

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Ertan Mayatepek

Risikofaktoren und Pathomechanismen neonataler Hypoglykämieerkrankungen

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin
vorgelegt von Dr. med. Henrike Hörmann
Düsseldorf 2025

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Formen der neonatalen Hypoglykämien.....	1
1.2	Klinische Bedeutung von neonatalen Hypoglykämien	3
1.3	Prävention, Screening und Therapie neonataler Hypoglykämien	4
1.4.	Zielsetzung dieser Arbeit.....	6
2	Eigene Arbeiten	7
2.1	Reliabilität und Untersucherabhängigkeit von Symptomen neonataler Hypoglykämien	7
2.2.	Assoziation der neonatalen Hypothermie mit neonatalen Hypoglykämien.....	11
2.3.	Herausforderungen beim Management des transienten Hyperinsulinismus – eine retrospektive Datenanalyse von 36 schwer betroffenen Kindern	15
2.4.	Assoziation von fetalen Katecholaminen mit neonatalen Hypoglykämien.....	18
2.5.	Verzögert auftretender transientser Hyperinsulinismus bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht (<i>very low and extremely low birth weight</i> (VLBW und ELBW))	23
3	Diskussion	26
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	34
5	Abkürzungsverzeichnis	35
6	Literaturverzeichnis	36
7	Danksagung.....	43

Der Habilitationsschrift zugrundeliegende Originalarbeiten:

Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia.

Hoermann H, Mokwa A, Roeper M, Dafsari R, Koestner F, Hagenbeck C, Mayatepek E, Kummer S, Meissner T.

J Pediatr. 2022; 245:22-29.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045

Association of neonatal hypothermia with neonatal hypoglycemia.

Hoermann H, Roeper M, Friesl L, Kurz C, Tautz J, Dzierko M, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S.

Front Endocrinol (Lausanne). 2025; 16:1641140. doi: 10.3389/fendo.2025.1641140

Challenges in management of transient hyperinsulinism - a retrospective analysis of 36 severely affected children.

Hoermann H, Roeper M, Salimi Dafsari R, Koestner F, Reinauer C, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S.

J Pediatr Endocrinol Metab. 2021; 34(7):867-875. doi: 10.1515/jpem-2020-0639

Association of Fetal Catecholamines With Neonatal Hypoglycemia.

Hoermann H, van Faassen M, Roeper M, Hagenbeck C, Herebian D, Muller Kobold AC, Dukart J, Kema IP, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S.

JAMA Pediatr. 2024; 178(6):577-585. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.0304

Delayed-Onset Transient Hyperinsulinism in Infants with Very Low and Extremely Low Birth Weights: A Cohort Study.

Hoermann H, Roeper M, Welters A, Baertling F, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S.

J Pediatr. 2023; 258:113399. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113399

1. Einleitung und Zielsetzung

Die neonatale Hypoglykämie stellt das häufigste metabolische Problem bei Neugeborenen dar und betrifft bis zu 15% aller Kinder.^{1,2} Trotz dieser hohen Inzidenz existiert bisher keine einheitliche Definition der neonatalen Hypoglykämie.³ Bei Erwachsenen wird ein niedriger Blutzuckerwert als Hypoglykämie bezeichnet, wenn die Whipple-Trias erfüllt ist: 1) adrenerge und/oder neuroglykopen Symptome, 2) Nachweis eines niedrigen Blutzuckerwerts, 3) Verschwinden der Symptome bei Therapie der Hypoglykämie.⁴ Neugeborene können Symptome allerdings nicht äußern und zu klinisch-erkennbaren Hypoglykämie-Symptomen bei Neugeborenen liegen kaum Daten vor.⁵ In einem Großteil der Hypoglykämie-Leitlinien werden Blutzuckerwerte <45-47 mg/dl als Hypoglykämie-Schwellwert angegeben.³ Wann eine Hypoglykämie aber potentiell zu Folgeschäden führen kann ist unklar und hängt vermutlich nicht nur von einem einzelnen Wert ab, sondern auch von der Dauer der Hypoglykämie und möglichen prädisponierenden Faktoren, die einen adversen Verlauf begünstigen können.³

1.1 Formen der neonatalen Hypoglykämien

Transitorische neonatale Hypoglykämien:

Die transitorischen neonatalen Hypoglykämien stellen die häufigste Form der neonatalen Hypoglykämien dar. In der Regel treten sie am ersten Lebenstag auf und persistieren bis zu einem Alter von zwei bis drei Lebenstagen.⁶ Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem: ein niedriges Geburtsgewicht (<10. Perzentile, *small for gestational age* (SGA)), eine fetale Wachstumsrestriktion (*fetal growth restriction* (FGR)), ein hohes Geburtsgewicht (>90. Perzentile, *large for gestational age* (LGA)), Frühgeburtlichkeit, perinataler Stress (z.B. Asphyxie, perinatale Azidose oder respiratorische Anpassungsstörung), maternaler Diabetes und Gestationsdiabetes.⁶⁻¹⁰ Bei den transitorischen Hypoglykämien handelt es sich um hyperinsulinämische Hypoglykämien.⁶ Durch die Hyperinsulinämie wird die Ketogenese supprimiert, weswegen sie auch als hypoketotische Hypoglykämien bezeichnet werden.^{6,11} Obwohl es sich bei den transitorischen Hypoglykämien um ein alltägliches klinisches Problem bei Neugeborenen handelt, ist der Pathomechanismus der hyperinsulinämischen

hypoketotischen transitorischen Hypoglykämien bislang nur unzureichend untersucht und verstanden.

Transienter Hyperinsulinismus

Beim transienten Hyperinsulinismus (THI) handelt es sich ebenfalls um eine hyperinsulinämische hypoketotische Form der Hypoglykämie.¹² Interessant ist, dass es bislang keine international einheitliche Definition dieser Erkrankung gibt. Gemeinsam ist den bestehenden Definitionen lediglich, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die transient ist, d.h. spontan wieder verschwindet. Die Angaben zur Dauer variieren jedoch erheblich und reichen von nur wenigen Tagen, über mehrere Wochen bis hin zu einigen Monaten.¹²⁻¹⁴ In der Regel können keine genetischen Ursachen gefunden werden.^{15,16} Da insbesondere Neugeborene betroffen sind die eine Form des perinatalen Stresses erlitten haben, z.B. durch eine Plazentainsuffizienz mit einhergehender Wachstumsrestriktion oder durch eine perinatale Asphyxie, wird für den THI auch der Begriff „*Perinatal Stress Induced Hyperinsulinism*“ verwendet.^{12,17}

Neben den bekannten Risikofaktoren, die zu einem THI führen können, konnten wir auch Kinder beschreiben, die im Rahmen einer Tyrosinämie Typ 1, einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung des Aminosäurenstoffwechsels,¹⁸ den klassischen Verlauf eines THIs zeigten.¹⁹

Wie auch bei den transitorischen neonatalen Hypoglykämien ist der Pathomechanismus weitestgehend ungeklärt.

Persistierender kongenitaler Hyperinsulinismus

Der kongenitale Hyperinsulinismus ist die häufigste Ursache für persistierende Hypoglykämien im Kindesalter.²⁰ Durch eine fehlregulierte Insulinsekretion aus den Betazellen kommt es trotz niedriger Glukosewerte zu einer inadäquat gesteigerten Insulinsekretion und in der Folge zu Hypoglykämien.²¹ Die genetischen bzw. molekularen Ursachen liegen in der Regel in Defekten von Genen, die an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt sind. Bislang sind über 30 Gene

bekannt, die für einen persistierenden kongenitalen Hyperinsulinismus verantwortlich sein können.²²

Es gibt auch eine Vielzahl an Syndromen, die mit einem kongenitalen Hyperinsulinismus assoziiert sind. In einer Fallserie von sieben Patientinnen mit Kabuki-Syndrom konnten wir zeigen, dass Kinder mit einer KDM6A-Mutation signifikant häufiger von einem kongenitalen Hyperinsulinismus betroffen waren als Kinder mit einer KMT2D-Mutation.²³ Da sich die typischen klinischen Zeichen eines Kabuki-Syndroms oft erst über das erste Lebensjahr entwickeln, sollte jedes diagnostische Hyperinsulinismus-Panel die Gene KDM6A und KMT2D einschließen, um eine frühzeitige Diagnosestellung zu ermöglichen.²³⁻²⁵ Weitere Syndrome, die mit einem kongenitalen Hyperinsulinismus einhergehen können sind unter anderem das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, das Sotos-Syndrom und das Rubinstein-Taybi-Syndrom.^{26,27}

1.2 Klinische Bedeutung von neonatalen Hypoglykämien

Durch rezidivierende, tiefe und langanhaltende Hypoglykämien kann es zu einer irreversiblen Schädigung des Gehirns kommen. Bis zu 50% aller Kinder mit kongenitalem Hyperinsulinismus zeigen neurologische Beeinträchtigungen.²⁸⁻³⁰ Allerdings weisen auch 14-30% der Kinder mit THI Einschränkungen in der neurokognitiven Entwicklung auf.^{29,31,32} Die neurologischen Auffälligkeiten reichen von milden Entwicklungsverzögerungen bis hin zu schweren neurokognitiven Einschränkungen wie z.B. Epilepsie, spastische Zerebralparese oder Seh- und Hörstörungen.^{29,31} Häufig finden sich zudem Veränderungen in der weißen Substanz oder eine zerebelläre Atrophie in Magnetresonanztomographie-Aufnahmen von Kindern mit kongenitalem Hyperinsulinismus.²⁸

Hinsichtlich möglicher neurologischer Folgen nach transitorischen Hypoglykämien ist die Datenlage diskrepant.^{2,33-35} In einer Studie unserer Arbeitsgruppe konnten wir jedoch zeigen, dass Kinder, die postnatal mindestens einmal einen Blutzuckerwert ≤ 30 mg/dl aufwiesen, im Alter von 7–11 Jahren im Durchschnitt 4,8 Intelligenzquotient-Punkte weniger erzielten und zudem eingeschränkte fein- sowie visuell-motorische Fähigkeiten zeigten, verglichen mit Kindern mit Blutzuckerwerten >30 mg/dl.³⁶

Darüber hinaus dürfen auch Aspekte wie die frühzeitige Trennung der Kinder von den Müttern aufgrund der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme in die Kinderklinik zur weiteren Therapie der neonatalen Hypoglykämien sowie die damit einhergehenden niedrigeren Stillraten nicht außer Acht gelassen werden.³⁷ Unsere Arbeitsgruppe konnte zudem zeigen, dass Eltern von Kindern mit kongenitalem Hyperinsulinismus aufgrund der chronischen Erkrankung ihrer Kinder und der ständigen Angst vor dem Auftreten von Hypoglykämien häufig Zeichen einer Depression zeigen, sowie von Einschränkungen bei der Lebensqualität berichten.³⁸

1.3 Prävention, Screening und Therapie neonataler Hypoglykämien

Weltweit existieren zahlreiche nationale Leitlinien zum Thema neonatale Hypoglykämien, die jedoch signifikante Unterschiede in ihren Empfehlungen aufweisen.^{3,39} In Deutschland gibt es keine allgemeine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der neonatalen Hypoglykämie. Es liegen lediglich spezifische Leitlinien für Neugeborene von diabetischen Müttern sowie für den kongenitalen Hyperinsulinismus vor (beide befinden sich derzeit in Überarbeitung).^{40,41}

Bei einer anonymen Umfrage, die unsere Arbeitsgruppe in Deutschland unter 127 Hebammen und Gesundheits- und Krankenpfleger*innen, die regelmäßig Neugeborene versorgen, durchgeführt hat, gaben weniger als 50% der Befragten an, dass bei ihnen Neugeborene mit Risikofaktoren ein standardisiertes Blutzuckerscreening erhalten.⁴² Zudem berichteten 49% der Befragten, dass sie über ein unzureichendes Wissen bezüglich neonataler Hypoglykämien verfügen würden.⁴²

Ein Großteil der nationalen Leitlinien anderer Länder inkludiert präventive Maßnahmen wie z.B. frühzeitiges Stillen, Einhalten eines maximalen Abstandes von drei Stunden zwischen zwei Mahlzeiten, Zufüttern von Formulanahrung bei bestimmten Risikokindern (z.B. SGA, Frühgeborenen, Kinder insulinpflichtiger diabetischer Mütter), Gabe von prophylaktischem Dextrosegel (40%) sowie die Etablierung eines sicheren Hautkontakts zwischen Mutter und Kind zum Wärmeerhalt.³ Empfehlungen welche Kinder ein standardisiertes Blutzuckerscreening bekommen sollen, variieren jedoch erheblich zwischen den Leitlinien. So

wird in manchen Leitlinien nur auf vier Risikofaktoren verwiesen, während in anderen Leitlinien bis zu 25 Risikofaktoren berücksichtigt werden.^{3,10,43} Je nach Definition weisen etwa ein Drittel aller Neugeborenen mindestens einen Risikofaktor für Hypoglykämien auf und sollten dementsprechend einem Hypoglykämie-Screening unterzogen werden.³

Uneinheitlich sind auch die Empfehlungen hinsichtlich des Alters, in dem die erste Blutzuckermessung erfolgen soll, sowie die Frage wann regelmäßige Kontrollen sicher beendet werden können. Die empfohlene Dauer des Screenings variiert zudem je nach Risikofaktor, da sich gezeigt hat, dass sich bei manchen Risikofaktoren, wie z.B. SGA-Neugeborenen, die Blutzuckerwerte erst später stabilisieren im Vergleich zu z.B. LGA-Neugeborenen.⁹ Ebenso wie die Definitionen der Hypoglykämie variieren, variieren auch die Glukosewerte bei denen eine Therapie eingeleitet werden soll.³

In der Regel wird bei einer Hypoglykämie neben Maßnahmen wie dem Füttern und ggf. der bukkalen Gabe von Dextrosegel, eine intravenöse Glukoseinfusion initiiert.³ Typisch für den transienten und den persistierenden kongenitalen Hyperinsulinismus sind hohe Glukoseinfusionsraten >8-10 mg/kg/min, die in einigen Fällen die Etablierung eines zentralen Zugangs notwendig machen.⁴⁴ Eine weitere Therapieoption ist der Einsatz von kontinuierlich appliziertem intravenösem oder subkutanem Glukagon, welches als Insulin-Antagonist wirkt.^{45,46} Kinder mit THI zeigen in der Regel ein gutes Therapieansprechen auf Diazoxid, ein Sulfonylharnstoffrezeptor 1 Agonist, welcher über die Öffnung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen die Insulinsekretion hemmt.^{15,47} Auch bei Kindern mit persistierendem kongenitalen Hyperinsulinismus ist Diazoxid Mittel der ersten Wahl, wengleich einige Kinder je nach genetischer Mutation kein Ansprechen darauf zeigen. Weitere Therapieoptionen umfassen den Off-Label Einsatz von Somatostatin-Analoga (z.B. Octreotid) oder, bei persistierenden Hypoglykämien trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie, eine chirurgische subtotale Pankreatektomie.^{48,49}

