

Angeborene Stoffwechselkrankheiten

1. Allgemeine Übersicht zu Angeborenen Stoffwechselkrankheiten in der Inneren Medizin

1.1. Definition und Pathogenese

Angeborene Stoffwechselkrankheiten sind meist monogenetische Enzymmangelkrankheiten mit unterschiedlicher Pathogenese.

Für die Phenylketonurie (PKU) und andere Störungen im Aminosäurestoffwechsel (incl. Harnstoffzyklusdefekte und Homocystinurie) lassen sich die klinischen Symptome auf eine **Intoxikation** mit niedermolekularen Substanzen des Intermediärstoffwechsels (z.B. organische Säuren, Ammoniak) zurückführen. Diese verursachen akute oder chronische Störungen und Schädigungen des Zentralnervensystems.

Bei den lysosomalen Speicherkrankheiten können den unterschiedlichen genetischen Enzymdefekten entsprechend verschiedene Makromoleküle (z.B. Glukosylceramid bei Morbus Gaucher, Globotriaosylceramid bei Morbus Fabry, unterschiedliche Mukopolysaccharide bei den verschiedenen Mukopolysaccharidosen) in den Lysosomen der Zellen nur teilweise enzymatisch abgebaut werden. Es kommt zur zunehmenden **Speicherung** dieser teilabgebauten Makromoleküle über Jahre und Jahrzehnte in verschiedenen Geweben und, je nach Ort und Stärke der Ausprägung des Enzymdefekts, in unterschiedlichem Alter zu verschiedenen organspezifischen Symptomen wie Hepato-Splenomegalie, Speicherphänomenen im Knochenmark, Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz, Skelettveränderungen und cerebralen Leukodystrophien.

Bei der Glykogenose Typ I (GSD I) ist der **Energiestoffwechsel** gestört: in der Nüchternphase kommt es frühzeitig zu Hypoglykämien in Kombination mit einer Hyperlaktatämie.

1.2. Vorkommen

Die kumulative Inzidenz aller angeborenen Stoffwechselkrankheiten wird auf ca. 1:2.000 geschätzt. Durch die Fortschritte der Therapie in den letzten Jahren erreichen die Patienten zunehmend das Erwachsenenalter. Internistisch bereits von Bedeutung sind PKU, maternale PKU, lysosomale Speicherkrankheiten (M. Gaucher, M. Fabry), Harnstoffzyklusdefekte, Glykogenose Typ I (von Gierke), und Galaktosämie.

1.3. Internistische Therapieprinzipien

Bei verschiedenen Erkrankungen darf die kontinuierliche Behandlung auch im Erwachsenenalter niemals unterbrochen werden, da anderenfalls die Gefahr einer akuten

und eventuell lebensbedrohlichen Verschlechterung des klinischen Zustandes besteht. Dies gilt für einige Störungen im Stoffwechsel der Aminosäuren, der organischen Säuren, der Ammoniakentgiftung, für alle Speicherkrankheiten unter einer Enzyersatztherapie und für die GSD I.

Für eine weitere Gruppe von Krankheiten führt das Fortlassen der laufenden Behandlung nicht unmittelbar zu akuten klinischen Veränderungen. Jedoch können mit der Zeit langsam progrediente Organschäden auftreten. In diese Gruppe sind die Phenylketonurie, die Homocystinurie und bedingt auch die Galaktosämie einzuordnen.

In einer dritten Gruppe handelt es sich um Frauen mit einer Stoffwechselkrankheit während einer Schwangerschaft. Prototyp ist die sog. maternale Phenylketonurie, d.h. Schwangerschaften bei Frauen mit Phenylketonurie. Hier besteht die zwingende Notwendigkeit einer äußerst sorgfältigen Diätbehandlung während der Schwangerschaft, um teratogene Effekte und Schäden am Gehirn des Ungeborenen unter allen Umständen zu vermeiden.

2. Notfallmanagement der Stoffwechselentgleisung bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Diagnostik und Behandlung von Stoffwechselentgleisungen bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten lassen sich nach einigen wesentlichen Prinzipien gliedern. Im Regelfall ist die Erkrankung dem Patienten und den Angehörigen bekannt. Nach gezielter und spezifischer Notfalldiagnostik, welche das Ausmaß der Stoffwechselentgleisung neben der klinischen Symptomatik eingrenzt, muss unverzüglich eine spezifische Therapie begonnen werden.

Sehr selten können sich bisher nicht bekannte, angeborene Stoffwechselkrankheiten auch erst im Erwachsenenalter manifestieren. Insbesondere für Harnstoffzyklusdefekte (v.a. OTC-Mangel) ist die Erstmanifestation mit einem akuten metabolischen Koma bei Erwachsenen mehrfach beschrieben. Zur Differentialdiagnose bei einem Koma unklarer Ursache gehört immer eine **Ammoniak**-Bestimmung.

2.1. Diagnostik

Bei Verdacht auf Stoffwechselentgleisung sind stets ein Routine-Notfalllabor (incl. Insbesondere Glukose und Laktat) und ggfs. arterielle oder venöse Blutgasanalyse BGA / Säure-Basen-Status zu bestimmen, weitere Parameter je nach Fragestellung.

- **Metabolisches Notfalllabor:**
Glucose, Laktat, Na, K, Ca, Creatinin, Harnstoff, Harnsäure, Gesamteiweiß, Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin, GOT, GPT, AP, LDH, Blutbild, CRP, Quick, PTT, Urinstatus
- **Ammoniak:**
Muss auf Eis abgenommen und zügig nach Abnahme bestimmt werden.
- **Plasmaamino-säuren:**
Bestimmung erfolgt aus EDTA - Plasma in einem spezialisierten Stoffwechsellabor
- **Acylcarnitinprofil/Carnitin:**
Bestimmung in Trockenblut (Filterkarte)

2.1.1. Spezifische Notfall-Diagnostik nach Erkrankung

Notfalldiagnostik Erkrankung	Metabolisches Notfalllabor	Ammoniak	Plasma- Aminosäuren	Acylcarnitine	Säure- Basen- status	Ketone im Urin
Harnstoffzyklusdefekte Ornithin-Transcarbamylase- (OTC)-Mangel, Citrullinämie, Argininbernsteinsäure- Krankheit, Arginase-Mangel	X	X	X			
Organoacidopathien Propionazidämie (PA) Methylmalonazidämie (MMA)	X	X			X	X
Fettsäureoxidationsstörungen Mittelkettige-Acyl-CoA- Dehydrogenase-(MCAD)- Mangel	X			X		
Oxidationsstörungen langkettiger Fettsäuren (Über-)langkettige-Acyl-CoA- Dehydrogenase-(VLCAD)- Mangel Langkettige-Hydroxyacyl-CoA- Dehydrogenase-(LCHAD)- Mangel	X			X	X	
Aminoacidopathien Ahornsirupkrankheit (MSUD)	X		X		X	
Glykogenose Typ I	X				X	
Mitochondriopathien	X				X	
Phenylketonurie	X					
Galaktosämie	X					

2.2. Notfalltherapie

Patienten mit verschiedenen Störungen des Stoffwechsels von Aminosäuren, organischer Säuren und Fettsäuren neigen während interkurrenter Erkrankungen (Inappetenz, fieberhafte Erkrankungen, Durchfall, Erbrechen) zu Stoffwechselentgleisungen mit Stoffwechselkrisen. Diese resultieren aus einer Anhäufung toxischer Metabolite, die durch den Abbau von körpereigenem Protein und Fett im Rahmen einer katabolen Stoffwechselsituation entstehen

Tabelle 1 zeigt die Prinzipien der Notfallbehandlung. Grundprinzip der Behandlung der meisten angeborenen Stoffwechselkrankheiten ist die Reduktion der endogenen Proteinbelastung durch Vermeidung oder Behandlung eines Katabolie. Die ausreichende Energiezufuhr stellt das wesentliche Therapieprinzip dar. Eine orale Kalorienzufuhr durch Kohlenhydrate, z.B. in Form von Maltodextrin-Lösung, ist, wenn klinisch möglich, gegenüber einer intravenösen Kohlenhydratzufuhr zu bevorzugen.

Tabelle 1: Prinzipien der Notfallbehandlung angeborener Stoffwechselkrankheiten

Stoffwechselkrankheit	Therapieprinzip
Störungen im Eiweißstoffwechsel d.h. Harnstoffzyklusdefekte, Organoazidopathien, Aminoazidopathien	Allgemeine Maßnahmen: Eiweißrestriktion Ausreichende Energiezufuhr zur Erlangung einer anabolen Stoffwechsellage Spezielle Maßnahmen siehe Erläuterungen
Harnstoffzyklusdefekte z.B. OTC-Mangel, Citrullinämie, CPS-Mangel, Argininbernsteinsäure-Krankheit	Argininhydrochlorid, Na-Benzoesat, Na-Phenylbutrat, Extrakorporale Entgiftung
Organoacidopathien z.B. Methylmalonazidurie (MMA), Propionazidämie, Isovalerialazidämie, Glutarazidurie Typ I, Biotinidase-Mangel	Carnitin Zusätzlich: bei MMA: Hydroxocobalamin bei Biotinidase-Mangel: Biotin bei Glutarazidurie Typ I: Riboflavin
Aminoazidopathien z.B. Ahornsirupkrankheit	Valin/Leucin/Isoleucin-freie Aminosäuremischung
Fettsäurenoxidationsdefekte z.B. VLCAD-, LCHAD-Mangel MCAD-Mangel Carnitintransporterdefekt	Ausreichende Energiezufuhr zur Erlangung einer anabolen Stoffwechsellage Carnitin, Blutzucker stabilisieren Carnitin
Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel Glykogenose Typ I, III Störungen der Glukoneogenese Hereditäre Fructoseintoleranz Klassische Galaktosämie	Blutzucker stabilisieren Fructose-Restriktion Galaktose-Restriktion
Störungen der Mitochondrialen Funktionen	Na-Bicarbonat, Carnitin, Reduktion der Glucosezufuhr Thiamin (Kofaktor des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes) Riboflavin (Kofaktor von Komplex I der Atmungskette) Biotin (Kofaktor der Pyruvatcarboxylase)

2.2.1. Ambulante Behandlung interkurrenter Stoffwechselentgleisungen

Bei (gastrointestinalem) Infekt und/oder Erbrechen droht bei fast allen der angeborenen Stoffwechselkrankheiten, mit Ausnahme der PKU, eine akute Stoffwechselentgleisung. Bei leichteren Erkrankungen kann eine ambulante Behandlung durchgeführt werden.

