistische Regressionsanalyse sollte die Stichprobengröße über 100 liegen und die einzelnen Kategorien mehr als 25 Beobachtungsfälle beinhalten. Deshalb wurde nur für die Gesamtgruppe die binär logistische Regression berechnet mit der Frage, ob eine DKA vorlag oder nicht (Rohrlack 2007).

In allen statistischen Testverfahren wurde auf die Angabe nach statistischer Signifikanz verzichtet. Da es sich um eine explorative Studie handelt, gibt es keine zu confirmierenden Aussagen. Auf die Angabe des p-Werts wurde größtenteils verzichtet und der Effekt mittels Konfidenzintervallen dargestellt. Dass die vorliegende Arbeit dennoch klinisch relevant und hochaktuell ist, außerdem dabei klare Ergebnisse hinsichtlich der gestellten Fragen liefert, soll in der folgenden Diskussion dargestellt werden.

5.2 Ergebnisse und Zielstellung

Kinder und Jugendliche mit neu diagnostiziertem oder bereits bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, die im Untersuchungszeitraum im Krankenhaus behandelt wurden, zeigten Unterschiede in der klinischen Präsentation und Manifestation während des Lockdowns und der darauffolgenden Monate im Vergleich zu Kindern aus dem selben Zeitraum des Vorjahres.

Dass 2020 weniger Kinder insgesamt behandelt wurden, passt zu den Beobachtungen aus den Notaufnahmen während des Lockdowns im Allgemeinen. Die Angst vor Kontakt zu SARS-CoV-2, fehlende Erreichbarkeit von medizinischem Fachpersonal und das

Verpflichtungsgefühl, das Gesundheitssystem nicht zu überlasten, können mögliche Gründe dafür sein (Lazzerini et al. 2020). Der Anteil an Neumanifestationen in der Untersuchung war 2020 etwas niedriger als in 2019. Für den seit 2011 beobachteten Anstieg der Diabetesinzidenzrate bei Kindern in Deutschland wurde während des Lockdowns kein signifikant steigender Inzidenztrend für Typ 1 Diabetes mellitus beobachtet. In Finnland konnte allerdings neben der Zunahme der DKA bei Diabetesmanifestation ein Anstieg der Inzidenz von T1DM bei Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Es kann die Frage gestellt werden, ob sich das erhöhte Stresslevel durch den Lockdown negativ oder die verminderte Rate viraler Infektionen positiv auf die Diabetesinzidenz bei Kindern auswirkt (Tittel et al. 2020, Salmi et al. 2022).

5.2.1 Diabetische Ketoazidose

In der gesamten Gruppe war der Anteil an Fällen mit Diabetischer Ketoazidose 2020 höher als 2019. Für Kinder mit Typ 1 Diabetes Neumanifestationen ging dies aus vorangegangenen Arbeiten für den Zeitraum von März bis Mai 2020 hervor (Kamrath et al. 2020; Elbarbary et al. 2020, Salmi et al. 2022). Diese Beobachtungen konnten auf Kinder mit bereits bekanntem Diabetes mellitus und Kinder mit Diabetes mellitus Typ 2 erweitert werden. Über die DKA, nicht nur als Komplikation bei der Diabetesmanifestation sondern gerade auch im Krankheitsverlauf, sollte verstärkt aufgeklärt werden. Gerade unter Jugendlichen, vor allem bei Mädchen, besteht die Gefahr, den Insulinmangel bewusst herzuführen, zum Beispiel um Gewichtsziele zu erreichen. In dieser Altersgruppe verstärkt sich oftmals der Wunsch nach selbstständigem Krankheitsmanagement. In Zeiten des Lockdowns mit eingeschränkter Bewegungsfreiheit kann man ein größeres Bedürfnis nach Autonomie vermuten, welches sich auch in der Diabetestherapie widerspiegeln könnte. Durch das Ausbleiben von Schule und Freizeitaktivitäten beginnend im März 2020 hatten Jugendliche womöglich weniger körperliche Aktivität, weniger Alltagsstruktur und mehr psychosozialen Stress. Schon vor der COVID-19-Pandemie konnte diese Lebensweise mit Entgleisungen der Blutglukose und Gewichtsveränderungen in Verbindung gebracht werden (Lange und Ernst 2017; Rundle et al. 2020). Beim Auftreten einer DKA sollte somit immer die Ursache hinterfragt werden. Das Einschalten von psychiatrischem Fachpersonal ist dabei eine wichtige Komponente. Des Weiteren ist die ausführliche Schulung zur Insulintherapie und Prävention der DKA durch zusätzliche Gaben von kurzwirksamen Insulin bei Bedarf für Jugendliche und deren Eltern von großer Bedeutung. Die ISPAD schlägt vor allem für Patienten mit Insulinpumpe die Messung der Blut-BOHB-Werte (Beta-Hydroxybutyrat) anstelle von Ketonkörpern im Urin zu Hause vor. Studien zeigten

reduzierte Diabetes-assoziierte Krankenhausaufenthalte und kürzere stationäre Verweildauer (Wolfsdorf et al. 2018).

Im selbstständigen Management der Therapie kann die CSII-Therapie mit einer Pumpe hilfreich sein. Wird eine Pumpentherapie so früh wie möglich im Krankheitsverlauf eingeführt, so konnte in einer multizentrischen prospektiven Studie in Deutschland festgestellt werden, dass der HbA1c-Wert, die Rate an hypoglykämischem Koma und das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduziert werden konnten (Kamrath et al. 2021). Außerdem konnte in einer europäischen Kohortenstudie über einen Zeitraum von vier Jahren vor allem für Jugendliche die Häufigkeit der Diabetischen Ketoazidose durch eine Therapie mit Insulinpumpe vermindert werden (Karges et al. 2017). In den aktuellen S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter aus 2015 werden bestimmte Patientengruppen und Indikationen für die Erwägung einer Pumpentherapie genannt. Dazu zählen unter anderem jüngere Kinder bis zum Vorschulalter (beziehungsweise bis zum fünften Lebensjahr) und Kinder und Jugendliche, die trotz ICT mit ausgeprägtem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden (Dawn-Phänomen), schweren Hypoglykämien, HbA1c-Werten außerhalb des Zielbereichs oder auch Blutzuckerschwankungen unabhängig des HbA1c-Werts konfrontiert sind (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2015). In einer Metaanalyse der International Diabetes Federation wurde für die CSII-Therapie im Vergleich zur ICT eine moderate Verbesserung der HbA1c-Werte beobachtet. Veränderung in der Häufigkeit von Hypoglykämien oder Diabetischen Ketoazidosen sowie in der Lebensqualität der Kinder konnten nicht mit starker Evidenz festgestellt werden (Dos Santos et al. 2021). Vor allem für jüngere Kinder können Closed-Loop-Systeme mit kontinuierlicher Glukosemessung und Insulinpumpentherapie die Krankheitslast vermindern. Eltern berichten neben einer Erleichterung des Therapiemanagements auch von verminderter Angst vor Hypoglykämien (Nevo-Shenker et al. 2020). Auch Bezugspersonen von Jugendlichen empfinden eine CSII-Therapie als Erleichterung. Bei 8-11-Jährigen konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie auch eine signifikante Verbesserung der Diabetes-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt werden (Mueller-Godeffroy et al. 2018). Die aktualisierten DDG-Praxisempfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter erweitert die Indikation zur Pumpentherapie auf Kinder mit beginnenden Folgeerkrankungen, Kinder mit Einbußen der Lebensqualität, Kinder mit Angst vor Nadeln, schwangere Jugendliche und Leistungssportler und -sportlerinnen (Holder et al. 2022).

Bereits bekannte Kinder mit Diabetes mellitus aus der vorliegenden Untersuchung, die 2020 eine stationäre Behandlung brauchten, nutzten häufiger ICT als CSII. Man könnte vermuten, dass eine Insulinpumpentherapie in Zeiten des Lockdowns und daraus folgenden Stresssituationen das Therapiemanagement erleichtert und das Risiko für Komplikationen vermindert. Allerdings ist dabei zu beachten, dass eher Patienten, die zu Noncompliance neigen, die Therapie mit Insulinpumpe nicht sachgerecht durchführen und infolgedessen wieder auf eine ICT umsteigen, um wenigstens die Basalinsulingabe sicherzustellen. Außerdem empfinden gerade Mädchen und psychosozial belastete Jugendliche die Pumpentherapie als kosmetische oder emotionale Last, was ebenso zum Abbruch der CSII führen kann (Kostev et al. 2014).