1.4. Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift war es, Risikofaktoren und Pathomechanismen für transitorische neonatale Hypoglykämien sowie den THI bei Neugeborenen zu analysieren. Die erste Arbeit untersucht ob Symptome bei neonatalen Hypoglykämien auftreten und ob diese sensitiv und spezifisch genug sind, um eine Hypoglykämie allein anhand der Symptome identifizieren zu können. In der zweiten Arbeit wird die neonatale Hypothermie als potenzieller Risikofaktor für neonatale Hypoglykämien genauer untersucht. Die dritte Arbeit analysiert typische klinische Charakteristika und Risikofaktoren bei Kindern mit THI. In der vierten Arbeit wird ein neuer potenzieller Pathomechanismus für das Auftreten der transitorischen neonatalen Hypoglykämien beschrieben. Die letzte Arbeit untersucht den THI bei sehr kleinen Frühgeborenen und beschreibt die Besonderheiten der Erkrankung in dieser vulnerablen Kohorte.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Reliabilität und Untersucherabhängigkeit von Symptomen neonataler Hypoglykämien

Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. Hoermann H, Mokwa A, Roeper M, Dafsari R, Koestner F, Hagenbeck C, Mayatepek E, Kummer S, Meissner T. J Pediatr. 2022; 245:22-29.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045

Nationale Leitlinien zu neonatalen Hypoglykämien empfehlen ein Blutzuckerscreening für Kinder mit verschiedenen Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien.^{5,10} In den meisten Leitlinien wird zudem empfohlen eine Blutzuckermessung durchzuführen, wenn Symptome auftreten.⁵ Zu den Symptomen zählen beispielsweise Schwitzen, Temperaturinstabilität, Tachykardie (neurogene/adrenerge Symptome) sowie Lethargie, Krampfanfälle oder Muskelhypotonie (neuroglykopenie Symptome).⁵⁰ Allerdings gibt es auch Studien, die beschreiben, dass ein Großteil der Neugeborenen mit Hypoglykämien (79%) asymptomatisch bleibt.¹ Bisher existieren keine Studien, die untersuchen wie verlässlich Symptome zur Erkennung einer Hypoglykämie genutzt werden können und ob die detektierten Symptome spezifisch für Hypoglykämien sind.⁵

Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, die Sensitivität, Spezifität und Untersucherabhängigkeit von Symptomen der neonatalen Hypoglykämie zu untersuchen. Insgesamt wurden 145 Neugeborene $\geq 35+0$ Schwangerschaftswochen eingeschlossen, darunter 76 Neugeborene mit mindestens einem Risikofaktor für neonatale Hypoglykämien (SGA; LGA; Frühgeburtlichkeit (35+0-36+6 Schwangerschaftswochen); maternaler Diabetes oder Gestationsdiabetes; respiratorische Anpassungsstörung). Die Neugeborenen ohne Hypoglykämie-Risikofaktoren (n=69) wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Risikogruppe erhielt ein standardisiertes Blutzuckerscreening- und Management nach klinikinterner *standard operating procedure* (SOP).⁵¹ Die Kontrollgruppe erhielt mindestens zwei Blutzuckermessungen im Alter von 2-3 Stunden und im Alter von 36-72 Stunden. Wenn möglich wurde bei jeder Blutzuckermessung auch Beta-Hydroxybutyrat gemessen, da Beta-Hydroxybutyrat als mögliche alternative Energiequelle für das Gehirn bei Hypoglykämien

diskutiert wird.⁵² Vor jeder Blutzuckermessung wurden kurze Videos (mittlere Dauer: 27 Sekunden) der Neugeborenen aufgezeichnet. Diese Videos wurden von zehn verblindeten Untersucher*innen (Hebammen, Gesundheits- und Krankenpfleger*innen und Neonatolog*innen) mittels Fragebogen beurteilt. Die Untersucher*innen mussten angeben, ob sie eine Hypoglykämie vermuteten, ob sie das Kind als symptomatisch eingestuft haben, und welche Symptome sie beobachtet haben.

Es zeigte sich, dass die Sensitivität der Videoaufzeichnungen zur Erkennung eines Blutzuckerwerts <55 mg/dl bei 30% lag, während die Spezifität bei 82% lag. Abbildung 1A zeigt die Sensitivität und Spezifität für jede Untersucher*in. Abbildung 1B zeigt die Sensitivität für verschiedene Blutzuckerbereiche. Bei Blutzuckerwerten zwischen 46-54 mg/dl und 30-45 mg/dl wurde signifikant häufiger eine Hypoglykämie vermutet als bei Blutzuckerwerten ≥ 55 mg/dl (Abbildung 1C).

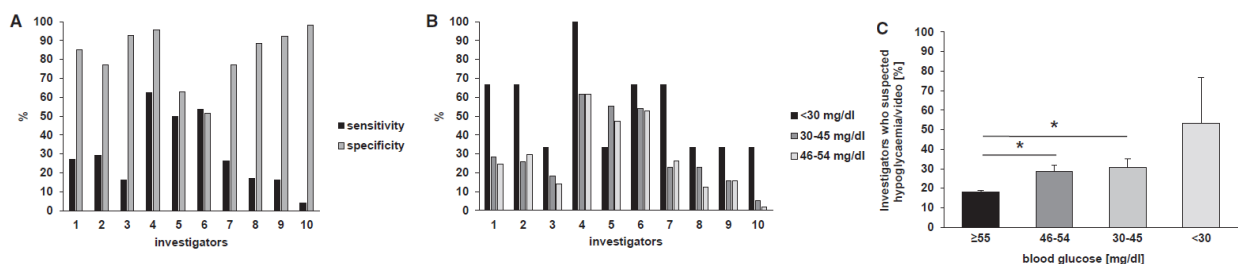


Abbildung 1. Klinischer Verdacht auf niedrige Blutzuckerwerte/Hypoglykämien aufgrund von Symptomen. A) Sensitivität und Spezifität für jede Untersucher*in. B) Sensitivität für Blutzuckerwerte <30 mg/dl (n = 3), 30-45 mg/dl (n = 38-39), 46-54 mg/dl (n = 57). C) Prozentsatz der Untersucher*innen, die eine Hypoglykämie vermuteten/Video. Kruskal-Wallis-Test mit adjustierten P-Werten, Mittelwert + Standardfehler des Mittelwerts. *Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Abbildungen entsprechen den unveränderten Figures 3A, B und C aus Hoermann et al.⁵³ Der Abdruck ist nicht genehmigungspflichtig (Creative Commons CC-BY-NC-ND license).

Die mittlere Anzahl an detektierten Symptomen pro Video und Untersucher*in war für Videos von Neugeborenen mit Blutzuckerwerten zwischen 46-54 mg/dl und 30-45 mg/dl höher im Vergleich zu Videos von Neugeborenen mit Blutzuckerwerten ≥ 55 mg/dl (Abbildung 2A). Abbildung 2B zeigt die durchschnittliche Prozentzahl an Untersucher*innen, die ein bestimmtes Symptom detektiert haben. Allerdings zeigte sich nur für das Symptom Tachypnoe eine höhere Detektionsrate bei den Kindern mit Blutzuckerwerten ≤ 45 mg/dl im Vergleich zu den Kindern mit Blutzuckerwerten >45 mg/dl.

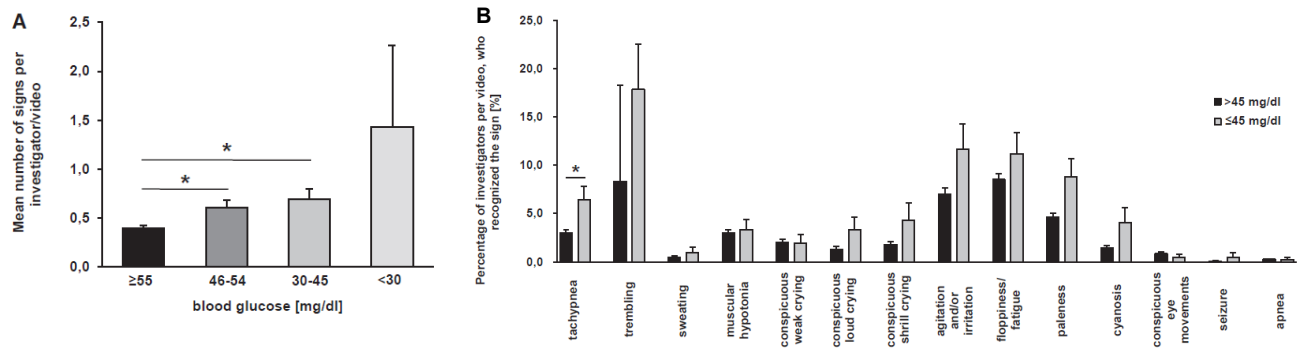


Abbildung 2. Erkennen von Symptomen bei verschiedenen Blutzuckerwerten. A) Mittlere detektierte Anzahl an Symptomen/Untersucher*in pro Video. Kruskal-Wallis-Test mit adjustierten P-Werten. Mittelwert + Standardfehler des Mittelwerts. *Ein P-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet. <30 mg/dl (n = 3); 30-45 mg/dl (n = 39); 46-54 mg/dl (n = 57) und ≥55 mg/dl (n = 331). **B)** Mittlerer Prozentsatz an Untersucher*innen/Video, die ein spezifisches Symptom detektiert haben. Mann-Whitney U Test mit Bonferroni Korrektur, Mittelwert + Standardfehler des Mittelwerts. *Ein P-Wert < 0,0036 wurde als statistisch signifikant gewertet. >45 mg/dl (n = 388), ≤45 mg/dl (n = 42). Die Abbildungen entsprechen den unveränderten Figures 4A und C aus Hoermann et al.⁵³ Der Abdruck ist nicht genehmigungspflichtig (Creative Commons CC-BY-NC-ND license).

Die Beta-Hydroxybutyrat-Konzentrationen waren bei Blutzuckerwerten ≤45 mg/dl signifikant höher als bei Blutzuckerwerten >45 mg/dl (Abbildung 3A). Gleichzeitig zeigte sich, dass bei höheren Beta-Hydroxybutyrat-Konzentrationen (≥1,1 mmol/l) signifikant mehr Symptome detektiert wurden als bei nicht messbaren bzw. niedrigeren Konzentrationen (≤0,1 mmol/l und 0,2-1,0 mmol/l) (Abbildung 3B).

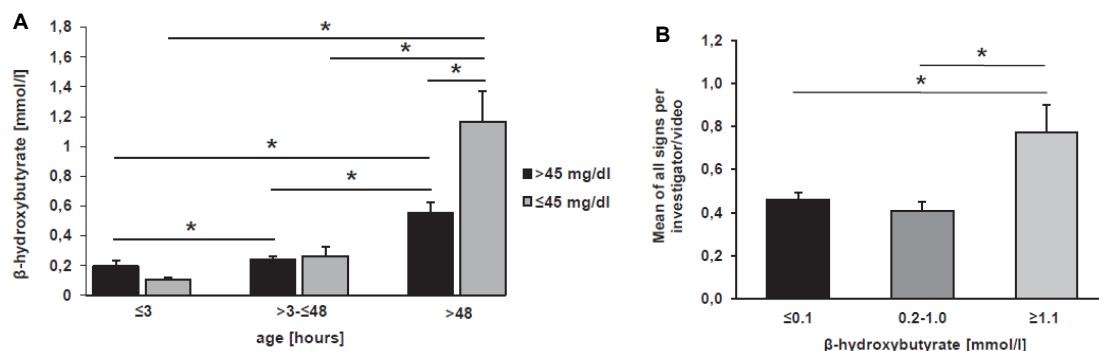


Abbildung 3. Beta-Hydroxybutyrat-Konzentrationen und ihre Assoziation mit Symptomen. A) Vergleich der mittleren Beta-Hydroxybutyrat-Konzentrationen bei Blutzuckerwerten >45 mg/dl und ≤45 mg/dl für verschiedene Zeitpunkte. Mann-Whitney U Test mit Bonferroni-Korrektur. Mittelwert + Standardfehler des Mittelwerts. *Ein P-Wert < 0,0056 wurde als statistisch signifikant gewertet. >45 mg/dl: ≤3 Stunden (n = 75), >3-≤48 Stunden (n = 244), >48 Stunden (n = 63); ≤45 mg/dl: ≤3 Stunden (n = 11), >3-≤48 Stunden (n = 22), >48 Stunden (n = 9). **B)** Mittlere Anzahl an detektierten Symptomen/Untersucher pro Video. Kruskal-Wallis-Test mit adjustierten P-Werten. Mittelwert + Standardfehler des Mittelwerts. *Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. ≤0,1 mmol/l (n = 231); 0,2-1,0 mmol/l (n = 171); ≥1,1 mmol/l (n = 22). Die Abbildungen entsprechen den unveränderten Figures 5B und C aus Hoermann et al.⁵³ Der Abdruck ist nicht genehmigungspflichtig (Creative Commons CC-BY-NC-ND license).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Symptome zwar bei niedrigeren Blutzuckerwerten häufiger beobachtet wurden, die generelle Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer Hypoglykämie anhand von Symptomen jedoch sehr niedrig war. Zudem zeigten sich erhebliche interindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Untersucher*innen hinsichtlich der Einschätzung, ob eine Hypoglykämie vorlag. Nur eine Untersucher*in konnte in allen drei Fällen mit Blutzuckerwerten <30 mg/dl korrekt die Hypoglykämien erkennen. Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen darüber hinaus, dass die detektierten Symptome sehr unspezifisch sind. Symptome wie Tachypnoe oder Zyanose sind beispielsweise auch typische Symptome bei einer respiratorischen Anpassungsstörung oder einer Neugeboreneninfektion.

Des Weiteren zeigte sich, dass erhöhte Beta-Hydroxybutyrat-Konzentrationen mit einer höheren Anzahl an Symptomen assoziiert waren. Dies könnte darauf hindeuten, dass Beta-Hydroxybutyrat möglicherweise keinen neuroprotektiven Effekt im Sinne einer alternativen Energiequelle bei Hypoglykämien hat.