Die Grundzüge der Behandlung sind folgende:

Proteinzufuhr stoppen, ausreichend Flüssigkeit (Wasser, Tee) mit viel Kohlenhydraten, vorzugsweise Maltodextrin (Maltodextrin 6 oder Maltodextrin 19) in 25%iger Konzentration bei Erwachsenen, und etwas Salz entsprechend folgender Tabelle zuführen (nach Dixon und Leonard 1992)

Alter	%	Maltodextrinlösung Kcal/100 ml	Tagesmenge
0-1 Jahr	10	40	150-200 ml/kg
1-2 Jahre	15	60	95 ml/kg
2-10 Jahre	20	80	1200-2000 ml/Tag
> 10 Jahre / Erwachsene	25	100	2000 ml/Tag

Nahrungsaufbau nach spätestens 24-48 Stunden: einen Tag halbe Menge natürlichen Proteins, einen Tag $\frac{3}{4}$, dann gesamte Tagesmenge.

2.2.2. Stationäre Behandlung interkurrenter Stoffwechselentgleisungen

Für die meisten Erkrankungen gilt auch bei stationärer Behandlung, dass Stop der Eiweißzufuhr und Vermeidung einer Katabolie durch ausreichende Energiezufuhr die Basis der Therapie sind. Daneben sind spezifische Möglichkeiten der Detoxifikation für einige Krankheiten vorhanden. Für die Therapie ist, falls möglich, einem peripher – venösen Zugang der Vorzug zu geben. Die Glucosegabe erfolgt mit 10%iger Glucoselösung 100 – 200 ml/h. Gegebenenfalls muß eine zusätzliche Insulingabe unter Kontrolle der Blutzuckerspiegel erfolgen (ca. 4-6 E Normalinsulin i.v. pro Stunde).

2.3. Spezifische Notfalltherapie

In der Stoffwechselkrise muss die übliche Dauerbehandlung um krankheitsspezifische Maßnahmen ergänzt und modifiziert werden, die an das Ausmaß der Stoffwechselentgleisung angepasst werden müssen.

2.3.1. Harnstoffzyklusdefekte

2.3.1.1. OTC (Ornithintranscarbamylase)-Mangel

Dauerbehandlung:

- Proteinarme Ernährung mit Zusatz eines Gemisches von essentiellen Aminosäuren
- Citrullin per os, ca. 200 mg/kg/Tag
- Alternativ Arginin per os, ca. 210 mg/kg KG/Tag (1mmol)
(weniger effektiv als Citrullin, aber wesentlich billiger)
- Natriumbenzoat per os, ca. 250 mg/kg/Tag und/oder
- Natriumphenylbutyrat (Ammonaps) per os, ca. 250 mg/kg/Tag

Akuttherapie bei Hyperammonämie:

- Stop der Eiweißzufuhr, auch der essentiellen Aminosäuren
- Glukose-Elektrolyte i.v., altersentsprechender Erhaltungsbedarf (s.o.)
- Statt Citrullin, welches nicht i.v. gegeben werden kann, intravenöse Behandlung mit 2 ml/kg KG einer 1-molaren Argininhydrochlorid-Lösung (über 24 Stunden dosieren)
- Natriumbenzoat 250 mg/kg/24 Stunden i.v.

2.3.1.2. Citrullinämie und Argininbernsteinsäurekrankheit:

Dauerbehandlung:

- Proteinarme Ernährung, evtl. mit Zusatz eines Gemisches essentieller Aminosäuren
- Arginin etwa 300 (+/-) mg/kg/Tag per os
- Natriumbenzoat per os, ca 250 mg/kg/Tag und/oder
- Natriumphenylbutyrat (Ammonaps) per os, bis 250 mg/kg/Tag

Akuttherapie bei Hyperammonämie:

- Stop der Proteinzufuhr (auch der essentiellen Aminosäure-Mischung)
- Glukose-Elektrolyte i.v., altersentsprechender Erhaltungsbedarf (s.o.)
- Arginin-Hydrochlorid (1-molare Lösung) 4 ml/kg/KG/24 Stunden i.v., davon 2 ml/kg in den ersten 2 Stunden, die restlichen 2 ml/kg in den nächsten 22 Stunden
- Natriumbenzoat 250 mg/kg/24 Stunden i.v.

2.3.1.3. Arginase-Mangel (Hyperargininämie)

Die Dauerbehandlung besteht in:

- Proteinarme Ernährung, evtl. mit Zusatz eines Gemisches essentieller Aminosäuren
- Natriumbenzoat per os, ca 250 mg/kg/Tag und/oder
- Natriumphenylbutyrat (Ammonaps) per os, bis 250 mg/kg/Tag

Akuttherapie bei Hyperammonämie:

- Stop der Proteinzufuhr (auch der essentiellen Aminosäure-Mischung)
- Glukose-Elektrolyte i.v., altersentsprechender Erhaltungsbedarf (s.o.)

- Natriumbenzoat 250 mg/kg/24 Stunden i.v.
- Evtl. Transfusion gewaschener Erythrozyten (als Enzyersatztherapie ERT - enthalten klinisch relevante Mengen an Arginase)

2.3.2. Organoacidurien

2.3.2.1. Propionazidämie (PA):

Dauerbehandlung:

- Protein-reduzierte Ernährung evtl. mit Zusatz einer Mischung essentieller Aminosäuren (Spezialmischung für MMA und PA)

Akuttherapie:

- Stop der gesamten Eiweißzufuhr
- i.v. Glukose-Elektrolyte: altersentsprechender Erhaltungsbedarf (s.o.)
- Carnitin 100 mg/kg/24 Stunden
- Bei Hyperammonämie: Natriumbenzoat bis 250 mg/kg/24 Stunden
- bei Bedarf: Pufferung mit Na-Bikarbonat nach pH

2.3.2.2. Methylmalonazidurie (MMA):

Dauerbehandlung:

- Proteinarme Ernährung, evtl. mit Zusatz einer Mischung essentieller Aminosäuren (Spezialmischung für MMA und PA)
- Carnitin per os ca. 100 mg/kg/Tag)

Akuttherapie

- Stop der gesamten Eiweißzufuhr,
- Reichlich Flüssigkeit (Glukose-Elektrolyte) i.v: = altersentsprechender Erhaltungsbedarf plus zusätzlich ~20%.
- Carnitin 100 mg/kg/24 Stunden
- Bei Hyperammonämie: Natriumbenzoat bis 250 mg/kg/24 Stunden
- bei Bedarf: Pufferung mit Na-Bikarbonat nach pH

2.3.2.3. Isovalerianazidämie (IVA):

Dauerbehandlung:

- Protein-reduzierte Ernährung
- Zusatz von Glyzin (bis 250 mg/kg/Tag) und Carnitin (100 mg/kg/Tag) per os.

Akuttherapie

- Glukose-Elektrolyt-Infusion: altersentsprechender Erhaltungsbedarf.
- 100 mg/kg Carnitin/24 Stunden

2.3.2.4. Glutarazidurie Typ I:

Dauerbehandlung:

- Spezielle eiweiß-reduzierte Ernährung (Lysin-arm, Tryptophan-reduziert)
- Carnitin (100 mg/kg/Tag).

Während interkurrenter Erkrankungen:

- Vermeidung einer enzephalopathischen Krise durch relativ energiereiche Ernährung (oral: Zusatz von Maltodextrin oder i.v. G10).
- Intravenöse Infusion G10, altersentsprechender Erhaltungsbedarf.
- Carnitin intravenös 200 mg/kg/Tag.