Im Vergleich der Häufigkeit der Diagnose Noncompliance bei Kindern, die während der Coronapandemie eine erneute Behandlung bei bereits bekanntem Diabetes mellitus bedurften, mit denen aus dem Jahr 2019, fiel auf, dass in 2020 deutlich weniger noncompliance Kinder aufgenommen wurden. Dies könnte signalisieren, dass während des Lockdowns vermehrt auch jene Kinder Probleme im Therapiemanagement zeigten, die sonst keine Schwierigkeiten aufwiesen. In Zeiten der Pandemie mit Umstellung des alltäglichen Lebens, erhöhten Stresslevels, unregelmäßigen Tagesabläufen und Mahlzeiten könnte eine Pumpentherapie für einige Kinder vorteilig sein. Eine Erweiterung der Indikationsstellung zur CSII-Therapie auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus, die ein erhöhtes Risiko für Therapie-Noncompliance, Hypoglykämien, Diabetische Ketoazidosen oder besonders schweres Empfinden der Krankheitslast haben, könnte eine Möglichkeit darstellen. Dabei ist sicherzustellen, dass die Entscheidung für eine CSII individuell mit den Kindern und Jugendlichen und deren Eltern besprochen wird. Auch die Pumpentherapie bedarf einer gewissenhaften Umsetzung und stellt nicht für jeden Patienten die beste Option dar.

Von besonderer klinischer Bedeutung ist der in dieser Arbeit beobachtete Anteil schwerer Ketoazidosen. Sowohl in der Gruppe der Neumanifestationen als auch unter den Kindern mit bereits bekanntem Diabetes wurden 2020 anteilig mehr schwere DKA-Fälle behandelt als 2019. Vor allem im Mittelwertvergleich des pH-Werts und des Base-Excess fiel auf, dass die Werte 2020 niedriger und somit klinisch schwerer ausfielen als im Vorjahr. Im Widerspruch dazu wurde während der Zeit der Coronapandemie ein im Durchschnitt höherer, dementsprechend besserer Bikarbonat-Wert i.S. unter den Neumanifestationen festgestellt als in 2019. Eine Erklärung könnte sein, dass in 2020 bei zwei Vorschulkindern mit schwerer Ketoazidose die Angabe des Bikarbonat-Werts in der Patientenakte fehlte.

Des Weiteren fiel auf, dass Ketoazidosen unter den neumanifestierten Kindern 2020 häufiger als 2019 im Vorschulalter vorkamen. Eine verspätete Diagnosestellung erhöht

das Risiko einer DKA bei Diabetesneumanifestation. Ursache kann neben zu langem Abwarten der Eltern sein, dass der niedergelassene Kinderarzt eine falsche Diagnose gestellt hat (Usher-Smith et al. 2011). Vor allem jüngere Kinder leiden häufig unter unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen, die nicht immer mit Diabetes mellitus in Verbindung gebracht werden. Sind Schulen und Kindergärten geschlossen, fehlen wichtige Instanzen wie Erzieherinnen, Erzieher und Lehrkräfte, die Leitsymptome kennen und Eltern darauf aufmerksam machen. Es ist wichtig, gerade in Zeiten einer Pandemie, sowohl medizinisches Fachpersonal als auch die allgemeine Bevölkerung auf die Symptome einer Diabetesmanifestation aufmerksam zu machen. Des Weiteren sollte das Bewusstsein für ein schnelles Aufsuchen von medizinischer Hilfe bei Feststellung dieser Symptome geschärft werden (Bui et al. 2010). Die „Stuttgarter Ketoazidose Präventionskampagne“ konnte die Inzidenz der DKA durch Aufklärung über die Symptome der Diabetesmanifestation (Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust und stetige Müdigkeit) signifikant verringern. Hierbei wurden Eltern, Bezugspersonen und Kinder bei Schuleingangsuntersuchungen, in Kindertageseinrichtungen, bei Stuttgarter Kinder- und Jugendarztpraxen und in ständiger Öffentlichkeitsarbeit über die Symptome informiert (Holder und Eehalt 2020). Es ist eine leicht umzusetzende Maßnahme, Aufklärungsflyer im Rahmen jeder U6- oder U7a-Untersuchung an die Eltern weiterzugeben (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie 2020). In der Notaufnahme kann durch strukturierte Leitlinien und gezielt geschulte Mitarbeitende die Zeit bis zur Diagnose der Diabetischen Ketoazidose verkürzt werden. Ein Projekt in Wisconsin konnte mit zusätzlichen „Point-of-Care“-Messungen (POC) von Glucose, Bikarbonat und des pH-Werts in der Triage, die Zeit in der Notaufnahme bis zur Diagnose DKA von 86 auf 26 Minuten verkürzen. PD Dr. med. Thomas Kapellen kommentierte in der Zeitschrift Info Diabetologie, dass aufgrund der Kosten der POC-Messungen diese Maßnahme nur in großen Kliniken mit häufiger DKA-Diagnose lohnenswert sei. Vor allem geschultes Personal und klinikeigene Leitlinien können den Weg zur Diagnose einer DKA sichern und beschleunigen (Baumer-Mouradian et al. 2019; Kapellen 2019b).

Eine Australische Studie weist auf die Wichtigkeit der Überweisung von Kindern mit Verdacht auf Diabetes mellitus durch Kinderärzte zu spezialisierten Zentren noch am selben Tag hin. Dadurch können sowohl Komplikationen wie schwere Ketoazidosen als auch unnötige ambulante Untersuchungen vermieden werden. Eine einfache Maßnahme ist das Messen des kapillären Blutzuckers oder der Glukose im Urin beim Kinderarzt (Rodrigues et al. 2021).

5.2.2 Anthropometrische und klinische Patientendaten

Eine weitere wichtige Beobachtung der vorliegenden Arbeit war, dass deutlich jüngere Kinder neu mit Diabetes mellitus diagnostiziert wurden. Im Allgemeinen tragen neben Autoantikörpern auch Umwelteinflüsse wie Infektionen, Ernährung und chemische Belastung zur Krankheitsentstehung durch Zerstörung der Betazellen im Pankreas bei. Die genauen Mechanismen sind noch nicht bekannt, jedoch beginnt der Prozess normalerweise Monate bis Jahre vor der klinischen Manifestation (Mayer-Davis et al. 2018). In einer Übersicht über Belastung und Stress bei Typ 1 Diabetes mellitus wird von Hinweisen berichtet, dass psychischer Stress besonders in den ersten beiden Lebensjahren das Risiko für einen Typ 1 Diabetes erhöht. Außerdem kann eine hohe Stressbelastung das Auftreten der Symptome, welche zur Manifestation des Diabetes führen, beschleunigen. Dies könnte das jüngere Alter der Diabetesmanifestation während der COVID-19-Pandemie erklären. Um den Zusammenhang von Stress und einer Diabetesmanifestation zu spezifizieren sind weitere prospektive Studien nötig. Des Weiteren wird von den zwei Stressachsen berichtet. Der „Fight or Flight“-Modus bedingt eine kurzfristige Adrenalin- und Noradrenalinfreisetzung, die zu erhöhten Blutglukosespiegeln, einem erhöhten Grundumsatz und unter anderem auch zur Hemmung der Verdauung führt. Dadurch kann es zu einem schnellen Blutzuckeranstieg oder auch zu Hypoglykämien kommen. Die zweite Achse, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse, kann durch Stress zu erhöhten Kortisolspiegeln und somit zu einer gesteigerten Insulinresistenz führen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen langdauernden belastenden Lebensereignissen und hohen HbA1c-Werten festgestellt werden (Lange und Ernst 2017). Die kurzfristige Stressreaktion könnte eine Erklärung für den höheren Anteil an Diabetischen Ketoazidosen unter bereits bekannten aber auch neu diagnostizierten Patienten in 2020 im Vergleich zu 2019 erklären. Um langfristige Änderungen des HbA1c-Werts festzustellen, muss zu einem späterem Zeitpunkt ein Vergleich der Werte durchgeführt werden. Eine durch den COVID-19-Pandemie-Stress verstärkte Insulinresistenz kann neben dem Bewegungsmangel einen Erklärungsansatz für die zwei fulminanten Typ 2 Diabetes mellitus Manifestationen in 2020 darstellen.