Auf Basis der vorliegenden Daten erscheint es daher geboten, die übliche Einteilung in asymptomatische und symptomatische Hypoglykämien, wie sie in vielen aktuellen Hypoglykämie-Leitlinien vorgenommen wird, kritisch zu hinterfragen. Eine derartige Kategorisierung könnte zu einer systematischen Unterschätzung und infolgedessen zu einer unzureichenden Behandlung neonataler Hypoglykämien führen – mit potenziell nachteiligen Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung der betroffenen Kinder.

2.2. Assoziation der neonatalen Hypothermie mit neonatalen Hypoglykämien

Association of neonatal hypothermia with neonatal hypoglycemia. Hoermann H, Roeper M, Friesl L, Kurz C, Tautz J, Dzierko M, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S. Front Endocrinol (Lausanne). 2025; 16:1641140. doi: 10.3389/fendo.2025.1641140

Die vorangegangene Studie hat gezeigt, dass Symptome nicht verlässlich zur frühzeitigen Detektion neonataler Hypoglykämien geeignet sind.⁵³ Aufgrund der Gefahr einer schlechteren neurologischen Entwicklung bei unerkannter oder verspätet behandelte Hypoglykämie ist es von großer Bedeutung, Kinder zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für neonatale Hypoglykämien aufweisen, um ein frühzeitiges Screening einleiten zu können.³⁶

Neben der Hypoglykämie stellt die Hypothermie eines der häufigsten Probleme in der Neonatalperiode dar und ist mit einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität assoziiert.^{54,55} Die neonatale Hypothermie ist laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine Körpertemperatur $<36,5^{\circ}\text{C}$ definiert. Die Inzidenz variiert zwischen 21,7 und 83%, wobei höhere Raten vor allem in Entwicklungsländern zu beobachten sind.^{54,56,57} In Studien zur Identifizierung von Hypoglykämie-Risikofaktoren wird die Hypothermie zwar immer wieder als Risikofaktor beschrieben, allerdings wird sie nur in 8/13 nationalen Hypoglykämie-Leitlinien als Risikofaktor genannt.³

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der neonatalen Hypothermie und neonatalen Hypoglykämien bei Neugeborenen $\geq 35+0$ Schwangerschaftswochen zu untersuchen. In einer prospektiven Analyse, die auf drei zusammenhängenden Studien basiert,^{51,53,58} wurden 1018 Neugeborene eingeschlossen. 857 Kinder hatten Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien (z.B. SGA, LGA, FGR, maternaler Diabetes, Gestationsdiabetes, Frühgeburtlichkeit, perinataler Stress oder maternale Risikofaktoren (z.B. Präeklampsie)) und 161 Kinder wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Alle Kinder mit Risikofaktoren erhielten ein standardisiertes Blutzuckerscreening gemäß einer Klinik-internen SOP.⁵¹ Die Kontrollgruppe hat eine Blutzuckermessung in der 2.-3. Lebensstunde und in der 36.-72. Lebensstunde erhalten. Bei niedrigen Blutzuckerwerten erfolgte auch hier das weitere Management gemäß der Hypoglykämie-SOP.⁵¹ In der Regel wurden mindestens zwei rektale

Temperaturmessungen durchgeführt, wovon die erste Messung im Kreißsaal im Alter von 1-3 Stunden und die zweite Messung nach Verlegung auf die Wöchnerinnenstation erfolgte. Weitere Temperaturmessungen wurden nach Maßgabe der zuständigen Gesundheits- und Krankenpfleger*innen bzw. der Ärzt*innen durchgeführt.

Insgesamt wurde bei 236/1018 Neugeborenen (23,2%) mindestens eine Hypothermie-Episode, mit einem medianen Alter von 321 Minuten (*interquartile range* (IQR): 161; 709), festgestellt. Auf der Wöchnerinnenstation wurden 261 Neugeborene vorübergehend in ein Wärmebett oder einen Inkubator gelegt. In einer multiplen binär logistischen Regressionsanalyse zeigte sich, dass insbesondere SGA- und/oder FGR-Neugeborene, Frühgeborene und Neugeborene mit perinatalem Stress ein erhöhtes Risiko hatten eine Hypothermie zu erleiden (Tabelle 1). Im Gegensatz dazu wiesen LGA-Neugeborene ein vermindertes Risiko auf (Tabelle 1).

Tabelle 1. Assoziation verschiedener Hypoglykämie-Risikofaktoren mit dem Risiko der Entwicklung einer Hypothermie.

Risk factor	Odds ratio	95% CI	P ^a
SGA and/or FGR	2.59	1.84; 3.62	<.001
LGA	0.36	0.19; 0.67	.001
Prematurity	1.54	1.04; 2.26	.03
Maternal diabetes/gestational diabetes	0.99	0.71; 1.39	.97
Perinatal stress	1.45	1.01; 2.08	.045
Maternal risk factors	0.83	0.48; 1.46	.52

CI, confidence interval; FGR, fetal growth restriction; LGA, large for gestational age; SGA, small for gestational age.

^aMultiple binary logistic regression analysis.

Die Tabelle 1 entspricht der unveränderten Table 3 aus Hoermann et al.³⁷ Der Abdruck bedarf keiner Genehmigung (Creative Commons Attribution License).

Bei der Analyse von 1350 Blutzucker-/Temperatur-Paaren zeigte sich, dass die Blutzuckerwerte positiv mit der Körpertemperatur korrelierten ($F(1, 1332,999)=99,191$, $P < 0,001$). Insgesamt wurde nur bei 35,7% aller Blutzuckerwerte ≤ 45 mg/dl und bei 54% der Blutzuckerwerte < 30 mg/dl gleichzeitig eine Temperatur gemessen bzw. dokumentiert.

Beim Vergleich der Kinder mit und ohne Hypothermie zeigte sich, dass in der Hypothermie-Gruppe signifikant mehr Kinder mindestens eine Hypoglykämie ≤ 45 mg/dl und < 30 mg/dl aufwiesen (53,4% vs. 26,2%, $P < 0,001$ und 12,7% vs. 1,4%, $P < 0,001$). Entsprechend mussten signifikant mehr Kinder der Hypothermie-Gruppe aufgrund von Hypoglykämien stationär in die Kinderklinik aufgenommen werden (17,4% vs. 4,1%, $P < 0,001$). Darüber hinaus benötigten mehr Kinder in der Hypothermie-Gruppe eine Behandlung mit bukkalem Glukosegel (51,7% vs. 27,4%, $P < 0,001$) und die Rate an ausschließlich gestillten Säuglingen war bei den Neugeborenen mit Hypothermie im Vergleich zu denen ohne Hypothermie signifikant niedriger (3,0% vs. 12,9%, $P < 0,001$).

In einer Subgruppenanalyse von Kindern ohne Hypoglykämie-Risikofaktoren (Kontrollgruppe) und Kindern, die lediglich eine Hypothermie als Risikofaktor aufwiesen, zeigte sich, dass der niedrigste je gemessene Blutzucker bei den Kindern mit Hypothermie signifikant niedriger war (46 (40; 52) mg/dl vs. 56 (47; 64) mg/dl, $P < 0,001$), und die Rate der Verlegungen zur stationären Aufnahme in die Kinderklinik signifikant höher war (18% vs. 2%, $P = 0,002$). Zudem wurde keines der Kinder mit Hypothermie voll gestillt (0%) vs. 23% der Kinder in der Kontrollgruppe ($P = 0,002$).

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden SGA- und/oder FGR-Neugeborene mit und ohne Hypothermie verglichen, da diese Gruppe das höchste Risiko für das Auftreten einer Hypothermie hatte. Hier zeigte sich, dass der Anteil der Kinder, die mindestens eine Hypoglykämie ≤ 45 mg/dl und < 30 mg/dl hatten, bei den Kindern mit Hypothermie im Vergleich zu den Kindern ohne Hypothermie signifikant höher war (58% vs. 35%, $P < 0,001$ und 15% vs. 4%, $P = 0,003$). Zudem war der niedrigste je gemessene Blutzucker signifikant niedriger in der Gruppe der hypothermen SGA- und/oder FGR-Neugeborenen im Vergleich zu den nicht-hypothermen SGA- und/oder FGR-Neugeborenen (44 (36; 54) mg/dl vs. 48 (41; 56) mg/dl, $P = 0,002$).

In einer Untersuchung, die die mittlere Außentemperatur in jedem Monat einschloss, zeigte sich, dass in den zwei kältesten Monaten (Dezember/Januar) signifikant mehr SGA- und/oder

FGR-Neugeborene hypotherm waren, im Vergleich zu den zwei wärmsten Monaten (Juli/August) (48,4% (n=15/31) vs. 19,6% (n=16/61), $P = 0,04$) (Abbildung 4).

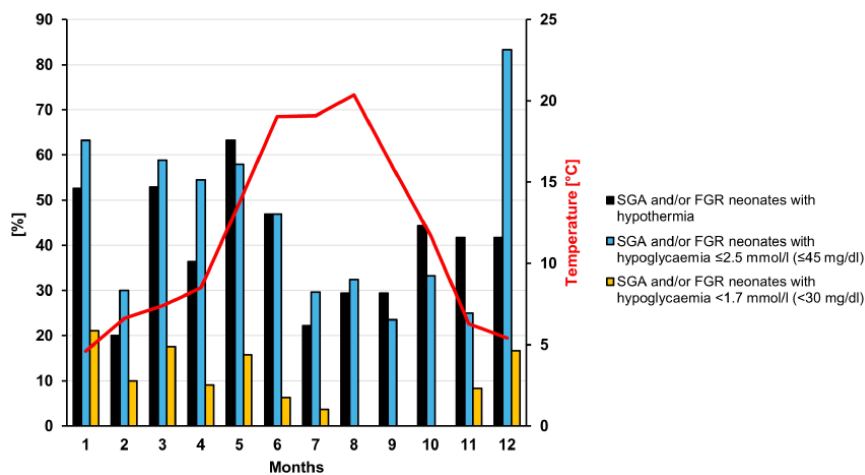


Abbildung 4. Prozentzahl an SGA- und/oder FGR-Neugeborenen mit Hypothermie und/oder Hypoglykämie pro Monat. Die rote Linie zeigt die mittlere Außentemperatur in Düsseldorf pro Monat. Die Abbildung 4 entspricht der unveränderten Figure 1 aus Hoermann et al.³⁷ Der Abdruck bedarf keiner Genehmigung (Creative Commons Attribution License).

Zusammenfassend konnte in der Studie gezeigt werden, dass eine starke Assoziation zwischen der neonatalen Hypothermie und der neonatalen Hypoglykämie besteht. Zudem war die Häufigkeit eine Hypothermie zu erleiden mit fast einem Viertel aller Neugeborenen sehr hoch. Zur Behandlung der Hypothermie bzw. Hypoglykämie kam es häufig zu einer Trennung von Mutter und Kind, um eine Versorgung im Wärmebett oder eine stationäre Aufnahme in die Kinderklinik zur weiteren Therapie durchzuführen. Das Risiko für relevante Hypoglykämien mit hohem Interventionsbedarf war für Kinder mit Hypothermie signifikant höher. Unklar bleibt jedoch die Richtung der Kausalität. Ob die Hypothermie aufgrund eines vermehrten Glukoseverbrauchs zu Hypoglykämien führt oder die Hypothermie als Symptom der Hypoglykämie, im Sinne fehlender Energiereserven auftritt, lässt sich auf Basis der hier vorliegenden Studie nicht beantworten und muss in weiteren Studien untersucht werden. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch, dass das Verständnis des Zusammenhangs zwischen der neonatalen Hypothermie und Hypoglykämie von großer Bedeutung ist und dass alle Leitlinien zum Thema Hypothermie und Hypoglykämie diesen Zusammenhang in ihren Empfehlungen aufgreifen sollten. Das heißt konkret, dass bei jeder Hypothermie eine Blutzuckermessung und bei jeder Hypoglykämie eine Temperaturmessung erfolgen sollte.

2.3. Herausforderungen beim Management des transienten Hyperinsulinismus – eine retrospektive Datenanalyse von 36 schwer betroffenen Kindern

Challenges in management of transient hyperinsulinism - a retrospective analysis of 36 severely affected children. Hoermann H, Roeper M, Salimi Dafsari R, Koestner F, Reinauer C, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S. J Pediatr Endocrinol Metab. 2021; 34(7):867-875. doi: 10.1515/jpem-2020-0639

Beim THI handelt es sich um eine Hypoglykämie-Erkrankung, die sich bei reif geborenen Kindern beziehungsweise späten Frühgeborenen in der Regel innerhalb der ersten Lebensstage mit hyperinsulinämischen Hypoglykämien manifestiert und mehrere Wochen bis Monate andauern kann.^{12,14} Obwohl es sich um eine transiente Erkrankung handelt, zeigen 14-30% der Kinder mit THI Auffälligkeiten in der neurologischen Entwicklung, die von milden Entwicklungsverzögerungen bis hin zu einer schweren Epilepsie reichen können.^{29,31,59} Dementsprechend ist es besonders wichtig, Kinder mit einem THI frühzeitig zu diagnostizieren bevor schwere Symptome wie Krampfanfälle und bleibende neurologische Schäden auftreten. Da Symptome zur Früherkennung von Hypoglykämien, wie in der ersten hier dargestellten Arbeit gezeigt werden konnte, nicht zuverlässig sind,⁵³ ist es besonders wichtig, Neugeborene mit erhöhtem Risiko für einen THI zu identifizieren, um diese einem standardisierten postnatalen Blutzuckerscreening zuzuführen.

Das Ziel dieser Arbeit war es typische klinische Charakteristika und Risikofaktoren von Kindern mit THI zu identifizieren sowie das Management dieser Erkrankung und mögliche Verbesserungsansätze bei der Versorgung der betroffenen Kinder zu beschreiben.

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden 36 Kinder mit THI identifiziert, die zwischen Mai 2007 und Mai 2019 im Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden und die folgende Einschlusskriterien erfüllten: Gestationsalter $\geq 33+0$ Schwangerschaftswochen und hyperinsulinämische Hypoglykämien, die über den 7. Lebensstag persistierten, jedoch vor dem 8. Lebensmonat verschwanden. Die Inzidenz von Hypoglykämie-Risikofaktoren und Indikatoren für perinatalen Stress wurden mit einer deutschen Referenz-Geburtskohorte von 2016 des „Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen“⁶⁰ verglichen.