2.3.3. Aminoacidopathien

2.3.3.1. Ahornsirupkrankheit (MSUD):

Dauerbehandlung:

- Protein-reduzierte Ernährung evtl. mit Zusatz einer Mischung verzweigkettenfreier Aminosäuren (Spezialmischung für MSUD).
- Evtl. isolierte Substitution von Valin und Isoleucin

Akuttherapie:

A) Keine Enzephalopathie, aber ein erhöhter Plasmaspiegel von Leucin:

- Stop jeglicher Zufuhr von natürlichem Eiweiß
- Weiterhin Verabreichung des Leucin-Valin-Isoleucin-freien Aminosäurengemisches (ILV-AM oder MSUD-Pulver)
- Gabe von Maltodextrin nach Schema für ambulante Behandlung

B) Bei Enzephalopathie:

- Behandlung mit Glukose und Insulin. Behandlung mit Normalinsulin in einer Dosierung von 0,1-0,2 IE/kg/Stunde i.v.. Diese Dosis sollte vorgegeben werden, und die Blutglukosekonzentration ist auf Werte um 100 mg/dl einzuregulieren. Im Allgemeinen werden für die Aufrechterhaltung einer Normoglykämie bei der Verabreichung von 1 Einheit Insulin 8 g Glukose benötigt.
- Weiterführen der oralen Gabe der entsprechenden Spezialmischung von Aminosäuren (ILV-AM oder MSUD-Pulver) plus Maltodextrin ggf. per Sonde.

2.3.4. Fettsäurenoxidationsstörungen:

2.3.4.1. Mittelkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(MCAD)-Mangel

Dauerbehandlung:

- Regelmäßige Nahrungsaufnahme, keine zu langen Nahrungspausen. Evtl. Behandlung mit Carnitin etwa 30-50 mg/kg/Tag.

Akuttherapie (bei Hypoglykämie mit neurologischer Beeinträchtigung/Enzephalopathie):

- Unbedingt Blutzucker im Normbereich halten.
- Bei Appetitlosigkeit oder Erbrechen: Maltodextrin-Lösung in kleinen Portionen verabreichen
- Bei anhaltendem Erbrechen oder Bewußtseinstörung umgehend Beginn einer intravenösen Infusion mit Glukose-Elektrolytlösung (altersentsprechende Mengen von Glukose)

2.3.4.2. Oxidationsstörungen langkettiger Fettsäuren

(Über-)langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(VLCAD)-Mangel

Langkettige-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-(LCHAD)-Mangel

Dauerbehandlung:

- Streng im Fettanteil (langkettige Fettsäuren) reduzierte Ernährung, Zusatz von MCT-Fetten (mittelkettige Fettsäuren)
- Kein Carnitin!

Akuttherapie (Bei interkurrenter Erkrankungen droht eine Hypoglykämie, eine Enzephalopathie, eine Myopathie und eine Hepatopathie mit Anstieg der CK, Transaminasen und leichter bis mäßiger Hyperammonämie):

- Stabilisierung des Blutzuckers - entweder durch Maltodextrinlösung per os oder durch Glukose-Elektrolytlösung i.v..
- Keine Infusion von Intralipid oder einer anderen intravenösen Fettemulsion
- Keine Carnitinverabreichung
- Behandlung mit Glukose/Insulin zur Blockade der Lipolyse kann erforderlich sein. Empfehlung: s. unter Behandlung der MSUD.

2.3.5. Andere Stoffwechseldefekte

2.3.5.1. Glykogenose Typ I:

Dauerbehandlung:

- Im allgemeinen nächtliche Magentropfinfusion mit Maltodextrin in altersabhängiger Dosierung. Tagsüber häufige kohlenhydratberechnete Mahlzeiten

Akuttherapie

- Grundsatz: Stabilisierung des Blutzuckers zwischen 80 und 120 mg/dl durch Magendauertropfinfusion mit Maltodextrin (Dosis altersabhängig: 5 mg/kg/Minute im

Säuglingsalter, 3,5 mg/kg/Minute zwischen 4 und 10 Jahren, danach Dosisreduktion bis auf 2,5 mg/kg/Minute bei Erwachsenen. Berechnung erforderlich)

- Ist orale Ernährung nicht möglich, so ist auf intravenöse Glukosezufuhr überzugehen: Durch Infusion von Glucose 10% nach errechnetem Erhaltungsbedarf (falls nicht bekannt näherungsweise ca. 10 g/h, das heißt 100 ml/h) wird ausreichend Glukose zugeführt, um die Euglykämie aufrechtzuerhalten. Die adäquate Zufuhr wird durch stündliche BZ-Messungen überprüft.
- Hochfrequentes Blutzuckertagesprofil (8-10 Messungen) durchführen.
- Bei schwerer Hypoglykämie mit Laktazidose: Intravenös Glukose, evtl. Pufferung mit Na-Bikarbonat.
- Bei hypoglykämischer Bewusstseinstörung (Krampfanfall) sofort i.v. Injektion von 50 ml einer 20%igen Glukoselösung, anschließend Glukosezufuhr durch Infusion sichern.
- Glukagon hat keine Wirkung!

2.3.5.2. Mitochondriopathien (Atmungskettendefekte)

Dauerbehandlung:

- Ausgewogene Ernährung, keine Überlastung mit Nahrung. Evtl. Pufferung, meistens Behandlung mit Cofaktoren der Atmungskette (Thiamin, Riboflavin, Coenzym Q10 (Ubichinon), Ascorbinsäure, Vitamin E, Liponsäure, Vitamin K3, Kreatin-Monohydrat, Carnitin, u.a.).

Akuttherapie (Bei interkurrenten Erkrankungen kann es zu unterschiedlich schweren, oftmals sehr starken Hyperlaktatämien/Laktazidosen kommen):

- i.v.-Infusion, altersentsprechende Flüssigkeitszufuhr als 5% ige Glukose (G5)
- Pufferung mit Natriumbikarbonat oder Tris-Puffer falls erforderlich
- Großzügige Antipyrese mit z. B. Paracetamol zur Vermeidung erhöhten Energieverbrauchs
- Vermeidung von Medikamenten, die die Atmungskette hemmen (z.B. Valproat, Tetracycline)

Tabelle 2: Notfalldepot zur Behandlung von Stoffwechselentgleisungen bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Wirkstoff	Präparat (Beispiel)	Initiale Dosierung	i.v.	p.o.	Applikation	Anmerkungen
L-Arginin	L-Argininhydrochlorid 21%: 1 ml = 1mmol L-Arginin	KI: 2 mmol/kg über 90 min., dann DTI: 2 mmol/kg/d	X		KI DTI	Medikamente für KI und DTI jeweils verdünnen in 30 ml/kg Glucose 10%, Gabe im Bypass zur laufenden Infusion.
Na-Benzotat	Na-Benzotat 10%ig: 1 ml = 100 mg	KI: 200 mg/kg über 90 min., dann DTI: 200 mg/kg/d	X		KI DTI	L-Carnitin, L-Arginin und Na-Benzotat können gemischt werden
L-Carnitin	L-Carn 1 g Injektionslösung 5 ml = 1000 mg	Bolus (nur bei Organoazidopathien): 50 mg/kg, dann DTI: 50-100-200 mg/kg/d	X		Bolus DTI	
Natrium-Phenylbutyrat	Ammonaps®-Granulat 266 g; 1 g = 940 mg Na-Phenylbutyrat	250 mg/kg/d		X	3 ED	
Hydroxocobalamin (Vit. B ₁₂)	Vitamin B ₁₂ Depot-Injektapas® 1500 µg Injektionslösung; 1 ml = 1,5 mg	1 mg/d	X		1 ED	<u>Abkürzungen:</u> ED = Einzeldosis KI = Kurzinfusion
Biotin (Vit. H)	z.B. Biokur® 5 mg Tbl.	15 mg/d	X		3 ED	
Thiamin (Vit. B ₁)	z.B. Betabion® Amp. 1 Amp = 2 ml = 100 mg Thiaminhydrochlorid	300 mg/d	X		3 ED	
Pyridoxin (Vitamin B ₆)	z.B. Vit. B ₆ 50 mg Inject Jenapharm® 1 Amp. = 2 ml = 50 mg Pyridoxinhydrochlorid	50 mg/d	X		1 ED	

Literatur:

Schwarz M, Wendel U: Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten (Teil 2). Med Klinik 2005;100:624-35
Zschocke /Hoffmann. Vademecum metabolicum 3. Auflage, Schattauer 2004

Mönch/Link: Diagnostik und Therapie angeborener Stoffwechselstörungen. SPS Edition 2002

Prietsch V, Hoffmann GF: Diagnostik und Therapie angeborener Stoffwechselkrankheiten. Neuropädiatrie 1. 18-25 (2002)

3. Phenylketonurie (PKU)

3.1. Definition:

Bei der Phenylketonurie handelt es sich um die häufigste, autosomal rezessiv vererbte Störung im Stoffwechsel der Aminosäuren. Nach aktuellen Daten aus dem Neugeborenen-Screening hat sie in Deutschland eine Inzidenz von ca. 1:10.400. Ursache der PKU ist ein Aktivitätsmangel der hepatischen Phenylalanin-Hydroxylase (PAH). Es sind fast 500 verschiedene Mutationen im PAH-Gen beschrieben, die meisten Patienten mit PAH-Mangel sind compound heterozygot.

3.2. Klinik:

Unbehandelt, zu spät oder äußerst unzureichend behandelt führt die PKU zu einer schweren und irreversiblen Hirnschädigung mit Imbezilität. Erwachsene Patienten aus der Vor-Screening-Ära sind heute schwer bis schwerst behindert mit einer Vielfalt von neurologischen Symptomen. Durch Screening frühzeitig erkannte und adäquat diätetisch behandelte Patienten entwickeln sich körperlich und geistig völlig normal. Erwachsene Patienten, welche die Diät beenden, können neuropsychologische und neurologische Störungen entwickeln.