Eine weitere Beobachtung im Erfassungszeitraum war ein deutlich höherer Anteil an Mädchen unter den stationär behandelten Kindern 2020. Das Geschlechterverhältnis war 2019 ausgeglichener. Vor allem unter den Kindern mit bereits bekanntem Diabetes stellten sich 2020 mehr Mädchen erneut vor. Es kann die Vermutung aufgestellt werden, dass die durch die COVID-19-Pandemie hervorgerufene Lebensstilveränderung andere Auswirkungen auf Mädchen als auf Jungen zeigt. Im Ergebnisbericht „Kindsein in Zeiten von Corona“ wird berichtet, dass eher Mädchen sehr häufigen Kontakt zu Freundinnen

und Freunden pflegen. Durch die Kontaktbeschränkungen musste dies größtenteils eingeschränkt werden. Es wird außerdem bei 24 % der Mädchen von emotionalen Schwierigkeiten in Zeiten des Lockdowns berichtet, was nur bei 21 % der Jungen festgestellt werden konnte (Langmeyer et al. 2020). In einem Review zur psychischen Gesundheit bei Jugendlichen während der COVID-19-Pandemie wird berichtet, dass Jugendliche durch ihre sich im ständigen Wandel befindende Lebenssituation vulnerabel für psychische Auswirkungen des Lockdown-bedingten Stress- und Sorgenniveaus sind. Besonders Mädchen haben ein erhöhtes Risiko, psychische Folgen der Pandemie zu erleiden. Im Allgemeinen leiden Mädchen zweimal so häufig wie Jungen unter Posttraumatischen Belastungsstörungen. Beruhigende Unterstützungsmaßnahmen für Jugendliche können geeignete Informationen, stressreduzierende Tätigkeiten und ein geregelter Schlafrhythmus sein (Guessoum et al. 2020). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt in Zeiten der COVID-19-Pandemie, einen gesunden Lebensstil mit guter Ernährung, Schlaf, Sport und sozialen Kontakten zu führen. Stressreduktion mittels Alkohol oder anderen Drogen sowie zu viel Zeit mit sozialen Medien soll vermieden werden (World Health Organization 2020).

Im Vergleich der BMI-Werte der beiden Jahre fiel vor allem auf, dass 2020 25 % der Neumanifestationen mit extremer Adipositas aufgenommen wurden. In 2019 war keines der neu diagnostizierten Kinder extrem adipös. Diese Beobachtung kann vor allem durch die zwei Typ 2 Diabetes Manifestationen von zwei extrem adipösen Jugendlichen erklärt werden. Wenig körperliche Betätigung kann eine Insulinresistenz verstärken. Unabhängig davon, ob Kinder und Jugendliche an Gewicht zunehmen, begünstigt ein Mangel an Bewegung die Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit Adipositas, erhöhter Blutglukose, Hypertonie und Dyslipidämie. Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter empfiehlt als Screening für T2DM einen oralen Glukosetoleranztest bei adipösen Kindern ab 10 Jahren mit zwei oder mehr Risikofaktoren (Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter 2019). In beiden Fällen der T2DM Neumanifestation 2020 wurden die Jugendlichen mit einer schweren Ketoazidose aufgenommen. Neben Polydipsie und Polyurie lag bei einem der Beiden sogar eine beginnende Somnolenz vor. Die Wichtigkeit, zusätzlich zur Screeninguntersuchung für T2DM über die diabetestypischen Symptome bei adipösen Kindern und Jugendlichen aufzuklären, wurde durch die während der COVID-19-Pandemie manifestierten Fälle betont. Gerade bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines T2DM sollte eine klinisch schwere diabetische Ketoazidose durch rechtzeitige Diagnose und Aufklärung vermieden werden können. Des Weiteren darf die Unterstützung von Kindern und Jugendlichen im Umgang mit Adipositas nicht unter der COVID-19-Pandemie leiden. Eher noch bedarf es einer

besonderen Förderung eines gesunden Lebensstils, wenn Schulen und Sportstätten geschlossen haben.

In Italien wurde bereits nach drei Wochen Lockdown beobachtet, dass bei Kindern mehr Gewohnheiten, die zur Gewichtszunahme führen können, in den Alltag integriert wurden. So nahm neben der Bildschirmzeit zum Beispiel auch der Konsum von Kartoffelchips und zuckerhaltigen Getränken zu. Regelmäßige Mahlzeiten, ausreichend Bewegung und gesunde Schlafgewohnheiten sind ohne Schule schwer einzuhalten (Gerlach et al. 2020). Während der ersten drei Monate der Covid-19-Pandemie kam es zu einer Gewichtszunahme bei Kindern aller Altersstufen, dies zeigte sich unter anderem durch Vergleiche von 3-Monats-Veränderungen des BMI-SDS. Verglichen wurde dieser anhand von CrescNet-Daten (Register zur Beobachtung der Größen- und Gewichtsentwicklung von Kindern und Jugendlichen) 15 Jahre vor der Pandemie mit den BMI-SDS-Veränderungen von 2019 bis 2020. Es zeigte sich eine Gewichtszunahme vor allem bei Kindern mit schon bestehender Adipositas (Vogel et al. 2021).

Da Eltern ohne die Unterstützung von Schule, Kindergarten und Sportvereinen alleine die Verantwortung für Routine im Alltag tragen, sollte durch medizinisches Fachpersonal vermehrt der Kontakt gesucht werden. Es ist wichtig, die Förderung und Motivation adipöser Kinder und Jugendlicher zur Prävention weiterer Gewichtszunahme und der Entwicklung eines metabolischen Syndroms in den Vordergrund zu rücken.

Um sicherzustellen, dass Kinder und Jugendliche mit Adipositas eine leitliniengerechte Behandlung erhalten, könnte ein Disease Management Programm (DMP) „Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ explizit für pädiatrische Arztpraxen weiterhelfen. Außerdem sollten Beratungsstellen auf kommunaler Ebene etabliert werden. Neben der frühzeitigen Feststellung einer Problematik könnte so rechtzeitig eine Therapie, Selbstmanagement und das Vermeiden von Komplikationen erreicht werden (Joisten et al. 2022).

5.2.3 Symptome und Schwere der Erkrankung

Neben Unterschieden der klinischen Präsentation gemessen an der Häufigkeit und Schwere der Diabetischen Ketoazidose, stellte sich die Frage, ob auch die Symptomlast und -länge während der COVID-19-Pandemie 2020 schwerer war als 2019. Die untersuchten Kinder stellten sich in beiden Jahren mit ähnlichen Symptomen und auch ähnlichen Zeiträumen der Symptomausprägung im Voraus vor. Die Vermutung, dass Eltern länger warteten, bis sie medizinische Hilfe trotz festgestellten Symptomen aufsuchten, konnte anhand der Zeitangaben aus den Arztbriefen nicht bestätigt werden. Eine multizentrische Studie und Literaturreview aus den Niederlanden berichtet aus den Notaufnahmen, dass vor allem der Anteil an Vorstellungen von Kindern aufgrund

übertragbarer Infektionserkrankungen stark abgenommen hatte. Kinder mit nichtinfektiösen Diagnosen wie Diabetes mellitus sind zwar auch seltener aufgenommen worden, jedoch nicht so ausgeprägt. Des Weiteren wurde der Anteil der stationär aufgenommenen Kinder an den in der Notaufnahme vorgestellten Kindern in 2020 mit den Jahren zuvor verglichen und kein signifikanter Unterschied festgestellt. Dies wurde als Hinweis für das Ausmaß der Schwere der Erkrankung betrachtet. Es wird von anderen Arbeiten berichtet, die höhere Anteile stationärer Aufnahmen feststellten und eine schwerere Krankheitslast in Zeiten des Lockdowns beobachteten (Kruizinga et al. 2021). In der vorliegenden Arbeit kann die Zahl der Tage im Krankenhaus als Vergleichswert der Krankheitsschwere verwendet werden. Es fiel auf, dass im Jahr 2020 Kinder etwas länger stationär behandelt wurden als in 2019. Vor allem unter den neudiagnostizierten Patienten konnte dieser Trend beobachtet werden. Dies könnte neben dem höheren Anteil an Kindern mit schwerer Ketoazidose ein Hinweis sein, dass trotz ähnlicher Zeitangaben in beiden Jahren bezüglich des Abwartens bis zum Aufsuchen eines Arztes, die Kinder während des Lockdowns verzögert diagnostiziert wurden.

