

# 15 Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und sonstige angeborene Stoffwechselstörungen

A.C.Muntau

## Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels – 162

### 15.1 Störungen des Galaktosestoffwechsels – 162

- 15.1.1 Galaktokinasmangel – 163
- 15.1.2 Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel – 163
- 15.1.3 Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Mangel – 167

### 15.2 Störungen des Fruktosestoffwechsels – 167

- 15.2.1 Hereditäre Fruktoseintoleranz – 168
- 15.2.2 Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel – 169

### 15.3 Glykogenspeichererkrankungen – 170

- 15.3.1 Glykogenose Typ Ia – 170
- 15.3.2 Glykogenose Typ Ib – 172
- 15.3.3 Glykogenose Typ III – 172
- 15.3.4 Glykogenose Typ VI – 173
- 15.3.5 Glykogensynthesedefekt – 173

### 15.4 Störungen des Glukosetransports – 173

- 15.4.1 Kongenitale Glukose-Galaktose-Malabsorption – 174
- 15.4.2 Glukosetransporterprotein-Syndrom (GLUT<sub>1</sub>-Defekt) – 174
- 15.4.3 Fanconi-Bickel-Syndrom – 175

### 15.5 Kongenitaler Hyperinsulinismus – 175

- 15.5.1 Kongenitaler Hyperinsulinismus mit Hyperammonämie – 178

**Sonstige angeborene Stoffwechselstörungen** – 179

**15.6 Kreatinstoffwechselstörungen** – 179

15.6.1 Arginin-Glycin-Amidino-transferase-Defekt – 179

15.6.2 Guanidinoacetat-Methyltransferase-Defekt – 179

**15.7 Kongenitale Defekte der Glykosilierung** – 180

15.7.1 Phosphomannose-Isomerase-Mangel – 180

15.7.2 Leukozytenadhäsionsdefekt Typ II – 180

**15.8 Nephropathische Zystinose** – 181

**Literatur** – 182

## Angeborene Störungen des Kohlehydratstoffwechsels



Die Therapie der »klassischen« Erkrankungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz, Glykogenspeichererkrankungen) besteht hauptsächlich in der Einhaltung diätetischer Maßnahmen. Obwohl die Therapiemaßnahmen für diese Erkrankungen seit ihrer Etablierung weiterentwickelt und modernisiert wurden, hat sich bezüglich der grundlegenden Behandlungsstrategien nicht viel verändert. Es gelingt heute fast ausnahmslos, den Patienten ein Überleben bis ins Erwachsenenalter zu ermöglichen. Dennoch sind die Behandlungsergebnisse nicht immer zufriedenstellend, und die jungen Erwachsenen haben mit einer Reihe von Langzeitkomplikationen zu kämpfen.

Die Organtransplantation hat als kurative Maßnahme in letzter Zeit einen höheren Stellenwert erlangt. Betroffene Familien und ärztliche Betreuer hoffen jedoch weiterhin auf die Entwicklung neuer, noch effektiverer Therapiestrategien. Erste Erfolge auf dem Gebiet der Enzyersatztherapie und der Gentherapie rechtfertigen diese Hoffnung.

In den letzten Jahren konnten die molekularen Grundlagen einiger »neuer« Krankheitsbilder, die den Kohlenhydratstoffwechsel betreffen, aufgeklärt werden. Die Glukosetransporterdefekte und die verschiedenen genetisch bedingten Defekte, die zu einem kongenitalen Hyperinsulinismus führen, werden hier vorgestellt. Das Verständnis der zugrunde liegenden Defekte ermöglichte die Entwicklung wirksamer Therapiestrategien, die sowohl diätetische als auch medikamentöse und chirurgische Maßnahmen vorsehen.

Bis auf die Galaktosämie wird keine der hier beschriebenen Erkrankungen durch das Neugeborenencreening, auch nicht durch erweiterte Neugeborenencreeningprogramme, erfasst. Da ein frühzeitiger Behandlungsbeginn oft für die Prognose entscheidend ist, sind die Patienten weiterhin auf die klinische Wachsamkeit von Neonatologen und Kinderärzten angewiesen. Da es sich um seltene Erkrankungen handelt, die komplexe diagnostische und therapeutische Maßnahmen erforderlich machen, empfehlen wir, die Behandlung und Langzeitbetreuung dieser Kinder in enger Zusammenarbeit mit Kollegen der spezialisierten Stoffwechselzentren durchzuführen.

### 15.1 Störungen des Galaktosestoffwechsels

Hereditäre Defekte des Galaktosestoffwechsels führen zu erhöhten Galaktosekonzentrationen in Geweben und Körperflüssigkeiten. Die klinischen Symptome dieser Erkrankungen reichen von asymptomatischen Verlaufsformen bis zu lebensbedrohlichen Krisen in der Neugeborenenperiode und schweren Langzeitkomplikationen. Drei angeborene Enzymdefekte des Galaktosestoffwechsels, die autosomal-rezessiv vererbt werden, sind bekannt.