3.3. Therapie:

Prinzip der Behandlung und Therapieziel: Die Behandlung besteht in einer phenylalaninarmen Diät, mit Supplementation des Eiweißbedarfs durch synthetische, bilanzierte, phenylalaninfreie Aminosäuremischungen. Diese strikte diätetische Therapie muss in den ersten 2 Lebenswochen begonnen werden und soll lebenslang fortgeführt werden. Mit steigendem Lebensalter ist eine Lockerung der Diät möglich. Jenseits der Adoleszenz sollten die Blutphenylalanin-Spiegel unterhalb von 20 mg/dl (1.200 µmol/l) liegen; das bedeutet, dass die Behandlung auch im Erwachsenenalter mit der Spezialdiät weitergeführt werden muss. Sollten die Spiegel an der empfohlenen Obergrenze oder darüber liegen, so ist nicht mit akuten neurotoxischen Symptomen zu rechnen, es gibt aber deutliche Hinweise für eine chronische Toxizität hoher Phenylalaninspiegel.

Diätetische Therapie: Die Phenylalaninzufuhr mit der Nahrung ist stark zu begrenzen. Je nach individueller Toleranz können pro Tag mit der Nahrung nicht mehr als 500-600 mg Phenylalanin zugeführt werden, was einer Eiweißmenge von 10 - 12 g entspricht. Diese extrem eiweißarme Ernährung ist nur unter Verwendung spezieller eiweißarmer Grundnahrungsmittel (eiweißarmes Brot, Nudeln etc.) zu erreichen. Zur Deckung des Eiweißbedarfs müssen täglich 50 - 120 g einer synthetischen phenylalaninfreien Aminosäuremischung zugeführt werden. Solche Aminosäuremischungen enthalten außer den wichtigen Aminosäuren auch notwendige Mineralstoffe und Vitamine, welche aufgrund der stark eingeschränkten Verwendung von natürlichen Nahrungsmitteln ebenfalls in balanzierter Weise dem Patienten zugeführt werden müssen.

Medikamentöse Therapie: Eine medikamentöse Therapie der PKU existiert bisher nicht.

4. Maternale Phenylketonurie (Maternale PKU)

4.1. Definition:

Hohe Phenylalaninkonzentrationen bei Frauen mit PKU während der Schwangerschaft (maternale PKU) haben eine teratogene Wirkung und sind mit einem spezifischen Missbildungs-Syndrom des Neugeborenen assoziiert.

4.2. Klinik:

Dieses Missbildungs-Syndrom umfasst Gesichtsdysmorphien, ähnlich dem fetalen Alkoholsyndrom, und Mikrozephalie; später machen sich bei > 90% dieser Kinder Entwicklungsverzögerung, Lernbehinderung und intellektuelle Defizite bemerkbar. Auch die Inzidenz von kongenitalen Herzfehlern und anderen Malformationen ist erhöht.

4.3. Therapie:

Eine Prävention dieser embryo-fetalen Schädigung ist durch eine strikte Stoffwechselkontrolle der Mutter vor und während der Schwangerschaft möglich. Die Phenylalaninwerte im Plasma der Mutter sollen bereits präkonzeptionell und für die gesamte Schwangerschaft bis zur Entbindung in einem Bereich zwischen 2-6 mg/dl (120-360 µmol/l) liegen.

Diätetische Therapie: Die diätetische, strikt phenylalanin- und eiweißarme Therapie muss genau eingehalten werden. Es ist ein Diätplan aufzustellen, der ausgehend von der individuellen Phenylalanintoleranz die notwendige Zufuhr von synthetischen Aminosäuremischungen festlegt. Die Eiweißzufuhr aus natürlichem und synthetischem Eiweiß soll im 1. Trimenon bei 1,1 g /kg Körpergewicht und im 2. und 3. Trimenon bei 1,3-1,4 g /kg Körpergewicht liegen.

Die Energiezufuhr sollte im 1. Trimenon 30-35 kcal / kg Körpergewicht und im 2. und 3. Trimenon 35-40 kcal / kg Körpergewicht betragen.

Die für Schwangere einsetzbaren Aminosäuremischungen sind mit Mineralstoffen, Vitaminen und Spurenelementen angereichert, so dass eine zusätzliche Substitution von Eisen, Folsäure, Jod, Vitamin B₁₂ und Selen im Regelfall nicht erforderlich ist.

5. Lysosomale Speicherkrankheiten

5.1. Morbus Gaucher

5.1.1. Definition und Pathophysiologie:

Der M. Gaucher ist die häufigste lysosomale Speicherkrankheit. Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Sphingolipidose, die durch den genetischen Defekt der β -Glukozerebrosidase verursacht wird und zur Speicherung von Glucocerebrosid in Makrophagen von Milz, Leber und Knochenmark (Gaucher-Zellen) sowie gelegentlich in der Lunge führt.

5.1.2. Klinik und Verlauf:

Häufigste Verlaufsform ist die viszerale Form, die durch Hepatosplenomegalie, hämatologische Veränderungen und Knochenbefall, nicht jedoch durch neurologische Symptome gekennzeichnet ist. Die akut neuronopathische Verlaufsform kommt nur bei Kindern vor und führt innerhalb von 3 Jahren zum Tode. Der seltene chronisch-neuronopathische Typ zeigt zusätzlich zu den viszeralen Veränderungen eine zerebrale Beteiligung in Form einer horizontalen supranukleären Blickparese und einer meist leichten mentalen Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten, Choreoathetosen und Krampfanfällen.

Unbehandelt nimmt die Erkrankung einen chronisch progredienten Verlauf. Gaucher-Patienten sind vor allem durch Blutungskomplikationen, Milzrupturen und Infektionen gefährdet. Die schwersten und sehr schmerzhaften Knochen- und Gelenkveränderungen mit fieberhaften Knocheninfarkten und Hüftkopfnekrosen führen häufig zu frühzeitiger Immobilität.

5.1.3. Befunde:

Hepatosplenomegalie, Milzinfarkte, Anämie, Thrombozytopenie und vermehrte Blutungsneigung sind typische Befunde. Im Labor sind ACE, saure Phosphatase und Ferritin fast immer erhöht. Pathognomonisch ist die massive Erhöhung der Chitotriosidase im Plasma um das 100- bis 1000-fache der Norm.

5.1.4. Therapie:

Standardtherapie ist die Durchführung einer Enzyersatztherapie durch die intravenöse Gabe von Imiglucerase, Cerezyme®, alle 2 Wochen als Infusion über 1-2 h. Die Dosierung der Therapie muss individuell erfolgen:

- Hohe Dosis von 60 E / kg KG / alle zwei Wochen:
Schwerer Skelettbefall und/oder Skelettkomplikationen, massive Hepatosplenomegalie, Panzytopenie; auch bei pulmonaler Hypertonie wird eine hohe Dosis empfohlen
- Mittlere Dosierung (30 bis 40 E /kg KG / alle zwei Wochen):
Deutliche Hepatosplenomegalie / Panzytopenie und weniger schwerer Skelettbefall ohne Knochenkomplikationen (Knochenkrisen, pathologische Frakturen, Osteonekrosen)
- Niedrige Dosis (20 E / kg KG / alle zwei Wochen):
Hepatosplenomegalie mit Zeichen des Hypersplenismus, kein wesentlicher Knochenmark- und Skelettbefall, keine Knochenkomplikationen
- Erhaltungstherapie mit niedrigeren Dosierungen von 10-15 E / kg KG / alle 14 Tage: Individuell bei stabilen Status möglich

Die Enzyersatztherapie ist sicher und hat nur selten Nebenwirkungen, typisch ist ein milder Gewichtszuwachs unter Therapie.

Die Wirksamkeit der Therapie und die notwendige Dosierung dieser sehr teuren Enzyersatztherapie muss durch ein regelmäßiges Therapiemonitoring (Symptome, Klinik, Abdomen-Sonographie, MRT des Knochens, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Bestimmung der Chitotriosidase) in einem erfahrenen Zentrum überwacht werden.

Falls eine intravenöse Enzyersatztherapie nicht möglich ist, kann eine orale Substratreduktionstherapie mit Miglustat (Zavesca®) 3 x 100 mg durchgeführt werden. Miglustat darf nur zur Behandlung von Patienten verwendet werden, für die eine Enzymsubstitutionstherapie nicht in Frage kommt. Miglustat wirkt auf hämatologische und viszerale Parameter. Eine Wirkung auf den Knochenbefall bei M. Gaucher ist nicht belegt. Häufige Nebenwirkungen sind Durchfälle, klinisch signifikanter Gewichtsverlust, feinschlägiger Tremor sowie eine Polyneuropathie.

5.2. Morbus Fabry

5.2.1. Definition und Pathophysiologie: Der M. Fabry ist eine lysosomale Speicherkrankheit, welche charakterisiert ist durch das x-chromosomal vererbte Fehlen des Enzyms α -Galaktosidase A. Es kommt zur Speicherung von Globotriaosylceramid (GB 3, auch GL 3) in nahezu allen Geweben und zu unterschiedlich ausgeprägter Störung verschiedener Organfunktionen.