5.2.4 Therapiemanagement und Verlaufparameter

Die Beobachtungen in dieser Untersuchung bezüglich des HbA1c-Wertes stellten in 2020 keine Veränderungen zu 2019 fest. Die bei Aufnahme gemessenen Blutglukosewerte waren 2020 etwas niedriger als in 2019. Weitere Literatur aus dem Zeitraum des Lockdowns berichtete von folgenden Ergebnissen. Eine israelische Untersuchung fand beispielsweise heraus, dass bei Kindern mit kontinuierlicher Glukosemessung kein signifikanter Unterschied der TIR (Time In Range) während des Lockdowns im Vergleich zum Monat vor Beginn des Lockdowns vorlag. Bei jüngeren Kindern unter 10 Jahren wurde jedoch eine instabilere Verteilung der Blutglukosewerte beobachtet (Brener et al. 2020). In einem Review zu Pubmed-Artikeln aus dem Zeitraum zwischen Dezember 2019 bis Ende Mai 2020 wurde von einigen Publikationen berichtet, in denen entweder keine Änderung des Blutglukosemanagements oder sogar eine Verbesserung herausgefunden wurde. Erklärung hierfür könnte sein, dass Eltern während des Lockdowns verstärkt Einfluss auf die Insulintherapie und regelmäßige Mahlzeiten nehmen konnten und Kinder weniger Stress in der Schule hatten. Diese Beobachtungen sind jedoch limitiert, da hauptsächlich Jugendliche mit Closed-Loop- oder CGM-Systemen untersucht wurden (Chowdhury und Goswami 2020). Wie bereits oben erwähnt, braucht es zur Feststellung der Langzeitauswirkung der Lebensstilveränderung und des durch die COVID-19-Pandemie ausgelösten Stress weitere Untersuchungen und einen längeren Beobachtungszeitraum.

Ein wichtiger Schritt, um auch mit Kindern ohne kontinuierliche Glukosemessung und Insulinpumpentherapie regelmäßig in Verbindung zu stehen, könnte das verstärkte Verwenden von telemedizinischen Möglichkeiten sein. Einige Untersuchungen berichteten positive Effekte auf das Therapiemanagement durch telemedizinischen Patientenkontakt (Ceconi et al. 2020; Elbarbary et al. 2020; Tornese et al. 2020; Ludvigsson 2020). Es besteht kein Infektionsrisiko. Ebenso können Kosten für An- und Abreise und lange Wartezeiten vermieden werden. Die fehlende Möglichkeit einer körperlichen Untersuchung muss als Limitation beachtet werden (Chowdhury und Goswami 2020). Ein weiterer kritischer Aspekt ist die Notwendigkeit technischer Hilfsmittel, um Telemedizin zu ermöglichen. Sobald mehr als rein telefonischer Kontakt aufgenommen werden soll, brauchen sowohl der behandelnde Arzt, als auch die zu kontaktierende Familie Vorrichtungen, um zum Beispiel per Video sprechen zu können. Es kann nicht bei allen Arztpraxen, Ambulanzen und Familien von diesen Voraussetzungen ausgegangen werden.

Weiterhin ist hier zu erwähnen, dass zunehmend GCM-Systeme in Einsatz kommen und somit zur Verlaufskontrolle verwendet werden können. So gibt die Time in Range detaillierte Auskunft über das Therapiemanagement als der HbA1c-Wert alleine. Die ISPAD empfiehlt, dass 70 % der Glukosewerte zwischen 4-10 mmol/l liegen sollten. Im nüchternen Zustand sollte der Blutzucker zwischen 4-8 mmol/l eingestellt werden. Der Ziel-HbA1c unter 7 % gilt weiterhin. Neben der verbesserten Verhinderung von Langzeitfolgen, können durch das kontinuierliche Monitoring vor allem gefährliche Hypoglykämien vermieden werden (de Bock et al. 2022).

5.2.5 Perspektive

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen entsprechen den Erwartungen und stimmen mit Arbeiten und Studien aus In- und Ausland überein. In einigen Punkten konnten bereits berichtete Beobachtungen bei Kindern mit Neumanifestation eines Typ 1 Diabetes auf bereits diagnostizierte Patienten, als auch auf Kinder und Jugendliche mit Typ 2 Diabetes erweitert werden. Die Ergebnisse stellen eindeutig dar, dass der Lockdown und die weiteren einschränkenden Maßnahmen der COVID-19-Pandemie Auswirkungen auf Kinder mit Diabetes mellitus haben. Besondere Zeiten wie diese erfordern, dass Eltern, Kinder und medizinisches multidisziplinäres Fachpersonal eng zusammenarbeiten. Zur Prävention schwerer Diabetischer Ketoazidosen bei Manifestation sollte Aufklärungsarbeit über die Symptome in Kinderarztpraxen, Kindergärten und Schulen, sowie unter adipösen Kindern und Jugendlichen erfolgen. Bei bereits bekannten Kindern mit Diabetes mellitus sollten vor allem Risikopatienten erkannt und besonders geschult und aufgeklärt werden. Die Häufigkeit der

Kontaktaufnahme besonders zu jungen Mädchen darf durch Maßnahmen wie den Lockdown nicht vermindert werden. Auf psychologische Auswirkungen der Pandemie ist Rücksicht zu nehmen und erweiterte Angebote der psychologischen Betreuung könnten erforderlich sein. Um das Erkrankungsmanagement aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus zu erleichtern, könnte die Therapie mittels Insulinpumpe oder sogar mit Closed-Loop-Systemen großzügiger angeboten werden.

Im Allgemeinen ist es wichtig die Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, welche seit über fünf Jahren nicht mehr aktualisiert wurden und somit nicht mehr als gültig angesehen werden können, zu überarbeiten und der Pandemiesituation sowie technischen Entwicklung angepasst schnellstmöglich zu veröffentlichen. Dabei ist hervorzuheben, dass die Deutsche Diabetes Gesellschaft aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter aktualisiert publiziert hat, an derer es sich zu orientieren gilt.

Das Schließen von Schulen und Kindergärten, sowie weitere nicht-medizinische Maßnahmen, zeigten evidente Dosis-Wirkung-Beziehungen, wie das RKI in einem Rapid Review im September 2020 feststellte (Pozo Martin F. et al. 2020). Es ist jedoch wichtig, kontinuierlich Präsenzunterricht und die Betreuung von Kindern in Kindergärten zu ermöglichen. Dies gilt nicht nur, um Kindern mit Diabetes mellitus einen geregelten Alltag zu ermöglichen, sondern ist auch von gesellschaftlich-ökonomischer Bedeutung. Vor allem während der Pandemie arbeiteten Eltern häufig gleichzeitig im Homeoffice und Homeschooling, was keine optimale Lösung darstellte. Durch verschiedene Gegebenheiten in der schulischen Unterstützung der Kinder zuhause könnte außerdem ein wachsendes Bildungsgefälle und Bildungsbenachteiligungen entstehen (Hüther und Bardt 2020).

Im Hinblick auf Langzeitauswirkungen der Pandemie und des Lockdowns sind weitere Untersuchungen über einen längeren Zeitraum erforderlich. Zur abschließenden Klärung der in dieser Arbeit gestellten Fragen sind ein größeres Patientenkollektiv, zum Beispiel im Rahmen einer Multicenterstudie, notwendig. Die Ausweitung möglicher Untersuchungen auf den ambulanten Sektor mit Einbeziehung von niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten könnte weitere wichtige Ergebnisse liefern. Dabei sind die im Rahmen dieser Untersuchung gemachten Erkenntnisse zu berücksichtigen. Besonders die Einbeziehung von allen Kindern, die aufgrund einer Diabetes mellitus Erkrankung im Krankenhaus behandelt wurden, sowohl mit einer neu gestellten Diagnose als auch mit bereits bekanntem Diabetes mellitus, ist als Stärke dieser Untersuchung zu werten. Des Weiteren konnte die klinische Relevanz durch die Erweiterung des Patientenkollektivs

auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ-2 ergänzt werden. Für die Zukunft könnte detaillierteres Erfassen einiger Parameter wie zum Beispiel der Symptome bei Aufnahme und genaueres Dokumentieren psychosozialer Hintergründe, zum Beispiel auch mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens, wichtige Variablen wie die Schwere der Symptome bei Aufnahme oder auch Gründe für ein Abwarten bis zur Vorstellung beim Arzt quantifizieren. Dass im Zuge dieser Untersuchung nur retrospektiv Daten aus der Patientenakte verwendet wurden, führte teilweise zu unvollständigen Datensätzen. Mit Blick auf die Zukunft könnte durch ein interdisziplinäres Team und das prospektive Beobachten und Untersuchen von Kindern mit Diabetes mellitus die Qualität der Daten und statistischen Auswertung optimiert werden.

Abschließend ist zu betonen, dass durch das Fortbestehen des langfristigen Einfluss des Lockdowns zur Eindämmung der COVID-19-Pandemie, die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit weiterhin relevant bleiben. Die beobachteten Auswirkungen auf Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus sind aktuell und sollten im klinischen Alltag und in der Prävention von Entgleisungen Beachtung finden.