Es zeigte sich, dass ein Großteil der Kohorte (83%) bereits am ersten Tag mit Hypoglykämien diagnostiziert wurde. Bei sechs Kindern wurden die Hypoglykämien allerdings erst am zweiten bis vierten Lebenstag diagnostiziert. Keines dieser sechs Kinder erhielt ein standardisiertes Blutzuckerscreening. Zum Zeitpunkt der ersten Blutzuckermessung waren die Blutzuckerwerte bei den sechs verspätet diagnostizierten Kindern signifikant niedriger im Vergleich zu den Kindern, die am ersten Lebenstag diagnostiziert wurden (Mittelwert 11 mg/dl (*Range*: 2-20 mg/dl) vs. 22 mg/dl (*Range*: 5-41 mg/dl). Insgesamt erhielten 97,2% aller Neugeborenen eine vorübergehende Therapie mit intravenöser Glukose, 42% intravenöses oder subkutan kontinuierlich appliziertes Glukagon und 80,6% wurden mit Diazoxid behandelt, wovon zwei Kinder zusätzlich mit Octreotid behandelt wurden. Das mittlere Alter bei Entlassung aus dem Krankenhaus betrug 24 Tage. Alle Kinder mit THI wiesen mindestens einen Risikofaktor für Hypoglykämien bzw. Indikatoren für perinatalen Stress auf (Tabelle 2).

Tabelle 2. Risikofaktoren für einen transienten Hyperinsulinismus und Indikatoren für perinatalen Stress.

	Children with THI, %	German birth cohort of 2016, % [19]	p-Value	Significance after Bonferroni correction (p-Value<0.005)
Male	75	51.2	0.0048	+
Prematurity	27.8	8.6	0.001	+
SGA (<10th percentile)	52.8	9.1 (of all children born alive)	<0.0001	+
Caesarean section	71.4	32	<0.0001	+
Severe birth asphyxia ^a	–			
Moderate birth asphyxia ^b	5.7			
Mild birth asphyxia ^c	8.6			
Birth asphyxia in total	14.3	0.53 (of all children born alive)	<0.0001	+
Toxemic mother	2.8	2.3 (of all pregnant women)	0.56	
Multiples	13.9	3.8	0.011	–
Placental insufficiency	13.9	2.5 (of all pregnant women)	0.002	+
Pathological cardiotocography	63.9	15.9 (of all pregnant women)	<0.0001	+
Nuchal or knotted umbilical cord	16.7	9.4 (all complications regarding the umbilical cord of all pregnant women)	0.146	
Severe metabolic disorder	5.6			

a) At least three out of the following criteria: 1) 5-min Apgar score ≤ 5 , 2) severe acidosis during first hour of life, $\text{pH} \leq 7.00$ (UV, UA, capillary or arterial blood sample), 3) base deficit ≤ -16 mmol/L in UV or UA or during first hour of life, 4) moderate to severe encephalopathy (Sarnat stage II–III), 5) lactate ≥ 12 mmol/L in UV or UA or during first hour of life [24]. b) At least two out of the following criteria: 1) 5-min Apgar score ≤ 7 , 2) moderate acidosis during first hour of life: $\text{pH} < 7.15$ (UV, UA, capillary or arterial blood sample), 3) mild to moderate encephalopathy (Sarnat stage I–II) [24]. c) Both of the following criteria must be fulfilled: 5-min Apgar score ≤ 7 and lowest value 1 h of life $\text{pH} \geq 7.15$ (UV, UA, capillary or arterial blood sample) [24].

Die Tabelle 2 entspricht der unveränderten Table 2 aus Hoermann et al.¹⁵ Tabelle veröffentlicht mit Genehmigung von Walter de Gruyter GmbH & Co. KG. Genehmigung vermittelt durch Copyright Clearance Center, Inc.

Mehr als 50% aller Kinder mit THI waren SGA. Im Vergleich dazu lag die Rate der SGA-Kinder in der deutschen Geburtskohorte von 2016 bei nur 9,1%. Ein reduziertes intrauterines Wachstum, das zu einem verringertem Geburtsgewicht führt, resultiert häufig aus einer Plazentainsuffizienz und ist mit einer höheren Rate an pathologischen Cardiotokographien (CTG) unter der Geburt assoziiert.⁶¹ Die vorliegende Arbeit zeigt, dass insbesondere Kinder von einem THI betroffen waren, die eine Form von perinatalem Stress erlitten haben. Passend dazu hat sich in den letzten Jahren zunehmend der Begriff „*Perinatal Stress Induced Hyperinsulinism*“ für die Beschreibung des THI etabliert.¹⁷ Um Kinder mit THI frühzeitig zu identifizieren und adäquat behandeln zu können, sollten Leitlinien für neonatale Hypoglykämien verschiedene Risikofaktoren bzw. Indikatoren für perinatalen Stress wie (SGA, FGR, Plazentainsuffizienz, pathologisches CTG, Asphyxie, Nabelschnurumschlingung/-knoten etc.) in ihre Screening-Empfehlungen aufnehmen.

2.4. Assoziation von fetalen Katecholaminen mit neonatalen Hypoglykämien

Association of Fetal Catecholamines With Neonatal Hypoglycemia. Hoermann H, van Faassen M, Roeper M, Hagenbeck C, Herebian D, Muller Kobold AC, Dukart J, Kema IP, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S. JAMA Pediatr. 2024; 178(6):577-585. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.0304

Die vorangegangene Arbeit hat gezeigt, dass insbesondere Neugeborene mit perinatalem Stress von Hypoglykämien und einem THI betroffen sind.¹⁵ Obwohl der Begriff „*Perinatal Stress Induced Hyperinsulinism*“ gebräuchlich verwendet wird, herrscht Unklarheit darüber, welcher Pathomechanismus dafür verantwortlich ist.

In einem Schafmodell, bei dem durch eine Plazentainsuffizienz eine fetale Wachstumsrestriktion induziert wurde, konnte gezeigt werden, dass erhöhte fetale Katecholamine einen direkten Einfluss auf die Betazell-Physiologie haben (zusammengefasst im Review „*Fetal adaptations in insulin secretion result from high catecholamines during placental insufficiency*“ von Limesand und Rozance).⁶² Zudem wiesen die Schaffeten mit Wachstumsrestriktion intrauterin signifikant höhere Katecholamin-Konzentrationen auf, die über α 2-adrenerge Rezeptoren der Betazellen zu einer intrauterinen Suppression der Insulinsekretion führten.⁶³⁻⁶⁶ Nach der Geburt zeigten Lämmer mit Wachstumsrestriktion eine vorübergehende gesteigerte Insulinsekretion.⁶⁷ Bei normal entwickelten fetalen Schafen (ohne Wachstumsrestriktion) führte eine Noradrenalin-Infusion über sieben Tage am Ende der Schwangerschaft, nach Beendigung der Infusion, zu einer gesteigerten, glukoseinduzierten Insulinsekretion, die bis zu fünf Tage nach Beendigung der Noradrenalin-Infusion persistierte.^{68,69}

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob humane Neugeborene mit bestimmten Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien, erhöhte Katecholamine bzw. Metanephrine im arteriellen Nabelschnurblut bzw. Fruchtwasser aufweisen und ob diese mit postnatalen Hypoglykämien assoziiert sind.

In die prospektive Studie wurden insgesamt 328 Neugeborene $\geq 35+0$ Schwangerschaftswochen eingeschlossen. 234 Neugeborene hatten mindestens einen der

folgenden Risikofaktoren: SGA, FGR (definiert nach Gordijn et al.⁷⁰), LGA, maternaler Diabetes, Schwangerschaftsdiabetes, Frühgeburtlichkeit (35+0 - 36+6 Schwangerschaftswochen), maternale Risikofaktoren (Präeklampsie, arterielle Hypertension, Rauchen, Einnahme von Beta-Blockern, Antidepressiva oder Metformin), perinataler Stress (Asphyxie, arterieller Nabelschnur-pH <7,1, pathologisches CTG mit der Notwendigkeit einer Vakuumextraktion oder sekundären Sectio caesarea, respiratorische Anpassungsstörung), Hypothermie. Neugeborene ohne Risikofaktor (n = 94) wurden der Kontrollgruppe zugeordnet. Im Falle einer Sectio caesarea wurden Fruchtwasserproben entnommen. Bei allen Kindern wurde postnatal nach Abnabelung arterielles Nabelschnurblut (*umbilical cord blood* (UCB)) entnommen. Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen wurden mittels Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) gemessen.⁷¹ Zusätzlich wurden Insulin-Konzentrationen im UCB und C-Peptid-Konzentrationen im Fruchtwasser bestimmt. Alle Risikokinder erhielten ein Blutzuckerscreening nach SOP.⁵¹ Die Kontrollgruppe erhielt mindestens zwei Blutzuckermessungen im Alter von 2-3 Stunden und im Alter von 36-72 Stunden.⁵¹

Es zeigte sich unter anderem, dass die Gruppe der SGA- und/oder FGR-Neugeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere UCB Norepinephrin-, Metanephrin- und 3-Methoxytyramin-Konzentrationen aufwies (Tabelle 3). Zudem hatten die Neugeborenen mit perinatalem Stress signifikant höhere UCB-Konzentrationen von Norepinephrin, Normetanephrin und 3-Methoxytyramin (Tabelle 3).

Tabelle 3. Vergleich der Katecholamin-Konzentrationen im arteriellen Nabelschnurblut von Neugeborenen mit Hypoglykämie-Risikofaktoren vs. Kontroll-Neugeborenen.

Risk factor	Concentration in arterial UCB, median (IQR), nmol/L											
	Norepinephrine	P value ^a	Normetanephrine	P value ^a	Epinephrine	P value ^a	Metanephrine	P value ^a	Dopamine	P value ^a	3-Methoxytyramine	P value ^a
Control (n = 93)	10.88 (5.78-18.03)	NA	1.25 (0.86-2.56)	NA	1.30 (0.53-2.54)	NA	0.12 (0.08-0.28)	NA	0.17 (0.11-0.29)	NA	0.091 (0.063-0.149)	NA
SGA and/or FGR (n = 68)	21.10 (9.15-42.33)	<.001 ^b	1.95 (0.85-4.35)	.01	2.12 (0.52-4.86)	.06	0.37 (0.13-1.36)	<.001 ^b	0.27 (0.15-0.48)	.003 ^b	0.149 (0.098-0.208)	.001 ^b
Perinatal stress (n = 47)	22.55 (8.99-131.66)	.001 ^b	1.75 (1.16-4.93)	.004 ^b	2.06 (0.54-8.46)	.03	0.18 (0.09-1.24)	.02	0.23 (0.12-0.56)	.047	0.120 (0.085-0.228)	.008 ^b
Type 1 diabetes (n = 7)	44.83 (25.36-85.21)	.005 ^b	2.01 (0.26-3.19)	.90	6.13 (2.52-11.02)	<.001 ^b	1.10 (0.17-2.37)	.002 ^b	0.27 (0.23-0.42)	.04	0.135 (0.103-0.165)	.048
Type 2 diabetes (n = 4)	23.17 (7.37-41.80)	.33	1.81 (1.26-2.31)	.47	5.36 (1.16-9.73)	.12	0.20 (0.10-0.30)	.66	0.15 (0.11-0.49)	.98	0.120 (0.112-0.141)	.32
Gestational diabetes (n = 70)	14.36 (7.29-28.61)	.02	1.50 (0.94-3.54)	.12	2.03 (0.79-3.84)	.03	0.14 (0.09-0.67)	.08	0.18 (0.13-0.33)	.20	0.112 (0.078-0.144)	.08
LGA (n = 39)	13.72 (7.32-28.85)	.06	1.21 (0.70-1.78)	.31	2.17 (0.85-4.03)	.02	0.15 (0.08-1.10)	.15	0.17 (0.13-0.28)	.71	0.103 (0.067-0.125)	.83
Prematurity (n = 43)	13.25 (7.83-44.22)	.046	1.70 (0.98-2.67)	.24	2.08 (0.54-5.06)	.09	0.17 (0.10-1.11)	.03	0.17 (0.11-0.46)	.76	0.124 (0.103-0.208)	.005 ^b
Maternal risk factors (n = 46-47) ^c	12.84 (6.29-31.44)	.08	1.50 (1.0-2.68)	.30	2.45 (0.67-4.69)	.008 ^b	0.28 (0.11-1.42)	.001 ^b	0.23 (0.11-0.45)	.10	0.124 (0.081-0.167)	.02
Hypothermia (n = 43)	23.73 (7.84-32.34)	.005 ^b	1.31 (0.49-3.04)	.99	2.20 (0.79-4.71)	.049	0.51 (0.11-1.86)	<.001 ^b	0.27 (0.14-0.64)	.005 ^b	0.141 (0.094-0.210)	.002 ^b

Abbreviations: FGR, fetal growth restriction; LGA, large for gestational age; NA, not applicable; SGA, small for gestational age; UCB, umbilical cord blood.

^a Mann-Whitney U test with Bonferroni correction.

^b Statistically significant at P < .0083.

^c As it was not technically possible to measure UCB epinephrine concentration in 1 neonate in the maternal risk factor group, the number of participants for this group is given as a range (n = 46-47).

Die Tabelle 3 entspricht der unveränderten Table 2 aus Hoermann et al.⁵⁸ Tabelle veröffentlicht mit Genehmigung der American Medical Association. Genehmigung vermittelt durch Copyright Clearance Center, Inc.

Die erhöhten Katecholamine bzw. Metanephrine im Nabelschnurblut korrelierten negativ mit den C-Peptid-Konzentrationen im Fruchtwasser (Tabelle 4), was für eine verminderte intrauterine Insulinsekretion spricht. In Übereinstimmung damit korrelierten die UCB Katecholamin- bzw. Metanephrin-Konzentrationen positiv mit den Glukosewerten im UCB (Tabelle 5). Zur Untersuchung, ob die Katecholamine im Nabelschnurblut adäquat den „Stress“ des Neugeborenen widerspiegeln, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen den UCB Katecholaminen und den UCB pH-, Base Excess- und Laktat-Werten durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine negative Korrelation der Katecholamine mit den pH-Werten und den Base Excess-Werten, sowie eine positive Korrelation mit den Laktat-Werten (Tabelle 5).

Metanephrin und 3-Methoxytyramin im UCB waren mit einem erhöhten Risiko assoziiert, mindestens eine hypoketotische Hypoglykämie (≤ 45 mg/dl) zu erleiden (UCB-Metanephrin:

Odds Ratio 1,61 [95%-KI 1,04–2,49], $P = 0,03$; UCB-3-Methoxytyramin: Odds Ratio 2,86 [95%-KI 1,22–6,68], $P = 0,016$). Zudem korrelierten die Norepinephrin-, Metanephrin- und 3-Methoxytyramin-Konzentrationen positiv mit der Anzahl an Hypoglykämien im Bereich von 30-45 mg/dl. Die Metanephrin- und 3-Methoxytyramin-Konzentrationen korrelierten negativ mit dem niedrigsten je gemessenen Blutzucker (Tabelle 4). Darüber hinaus war die Höhe bestimmter Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen mit der Notwendigkeit einer intravenösen Glukose-Therapie oder der Gabe von Glukosegel assoziiert.