5.2.2. Klinik: Typische Symptome des Morbus Fabry sind anfallsartig bereits ab der Kindheit auftretende brennende Schmerzen in den Füßen und Händen (Akroparästhesien). Angiokeratome sind die typischen und diagnostisch wegweisenden Hautveränderungen. Charakteristisch sind eine Cornea verticillata, Hypo- oder Anhidrose, Tinnitus, unspezifische gastrointestinale Beschwerden, progrediente Herzklappenveränderungen (Mitralklappeninsuffizienz), hypertrophe Kardiomyopathie, Schlaganfälle bei jungen Patienten und Proteinurie als Zeichen einer renalen Beteiligung. Die chronische Niereninsuffizienz stellt die häufigste Todesursache der Patienten mit M. Fabry dar. Unbehandelt liegt die Lebenserwartung bei ca. 50 Jahren. Die Diagnose wird bei männlichen Patienten durch die Bestimmung der erniedrigten Aktivität der α -Galaktosidase A in Lymphozyten gestellt. Frauen sind nicht nur Konduktorinnen, sondern können selber auch Krankheitssymptome aufweisen, hier ist die Diagnose molekulargenetisch zu stellen.

5.2.3. Therapie: Seit 2001 sind zwei Präparate zur intravenösen Enzyersatztherapie zugelassen. Alle 14 Tage erfolgt die Infusion des fehlenden Enzyms in einer fixen Dosierung von 0,2 mg/kg KG für das Präparat Agalsidase alfa (Replagal®) bzw. 1,0 mg/kg KG für das Präparat Agalsidase beta (Fabrazyme®). Die Indikation für die Einleitung einer lebenslangen Enzyersatztherapie ist unstrittig bei symptomatischen männlichen Patienten und/oder nachweisbarer Organbeteiligung (z.B. Proteinurie, Kardiomyopathie, Z.n. Apoplex). Durch die Therapie kann eine deutliche Reduktion des Schmerzens und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden. Die Progredienz des chronischen Nierenversagens und der Kardiomyopathie kann aufgehalten werden. Inwieweit bereits eingetretene Organveränderungen auch reversibel sind, kann bisher nicht sicher beurteilt werden. Geeignete klinische Parameter oder Laborparameter zum Monitoring der Therapie sind bisher nicht vorhanden. Die Indikation für den Beginn einer Enzyersatztherapie bei Frauen ist individuell zu stellen.

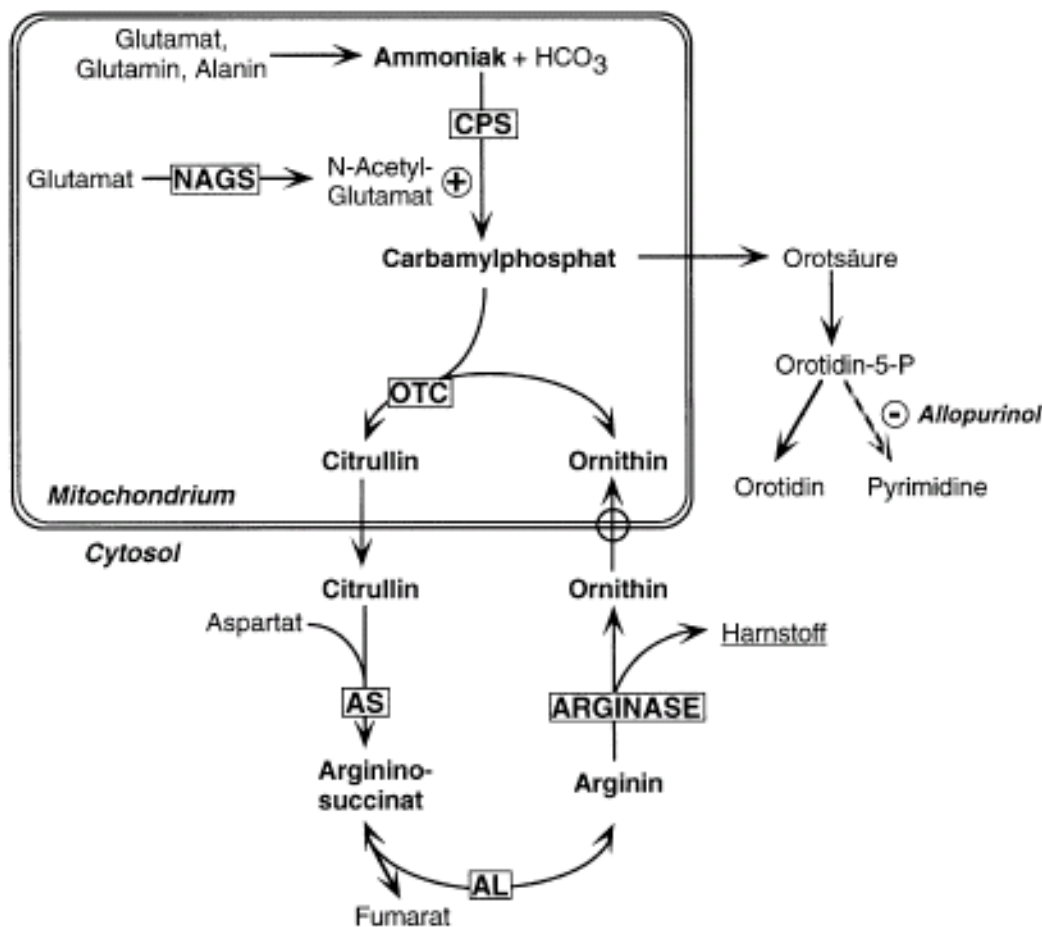
Vergleichende Wirksamkeitsstudien zwischen beiden zugelassenen Präparaten fehlen bisher. Bei beiden Präparaten treten leichte bis mäßige Infusionsreaktionen insbesondere in den ersten Monaten der Therapie auf. Beim Auftreten einer Infusionsreaktion ist die Infusion zu unterbrechen. Je nach Schweregrad müssen die Symptome mit Corticoiden

(z.B. Solu-Decortin H® 250 mg i.v. und Antihistaminika, z. B. 1 Amp. Tavegil® i.v. und 1 Amp. Sostril® i.v.) therapiert werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion fortgeführt werden. Nach dem ersten Auftreten einer Infusionsreaktion sollte in den folgenden 4-6 Monaten die Enzyersatztherapie unter einer prophylaktischen Gabe von Corticoiden und/oder Antihistaminika durchgeführt werden. Nach einigen Monaten ist mit einer Toleranzentwicklung zu rechnen, so dass dann ein Auslassversuch der Prophylaxe gerechtfertigt ist.

6. Harnstoffzyklusdefekte

6.1. Definition und Pathophysiologie:

Der Harnstoffzyklus dient zum Abbau überflüssigen Stickstoffes und zur Produktion von Arginin. Ist einer der Schritte defekt, resultiert eine Anhäufung von Ammoniak sowie der jeweiligen Substrate, und Arginin wird – abgesehen vom Arginasemangel – eine essentielle Aminosäure. Zu Hyperammonämie kommt es, wenn die Stickstoffbelastung durch Ernährung und Katabolismus der körpereigenen Proteine und Nukleinbasen, oder Bildung von Ammoniak durch Darmbakterien, die eingeschränkte Abbaukapazität zu Harnstoff und Glutamat/Glutamin überschreitet. Genetisch bedingte Defekte sind bei jedem der 5 Schritte des Harnstoffzyklus bekannt. Die kumulative Häufigkeit beträgt ca. 1:8.000; der häufigste Enzymdefekt ist der Ornithintranscarbamylasemangel (OTC-Mangel). Mit Ausnahme des X-chromosomal vererbten OTC-Mangels werden alle anderen Störungen autosomal-rezessiv vererbt.



n-Acetylglutamatsynthetase (NAGS)
Carbamylphosphatsynthetase (CPS)
Ornithintranscarbamylase (OTC)

Argininosuccinat-Synthetase (AS)
Argininosuccinatlyase (ASL)
Arginase

6.2. Klinik und Diagnostik:

Die Patienten werden überwiegend im Kindesalter symptomatisch. Erstmanifestationen im Erwachsenenalter sind aber nicht so selten. Mögliche Erstsymptome sind rezidivierende Episoden einer unspezifischen Enzephalopathie, Anfälle und Bewußtseinstörungen bis zum Koma. Fokalneurologische Symptome wie Hemiparese, Aphasie oder Ataxie können vorkommen, auch psychiatrische Symptome wie Agitiertheit, Verhaltensauffälligkeiten und Verwirrtheit. Ein erhöhter Proteinmetabolismus kann postpartal zu einer Erstmanifestation eines OTC-Mangels führen, welcher als Wochenbettpsychose fehlgedeutet wird. Die akute Dekompensation, die durch Eiweißbelastung, Infektionen oder Medikamente (häufig Valproat) ausgelöst werden kann, kann ohne Therapie letal verlaufen.

Entscheidend für die Diagnose ist der Nachweis eines erhöhten Ammoniakspiegels.

WICHTIG

Hyperammonämien sind eine wichtige Differentialdiagnose von unklaren Enzephalopathien und Komazuständen in jedem Lebensalter.

Die Differenzierung erfolgt mittels charakteristischer Plasmaamino säurenprofile und der Orotsäurebestimmung im Urin. Weiterführende Untersuchungen sind der Allopurinolbelastungstest mit dem Nachweis erhöhter Orotsäureausscheidung über 24 Stunden im Urin nach Allopurinolgabe, die Messung der Enzymaktivität in Fibroblasten oder in der Leberbiopsie und molekulargenetische Analysen.