6. Zusammenfassung

Im Zuge der COVID-19-Pandemie wurden seit März 2020 deutschlandweit alltags- und kontaktbeschränkende Maßnahmen eingeführt. Im Verlauf des Jahres folgte auf einen Lockdown von März bis Mai die Etablierung von nicht-medizinischen Maßnahmen zur Eindämmung der Verbreitung von SARS-CoV-2. Kinder und Jugendliche mit Diabetes mellitus wurden dadurch vor die Herausforderung gestellt, in Zeiten der Coronapandemie das Therapie- und Erkrankungsmanagement fortzuführen. Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob dies Auswirkungen auf den Allgemeinzustand als auch auf klinische und laborchemische Parameter bei stationärer Behandlung von Kindern mit T1DM und T2DM im Zeitraum von Mitte März, Start des Lockdowns, bis Mitte Oktober hatte. Dabei wurden bereits bekannte Kinder mit DM und Kinder, die neu mit DM diagnostiziert wurden, in die Untersuchung aufgenommen. Die Ergebnisse wurden mit den Fällen aus demselben Zeitraum aus 2019 verglichen. Es wurden 2020 52 Kinder stationär behandelt. Darunter befanden sich anteilig etwas weniger Neumanifestationen als in den 73 behandelten Kindern aus 2019. Der Anteil der Krankenhausaufnahmen mit Diabetischer Ketoazidose war in der gesamten Gruppe während der COVID-19-Pandemie höher als 2019. Besonders unter den neu diagnostizierten Kindern, als auch unter bereits bekannten Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus fiel ein höherer Prozentsatz von schweren Ketoazidosen als im Vorjahr auf. In zwei Fällen mit schwerer Ketoazidose in 2020 handelte es sich um eine T2DM Neumanifestation. In 2020, verglichen mit 2019, waren die aufgenommenen Fälle im Durchschnitt jünger, lagen etwas länger im Krankenhaus und wurden eher mit ICT als mit Insulinpumpe therapiert. Es wurden anteilig mehr Mädchen behandelt, was vor allem unter den bereits bekannten Kindern auffiel. Sowohl in 2020 als auch in 2019 stellten sich eine Vielzahl der Kinder mit diabetestypischen Symptomen vor.

Die Ergebnisse betonen die Wichtigkeit der Aufklärung von Eltern, Bezugspersonen und Kindern über die Symptome einer Diabeteserkrankung und -manifestation. Eine verspätete Diagnosestellung kann die Schwere der Ketoazidose aggravieren. Die Erkenntnisse der Pandemiesituation sollten dazu führen, dass Kinder und Jugendliche mit DM geschult werden, mit Stresssituationen und Alltagsherausforderungen umzugehen. Besteht ein erhöhtes Risiko für Therapie-Noncompliance oder Blutzuckerentgleisungen bis hin zur Komplikation im Rahmen einer DKA, sollten engmaschige Kontrollen erfolgen. Hilfreich dabei kann der vermehrte Einsatz von Insulinpumpentherapie und kontinuierlicher Glukosemessung sein.

Zur Aufrechterhaltung des regelmäßigen Kontakts zwischen Arzt und Patient kann das Nutzen von Telemedizin eine Möglichkeit darstellen. Maßnahmen im Rahmen der

COVID-19-Pandemie sollten den routinierten Kontakt zwischen medizinischem Fachpersonal und Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus sowie Adipositas nicht reduzieren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass in der kommenden Zeit Untersuchungen zu Langzeitfolgen der Maßnahmen der COVID-19-Pandemie bei Kindern mit Diabetes mellitus wichtige Erkenntnisse bringen werden.

7. Literaturverzeichnis

- Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter, Deutsche Adipositas-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2019) S3-Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter Nr. 050-002. Version August 2019. https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-002l_S3_Therapie-Prävention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf. Zugegriffen: 20. Mai 2023.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (2020) Kampagne zur Früherkennung des Diabetes und zur Vermeidung einer diabetischen Ketoazidose bei Kleinkindern. <https://diabetes-kinder.de/news/Diabetische-Ketoazidose-bei-Kleinkindern.html>. Zugegriffen: 05. März 2021.
- Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T, Cato A, Weinzimer SA, White NH, Tsalikian E, Jo B, Reiss AL (2019) Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care* 42:443–449. doi:10.2337/dc18-1405.
- Barrett T, Jalaludin MY, Turan S, Shehadeh N, Hafez M, Danne T (2019) Schneller Progress von Typ-2-Diabetes und dessen Folgeerkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen – eine Literaturlauswertung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 14:54. doi:10.1055/s-0039-1688264.
- Baumer-Mouradian SH, Gray MP, Wolfgram PM, Kopetsky M, Chang F, Brousseau DC, Frenkel MM, Ferguson CC (2019) Improving Emergency Department Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatrics* 144 (4). doi:10.1542/peds.2018-2984.
- Berndt M, Lehnert H (2014) Diabetische Ketoazidose. *Diabetologie* 10:638-644. doi:10.1007/s11428-014-1266-9.
- Besser R, Bell K, Couper J, Ziegler A, Wherrett D, Knip M, Speake C, Casteels K, Driscoll K, Jacobson L, Craig M, Haller M (2022) ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 1-13. doi:10.1111/pedi.13410.
- Blüher S, Kratzsch J, Kiess W (2005) Insulin-like growth factor I, growth hormone and insulin in white adipose tissue. *Best practice & research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 19:577-587. doi:10.1016/j.beem.2005.07.011.
- Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO (2020) Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Endocrinology* 16:297-298. doi:10.1038/s41574-020-0353-9.
- Brener A, Mazor-Aronovitch K, Rachmiel M, Levek N, Barash G, Pinhas-Hamiel O, Lebenthal Y, Landau Z (2020) Lessons learned from the continuous glucose monitoring metrics in pediatric patients with type 1 diabetes under COVID-19 lockdown. *Acta Diabetologica* 57:1511-1517. doi:10.1007/s00592-020-01596-4.
- Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D (2010) Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis? *The Journal of Pediatrics* 156:472-478. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.001.
- Carlsson PO, Berne C, Jansson L (1998) Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia* 41:127-134. doi:10.1007/s001250050880.
- Cecconi V, Barbi E, Tornese G (2020) Glycemic control in type 1 diabetes mellitus and COVID-19 lockdown: What comes after a "quarantine"? *Journal of Diabetes* 12:946-948. doi:10.1111/1753-0407.13110.

- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E (2020) Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Research & Clinical Practice* 164. doi:10.1016/j.diabres.2020.108166.
- Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, Birkebæk NH, Cinek O, Dovč K, Gesuita R, Gregory JW, Hanas R, Hofer SE, Holl RW, Jefferies C, Joner G, King BR, Mayer-Davis EJ, Peña AS, Rami-Merhar B, Schierloh U, Skrivvarhaug T, Sumnik Z, Svensson J, Warner JT, Bratina N, Dabelea D (2020) Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* 63:1530-1541. doi:10.1007/s00125-020-05152-1.
- Chowdhury S, Goswami S (2020) COVID-19 and type 1 diabetes: dealing with the difficult duo. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 40:315-321. doi:10.1007/s13410-020-00846-z.
- Coate K, Cha J, Shrestha S, Wang W, Goncalves L, Almaca J, Kapp M, Fasolino M, Morgan A, Dai C, Saunders D, Bottino R, Aramndla R, Jenkins R, Stein R, Kaestner K, Vahedi G, HPAP Consortium, Brissova M, Powers A (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Factors ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in the Microvasculature and Ducts of Human Pancreas but Are Not Enriched in β Cells. *Cell Metab* 32(6):1028-1040. doi:10.1016/j.cmet.2020.11.006.
- De Bock M, Codner E, Craig M, Huynh T, Maahs D, Mahmud F, Marcovecchio L, DiMeglio L (2022) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 23:1270-1276. doi:10.1111/pedi.13455.
- Delamater AM, Wit M de, McDarby V, Malik J, Acerini CL (2014) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 15:232-244. doi:10.1111/pedi.12191.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (2015) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter Nr. 057-016. Version 23.10.2015 (in Überarbeitung), gültig bis 22.10.2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-016l_S3_Diabetes_mellitus_Kinder_Jugendliche__2017-02-abgelaufen.pdf. Zugegriffen: 20. Mai 2023.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (2019) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2020. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/2020_Gesundheitsbericht_2020.pdf. Zugegriffen: 07. März 2021.
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (2023) S3-Leitlinie Empfehlung zur Therapie von Patienten mit COVID-19 Nr. 113/001. Version März 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2023-03.pdf. Zugegriffen: 20. Mai 2023.
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2021) Aktuelle Ergebnisse der Datensammlung von Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Fällen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. <https://dgpi.de/pims-survey-update/>. Zugegriffen: 20. Mai 2023.