Tabelle 4. Korrelation der Katecholamin-Konzentrationen mit C-Peptid-Werten und postnatalen Hypoglykämien.

	C-peptide in AF (n = 174)		No. of BG levels 46-54 mg/dL (n = 296)		No. of BG levels 30-45 mg/dL (n = 296)		Lowest measured BG level (n = 296)	
	r_s	P value	r_s	P value	r_s	P value	r_s	P value
Norepinephrine	-0.212	.005 ^b	0.095	.10	0.146	.01 ^b	-0.121	.04
Metanephrine	-0.182	.016 ^b	0.117	.04	0.151	.009 ^b	-0.149	.01 ^b
3-Methoxytyramine	-0.183	.016 ^b	0.144	.01 ^b	0.180	.002 ^b	-0.153	.008 ^b

Abbreviations: AF, amniotic fluid; BG, blood glucose; r_s , Spearman correlation coefficient; UCB, umbilical cord blood.

^a Spearman correlation analysis with Bonferroni correction.

^b Statistically significant at $P < .017$.

SI conversion factor: To convert BG to mmol/L, multiply by 0.0555.

Die Tabelle 4 entspricht der unveränderten Table 3 aus Hoermann et al.⁵⁸ Tabelle veröffentlicht mit Genehmigung der American Medical Association. Genehmigung vermittelt durch Copyright Clearance Center, Inc.

Tabelle 5. Korrelation der Katecholamine mit pH, Base Excess, Laktat, Glukose und Insulin im arteriellen Nabelschnurblut.

Katecholamine in arterial UCB	pH (n = 325-326) ^b		Base excess (n = 315-316) ^b		Lactate (n = 234)		Insulin (n = 275)		Glucose (n = 316-317) ^b	
	r_s	P value	r_s	P value	r_s	P value	r_s	P value	r_s	P value
Norepinephrine	-0.512	<.001 ^c	-0.405	<.001 ^c	0.498	<.001 ^c	-0.141	.02	0.095	.09
Normetanephrine	-0.561	<.001 ^c	-0.535	<.001 ^c	0.595	<.001 ^c	-0.057	.35	0.333	<.001 ^c
Epinephrine	-0.376	<.001 ^c	-0.246	<.001 ^c	0.273	<.001 ^c	-0.085	.16	0.008	.89
Metanephrine	-0.493	<.001 ^c	-0.486	<.001 ^c	0.547	<.001 ^c	-0.193	.001 ^c	0.270	<.001 ^c
Dopamine	-0.547	<.001 ^c	-0.569	<.001 ^c	0.599	<.001 ^c	-0.152	.01	0.298	<.001 ^c
3-Methoxytyramine	-0.434	<.001 ^c	-0.434	<.001 ^c	0.421	<.001 ^c	-0.110	.07	0.172	.002 ^c

Abbreviations: r_s , Spearman correlation coefficient; UCB, umbilical cord blood.

in 1 neonate of the cohort, the number of participants for this group is given as a range.

^a Spearman correlation analysis with Bonferroni correction.

^b As it was not technically possible to measure UCB epinephrine concentration

^c Statistically significant at $P < .0083$.

Die Tabelle 5 entspricht der unveränderten Table 4 aus Hoermann et al.⁵⁸ Tabelle veröffentlicht mit Genehmigung der American Medical Association. Genehmigung vermittelt durch Copyright Clearance Center, Inc.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Neugeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht und/oder einer Wachstumsrestriktion sowie Neugeborene mit Stress vor bzw. unter der Geburt signifikant höhere Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen im

Nabelschnurblut im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Die Ergebnisse waren damit konsistent mit den erhöhten Katecholamin-Konzentrationen die bei fetalen Schafen mit Wachstumsrestriktion beobachtet wurden.^{63,64}

Die Höhe der Katecholamin-Konzentrationen korrelierte zudem negativ mit dem Nabelschnur-pH und dem Base Excess – Parameter, die im klinischen Kontext als Marker für Stress sowie für die Versorgung der Kinder während der Geburt gelten. Darüber hinaus zeigte sich, dass erhöhte Katecholamin-Konzentrationen mit verminderten C-Peptid-Werten im Fruchtwasser korrelierten, was auf eine reduzierte intrauterine Insulinausschüttung hinweist. Höhere Katecholamin-Konzentrationen korrelierten mit einer höheren Anzahl an Unterzuckerungen nach der Geburt und niedrigeren Blutzuckerspiegeln. Zudem bestand eine Assoziation zwischen der Höhe der Katecholamine und der Notwendigkeit die Hypoglykämien mit intravenöser Glukoselösung und oralem Glukosegel zu behandeln.

Unsere Ergebnisse sind demnach konsistent mit den Daten aus dem Schafmodell und legen nahe, dass prä- bzw. perinatal erhöhte Katecholamine die Insulinsekretion während der Katecholamin-Exposition inhibieren. Sobald der hemmende Einfluss der Katecholamine nach Geburt und klinischer Stabilisation abnimmt, kann es zu einer hyperresponsiven Insulinsekretion kommen, was das Auftreten von hyperinsulinämischen hypoketotischen Hypoglykämien zur Folge haben kann.

2.5. Verzögert auftretender transienter Hyperinsulinismus bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht (*very low and extremely low birth weight* (VLBW und ELBW))

Delayed-Onset Transient Hyperinsulinism in Infants with Very Low and Extremely Low Birth Weights: A Cohort Study. Hoermann H, Roeper M, Welters A, Baertling F, Mayatepek E, Meissner T, Kummer S. J Pediatr. 2023; 258:113399. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113399

In den vorangegangenen Arbeiten wurde die Frühgeburtlichkeit bereits mehrfach als Risikofaktor für neonatale Hypoglykämien genannt und zählt zu den etablierten Hypoglykämie-Risikofaktoren.^{3,53,58,72} Dementsprechend wird in fast allen Hypoglykämie-Leitlinien ein Blutzuckerscreening bei Frühgeborenen empfohlen.³ Die meisten Daten existieren allerdings zu späten Frühgeborenen, d.h. Frühgeborene $\geq 34+0$ oder $\geq 35+0$ Schwangerschaftswochen. Nur wenige Studien beschäftigen sich mit Hypoglykämien bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000-1500 g (*very low birth weight*, VLBW) und <1000 g (*extremely low birth weight*, ELBW) obwohl diese vulnerable Gruppe von Neugeborenen ein erhöhtes Risiko sowohl für Hypo- als auch für Hyperglykämien aufweist.^{73,74} Interessanterweise konzentrieren sich zudem die meisten Untersuchungen auf die ersten 1-2 Lebenswochen. Eine der wenigen Studien, die das Auftreten der Hypoglykämien über einen längeren Zeitraum untersucht hat, stammt von Staffler et al. Sie zeigten ein verzögertes Auftreten von Hypoglykämien.⁷⁵ Im Mittel traten die niedrigsten Hypoglykämien bei VLBW Frühgeborenen im Alter von 32 ± 13 Tagen und bei ELBW Frühgeborenen im Alter von 40 ± 15 Tagen auf.⁷⁵ Allerdings wurde in dieser Arbeit die Genese der Hypoglykämien nicht weiter beschrieben bzw. untersucht.

Zu Frühgeborenen mit THI gibt es nur einzelne Fallberichte.^{76,77}

In der hier vorliegenden Arbeit wurde mittels einer retrospektiven Studie die Inzidenz, der klinische Verlauf und die Behandlung von Frühgeborenen <1500 g mit THI analysiert. Bei 16/622 Kindern, die zwischen Januar 2012 und Dezember 2021 am Universitätsklinikum Düsseldorf geboren wurden oder kurz nach Geburt dorthin verlegt wurden, wurde ein THI diagnostiziert. Interessant ist, dass die Inzidenz in den letzten drei untersuchten Jahren bei 6,9% lag, während die Gesamtinzidenz bei 2,4% lag.

Alle Frühgeborenen benötigten eine vorübergehende Beatmung oder Atemunterstützung. 3/16 Frühgeborenen erhielten vor Diagnosestellung eine intravenöse Kreislaufunterstützung mittels Noradrenalin und/oder Adrenalin. Alle Frühgeborenen erhielten im Median für 14 Tage (*Range*: 5-35 Tage) eine teilparenterale Ernährung. Ein Großteil der Kinder 11/15 (73%) hatte mindestens eine Hyperglykämie (>180 mg/dl) mit einem medianen Alter von drei Tagen (*Range*: 1-13 Tage). Das mediane Alter bei Auftreten der ersten Hypoglykämie lag bei 27 Tagen (*Range*: 6-52 Tage). Bei 14/16 Frühgeborenen trat die Hypoglykämie im Median 17 Tage nach Beendigung der parenteralen Ernährung auf. Die Blutzuckermessungen erfolgten nicht nach einem standardisierten Protokoll, sondern nach ärztlichem Ermessen, bzw. waren Teil der Blutgasanalysen, die regelmäßig zum Therapiemonitoring durchgeführt wurden.

Eine Hypoglykämie-Blutentnahme zur Diagnose des THI wurde mit einem medianen Alter von 33 Tagen (*Range*: 13-83 Tagen) durchgeführt. Alle Frühgeborenen erhielten Kohlenhydrat-angereicherte Mahlzeiten. Ein Großteil der Kinder erhielt intravenöse Glukose (n=11) weitere Therapiemaßnahmen beinhalteten kontinuierliches subkutanes Glucagon, Diazoxid und Octreotid. Die maximale mediane Gesamtglukosezufuhr lag bei 25 g/kg/d (*Range*: 20-30 g/kg/d). Ein Beispiel für einen klinischen Verlauf inklusive Blutzuckerwerten, Glukosezufuhr, Hypoglykämie-Therapie und Beatmung/Atemunterstützung ist in Abbildung 5 dargestellt.

Bei 14 von 16 Frühgeborenen war der THI bereits zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Klinik nicht mehr nachweisbar. Zwei Frühgeborene sind mit einer Diazoxid-Therapie nach Hause entlassen worden. Diese wurde im Verlauf des ersten Lebensjahres beendet.

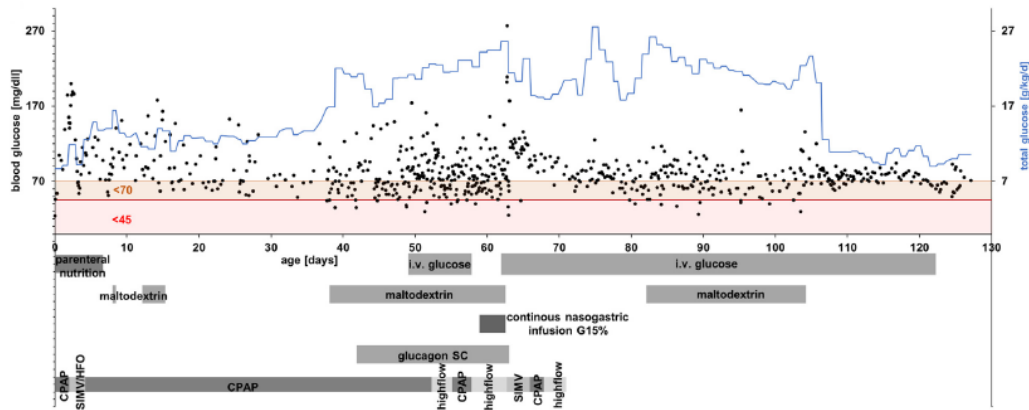


Abbildung 5. Repräsentative Darstellung des klinischen Verlaufs eines Frühgeborenen der 26+1 Schwangerschaftswoche. Total glucose = Gesamtglukosezufuhr (enteral und intravenös) in g/kg/d. G15% = 15%ige Glukoselösung. CPAP = continuous positive airway pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck); HFO = high frequency oscillatory ventilation (Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung); i.v. = intravenös; SC = subkutan; SIMV = synchronized intermittent mandatory ventilation. Die Abbildung entspricht der unveränderten Figure A aus Hoermann et al.⁷⁸ Der Abdruck ist nicht genehmigungspflichtig (Creative Commons CC-BY-NC-ND license).

Die Ergebnisse zeigen, dass der THI eine wichtige Differentialdiagnose bei anhaltenden Hypoglykämien bei Frühgeborenen ist. Bemerkenswert ist, dass er im Vergleich zu reifen Neugeborenen und späten Frühgeborenen, bei kleinen Frühgeborenen deutlich später manifestiert, weswegen wir den Begriff „*delayed-onset transient hyperinsulinism*“ für dieses Krankheitsbild etabliert haben. Das Auftreten der Hypoglykämien stand, wie auch bereits von Staffler et al. beschrieben, nicht im zeitlichen Zusammenhang mit der Beendigung der parenteralen Glukosezufuhr.⁷⁵ Auffallend war allerdings, dass das zeitliche Auftreten des THI mit dem Erreichen einer gewissen klinischen Stabilisierung assoziiert war. Basierend auf dem bereits in der vorherigen Arbeit diskutiertem Pathomechanismus der postnatalen hyperinsulinämischen Hypoglykämie, der durch einen direkten Einfluss von fetalen Katecholaminen auf die Betazellen verursacht wird, haben wir die Hypothese formuliert, dass der verzögert auftretende THI bei Frühgeborenen möglicherweise auf zunächst postnatal anhaltend erhöhten Katecholamin-Konzentrationen basiert, die erst mit klinischer Stabilisation abfallen und anschließend zu einer hyperresponsiven Insulinsekretion und damit einhergehenden Hypoglykämien führen. Diese Hypothese untersuchen wir derzeit in einer prospektiven Studie.

3 Diskussion

Die neonatale Hypoglykämie stellt ein alltägliches klinisches Problem bei Neugeborenen dar und betrifft jährlich allein in Deutschland etwa 100.000 Kinder. Neben den klinischen Folgen, die neonatale Hypoglykämien mit sich bringen können, sind auch gesundheitsökonomische Faktoren nicht zu vernachlässigen. Diese ergeben sich insbesondere durch die Notwendigkeit der stationären Behandlung vieler Neugeborener sowie durch potenzielle neurologische Langzeitfolgen, insbesondere im Kontext des transienten und persistierenden kongenitalen Hyperinsulinismus.⁷⁹⁻⁸¹ Da insbesondere schwere und langanhaltende Hypoglykämien zu neurologischen Schäden führen können, ist eine frühzeitige Identifizierung von neonatalen Hypoglykämien von großer Bedeutung.