6.3. Therapie:

Die Basis der langfristigen Behandlung bildet eine Diät mit berechneter und kontrollierter Limitierung der Einnahme von natürlichem Protein und Ergänzung durch begrenzte Mengen essentieller Aminosäuren bis zu einer Gesamtproteinaufnahme von 0,8 g/kg KG/Tag. Arginin wird substituiert, wenn erforderlich kann durch Natrium-Benzoesäure und Natrium-Phenylbutyrat (Ammonaps®) eine Ausscheidung von Stickstoff über alternative Stoffwechselwege erreicht werden.

Diät und Dosierungen der Dauer-Medikation:

- Proteinarme Ernährung mit Zusatz eines Gemisches von essentiellen Aminosäuren, insgesamt ca. 0,8 g Protein/kg KG/Tag
- Citrullin per os, ca. 200 mg/kg/Tag
- alternativ Arginin per os, ca. 210 mg/kg KG/Tag (1mmol) (bindet weniger NH_3 als Citrullin)

- Natriumbenzoat per os, ca. 250 mg/kg/Tag und/oder
- Natriumphénylbutyrat (Ammonaps®) per os, ca. 250 mg/kg/Tag

Durch eine frühzeitige Lebertransplantation kann der Stoffwechseldefekt korrigiert werden.

6.4. Notfalltherapie:

Während interkurrenter Erkrankungen (Inappetenz, fieberhafte Erkrankungen, Durchfall, Erbrechen) kann es zu Stoffwechselentgleisungen mit Stoffwechselkrisen kommen, aufgrund einer Anhäufung toxischer Metabolite in einer katabolen Stoffwechselbilanz.

Die Notfalltherapie umfasst:

- Vermeidung weiterer Stickstoffbelastung für den Harnstoffzyklus (Stop der Proteinzufuhr, Reduktion der endogenen Proteinbelastung durch Vermeidung oder Behandlung einer Katabolie)
- Optimierung der Funktion des Harnstoffzyklus durch Argininsubstitution
- Eliminierung des Ammoniaks (Medikamente, extrakorporale Entgiftung)
- Eliminierung des Stickstoffs durch Nutzung alternativer Wege
- Unterstützung des mitochondrialen Stoffwechsels mit Carnitin
- Unterstützung der renalen NH_3 -Ausscheidung (reichlich Flüssigkeit, ggfs. Diuretika)

Bei schweren Stoffwechselentgleisung muss die Behandlung stationär erfolgen, bei leichteren Erkrankungen kann eine ambulante Behandlung zu Hause durchgeführt werden.

6.4.1. Ambulante Behandlung interkurrenter Stoffwechselentgleisungen

Proteinzufuhr stoppen, ausreichend Flüssigkeit (Wasser, Tee) mit viel Kohlenhydraten, vorzugsweise Maltodextrin (Maltodextrin 6, Maltodextrin 19 oder Dextroneonat) in 25%iger Konzentration, ca. 2000 ml pro Tag. Nahrungsaufbau nach spätestens 24-48 Stunden: einen Tag halbe Menge natürlichen Proteins, einen Tag $\frac{3}{4}$, dann gesamte Tagesmenge. Sonstige Therapie mit Arginin oder Citrullin, Na-Benzooat und/oder Natrium-Phénylbutyrat (Ammonaps®) unverändert weiter.

6.4.2. Stationäre Behandlung interkurrenter Stoffwechselentgleisungen

OTC (Ornithintranscarbamylase)-Mangel, Citrullinämie und Argininbernsteinsäurekrankheit

- Stop der Eiweißzufuhr, auch der essentiellen Aminosäuren

- Glukose-Elektrolyte i.v., mindestens 10 mg/kg KG/min, Blutzucker zwischen 80 – 140 mg/dl anstreben, wenn möglich Glukose-Infusion zusammen mit Insulin (ca. 0,05 E/kg KG/h) geben, um Energiezufuhr und –utilisation zu steigern
- Adäquate Elektrolytzufuhr
- Statt Citrullin, welches nicht i.v. gegeben werden kann, intravenöse Behandlung mit 2 ml/kg einer 1-molaren Argininhydrochlorid-Lösung über 24 Stunden (4 ml/kg/KG/24 Stunden i.v., davon 2 ml/kg in den ersten 2 Stunden, die restlichen 2 ml/kg in den nächsten 22 Stunden)
- Natriumbenzoat 250 mg/kg/24 Stunden i.v.
- Natriumphénylbutyrat (Ammonaps) per os, bis 250 mg/kg/Tag
- Carnitininfusion mit 100 mg/kg KG/Tag
- Extrarenale Entgiftung (Hämodiafiltration, Hämodialyse) bei Ammoniakspiegeln > 500 µmol/l (> 850 mg/dl)

6.4.3. Arginase-Mangel (Hyperargininämie)

Beim Arginase-Mangel ist kein Arginin zu verabreichen, da dies bereits aufgrund des Enzymdefektes akkumuliert. Die restliche Therapie ist gleich wie bei den anderen Harnstoffzyklusdefekten. Als Besonderheit können beim Arginase-Mangel evtl. gewaschene Erythrozyten im Sinne einer Enzyersatztherapie transfundiert werden, da sie klinisch relevante Mengen an Arginase enthalten.

7. Galaktosämie

7.1. Definition:

Der klassischen Galaktosämie liegt ein Aktivitätsmangel des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) zugrunde. Die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung kommt mit einer Inzidenz von 1:40.000 vor.

7.2. Klinik:

Die Anhäufung toxischer Metabolite des Galaktoseabbaus (insbesondere Galaktose-1-Phosphat und Galaktitol) führt bei einem gestillten oder mit einer Säuglingsmilch ernährten Neugeborenen bereits in den ersten Lebenstagen zu einem akut-toxischen Krankheitsbild mit erheblicher Leberfunktionsstörung und Kataraktbildung (Trias der Galaktosämie: Leberzirrhose, Katarakt, geistige Retardierung). Die sofortige Unterbrechung jeglicher Galaktosezufuhr bei klinischem Verdacht wirkt lebensrettend und führt zu einem raschen Rückgang aller Symptome. Mit strikter Galaktoseresektion können ein normales Gedeihen und Wachstum der Kinder und Jugendlichen erzielt werden. Krankheitsfolgen, welche sich trotz extrem strenger Galaktoseresektion langfristig bei Erwachsenen entwickeln können sind zentral-nervöse Schäden (Störungen der Sprachentwicklung, geistige Behinderung, Ataxie) und Verhaltensauffälligkeiten mit Zurückgezogenheit, Scheu und geringem Selbstwertgefühl. Bei ca. 80% der Frauen wird eine Ovarialinsuffizienz (hypergonadotroper Hypogonadismus) beobachtet.

Die versehentliche Aufnahme größerer Mengen von Galaktose kann im Erwachsenenalter zu einer akuten intestinalen Symptomatik und Leberfunktionsstörungen führen.

7.3. Therapie:

Auch im Erwachsenenalter muss eine vollständig laktosefreie und galaktosearme Diät eingehalten werden. Als Obergrenze wird eine Zufuhr von maximal 300 – 500 mg freier und β -glykosidisch gebundener Galaktose pro Tag empfohlen. Nach derzeitigen Kenntnisstand wird Galaktose in α -glykosidischer Bindung (z. B. Raffinose und Stachyose in Früchten und Gemüse) nicht als freie Galaktose durch den Darm aufgenommen und kann daher unbeschränkt verzehrt werden. Als Ersatz von Milch und Milchprodukten kommen Sojamilchen aus Sojaprotein in Frage. Sie sind auch als Kalziumquelle geeignet. Die Zufuhr von Calcium, Fluor, Jod, Zink, Vitamin D und anderen Vitaminen sollte regelmäßig überprüft werden. Eventuell ist die Supplementierung von Stoffen aus dieser Gruppe sinnvoll.

Unabhängig vom Galaktosegehalt der Nahrung wird auch endogene Galaktose aus Glykoproteinen und Galaktolipiden gebildet. Die endogene Galaktoseproduktion umfaßt beim Erwachsenen etwa 1000 bis 2000 mg/Tag und liegt damit höher als die in einer Nahrung mit strenger Galaktoseresektion enthaltene Menge von ca. 300 - 500 mg

Galaktose/Tag. Diese Relation ist bei der Bewertung von Galaktosequellen in der Nahrung oder z. B. dem Laktosegehalt von Medikamenten zu berücksichtigen.

Untersuchungen des Hormonstatus sind bei Frauen erforderlich, bei den meisten Frauen ist eine Hormonersatztherapie durchzuführen.

7.4. Kontrolle der diätetischen Einstellung:

Die Messung des Galaktose-1-Phosphates in Erythrozyten gibt einen Hinweis auf die Qualität der diätetischen Einstellung. Der Galaktose-1-Phosphatgehalt in Erythrozyten sollte unter 5 mg/dl liegen (Normwert 0-0,3 mg/dl, erreichbarer Wert bei Patienten mit Galaktosämie unter Galaktoserestriktion ab dem 2. Lebensjahr ca. 2-4 mg/dl). Die Kontrollen der Diäteinstellung über Messung des Galaktose-1-Phosphatgehaltes in Erythrozyten und der Galaktitol-Ausscheidung im Urin sollten ein-zweimal/Jahr erfolgen.. Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden.