- Dorsch und Zierer (2020) Das Corona-Dilemma an den Schulen. *Pädiatrie* 32:46-48. doi: 10.1007/s15014-020-2502-y.
- Dos Santos TJ, Donado Campos JdM, Argente J, Rodríguez-Artalejo F (2021) Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res & Clin Pract* 172. doi:10.1016/j.diabres.2020.108643.
- dpa, Deutsches Ärzteblatt (2021) COVID-19: An Impfungen für Kinder wird gearbeitet. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/120946/COVID-19-An-Impfungen-fuer-Kinder-wird-gearbeitet>. Zugegriffen: 11. März 2021.
- Elbarbary NS, Dos Santos TJ, Beaufort C de, Agwu JC, Calliari LE, Scaramuzza AE (2020) COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Ped Diabetes* 21:1083-1093. doi:10.1111/pedi.13084.
- Gerlach S, Blüher M, Engeli S, Zwaan M de (2020) Bedeutung der SARS-CoV-2-Pandemie für Menschen mit Adipositas. *Adipositas* 14:126–132. doi:10.1055/a-1207-7991.
- Goldman N, Fink D, Cai J, Lee Y-N, Davies Z (2020) High prevalence of COVID-19-associated diabetic ketoacidosis in UK secondary care. *Diabetes Res and Clin Pract* 166. doi:10.1016/j.diabres.2020.108291.
- Guessoum SB, Lachal J, Radjack R, Carretier E, Minassian S, Benoit L, Moro MR (2020) Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. *Psychiatry Research* 291. doi:10.1016/j.psychres.2020.113264.
- Heimann T, Ewert J, Metzner F, Sigmund F, Jud A, Pawils S (2021) Medizinischer Kinderschutz während des Corona-Lockdowns: Vergleichende Befunde der Kinderschutzfälle aus Kliniken und Ambulanzen in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd*. doi:10.1007/s00112-021-01135-7.
- Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg). *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. 2. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg, 2020, S. 142,163-164,169,177-181.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181:271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Holder M, Ehehalt S (2020) Significant reduction of ketoacidosis at diabetes onset in children and adolescents with type 1 diabetes-The Stuttgart Diabetes Awareness Campaign, Germany. *Ped Diabetes* 21:1227-1231. doi:10.1111/pedi.13064.
- Holder M, Kapellen T, Ziegler R, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost T, Holl R, Holterhus P, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Neu A (2022) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie* 16(2): 154–167. doi: 10.1055/a-1515-8694.
- Hüther M, Bardt H (2020) Überlegungen zur Lockerung des Lockdowns. *Wirtschaftsdienst* 100:277–284. doi:10.1007/s10273-020-2635-1.
- International Diabetes Federation (2017, 2019) *Diabetes-mellitus-Statista-Dossier*. <https://de.statista.com/statistik/studie/id/21614/dokument/diabetes-mellitus-statista-dossier/>. Zugegriffen: 09. März 2021.
- Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, Holl RW (2020) Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA* 324:E1-E3. doi:10.1001/jama.2020.13445.

- Kamrath C, Tittel SR, Kapellen TM, Berge T von dem, Heidtmann B, Nagl K, Menzel U, Pötzsch S, Konrad K, Holl RW (2021) Early versus delayed insulin pump therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes: results from the multicentre, prospective diabetes follow-up DPV registry. *Lancet Child & Adolesc. Health* 5:17-25. doi:10.1016/S2352-4642(20)30339-4.
- Kapellen T (2019a) Typ-2-Diabetes bei Kindern ist für Diabetologen eine harte Nuss. *Pädiatrie* 31:30-39. doi:10.1007/s15014-019-1500-4.
- Kapellen T (2019b) Messung von Bikarbonat und pH-Wert schon in der Triage entscheidend. *Info Diabetol* 13 (6). doi:10.1007/s15034-019-1608-1.
- Kapellen T (2020) Rasante Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten. *Pädiatrie* 32 (3):46-56.
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW (2017) Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* 318:1358–1366. doi:10.1001/jama.2017.13994.
- Kellerer M (2021) Ein Disease Management Programm (DMP) Adipositas als Teil der Nationalen Diabetesstrategie (NDS); Pressekonferenz zum 02.03.2021. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/pressekonferenzen/jahrespressekonferenz-der-deutschen-diabetes-gesellschaft-ddg>. Zugegriffen: 11. März 2021.
- Kostev K, Rockel T, Rosenbauer J, Rathmann W (2014) Risk factors for discontinuation of insulin pump therapy in pediatric and young adult patients. *Prim Care Diabetes*. 8:346-350. doi: 10.1016/j.pcd.2014.03.006.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Mener K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149:807-819. doi:10.1007/s001120170107.
- Kruizinga MD, Peeters D, van Veen M, van Houten M, Wieringa J, Noordzij JG, Bekhof J, Tramper-Stranders G, Vet NJ, Driessen GJA (2021) The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr*. doi:10.1007/s00431-021-04015-0.
- Lange K, Ernst G (2017) Belastungen und Stress bei Typ-1-Diabetes. *Diabetologe* 13:554–561. doi:10.1007/s11428-017-0285-8.
- Lange T, Mosler K: Normalverteilung und zentraler Grenzwertsatz. In: Lange T, Mosler KC (Hrsg): *Statistik kompakt*. Springer-Verlag, Berlin, 2017, S.55-63. doi:10.1007/978-3-662-53467-0_6.
- Langmeyer A, Guglhör-Rudan A, Naab T, Urlen M, Winklhofer U (2020) Ergebnisbericht Kind sein in Zeiten von Corona. <https://www.dji.de/veroeffentlichungen/literatursuche/detailansicht/literatur/29753-kind-sein-in-zeiten-von-corona.html>. Zugegriffen: 09. März 2021.
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G (2020) Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child & Adolesc. Health* 4:e10-e11. doi:10.1016/S2352-4642(20)30108-5.
- Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A (2020) COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020:1-7 doi:10.1111/dom.14057.

- Ludvigsson J (2020) Effect of COVID-19 pandemic on treatment of Type 1 diabetes in children. *Acta Paediatr.* 00:1-2 doi:10.1111/apa.15627.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, Craig ME (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 19: (Suppl.27):7–19. doi:10.1111/pedi.12773.
- Meyer M, Rübsteck E, Lehmann C, Klein F, Gruell H, Hünseler C, Weber LT (2020) Prävalenz von SARS-CoV-2 bei Kindern in einer Kohorte von 2192 Patienten. *Monatsschr Kinderheilkd* 169:46-51. doi:10.1007/s00112-020-01067-8.
- Mönkemöller K, Kamrath C, Hammersen J, Biester T, Warncke K, Pappa A, Fink K, Raile K, Rohrer TR, Holl RW (2021) Kann die Ketoacidose bei pädiatrischen Patienten mit Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 vermieden werden? Lehren aus der COVID-19-Pandemie. *Monatsschr Kinderheilkd.* doi:10.1007/s00112-020-01108-2.
- Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, Heidtmann B, Boettcher C, Kramer M, Hessler N, Hilgard D, Lilienthal E, Ziegler A, Wagner VM (2018) Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 19:1471–1480. doi:10.1111/pedi.12777.
- Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S (2020) Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Research* 87:624–629. doi:10.1038/s41390-019-0665-4.
- Passanisi S, Pecoraro M, Pira F, Alibrandi A, Donia V, Lonia P, Pajno GB, Salzano G, Lombardo F (2020) Quarantine Due to the COVID-19 Pandemic From the Perspective of Pediatric Patients With Type 1 Diabetes: A Web-Based Survey. *Front Pediatr.* 8:491-497. doi:10.3389/fped.2020.00491.
- Patterson CC, et al. (2009) Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet Child & Adolesc. Health* 373:2027-2033. doi:10.1016/S0084-3954(09)79620-4.
- Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, Joner G, Svensson J, Castell C, Bingley PJ, Schoenle E, Jarosz-Chobot P, Urbonaitė B, Rothe U, Krzisnik C, Ionescu-Tirgoviste C, Weets I, Kocova M, Stipanovic G, Samardzic M, Beaufort CE de, Green A, Dahlquist GG, Soltész G (2012) Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 55:2142-2147. doi:10.1007/s00125-012-2571-8.
- Porta M (Hrsg): A dictionary of epidemiology. 6. Ed. Oxford University Press, Oxford, 2014.
- Pozo Martin F. et al. (2020) Rapid Review der Wirksamkeit nicht-pharmazeutischer Interventionen bei der Kontrolle der COVID-19-Pandemie. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Projekte_RKI/Rapid-Review-NPIs.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 13. März 2021.
- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A (2020) Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes Care* 43(11). doi:10.2337/dc20-1321.
- Rabizadeh S, Hajmiri M, Rajab A, Emadi Kouchak H, Nakhjavani M (2020) Severe diabetic ketoacidosis and coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in a teenage patient with newly diagnosed diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 33:1241-1243. doi:10.1515/jpem-2020-0296.