In der ersten hier dargestellten Arbeit haben wir erstmals mithilfe standardisierter Videoaufnahmen von Neugeborenen potenzielle Symptome neonataler Hypoglykämien untersucht. Durch die Auswertung der Videos durch zehn Personen, die im Rahmen ihres medizinischen Berufs alltäglich Neugeborene versorgen, konnten wir zeigen, dass das Erkennen von Hypoglykämie-Symptomen je nach Untersucher*in sehr unterschiedlich ausfiel und selbst tiefe Unterzuckerungen von vielen Untersucher*innen nicht anhand der Videos erkannt werden konnten. Die Symptome waren weder sensitiv noch spezifisch genug, um eine Hypoglykämie zuverlässig zu identifizieren.⁵³ In Bezug auf die existierenden Hypoglykämie-Leitlinien ist diese Arbeit von großer Relevanz, da viele Leitlinien wie die der *Canadian Pediatric Society*, der *British Association of Perinatal Medicine*, der *Swedish National Guideline*, und der *American Academy of Pediatrics* ihr weiteres Management der Hypoglykämien davon abhängig machen, ob es sich um asymptomatische oder symptomatische Hypoglykämien handelt.^{5,10,82,83} Basierend auf den Daten der hier gezeigten Arbeit könnte das Vorgehen der genannten Leitlinien dazu führen, dass relevante Hypoglykämien nicht frühzeitig erkannt und/oder zu spät behandelt werden.

Ein weiterer wichtiger und zunehmend diskutierter Aspekt ist, dass möglicherweise alternative Energiequellen wie Beta-Hydroxybutyrat das Gehirn während einer Hypoglykämie schützen

können, sodass es nicht zur Ausbildung von Symptomen kommt.⁸⁴ Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Beta-Hydroxybutyrat während der hyperinsulinämischen Phase - die in der Regel für 2-3 Tage anhält - durch eine Suppression der Ketogenese nicht gebildet wird und daher erst nach einigen Lebenstagen von Bedeutung wird.⁸⁴ Unsere Daten zeigten zudem, dass die Anzahl beobachteter Symptome bei hyperketotischen Hypoglykämien (Beta-Hydroxybutyrat $\geq 1,1$ mmol/l) signifikant höher war als bei Beta-Hydroxybutyrat-Werten $< 1,1$ mmol/l, was darauf hinweist, dass erhöhte Beta-Hydroxybutyrat-Level keinen schützenden Effekt auf die Entwicklung von Hypoglykämie-Symptomen haben.⁵³ Angesichts der insgesamt geringen Sensitivität und Spezifität der Symptome bei neonatalen Hypoglykämien müssen diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Es bedarf weiterer Studien mit Langzeit-Nachuntersuchungen, insbesondere im Hinblick auf neurologische Folgen, um zu klären, welchen Einfluss alternative Energiequellen auf die Neuroprotektion bei neonatalen Hypoglykämien haben.

Da Symptome nicht zuverlässig zur Früherkennung neonataler Hypoglykämien dienen, jedoch aufgrund der Invasivität der Blutzuckermessungen und des erheblichen personellen Aufwands eines standardisierten Blutzuckerscreenings kein generelles Screening für alle Neugeborenen durchgeführt werden kann, ist es entscheidend, die Neugeborenen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für Hypoglykämien aufweisen. Dass es bei den Risikofaktoren allerdings noch viele Unklarheiten gibt, zeigen die unterschiedlichen Empfehlungen der existierenden nationalen Leitlinien.^{3,39} Ein Risikofaktor, der in 61,5% der Hypoglykämie-Leitlinien erwähnt wird, aber wenig standardisiert untersucht ist, ist die neonatale Hypothermie.³ In einer großen prospektiven Analyse von 1018 Neugeborenen mit und ohne Hypoglykämie-Risikofaktoren konnten wir zeigen, dass fast ein Viertel der Neugeborenen mindestens einmal postnatal hypotherm war.³⁷ Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Blutzucker- und Temperaturwerten. SGA- und/oder FGR-Neugeborene wiesen ein besonders hohes Risiko auf, eine Hypothermie zu erleiden.³⁷ Beim Vergleich von SGA- und/oder FGR-Neugeborenen mit und ohne Hypothermie, zeigten sich in der Hypothermie-Gruppe signifikant häufiger Hypoglykämien ≤ 45 mg/dl und < 30 mg/dl im Vergleich zur Kohorte ohne Hypothermie (58%

vs. 35%, $P < 0,001$ und 15% vs. 4%, $P = 0,003$).³⁷ Generell wiesen Neugeborene mit Hypothermie niedrigere Blutzuckerwerte und höhere Verlegungsraten in die Kinderklinik auf.³⁷ Die hohe Rate an Kindern, die zur Therapie oder Prävention der Hypothermie in ein Wärmebett gelegt wurden (25,6%) und dadurch temporär von ihren Müttern getrennt wurden, sowie die niedrigen Stillraten bei Kindern mit Hypothermie zeigen zudem weitere Folgen der Hypothermie.³⁷

Unklar bleibt die kausale Beziehung zwischen der Hypothermie und Hypoglykämie bei Neugeborenen.⁸⁵ Man weiß z.B. von Glukose-Clamp-Experimenten bei Erwachsenen, dass die induzierte Hypoglykämie zu einem Absenken der Körpertemperatur führen kann oder dass eine Überdosierung von Medikamenten, die im Rahmen einer Diabetes-Therapie den Blutzucker senken sollen neben der Hypoglykämie eine Hypothermie auslösen können.⁸⁶⁻⁸⁸ Es ist aber auch bekannt, dass bei Neugeborenen die Thermogenese durch braunes Fettgewebe vermittelt wird und durch Kälteeinwirkung die Glukoseaufnahme in Adipozyten stimuliert wird.⁸⁹ Das bedeutet, dass beide Mechanismen - Hypothermie durch Hypoglykämie und Hypoglykämie durch Hypothermie - plausibel sind. Unsere Ergebnisse, die höhere Hypothermie-Raten und damit einhergehende höhere Hypoglykämie-Raten in den kältesten Monaten zeigen, sprechen dafür, dass äußere Einflüsse die Temperaturregulation der Neugeborenen beeinflussen können.³⁷ In einer weiteren prospektiven Studie, die sich derzeit in Planung befindet, wollen wir untersuchen, ob die Implementierung kombinierter Maßnahmen zur Vermeidung von Wärmeverlust in den ersten Lebensstunden und -tagen, wie z.B. durch Erhöhung der Raumtemperatur im Kreißsaal und Operationssaal, der konsequente Einsatz von Wärmelampen und Mützen sowie Personal- und Elternschulungen, die Häufigkeit des Auftretens einer Hypothermie und damit einhergehender Hypoglykämien reduzieren kann.

In weiteren Untersuchungen sollte zudem der kombinierte Einfluss der Hypoglykämie und Hypothermie hinsichtlich der neurologischen Entwicklung untersucht werden. Es wäre durchaus denkbar, dass die Hypothermie im Kontext der Hypoglykämie eine neuroprotektive Wirkung entfalten könnte, ähnlich wie die therapeutische Hypothermie bei Neugeborenen mit

Hypoxisch-Ischämischer Enzephalopathie.⁹⁰ Diese Hypothese bleibt zum jetzigen Zeitpunkt allerdings aufgrund fehlender Daten spekulativ.

Die dritte Arbeit beschäftigt sich mit Kindern mit THI. Aufgrund der hohen Rate an Kindern mit THI, die neurologische Auffälligkeiten aufweisen,²⁹ ist es von großer Bedeutung zu verstehen, welche Kinder ein erhöhtes Risiko für einen THI haben, auch wenn der Pathomechanismus noch unbekannt ist. In unserer Kohorte wurden die Hypoglykämien bei 6/36 Kindern erst am 2.-4. Lebenstag diagnostiziert.¹⁵ Damit einhergehend waren die ersten Blutzuckerwerte bei diesen Kindern deutlich niedriger (Mittelwert 11 mg/dl (*Range*: 2-20 mg/dl)) als bei den Kindern mit Diagnose am 1. Lebenstag (Mittelwert 22 mg/dl (*Range*: 5-41 mg/dl)).¹⁵ Passend zum etablierten Begriff des „*Perinatal Stress Induced Hyperinsulinism*“ der als Synonym für THI verwendet wird, hatten fast alle Kinder einen Indikator/Risikofaktor für perinatalen Stress.¹⁵ Mehr als 50% der Kinder waren SGA, 14,3% hatten eine Asphyxie, fast 64% ein pathologisches CTG unter Geburt, und 16,7% eine Nabelschnurumschlingung oder einen Nabelschnurknoten.¹⁵ Diese Zahlen zeigen, dass durch den Begriff „*Perinatal Stress Induced*“ die Ursache für die Hypoglykämien impliziert wird, auch wenn der dafür verantwortliche Pathomechanismus für die Hyperinsulinämie unklar ist.

In einem Hyperthermie-induziertem Modell der Plazentainsuffizienz haben Limesand und Rozance die fetale Wachstumsrestriktion bei Schaffeten hinsichtlich der Betazell-Physiologie *in vivo* als auch *in vitro* untersucht (Review: „*Fetal adaptations in insulin secretion result from high catecholamines during placental insufficiency*“).^{62,91} In den FGR-Schaffeten zeigte sich im Vergleich zu Kontrolltieren niedrigere arterielle Sauerstoffkonzentrationen, niedrigere Insulinspiegel und fast 3,3-fach erhöhte Norepinephrinwerte.⁶³ Es ist bekannt, dass eine Hypoxämie die Ausschüttung von Norepinephrin und Epinephrin stimulieren kann.⁹² Die Katecholamine können wiederum über α_2 -adrenerge Rezeptoren die Insulinsekretion der Betazellen hemmen.^{65,66} Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine chirurgische Ablation der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks bei normal entwickelten Feten den Hypoxie-induzierten Anstieg der Katecholamine und damit die nachfolgende Suppression der

glukoseinduzierten Insulinsekretion verhindert.⁹³ Im Gegensatz dazu führte die intravenöse pharmakologische Blockade adrenerger Rezeptoren bei Schaffeten mit Wachstumsrestriktion zu einer erhöhten glukoseinduzierten Insulinsekretion im Vergleich zu Kontrollfeten.⁹⁴ Bei Schaffeten ohne Wachstumsrestriktion konnte eine Hyperreaktivität der Betazellen auf Glukosestimulation noch bis zu fünf Tage nach Beendigung einer über sieben Tage kontinuierlich verabreichten Norepinephrin-Infusion gezeigt werden.^{68,69}

Zu humanen Feten gab es bisher nur wenig Daten zu Katecholaminen. Divers et al. zeigten 1981 in einer kleinen Fallserie, dass im Fruchtwasser (im dritten Trimenon mittels Amniozentese gewonnen) von humanen Feten mit Wachstumsrestriktion im Vergleich zu normal gewachsenen Feten signifikant höhere Norepinephrin-Konzentrationen vorlagen.⁹⁵ Dieses Ergebnis wird durch eine Studie von Greenough et al. von 1990 gestützt, die erhöhte Katecholamin-Konzentrationen im Nabelschnurblut (via Cordozentese gewonnen) von neun schwer wachstumsretardierten Feten nachweisen konnte.⁹⁶

In der hier besprochenen vierten Arbeit haben wir erstmals in einer großen prospektiven Kohorte systematisch verschiedene Katecholamine und Metanephriene bei Neugeborenen mit und ohne Risikofaktoren für neonatale Hypoglykämien im Fruchtwasser und Nabelschnurblut mittels LC-MS/MS untersucht.⁵⁸ Aufgrund der hohen Clearance-Rate von Katecholaminen haben wir auch die Normetanephrin- und Metanephrin-Konzentrationen bestimmt, da diese einen indirekten Hinweis auf die Katecholamin-Produktion darstellen könnten, indem sie die Größe der Epinephrin-haltigen Speicher des Nebennierenmarks über die kurzfristige Sekretionsaktivität hinaus widerspiegeln, wie es bei Patient*innen mit Phäochromozytom gezeigt und diagnostisch genutzt wird.^{97,98} Wie auch bei den Schaffeten zeigte sich bei Neugeborenen, die SGA und/oder FGR geboren wurden, signifikant höhere Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen im Nabelschnurblut im Vergleich zu gesunden Kontrollen.⁵⁸ Auch Neugeborene mit anderen Formen des perinatalen Stresses (z.B. Nabelschnur-pH <7,1, Asphyxie, pathologisches CTG mit Notwendigkeit eines sekundären Sectio caesarea oder Vakuumextraktion etc.) hatten signifikant höhere Katecholamin- und Metanephrin-

Konzentrationen im Nabelschnurblut.⁵⁸ Es zeigte sich zudem, dass Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen im Nabelschnurblut negativ mit pH und Base Excess und positiv mit den Laktat-Werten korrelierten, welche etablierte Indikatoren für prä-/perinatalen Stress sind, was die Annahme stützt, dass die Katecholamine und Metanephrine im Nabelschnurblut ebenfalls adäquat den Stress abbilden können.⁵⁸ Da bekannt ist, dass Kinder die vaginal entbunden werden, höhere Katecholamine im Nabelschnurblut aufweisen als Kinder die per Sectio caesarea geboren werden,⁹⁹ haben wir in einer Subgruppenanalyse nur Kinder untersucht, die per primärer Sectio caesarea geboren wurden und dementsprechend weniger Geburtsstress ausgeliefert waren. Auch hier zeigte sich, dass die SGA- und/oder FGR-Neugeborenen signifikant höhere Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen im Nabelschnurblut im Vergleich zu den gesunden Kontrollen aufwiesen.⁵⁸

Als Indikator für die fetale Insulinsekretion haben wir C-Peptid-Konzentrationen im Fruchtwasser gemessen. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Höhe der Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen und der C-Peptid-Werte was wie auch im Schafmodell gezeigt werden konnte für eine intrauterine Suppression der Insulinausschüttung durch Katecholamine spricht.^{58,63} Wir konnten zudem zeigen, dass erhöhte Konzentrationen von Katecholaminen und Metanephrinen mit postnatalen Hypoglykämie-Episoden, niedrigeren Glukosewerten sowie einem erhöhten Therapiebedarf aufgrund von Hypoglykämien korrelierten.⁵⁸

Eine Limitation dieser Studie ist, dass direkte mechanistische Untersuchungen zur Betazell-Funktion und deren Einflussfaktoren bei menschlichen Neugeborenen aus ethischen Gründen nur sehr eingeschränkt möglich sind. Dies betrifft sowohl pränatale als auch postnatale Probenentnahmen (mit Ausnahme vereinzelter Blutentnahmen) sowie experimentelle Ansätze wie die Blockade von Katecholaminrezeptoren oder die Infusion von Katecholaminen. Unsere Daten können den postulierten Mechanismus daher nicht unmittelbar belegen, reflektieren jedoch in hohem Maße die Ergebnisse aus dem Schafmodell, die technisch und ethisch auch beim Menschen zugänglich sind.⁵⁸

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der hier gezeigten Arbeit konsistent mit denen des Schafmodells sind und zeigen, dass erhöhte prä-/perinatale Katecholamin- und Metanephrin-Konzentrationen einen direkten Einfluss auf die Insulinausschüttung der Betazellen haben, die sobald der hemmende Einfluss der Katecholamine nachlässt mit einer hyperresponsiven Insulinsekretion einhergeht und dementsprechend zu postnatalen hyperinsulinämischen hypoketotischen Hypoglykämien führen kann.⁵⁸

Es ist denkbar, dass dieser Pathomechanismus auch die Entstehung eines THI erklären könnte, allerdings entwickelten die Kinder in unserer Kohorte nur transitorische Hypoglykämien. Es bedarf also weiterer Studien mit Kindern mit THI, um den Pathomechanismus dieses Krankheitsbildes besser zu verstehen.