8. Glykogenose Typ I (Glykogenspeicherkrankheit von Gierke)

8.1. Definition und Pathophysiologie:

Den autosomal-rezessiv vererbten Glykogenosen Typ Ia und Ib (Inzidenz ca. 1 : 40-100.000) liegen genetische Defekte im Enzymsystem der Glukose-6-Phosphatase zugrunde. Dies führt dazu, dass die endogene Freisetzung von Glukose durch Glykogenolyse oder Glukoneogenese blockiert ist. Die Patienten sind zu Wahrung der Normoglykämie ausschließlich auf externe Kohlenhydratzufuhr angewiesen. Bleibt diese aus, kommt es zu Hypoglykämie und Laktatazidose. Die hepatische Speicherung des Glykogens führt zu Hepatomegalie. Von klinischer Bedeutung ist die Unterscheidung der GSD Ia (Defekt des Glukose-6-Phosphatase-Apoenzym) von der GSD Ib (Defekt der Glukose-6-Phosphat-Translokase). Bei dieser liegt neben der metabolischen Problematik zusätzlich eine gravierende Störung der Granulozyten in Zahl und Funktion vor, was zu einer ausgeprägten Infektneigung führt.

8.2. Klinik und Befunde:

Hauptsymptome sind Hepatomegalie und Nüchtern-Hypoglykämien, immer in Verbindung mit einer Laktazidämie. Lebensgefährliche Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten < 20 mg/dl und ausgeprägter Laktatazidose können schon nach Nüchternphasen von 3-4 Stunden Dauer auftreten. Regelmäßig finden sich Hyperlipidämie, insbesondere Hypertriglyceridämie, und Hyperurikämie. Die Serumtransaminasen können leicht erhöht sein. Die geistige Funktion der Patienten ist normal.

Zeichen einer chronisch schlechten Stoffwechseleinstellung sind vermehrte Blutungsneigung, Hypertriglyceridämie-getriggerte akute Pankreatitiden, Gicht und Nierensteine. Mit dem Alter zunehmende Spätkomplikationen, die möglicherweise auch bei guter Stoffwechselkontrolle nicht vermieden werden können, sind die Glykogenose-assoziierte Nephropathie (ähnlich der diabetischen Nephropathie), Leberadenome, Anämie, Osteopenie, polyzystische Ovarien und pulmonale Hypertonie.

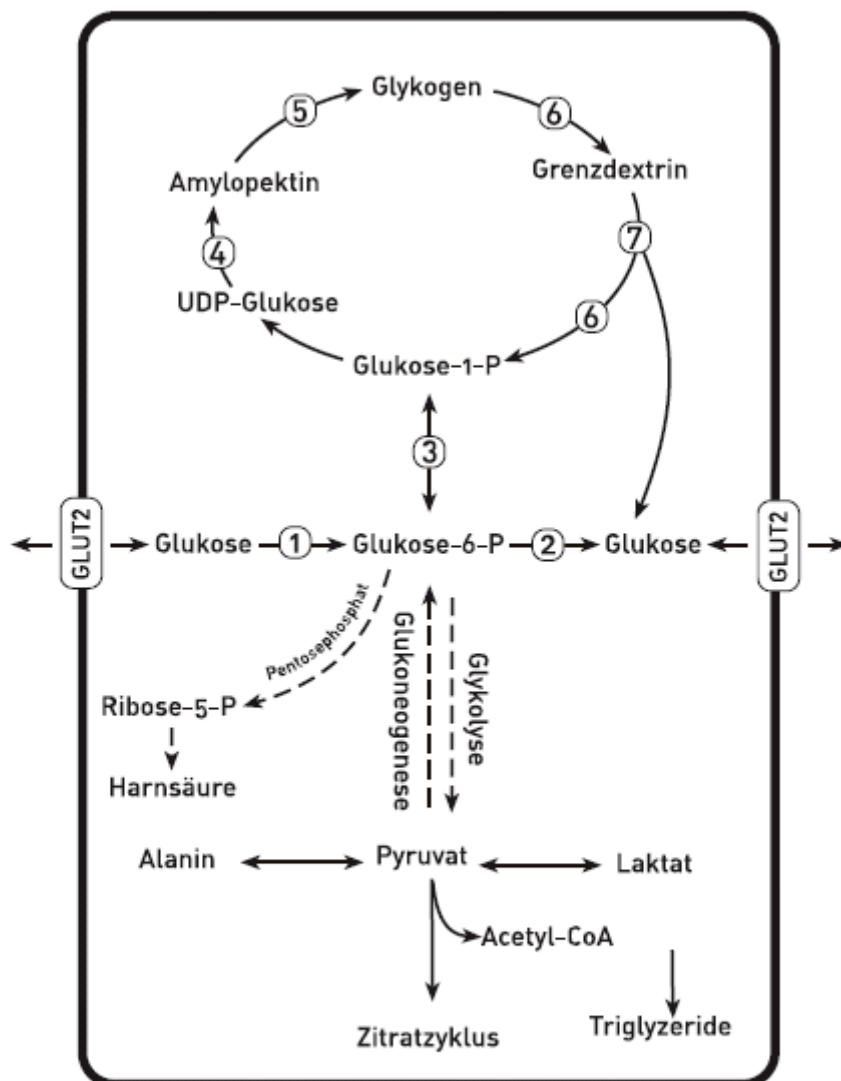
Tabelle 1: Charakteristika und Einteilung der Glykogenosen

Typ	Enzymdefekt	Betroffenes Gewebe	Glykogen im betroffenen Organ	Hauptsymptome
Ia (von Gierke)	Glukose-6-Phosphatase	Leber, Niere, Intestinum	Menge erhöht, Struktur normal	Hepatomegalie, Hypoglykämie, Laktatazidose, Hyperlipidämie
Ib	Glukose-6-Phosphat-Translokase	Leber, Niere, Leukozyten	Menge erhöht, Struktur normal	Zusätzlich zu Ia: Neutropenie, rezidivierende Infekte, entzündliche Darmerkrankung
II (Pompe)	α -1,4-Glukosidase (lysosomal)	Alle Organe	Menge stark erhöht, Struktur normal	Infantile Form: Kardiomyopathie, Hypotonie Spätere Formen: Myopathie
III (Cori)	Amylo-1,6-Glukosidase (Debranching Enzym)	Leber und Muskel	Menge erhöht, kurze äußere Zweige	Hepatosplenomegalie, Hypoglykämie, Myopathie
IV (Andersen)	Amylo-(1,4)-(1,6)-Transglukosidase (Branching Enzym)	Leber, Milz	Menge erhöht, sehr lange äußere Zweige	Hepatosplenomegalie, Leberzirrhose
V (McArdle)	Phosphorylase	Muskulatur	Menge leicht erhöht, Struktur normal	Myopathie, rasche muskuläre Ermüdbarkeit
VI (Hers)	Phosphorylase	Leber	Menge erhöht	Hepatomegalie, Hypoglykämie
VII (Tarui)	Phosphofruktokinase	Muskulatur	Menge erhöht, Struktur normal	Myopathie, rasche muskuläre Ermüdbarkeit
IX	Phosphorylase-Kinase (verschiedene Unterformen)	Leber, Muskulatur, Erythrozyten, Leukozyten	Menge erhöht, Struktur normal	Hepatomegalie, Hypoglykämie
0	Glykogen-Synthase	Leber	Menge erniedrigt, spärliche, vereinzelte α -Ketten	Hypoglykämie
Fanconi-Bickel	GLUT-2 (Glukose-Transporter 2)	Leber, Niere	Menge erhöht	Hepatomegalie, Rachitis, Hypoglykämie, Tubulopathie

Abbildung 1. Schema der Glykogen-Synthese und des Glykogen-Abbaus

1. Glukokinase-Hexokinase 2. Glukose-6-Phosphatase (G6Pase) 3. Phosphoglukomutase
4. Glykogen-Synthase 5. Branching-Enzym (α -1,4-1,6-Transglukosidase) 6. Glykogen-Phosphorylase 7. Debranching-Enzym (Amylo-1,6-Glukosidase)

(GLUT2 = Glukose-Transporter 2; UDP-Glukose = Uridindiphosphat-Glukose)



8.3. Therapie:

Therapieprinzip: Die Therapie ist ausschließlich diätetisch, eine medikamentöse Therapie besteht nicht. Das Prinzip besteht darin, dass tagsüber durch eine kohlenhydrat-bilanzierte Diät mit regelmäßigen Mahlzeiten in 2-4 Stundenintervallen ein ausreichend hoher Blutglukosespiegel aufrechterhalten wird. Nachts wird dieser auf konstant hohem Niveau (70-100 mg/dl) durch die kontinuierliche Zufuhr von Kohlenhydraten in Form einer Maltodextrin-Lösung über eine nasogastrale Sonde in den Magen gehalten. Auf diese Weise lässt sich durch konstante Vermeidung einer Hypoglykämie eine erhöhte Laktatproduktion unterbinden, was für einen optimalen Behandlungserfolg (normales Wachstum, normale Pubertätsentwicklung, Vermeidung von Osteopenie, Leberadenomen, Nephropathie) von großer Bedeutung ist.

Praxis der diätetischen Therapie: Die erforderliche Menge an Glukose orientiert sich an der endogenen Glukoseproduktionsrate. Diese beträgt beim Erwachsenen ca. 2,5 – 4 mg/kg/min. Der individuelle Kohlenhydratbedarf zur Erreichung einer Euglykämie wird mit Hilfe von Blutzuckertagesprofilen ermittelt.