- Reinhardt D (2021) Kinder mit hohem Diabetesrisiko per Bluttest erkennen 33(1):16-17. doi:10.1101/2020.09.15.20191957.
- Richter D: War der Coronavirus-Lockdown notwendig? transcript Verlag, Bielefeld, 2021, S.10.
- Robert-Koch-Institut (2021) Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html;jsessionid=DDDC744CBF93403F4235BD6BD5631442.internet072?nn=2386228. Zugegriffen: 20. Mai 2023.
- Robert-Koch-Institut (2023) Pressemitteilung der STIKO: Aufnahme der COVID-19-Impfung in die allgemeine STIKO-Impfempfehlung 2023. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/PM_2023-04-25.html. Zugegriffen: 20. Mai 2023.
- Rodrigues F, O'Connell MA, White M (2021) A point-of-care test increases same-day referral and reduces DKA in children with new-onset type 1 diabetes. *Austral J Gen Pract* 50:246–251. doi:10.31128/AJGP-04-20-5348.
- Rohrlack C: Logistische und Ordinale Regression. In: Albers S (Hrsg) *Methodik der empirischen Forschung*, Springer Fachmedien, Wiesbaden, 2007.
- Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW (2019) Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *J Health Monitor* 4(2):31-53. doi:10.25646/5981.
- Rundle AG, Park Y, Herbstman JB, Kinsey EW, Wang YC (2020) COVID-19-Related School Closings and Risk of Weight Gain Among Children. *Obesity* 28:1008-1009. doi:10.1002/oby.22813.
- Salmi H, Heinonen S, Hätsbacka J, Lääperi M, Rautiainen P, Miettinen P, Vapalahti O, Hepojoki J, Knip M (2022) New-onset type 1 diabetes in Finish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 107:180-185. doi:10.1136/archdischild-2020-321220.
- Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Schaffrath Rosario A (2018) Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *J Health Monitor* 3(1):16-32. doi: 10.17886/RKI-GBE-2018-005.2.
- Schloot N (2018) Was bedingt Hirnschäden bei Kindern mit diabetischer Ketoazidose? *Info Diabetol* 12(6):21. doi:10.1007/s15034-018-1406-1.
- Schnack D (2020) Kinder tragen die Last der Krise mit. *Pädiatrie*. 32(4):52-53.
- Schober E, Fritsch M (2011) Diabetische Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen. *J Klin Endokrinol Stoffw* 4(2)7-10.
- Segerer H, Wurm M, Grimsmann JM, Karges B, Neu A, Sindichakis M, Warncke K, Dost A, Holl RW (2021) Diabetic Ketoacidosis at Manifestation of Type 1 Diabetes in Childhood and Adolescence—Incidence and Risk Factors. *Dtsch Arztebl Int* 118. doi:10.3238/arztebl.m2021.0133.
- Slagman et al. (2020) Medizinische Notfälle während der COVID-19-Pandemie; Analyse von Notaufnahmedaten in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 117:545-552. doi:10.3238/arztebl.2020.0545.
- Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL (2014) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 15(Suppl.20):135-153. doi:10.1111/pedi.12175.

- Soliman AT, Al-Amri M, Alleethy K, Alaaraj N, Hamed N, Sanctis V de (2020) Newly-onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. *Acta Biomed* 91:e2020046. doi:10.23750/abm.v91i3.10074.
- Starostzik C (2020) Gewicht reduzieren reicht nicht. *Pädiatrie* 32(3):59-63.
- Sugihara et al. (2005). The Committee for Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Survey of current medical treatments for childhood onset Type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 14:65-75.
- Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, Mönkemöller K, Pappa A, Kapellen T, Holl RW (2020) Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care* 11:e1-e2. doi:10.2337/dc20-1633.
- Tornese G, Ceconi V, Monasta L, Carletti C, Faleschini E, Barbi E (2020) Glycemic Control in Type 1 Diabetes Mellitus During COVID-19 Quarantine and the Role of In-Home Physical Activity. *Diabetes Technol Therap* 22:462-468. doi:10.1089/dia.2020.0169.
- Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM (2011) Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 343:d4092. doi:10.1136/bmj.d4092.
- Vogel M, Geserick M, Gausche R, Beger C, Poulain T, Meigen C, Körner A, Keller E, Kiess W, Pfäffle R (2021) Age- and weight group specific weight gain patterns in children and adolescents during the 15 years before and during the COVID-19 pandemic. *Int J Obes* 46:144-152. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00968-2>.
- Veyder-Malberg C, Furthner D, Dalus C, Maruszczak K, Schneider A-M, Weghuber D (2021) GLP-1-Analoga in der Therapie des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilknd* 169:253-257. doi:10.1007/s00112-020-01073-w.
- Vite S (2020) Nationale Diabetesstrategie - Kernpunkte eines nationalen Rahmenplans. https://www.diabetesde.org/system/files/documents/politische_forderungen_der_ddg_diade-vdbd_nationale_diabetesstrategie_2019_final.pdf. Zugegriffen: 11. März 2021.
- Wehrauch-Blüher und Weihe (2020) Diagnostische Herausforderungen und Therapieoptionen. *Pädiatrie* 32(3):40-46.
- Wieler LH: COVID-19 und das Robert Koch-Institut: Rahmenbedingungen und Grundsätzliches zur Bekämpfung einer Pandemie in Deutschland. In: Flick CM (Hrsg): *Neue Konstellationen der Gegenwart: Annäherungen, Institutionen und Legitimität*. Wallstein Verlag, Göttingen, 2021, S. 243–262.
- Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WWR, Mungai LNW, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R (2014) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 15(Suppl.20):154-179. doi:10.1111/pedi.12165.
- Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, Sperling MA, Codner E (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 19(Suppl.27):155-177. doi:10.1111/pedi.12701.
- World Health Organization (2020) Coping with stress during the 2019-nCoV outbreak. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/coping-with-stress.pdf>. Zugegriffen: 09. April 2021.

Ziegler R, Neu A (2018) Diabetes in Childhood and Adolescence. Dtsch Arztebl Int
115:146-156. doi:10.3238/arztebl.2018.0146.

8. Thesen

1. Es wurden 2020 weniger Kinder aufgrund einer Diabetes mellitus Erkrankung stationär behandelt als 2019.
2. Der Anteil an Neumanifestationen mit Diabetes mellitus war 2020 geringer als 2019.
3. Es gab 2020 zwei Manifestationen eines Typ 2 Diabetes im Vergleich zu keiner Typ 2 Manifestation in 2019.
4. Die behandelten Fälle stellten sich 2020 häufiger mit Diabetischer Ketoazidose vor als 2019.
5. Kinder mit Neumanifestation eines Diabetes litten 2020 deutlich häufiger an einer schweren Diabetischen Ketoazidose als neudiagnostizierte Kinder in 2019.
6. Neudiagnostizierte Kinder waren 2020 jünger als 2019 und lagen länger im Krankenhaus.
7. Es wurden 2020 vor allem unter bereits bekannten Diabetesfällen anteilig mehr Mädchen behandelt als in 2019.

Anlagen

Tabellen

Tabelle 10 Mittlere Differenz gesamt

	Mittlere Differenz (95 %-KI)
Alter bei Aufnahme	-1,03 (-2,7 - 0,65)
Alter bei Manifestation	-0,72 (-2,36 - 0,91)
BMI-Perzentile	1,03 (-10,67 - 12,72)
BMI-SDS	0,06 (-0,49 - 0,62)
BZ bei Aufnahme	-1,11 (-4,37 - 2,14)
pH-Wert	-0,03725 (-0,11546 - 0,04096)
BE (mmol/l)	-1,79 (-6,12 - 2,54)
Bikarbonat i.S. (mmol/l)	1,61 (-1,89 - 5,11)
HbA1c (%)	-0,63 (-1,52 - 0,25)
Tage im KH	0,27 (-1,62 - 2,16)

Tabelle 11 Mittlere Differenz Neumanifestationen

	Mittlere Differenz (95 %-KI)
Alter bei Aufnahme	-1,23 (-5,08 - 2,53)
BMI-Perzentile	8,05 (-19,9 - 35,99)
BMI-SDS	0,57 (-0,69 - 1,83)
BZ bei Aufnahme	-2,62 (-9,03 - 3,73)
pH-Wert	-0,09937 (-0,25551 - 0,05677)
BE (mmol/l)	-8,62 (-16,40 - (-0,83))
Bikarbonat i.S. (mmol/l)	0,13 (-7,15 - 7,41)
HbA1c (%)	-0,27 (-1,67 - 1,14)
Tage im KH	2,78 (0,52 - 5,27)