Die letzte hier dargestellte Arbeit beschäftigt sich mit Hyperglykämien, Hypoglykämien und dem THI bei sehr kleinen Frühgeborenen. Frühgeborene haben aufgrund ihrer Unreife und der hohen Rate an Komplikationen wie beispielsweise durch intraventrikuläre Hämorrhagien, Sepsis oder bronchopulmonaler Dysplasie, bereits ein signifikant erhöhtes Risiko für ein schlechteres neurokognitives Outcome.¹⁰⁰ Hyperglykämien bei Frühgeborenen sind mit einer erhöhten Mortalität sowie höheren Raten an Nekrotisierender Enterokolitis, intraventrikulären Hämorrhagien und Frühgeborenen-Retinopathie assoziiert.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Die Hyperglykämie-Rate (definiert als Blutzuckerwert >180 mg/dl) lag in unserer Studie bei 73%. In der Literatur variieren die Raten erheblich zwischen 16 und 70%, abhängig von der Definition der Hyperglykämie und der untersuchten Kohorte.^{73,105,106} Interessanterweise traten die Hyperglykämien in unseren Studien insbesondere in den ersten Lebenstagen auf, mit einem medianen Alter von drei Tagen.⁷⁸ Die Pathogenese der Hyperglykämien bei Frühgeborenen wird als multifaktorieller Prozess beschrieben. Das Risiko eine Hyperglykämie zu erleiden nimmt mit höherem Geburtsgewicht und höherer Schwangerschaftswoche ab.^{73,107} Eine Kombination aus reduzierter Insulinsekretion und erhöhter Insulinresistenz wird als ursächlich für Hyperglykämien bei Frühgeborenen angenommen. Interessant ist, dass eine intravenöse

Therapie mit Katecholaminen häufig mit Hyperglykämien einhergeht,⁷³ was auch in unserer Studie gezeigt werden konnte, in der 4/6 Frühgeborenen unter intravenöser Therapie mit Norepinephrin und/oder Epinephrin Hyperglykämien >180 mg/dl entwickelten.⁷⁸

Zu Hypoglykämien bei sehr kleinen Frühgeborenen existieren weniger Daten als zu Hyperglykämien, und diese fokussieren sich meist auf die ersten Lebenstage oder die erste Lebenswoche. Basierend auf klinischen Beobachtungen in unserer Klinik, die zeigten, dass sehr kleine Frühgeborene typischerweise ein verspätetes Auftreten eines THI haben, führten wir eine retrospektive Analyse aller THI-Fälle bei Frühgeborenen <1500 g durch. Nach einer initialen Phase, in der viele Frühgeborene hohe Blutzuckerwerte aufwiesen, zeigte sich, dass im Median die Hypoglykämien im Rahmen des THI erst nach 27 Tagen auftraten, im Median 17 Tage nach Beendigung der parenteralen Ernährung und im zeitlichen Zusammenhang mit der klinischen Stabilisation der Frühgeborenen.⁷⁸ Diese Beobachtung wurde auch in anderen Studien gemacht,^{75,108} und deutet darauf hin, dass die Umstellung von einer parenteralen bzw. teilparenteralen Ernährung auf eine rein enterale Ernährung nicht allein für das verspätete Auftreten der Hypoglykämien verantwortlich sein kann.

Basierend auf der Hypothese, dass postnatal erhöhte Katecholamine in den ersten Tagen nach der Geburt zu einer Hemmung der Insulinsekretion und damit zu Hyperglykämien führen könnten, und dass es sekundär nach der klinischen Stabilisation zu einem Abfall der Katecholamine und einer darauffolgenden hyperresponsiven Insulinsekretion mit Hypoglykämien kommen kann, führen wir derzeit eine Studie durch, in der seriell über die ersten Lebenswochen Katecholamine/Metanephrine und C-Peptidwerte im Urin im Zusammenhang mit der Krankheitsschwere kleiner Frühgeborener untersucht werden.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die in dieser Habilitationsschrift präsentierten Arbeiten zeigen die hohe klinische Relevanz zur frühzeitigen Identifikation neonataler Hypoglykämien durch ein besseres Verständnis der Risikofaktoren und unterliegenden Pathomechanismen.

Der translationale Ansatz vom Tiermodell hin zur Darstellung eines neuen potenziellen Pathomechanismus transitorischer neonataler Hypoglykämien bei Neugeborenen und Frühgeborenen hilft die neonatalen Hypoglykämien besser zu verstehen und zeigt mechanistisch, warum insbesondere Neugeborene mit den Risikofaktoren der Wachstumsrestriktion sowie anderer Formen des perinatalen Stresses für neonatale Hypoglykämien und möglicherweise auch für das Auftreten eines THI gefährdet sind. Aufgrund der schlechten klinischen Erkennung der Hypoglykämien sind dementsprechend gute Leitlinien zur Prävention sowie zum Screening und Management von Hypoglykämien bei Früh- und Neugeborenen essenziell und sollten auch in Deutschland etabliert werden, um in Zukunft das Risiko für Hirnschädigungen durch Hypoglykämien zu reduzieren.

5 Abkürzungsverzeichnis

CTG	Cardiotokographie
ELBW	<i>Extremely low birth weight</i>
FGR	<i>Fetal growth restriction</i>
IQR	<i>Interquartile range</i>
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie
LGA	<i>Large for gestational age</i>
SGA	<i>Small for gestational age</i>
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
THI	Transienter Hyperinsulinismus
UCB	<i>Umbilical cord blood</i>
VLBW	<i>Very low birth weight</i>

6 Literaturverzeichnis

1. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012;161(5):787-791. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.022
2. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1507-1518. PubMed doi:10.1056/NEJMoa1504909
3. Roeper M, Hoermann H, Kummer S, Meissner T. Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1179102. PubMed doi:10.3389/fendo.2023.1179102
4. Whipple AO, Frantz VK. ADENOMA OF ISLET CELLS WITH HYPERINSULINISM: A REVIEW. *Ann Surg*. 1935;101(6):1299-1335. PubMed doi:10.1097/00000658-193506000-00001
5. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy AK, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr*. 2020;109(1):31-44. PubMed doi:10.1111/apa.14955
6. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr*. 2015;166(6):1520-1525.e1521. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.045
7. Lubchenco LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics*. 1971;47(5):831-838. PubMed
8. Steninger E, Schollin J, Aman J. Early postnatal hypoglycaemia in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr*. 1997;86(12):1374-1376. PubMed doi:10.1111/j.1651-2227.1997.tb14916.x
9. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol*. 1993;10(2):150-154. PubMed doi:10.1055/s-2007-994649
10. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-579. PubMed doi:10.1542/peds.2010-3851
11. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child*. 1992;67(4 Spec No):357-365. PubMed doi:10.1136/adc.67.4_spec_no.357
12. Hoe FM, Thornton PS, Wanner LA, Steinkrauss L, Simmons RA, Stanley CA. Clinical features and insulin regulation in infants with a syndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*. 2006;148(2):207-212. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2005.10.002
13. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9-21. PubMed doi:10.1111/dme.13823
14. Fafoula O, Alkhayat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6):F467. PubMed doi:10.1136/adc.2006.095919
15. Hoermann H, Roeper M, Salimi Dafsari R, et al. Challenges in management of transient hyperinsulinism - a retrospective analysis of 36 severely affected children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(7):867-875. PubMed doi:10.1515/jpem-2020-0639
16. Sigal WM, Alzahrani O, Guadalupe GM, et al. Natural history and neurodevelopmental outcomes in perinatal stress induced hyperinsulinism. *Front Pediatr*. 2022;10:999274. PubMed doi:10.3389/fped.2022.999274
17. Stanescu DL, Stanley CA. Advances in Understanding the Mechanism of Transitional Neonatal Hypoglycemia and Implications for Management. *Clin Perinatol*. 2022;49(1):55-72. PubMed doi:10.1016/j.clp.2021.11.007

18. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017;19(12). PubMed doi:10.1038/gim.2017.101
19. Sotiridou E, Hoermann H, Aftab S, et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia in tyrosinaemia type 1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021. PubMed doi:10.1530/edm-20-0174
20. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD. Congenital Hyperinsulinism: An Historical Perspective. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):631-637. PubMed doi:10.1159/000526442
21. Ferrara C, Patel P, Becker S, Stanley CA, Kelly A. Biomarkers of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infants and Children. *J Pediatr*. 2016;168:212-219. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.045
22. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital Hyperinsulinism: Current Laboratory-Based Approaches to the Genetic Diagnosis of a Heterogeneous Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873254. PubMed doi:10.3389/fendo.2022.873254
23. Hoermann H, El-Rifai O, Schebek M, et al. Comparative meta-analysis of Kabuki syndrome with and without hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(3):346-354. PubMed doi:10.1111/cen.14267
24. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet*. 2010;42(9):790-793. PubMed doi:10.1038/ng.646
25. Froimchuk E, Jang Y, Ge K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D. *Gene*. 2017;627:337-342. PubMed doi:10.1016/j.gene.2017.06.056
26. Toda N, Ihara K, Kojima-Ishii K, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann, Sotos, and Kabuki syndromes: A nationwide survey in Japan. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):360-367. PubMed doi:10.1002/ajmg.a.38011
27. Welters A, El-Khairi R, Dastamani A, et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children with Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):121-128. PubMed doi:10.1530/EJE-19-0119
28. Helleskov A, Melikyan M, Globa E, et al. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:156. PubMed doi:10.3389/fendo.2017.00156
29. Roeper M, Salimi Dafsari R, Hoermann H, Mayatepek E, Kummer S, Meissner T. Risk Factors for Adverse Neurodevelopment in Transient or Persistent Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:580642. PubMed doi:10.3389/fendo.2020.580642
30. Lord K, Radcliffe J, Gallagher PR, Adzick NS, Stanley CA, De Leon DD. High Risk of Diabetes and Neurobehavioral Deficits in Individuals With Surgically Treated Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4133-4139. PubMed doi:10.1210/jc.2015-2539
31. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:60. PubMed doi:10.3389/fendo.2013.00060
32. Muukkonen L, Mannisto J, Jaaskelainen J, Hannonen R, Huopio H. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(4):451-457. PubMed doi:10.1111/dmcn.14039
33. van Kempen A, Eskes PF, Nuytemans D, et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020;382(6):534-544. PubMed doi:10.1056/NEJMoa1905593
34. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, et al. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(10):913-921. PubMed doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1631

35. Shah R, Dai DWT, Alsweiler JM, et al. Association of Neonatal Hypoglycemia With Academic Performance in Mid-Childhood. *Jama*. 2022;327(12):1158-1170. PubMed doi:10.1001/jama.2022.0992
36. Roeper M, Hoermann H, Körner LM, et al. Transitional Neonatal Hypoglycemia and Adverse Neurodevelopment in Midchildhood. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e243683. PubMed doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3683
37. Hoermann H, Roeper M, Friesl L, et al. Association of neonatal hypothermia with neonatal hypoglycemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1641140. PubMed doi:10.3389/fendo.2025.1641140
38. Roeper M, Hoermann H, Salimi Dafsari R, et al. Anxiety, depression, and quality of life in parents of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr*. 2022. PubMed doi:10.1007/s00431-022-04486-9
39. Luo K, Tang J, Zhang M, He Y. Systematic review of guidelines on neonatal hypoglycemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;100(1):36-49. PubMed doi:10.1111/cen.14995
40. Segerer H, Bühler C, Kapellen T, et al. Betreuung von Neugeborenen diabetischer Mütter. Leitlinie der GNPI, DGPM, DDG, DGHWi, dem DHV, der DGKJ und DGGG. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2018;222(3):107-114. PubMed doi:10.1055/a-0628-0873
41. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. S1-Leitlinie - Diagnostik und Therapie des Kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI). 2020.
42. Roeper M, Salimi Dafsari R, Hoermann H, Hoehn T, Kummer S, Meissner T. Clinical management and knowledge of neonatal hypoglycaemia in Germany: A national survey of midwives and nurses. *J Paediatr Child Health*. 2021;57(6):854-859. PubMed doi:10.1111/jpc.15337
43. Wight NE. ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late Preterm Neonates, Revised 2021. *Breastfeed Med*. 2021;16(5):353-365. PubMed doi:10.1089/bfm.2021.29178.new
44. De Cosio AP, Thornton P. Current and Emerging Agents for the Treatment of Hypoglycemia in Patients with Congenital Hyperinsulinism. *Paediatr Drugs*. 2019;21(3):123-136. PubMed doi:10.1007/s40272-019-00334-w
45. Hawkes CP, Lado JJ, Givler S, De Leon DD. The Effect of Continuous Intravenous Glucagon on Glucose Requirements in Infants with Congenital Hyperinsulinism. *JIMD Rep*. 2019;45:45-50. PubMed doi:10.1007/8904_2018_140
46. Walsh EPG, Alsweiler JM, Ardern J, Hanning SM, Harding JE, McKinlay CJD. Glucagon for Neonatal Hypoglycaemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2022;119(3):285-294. PubMed doi:10.1159/000522415
47. Brar PC, Heksch R, Cossen K, et al. Management and Appropriate Use of Diazoxide in Infants and Children with Hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12). PubMed doi:10.1210/clinem/dgaa543
48. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg*. 2019;54(1):27-32. PubMed doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030
49. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):26-31. PubMed doi:10.1002/pds.4144
50. Vain NE, Chiarelli F. Neonatal Hypoglycaemia: A Never-Ending Story? *Neonatology*. 2021;1-8. PubMed doi:10.1159/000514711
51. Hoermann H, Roeper M, Dafsari RS, et al. Protecting against brain damage by improving treatment in neonates with hypoglycaemia: ProBrain-D-a study protocol of a prospective longitudinal study. *BMJ Open*. 2022;12(8):e063009. PubMed doi:10.1136/bmjopen-2022-063009
52. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Alternative Cerebral Fuels in the First Five Days in Healthy Term Infants: The Glucose in Well Babies (GLOW) Study. *J Pediatr*. 2021;231:81-86.e82. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2020.12.063