Insgesamt sollten Kohlenhydrate 60-65% der Nahrungsenergie ausmachen, Proteine 10-15% und Fette 20-30%. Die Nahrung soll fruktose- und galaktosearm sein (da diese Zucker zur vermehrten Laktatproduktion führen können), damit frei von Saccharose und annähernd frei von Laktose. Die Patienten benötigen aufgrund der geforderten Einschränkung von Milch, Obst und Gemüse in der Nahrung die Substitution von Kalzium, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen in Form von Mineralstoff- und Multivitaminpräparaten.

Die Patienten nehmen tagsüber häufige und im Kohlenhydrat berechnete Mahlzeiten zu sich, die z. B. Brot, Reis oder Nudeln enthalten. Nachts erhalten die Patienten eine definierte Menge an Glukosepolymer (Maltodextrin) über eine Magentropfinfusion, die notwendige Dosierung richtet sich nach den physiologischen Erfordernissen und der Kontrolle der berechneten Therapie durch engmaschige Blutzuckerprofile.

Alternativ zur Magentropfinfusion kann ungekochte Maisstärke (Mondamin®) in einer Dosis von 1,75-2,5 g/kg KG pro Einnahme zur Nacht eingesetzt werden, die konstante Blutzuckerwerte über 5-6 Stunden bewirkt. Dies erfordert allerdings, dass die Patienten mindestens einmal nachts aufstehen, um frisch angerührte Maisstärke zu sich zu nehmen.

WICHTIG

8.4. Notfalltherapie und parenterale Therapie:

Die Therapie einer schweren Hypoglykämie ist eine rasche intravenöse Glukosezufuhr, eine Glukagoninjektion ist nicht wirksam. Wenn enteral keine Kohlenhydrate aufgenommen werden können, muss unter regelmäßiger Blutzuckerkontrolle 10%ige Glukoselösung intravenös in einer Dosierung von initial mindestens 10 g Glukose/h, d.h. 100 ml Glukose 10%/h gegeben werden. Die Dosierung ist entsprechend der Blutzuckerwerte anzupassen.

8.5. Therapieziele und Monitoring:

Folgende Parameter der Stoffwechseleinstellung sind anzustreben:

- Glucose präprandial: > 70 mg/dl
- Laktat im Blut: < 2,0 mmol/l
- Laktat im 12-Stunden-Urin: < 0,6 mmol/l oder < 0,06 mol/mol Kreatinin
- Harnsäure im Plasma: hochnormaler Bereich (5,5 –6,5 mg/dl)
- Triglyceride im Plasma: < 250 mg/dl
- BMI zwischen 0,0 und + 2.0 SDS

Diese Parameter sind alle 6-12 Monate in einem Stoffwechselzentrum zu überprüfen. Ergänzend werden Mikroalbuminurie, Retentionswerte im Plasma, Sonographie der Leber (Lebergröße, Leberadenome, Einblutungen, maligne Transformation) durchgeführt. Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden.

8.6. Ergänzende medikamentöse Therapie:

Für die Nephropathie bei der GSD I ergibt sich aufgrund der Parallelen zur diabetischen Nephropathie der Ansatz für eine Therapie mit ACE-Hemmern, evtl. bereits bei Normotension, sicher aber bei Hypertension. Die Behandlung der Hyperurikämie, die trotz guter Stoffwechseleinstellung häufig bestehen bleibt, erfolgt mit Allopurinol in üblicher Dosierung. Ist eine ausreichende Senkung der Triglyceride nicht erreichbar, muss ggfs. ein Fibrat eingesetzt werden. Zur Kontrazeption sind unter Berücksichtigung von Überlegungen zur Pathogenese von Leberadenomen und hinsichtlich der bestehenden Hyperlipidämie äthylierte Östrogene kontraindiziert. Gegen die Anwendung von Kontrazeptiva, die ausschließlich niedrigdosierte Gestagene enthalten („Minipille“, 3-Monats-Depotspritze, implantierbarer Gestagenstab) oder gegen eine gestagenhaltige Intrauterin-Spirale bestehen keine Bedenken.

Wegen des geringen Kalziumgehaltes einer nahezu milchfreien Ernährung sollte eine Kalziumsubstitution (500 – 1000 mg täglich) durchgeführt werden, am günstigsten in Form eines Präparates, welches auch die notwendigen wasserlöslichen Vitamine und Mineralstoffe in balanzierter Form enthält (z.B. Seravit[®], Advit[®]).

8.7. Lebertransplantation:

Bei Verdacht auf eine maligne Transformation von Leberadenomen ist die orthotope Lebertransplantation indiziert. Durch sie wird gleichzeitig der Stoffwechseldefekt, der fast ausschließlich in der Leber zum Tragen kommt, korrigiert. Bei einer terminalen Niereninsuffizienz ist eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zu erwägen.

8.8. Glykogenose Typ Ib:

Es besteht zusätzlich zur metabolischen Problematik infolge einer Neutropenie (meist < 500/fl) und einer schweren Funktionsstörung der Neutrophilen eine starke Neigung zu bakteriellen Infektionen. Dies erfordert meist die intermittierende oder kontinuierliche Behandlung mit Granulozyten-stimulierendem Faktor G-CSF. Dosis-limitierend bei der Anwendung von G-CSF sind häufig akute Knochenschmerzen.

Literatur:

Schwarz M, Wendel U: Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten. Eine neue Herausforderung für die Innere Medizin (Teil 2). Med Klinik 2005;100:624-635

Schwarz M, Berger M: Kohlenhydratstoffwechsel und Glykogenosen; S. 13-52. In: Strohmeyer, Stremmel, Nierderau (Hrsg): Angeborene Stoffwechselerkrankungen. Ecomed Landsberg 2002

Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA: Glycogen storage diseases: Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 28 (1999) 801-823

Chen YT: Glycogen Storage Diseases. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, et al (Hrsg) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, Vol 1, 8th ed McGraw-Hill, New-York, (2001) 1521-1551

9. Ahornsirupkrankheit – Maple Syrup Urine disease MSUD

9.1. Definition und Pathophysiologie:

Die Ahornsirupkrankheit (MSUD) ist mit einer Inzidenz von 1 : 200.000 bis 1 : 500.000 eine seltene Stoffwechselkrankheit. Ursache der MSUD ist ein autosomal-rezessiv vererbter Mangel der Dehydrogenase verzweigtkettiger Ketosäuren. Dieser mitochondriale Multienzymkomplex (BCKA-DH) ist für den Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Valin und Isoleucin auf der Stufe der 2-Ketosäuren zuständig. Bei reduzierter Aktivität der BCKA-DH kommt es zum Konzentrationsanstieg der Branched-Chain Amino Acids (BCAA) Leucin, Valin und Isoleucin, der korrespondierenden neurotoxischen Ketosäuren, insbesondere KIC (2-Ketoisocaproinsäure, Ketoanalog von Leucin) und zusätzlich der Aminosäure Alloisoleucin. Das Auftreten von Alloisoleucin ist pathognomonisch für die MSUD. Der Name der Krankheit kommt vom karamellartigen Geruch von Ahornsirup bzw. Maggi des Urins der noch unbehandelten Patienten.

9.2. Klinik:

Klinisch verursacht die Krankheit eine progrediente Enzephalopathie, bei Kindern ab dem 3. bis 5. Lebenstag mit rascher Entwicklung eines schweren Hirnödems mit Koma. In Abhängigkeit von Höhe und Dauer der erhöhten Konzentrationen an neurotoxischen Metaboliten sind diese Symptome unter adäquater Therapie mit rascher Senkung der Metabolite reversibel oder münden in neurologische Defektsyndrome, die von einer Intelligenzminderung bis hin zur spastischen Zerebralparese reichen können. Aufgrund insuffizienter Diagnostik und Therapie in der Neonatalperiode sind bisher noch bei fast allen heute erwachsenen Patienten neurologische Defektsyndrome zu verzeichnen.

9.3. Klinische Symptomatik bei Erwachsenen:

Bei Leucinspiegeln im Plasma von deutlich $> 1000 \mu\text{mol/L}$ ist bei Erwachsenen damit zu rechnen, daß klinische Symptome auftreten können. Dies können Übelkeit, Erbrechen, zunehmende Somnolenz und Stupor bis hin zum tiefen metabolischen Koma sein. Auslöser sind meist Infekte mit kataboler Stoffwechsellage, aber auch Diätfehler mit unbegrenzter Proteinzufuhr. Ob bei niedrigeren Leucinwerten bereits subklinische Symptome auftreten, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

9.4. Therapie:

Die Prinzipien der Dauerbehandlung und der Notfallbehandlung sind im Kapitel Notfallmanagement angeborener Stoffwechselkrankheiten dargestellt.

9.5. Kontrolluntersuchungen:

Die Kontrolle der Spiegel der BCAA sollte alle 1-3 Monate erfolgen. Therapieziel sind Leucinwerte im Bereich des 1,5-2fachen des Normalbereichs, d.h. $< 400 \mu\text{mol/L}$. Diese Einstellung wird von den meisten Patienten nicht erreicht, ob die Ziele angemessen sind wird zur Zeit in einer multizentrischen deutschen Studie überprüft. Ambulante Vorstellungen mit Untersuchungen auf neurologische Probleme und Ernährungsdefizite bei der notwendigen semisynthetischen Ernährung sollten alle 6 Monate erfolgen.

Literatur:

Schoenberger S, Schweiger B, Schwahn B, Schwarz M, Wendel U: Dysmyelination in the brain of adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab.* 2004 May;82(1):69-75.