Tabelle 12 Mittlere Differenz bereits bekannte Kinder

	Mittlere Differenz (95 %-KI)
Alter bei Aufnahme	-1,036 (-2,89 - 0,82)
Alter bei Manifestation	-0,51 (-2,3 - 1,28)
BMI-Perzentile	-1,64 (-13,72 - 10,73)
BMI-SDS	-0,12 (-0,72 - 0,47)
BZ bei Aufnahme	-0,38 (-3,79 - 3,04)
pH-Wert	-0,1029 (-0,9077 - 0,7019)
BE (mmol/l)	1,31 (-3,47 - 6,09)
Bikarbonat i.S. (mmol/l)	1,75 (-2,23 - 5,72)
HbA1c (%)	-0,79 (-1,93 - 0,33)
Tage im KH	-0,43 (-2,21 - 1,34)

Tabelle 13 Statistische Tests Häufigkeit DKA

	Fisher exakter Test (DKA ja oder nein) Zweiseitiger exakter p-Wert	Mann-Whitney-U-Test (DKA klinische Einteilung) Exakter p-Wert
Gesamt	0,488	0,4
Neumanifestationen	0,465	0,346
Bereits bekannte Kinder	0,747	0,570

Abbildungen

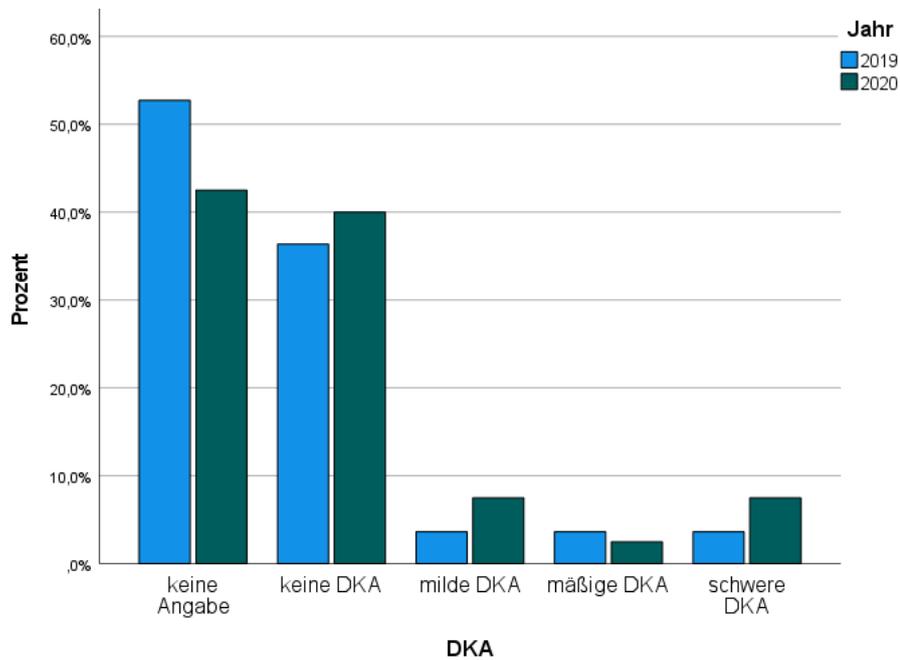


Abbildung 6 Häufigkeiten DKA unter den bereits bekannten Kindern

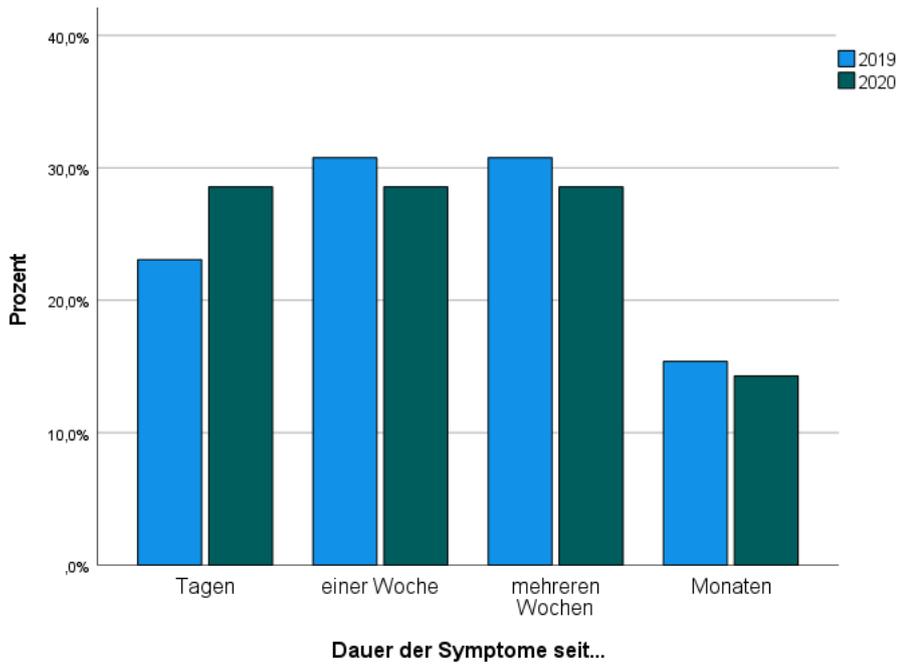


Abbildung 9 Symptombdauer unter Neumanifestationen

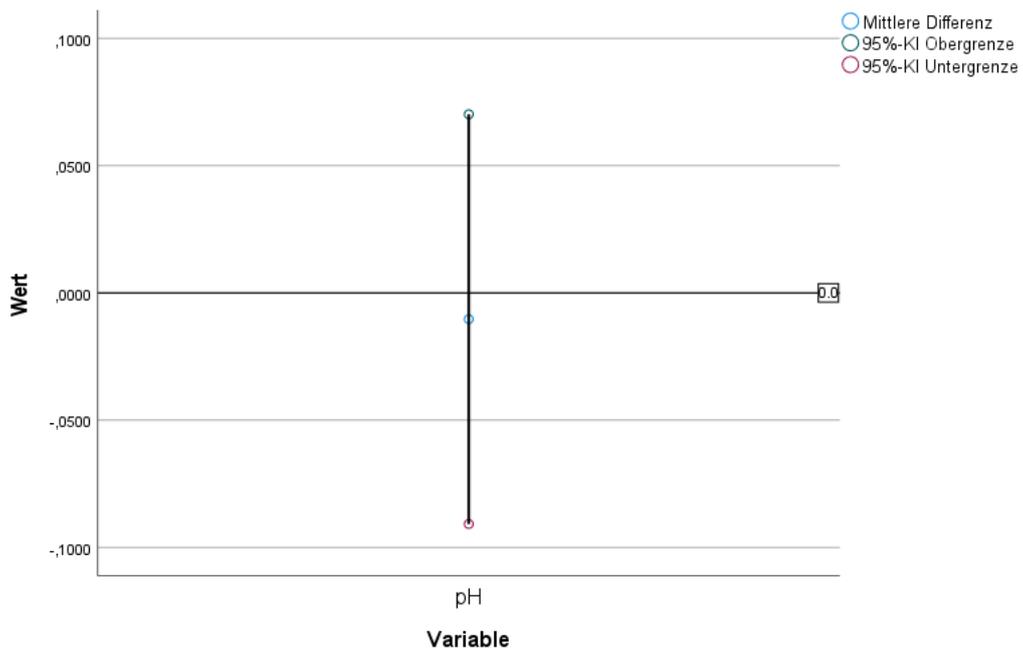


Abbildung 19 Mittelwertvergleich pH-Wert unter den bereits bekannten Kindern

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Weihrauch-Blüher für die enorme Unterstützung und Betreuung in der gesamten Durchführung der Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Weihe für die fachliche und klinische Sichtweise und Unterstützung.

Für die Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung bedanke ich mich beim gesamten Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik. Besonders Herrn Prof. Dr. Wienke danke ich für das ausführliche Beratungsgespräch.

Dem gesamten Team der Hochschulambulanz der pädiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Halle möchte ich für die gute Zusammenarbeit und Bereitstellung eines Arbeitsplatzes danken.

Ich bedanke mich außerdem herzlichst bei Rebekka Wachtel und Anne-Aymone Seibert, die mich bei Grammatik, Rechtschreibung und Kommasetzung unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Mann bedanken, der mich so unersetzlich Tag für Tag unterstützt hat und weiterhin tut.