53. Hoermann H, Mokwa A, Roeper M, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr.* 2022;245:22-29 e22. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2022.02.045
54. Lunze K, Bloom DE, Jamison DT, Hamer DH. The global burden of neonatal hypothermia: systematic review of a major challenge for newborn survival. *BMC Med.* 2013;11:24. PubMed doi:10.1186/1741-7015-11-24
55. Ramaswamy VV, de Almeida MF, Dawson JA, et al. Maintaining normal temperature immediately after birth in late preterm and term infants: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2022;180:81-98. PubMed doi:10.1016/j.resuscitation.2022.09.014
56. Dang R, Patel AI, Weng Y, et al. Incidence of Neonatal Hypothermia in the Newborn Nursery and Associated Factors. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):e2331011. PubMed doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.31011
57. Byaruhanga R, Bergstrom A, Okong P. Neonatal hypothermia in Uganda: prevalence and risk factors. *J Trop Pediatr.* 2005;51(4):212-215. PubMed doi:10.1093/tropej/fmh098
58. Hoermann H, van Faassen M, Roeper M, et al. Association of Fetal Catecholamines With Neonatal Hypoglycemia. *JAMA Pediatr.* 2024;178(6):577-585. PubMed doi:10.1001/jamapediatrics.2024.0304
59. Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, et al. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): Congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):554-563. PubMed doi:10.1111/jdi.13180
60. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Geburtshilfe Qualitätsindikatoren* Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 12.07.2017.
61. Senat MV, Schwärzler P, Alcáis A, Ville Y. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(1):19-24. PubMed doi:10.1046/j.1469-0705.2000.00159.x
62. Limesand SW, Rozance PJ. Fetal adaptations in insulin secretion result from high catecholamines during placental insufficiency. *J Physiol.* 2017;595(15):5103-5113. PubMed doi:10.1113/jp273324
63. Limesand SW, Rozance PJ, Macko AR, Anderson MJ, Kelly AC, Hay WW, Jr. Reductions in insulin concentrations and beta-cell mass precede growth restriction in sheep fetuses with placental insufficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(5):E516-523. PubMed doi:10.1152/ajpendo.00435.2012
64. Limesand SW, Rozance PJ, Zerbe GO, Hutton JC, Hay WW, Jr. Attenuated insulin release and storage in fetal sheep pancreatic islets with intrauterine growth restriction. *Endocrinology.* 2006;147(3):1488-1497. PubMed doi:10.1210/en.2005-0900
65. Jackson BT, Piasecki GJ, Cohn HE, Cohen WR. Control of fetal insulin secretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(6):R2179-2188. PubMed doi:10.1152/ajpregu.2000.279.6.R2179
66. Leos RA, Anderson MJ, Chen X, Pugmire J, Anderson KA, Limesand SW. Chronic exposure to elevated norepinephrine suppresses insulin secretion in fetal sheep with placental insufficiency and intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(4):E770-778. PubMed doi:10.1152/ajpendo.00494.2009
67. Camacho LE, Chen X, Hay WW, Jr., Limesand SW. Enhanced insulin secretion and insulin sensitivity in young lambs with placental insufficiency-induced intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;313(2):R101-r109. PubMed doi:10.1152/ajpregu.00068.2017
68. Chen X, Green AS, Macko AR, Yates DT, Kelly AC, Limesand SW. Enhanced insulin secretion responsiveness and islet adrenergic desensitization after chronic norepinephrine suppression is discontinued in fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(1):E58-64. PubMed doi:10.1152/ajpendo.00517.2013

69. Chen X, Kelly AC, Yates DT, Macko AR, Lynch RM, Limesand SW. Islet adaptations in fetal sheep persist following chronic exposure to high norepinephrine. *J Endocrinol.* 2017;232(2):285-295. PubMed doi:10.1530/joe-16-0445
70. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339. PubMed doi:10.1002/uog.15884
71. van Faassen M, Bischoff R, Eijkelenkamp K, de Jong WHA, van der Ley CP, Kema IP. In Matrix Derivatization Combined with LC-MS/MS Results in Ultrasensitive Quantification of Plasma Free Metanephrines and Catecholamines. *Anal Chem.* 2020;92(13):9072-9078. PubMed doi:10.1021/acs.analchem.0c01263
72. Hoermann H, Roeper M, Salimi Dafsari R, et al. Challenges in management of transient hyperinsulinism, a retrospective analysis of 36 severely affected children; unpublished, in revision at Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2020. PubMed
73. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010;157(5):715-719.e711-713. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2010.04.032
74. Fernández Martínez MDM, Llorente JLG, de Cabo JM, et al. Monitoring the Frequency and Duration of Hypoglycemia in Preterm Infants and Identifying Associated Factors. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021;40(2):131-141. PubMed doi:10.1080/15513815.2019.1692111
75. Staffler A, Klemme M, Mola-Schenzle E, Mittal R, Schulze A, Flemmer AW. Very low birth weight preterm infants are at risk for hypoglycemia once on total enteral nutrition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(13):1337-1341. PubMed doi:10.3109/14767058.2013.784250
76. Chong JH, Chandran S, Agarwal P, Rajadurai VS. Delayed presentation of prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in a preterm small-for-gestational age neonate. *BMJ Case Rep.* 2013;2013. PubMed doi:10.1136/bcr-2013-200920
77. Rodrigues M, Rana P, Lee G, Mahajan C, Nyp M, Pandey V. Hyperinsulinemic hypoglycemia in growth restricted convalescent preterm neonates: clinical characteristics and impediments to early diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35(3):319-323. PubMed doi:10.1515/jpem-2021-0515
78. Hoermann H, Roeper M, Welters A, et al. Delayed-Onset Transient Hyperinsulinism in Infants with Very Low and Extremely Low Birth Weights: A Cohort Study. *J Pediatr.* 2023;258:113399. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2023.113399
79. Glasgow MJ, Edlin R, Harding JE. Cost burden and net monetary benefit loss of neonatal hypoglycaemia. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):121. PubMed doi:10.1186/s12913-021-06098-9
80. Plummer EA, Ninkovic I, Rees A, Rao R, Bendel CM, Stepka EC. Neonatal hypoglycemia algorithms improve hospital outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(12):2278-2285. PubMed doi:10.1080/14767058.2020.1785421
81. Kozen K, Dassios T, Kametas N, Kapoor RR, Greenough A. Transient neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia: perinatal predictors of length and cost of stay. *Eur J Pediatr.* 2018;177(12):1823-1829. PubMed doi:10.1007/s00431-018-3242-7
82. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2019;24(8):536-554. PubMed doi:10.1093/pch/pxz134
83. Medicine BAoP. Identification and Management of Neonatal Hypoglycaemia in the Full Term Infant (Birth – 72 hours) BAPM Framework for Practice. 2024; <https://www.bapm.org/resources/identification-and-management-of-neonatal-hypoglycaemia-in-the-full-term-infant-birth-72-hours>. Accessed September 23, 2025.
84. Stanley CA, Weston PJ, Harris DL, De León DD, Harding JE. Role of beta-hydroxybutyrate measurement in the evaluation of plasma glucose concentrations in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2024;109(6):580-585. PubMed doi:10.1136/archdischild-2024-326865

85. Kurz C, Roeper M, Welters A, et al. Relationship of neonatal hypothermia and hypoglycemia in late preterm and term born neonates. *Mol Cell Pediatr.* 2025;12(1):15. PubMed doi:10.1186/s40348-025-00204-1
86. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Born J, Fehm HL, Peters A. Preserved hypothermic response to hypoglycemia after antecedent hypoglycemia. *Metabolism.* 2000;49(6):794-798. PubMed doi:10.1053/meta.2000.6262
87. Horowitz KM, Dorey A, Horowitz BZ. Severe hypoglycemia and hypothermia in massive metformin overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2025;63(5):357-359. PubMed doi:10.1080/15563650.2025.2472948
88. Tran C, Gariani K, Herrmann FR, et al. Hypothermia is a frequent sign of severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2012;38(4):370-372. PubMed doi:10.1016/j.diabet.2012.03.005
89. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359. PubMed doi:10.1152/physrev.00015.2003
90. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):397-403. PubMed doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3269
91. Morrison JL. Sheep models of intrauterine growth restriction: fetal adaptations and consequences. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):730-743. PubMed doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04975.x
92. Cohen WR, Piasecki GJ, Cohn HE, Susa JB, Jackson BT. Sympathoadrenal responses during hypoglycemia, hyperinsulinemia, and hypoxemia in the ovine fetus. *Am J Physiol.* 1991;261(1 Pt 1):E95-102. PubMed doi:10.1152/ajpendo.1991.261.1.E95
93. Yates DT, Macko AR, Chen X, et al. Hypoxaemia-induced catecholamine secretion from adrenal chromaffin cells inhibits glucose-stimulated hyperinsulinaemia in fetal sheep. *J Physiol.* 2012;590(21):5439-5447. PubMed doi:10.1113/jphysiol.2012.237347
94. Macko AR, Yates DT, Chen X, et al. Elevated plasma norepinephrine inhibits insulin secretion, but adrenergic blockade reveals enhanced beta-cell responsiveness in an ovine model of placental insufficiency at 0.7 of gestation. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(5):402-410. PubMed doi:10.1017/s2040174413000093
95. Divers WA, Wilkes MM, Babaknia A, Hill LM, Quilligan EJ, Yen SS. Amniotic fluid catecholamines and metabolites in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(6):608-610. PubMed doi:10.1016/s0002-9378(15)33298-1
96. Greenough A, Nicolaidis KH, Lagercrantz H. Human fetal sympathoadrenal responsiveness. *Early Hum Dev.* 1990;23(1):9-13. PubMed doi:10.1016/0378-3782(90)90124-2
97. Peitzsch M, Mangelis A, Eisenhofer G, Huebner A. Age-specific pediatric reference intervals for plasma free normetanephrine, metanephrine, 3-methoxytyramine and 3-O-methyldopa: Particular importance for early infancy. *Clin Chim Acta.* 2019;494:100-105. PubMed doi:10.1016/j.cca.2019.03.1620
98. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama.* 2002;287(11):1427-1434. PubMed doi:10.1001/jama.287.11.1427
99. Hagnevik K, Faxelius G, Irestedt L, Lagercrantz H, Lundell B, Persson B. Catecholamine surge and metabolic adaptation in the newborn after vaginal delivery and caesarean section. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(5):602-609. PubMed doi:10.1111/j.1651-2227.1984.tb09982.x
100. Spoto G, Nicotera AG, Butera A, Di Rosa G. Editorial: Neurodevelopment and preterm birth. *Front Neurol.* 2024;15:1412711. PubMed doi:10.3389/fneur.2024.1412711
101. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26(12):730-736. PubMed doi:10.1038/sj.jp.7211593

102. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006;118(5):1811-1818. PubMed doi:10.1542/peds.2006-0628
103. Garg R, Agthe AG, Donohue PK, Lehmann CU. Hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2003;23(3):186-194. PubMed doi:10.1038/sj.jp.7210879
104. Esmail J, Sakaria RP, Dhanireddy R. Early Hyperglycemia Is Associated with Increased Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Extremely Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2023. PubMed doi:10.1055/a-2173-8360
105. Tottman AC, Alsweller JM, Bloomfield FH, Pan M, Harding JE. Relationship between Measures of Neonatal Glycemia, Neonatal Illness, and 2-Year Outcomes in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2017;188:115-121. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.052
106. Zamir I, Tornevi A, Abrahamsson T, et al. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. *J Pediatr*. 2018;200:104-110.e101. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2018.03.049
107. Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. *Neoreviews*. 2020;21(2):e89-e97. PubMed doi:10.1542/neo.21-2-e89
108. Pertierra-Cortada A, Ramon-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Platas I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *J Pediatr*. 2014;165(6):1146-1153.e1142. PubMed doi:10.1016/j.jpeds.2014.08.029

7 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich in den letzten Jahren auf dem Weg zur Habilitation und im Rahmen meiner klinischen Laufbahn unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Prof. Ertan Mayatepek und Herrn Prof. Thomas Meissner bedanken, die mich während meiner gesamten klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit uneingeschränkt unterstützt und gefördert haben. Durch ihr entgegengebrachtes Vertrauen, zahlreiche Ratschläge, Ermutigungen sowie die Schaffung von Freiräumen für meine wissenschaftliche Arbeit konnte ich mich in den letzten sieben Jahren sowohl klinisch als auch wissenschaftlich kontinuierlich weiterentwickeln.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Sebastian Kummer, der mich seit meinem Praktischen Jahr in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie für die Kinderendokrinologie und insbesondere für die Hypoglykämie als Forschungsschwerpunkt begeistert hat. Er hat mich stets unterstützt, motiviert, hatte immer ein offenes Ohr für Fragen und hat in zahlreichen Gesprächen mit großer Begeisterung Forschungsideen und weitere Projekte mit mir diskutiert. Ein weiterer besonderer Dank gilt Dr. Marcia Röper, mit der ich seit Beginn meiner Tätigkeit in der Kinderklinik sowohl klinisch als auch wissenschaftlich zusammenarbeiten durfte. Sie stand mir mit ihrer positiven und motivierenden Art stets mit Rat und Tat zur Seite und gemeinsam konnten wir viele großartige wissenschaftliche Projekte umsetzen. Ich danke zudem dem gesamten Team der Kinderendokrinologie für die bereichernde kollegiale Zusammenarbeit in den letzten Jahren sowie die inspirierenden gemeinsamen Kongressreisen.

Ebenso danke ich allen Kolleginnen und Kollegen der Neonatologie und Kinderintensivstation, wo ich meinen klinischen Schwerpunkt gefunden habe, für die fortwährende Unterstützung und die Ermöglichung von Freiräumen für meine wissenschaftliche Tätigkeit. Zudem Danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, die mich bei unseren Studien mit viel Engagement unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets bedingungslos unterstützt haben, mich immer ermutigt haben meine Ziele zu verwirklichen und immer für mich da waren. Insbesondere danke ich meinen drei Patenkindern Jonathan, Ida und Lotta, die mir mit ihrer unbeschwerten Art stets ein Lächeln ins Gesicht zaubern. Danke!