Der **Galaktokinasedefekt** führt zu Katarakten, die in den ersten Lebenswochen auftreten und in der Regel beidseitig sind. Ein Pseudotumor cerebri wird inzwischen als häufige klinische Manifestationsform des Galaktokinasedefektes anerkannt.

Die schwere Form des **Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangels** (»klassische Galaktosämie«) manifestiert sich in der Regel vor dem 10. Lebenstag und führt zu Trinkschwäche, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Diarrhö, Ikterus, Lethargie und muskulärer Hypotonie. Die

begleitende schwere Leberfunktionsstörung mit Hepatomegalie, Ödemen und Aszites führt zu einer schweren Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung. Die Nierenfunktionsstörung äußert sich als Tubulopathie mit Hyperaminoacidurie. Eine gramnegative Sepsis tritt häufig auf. Innerhalb von Tagen oder Wochen kommt es zu nukleären Katarakten, die rasch irreversibel werden. Ein partieller Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel ist häufig asymptomatisch.

Der **Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Mangel** ist in seiner schweren Form sehr selten. Die klinischen Symptome ähneln denen der klassischen Galaktosämie. Der partielle Defekt bleibt asymptomatisch.

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieziel

Ziel der Therapie aller Störungen des Galaktosestoffwechsels ist die Rückbildung der Symptome bzw. die Verhinderung irreversibler Schäden.

### ■ Therapieprinzip

Das gemeinsame Therapieprinzip bei allen angeborenen Galaktosestoffwechselstörungen besteht in der diätetischen Einschränkung der exogenen Galaktosezufuhr. Galaktose kommt in freier und gebundener Form in fast jedem Lebensmittel vor. Die wichtigste Galaktosequelle sind Milch und Milchprodukte, in denen Galaktose (z.B. in Laktose) in  $\beta$ -glykosidischer Bindung vorliegt. Hieraus kann im Darm leicht freie Galaktose freigesetzt werden. Obst und Gemüse können erhebliche Mengen nicht nur an gebundener Galaktose in  $\alpha$ -glykosidischer Bindung, sondern auch an freier, löslicher Galaktose enthalten. Eine Abspaltung freier Galaktose aus Galaktose in  $\alpha$ -glykosidischer Bindung ist bisher nicht nachgewiesen. Eine galaktosefreie Ernährung ist im Alltag nicht durchführbar, eine laktosefreie und galaktosearme Diät ist jedoch praktikabel.

#### ! Cave

Beim geringsten klinischen Verdacht auf Vorliegen einer angeborenen Störung im Galaktosestoffwechsel muss die Milchernährung sofort beendet und die Ernährung des Kindes auf eine galaktosefreie Säuglingsmilch umgestellt werden.

### 15.1.1 Galaktokinase-mangel

Die Erkrankung wird durch den Nachweis erhöhter Galaktosekonzentrationen im Blut (in der Regel im Rahmen des Neugeborenen Screenings) und den Nachweis von Galaktose, Galaktitol und Glukose im Urin diagnostiziert.

### ■■■ Therapie

#### ■ Therapieprinzip

In der Regel ist die Durchführung einer milchfreien Ernährung ausreichend.

Andere Quellen geringerer Mengen an Galaktose wie Milchprodukte, Gemüse und Medikamente in Tablettenform können wahrscheinlich vernachlässigt werden, da angenommen wird, dass die geringe zugeführte Galaktosemenge entweder metabolisiert oder ausgeschieden wird, bevor signifikante Galaktitolmengen, die für die Kataraktbildung verantwortlich sind, gebildet werden können.

#### ! Cave

Bei frühzeitigem Therapiebeginn in den ersten 2–3 Lebenswochen können die Katarakte sich zurückbilden. Bei fehlender oder unvollständiger Rückbildung muss eine operative Linsenentfernung erfolgen.

! Dauer der Therapie: lebenslang.

### 15.1.2 Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel

#### Klassische Galaktosämie

Die Erkrankung wird durch den Nachweis erhöhter Galaktosekonzentrationen im Blut (in der Regel im Rahmen des Neugeborenen Screenings), erhöhter Konzentrationen von Galaktose-1-Phosphat in Erythrozyten und den Nachweis einer verminderten Aktivität der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase im Blut diagnostiziert. Eine molekulargenetische Diagnostik steht zur Verfügung.

### ■■■ Therapie

#### ■ Therapieprinzip

Die Behandlung eines Neugeborenen mit einer klassischen Galaktosämie besteht in der unverzüglichen vollständigen Elimination von Galaktose aus der Ernährung.

Wird früh genug mit der galaktosefreien Diät begonnen, bilden sich die klinischen Symptome (Ikterus, Gerinnungsstörung, Katarakte) rasch zurück. Die Progression zur Leberzirrhose kann verhindert werden.

#### Tipps für die Praxis

Es empfiehlt sich, zunächst die Muttermilch abpumpen zu lassen, bis die definitiven Laborergebnisse vorliegen. Bestätigt sich die Diagnose einer schwerwiegenden Galaktosestoffwechselstörung, kann abgestellt werden. Bestätigt sie sich nicht, kann die Mutter weiter stillen.

Das schwerkranke Neugeborene bedarf häufig einer supportiven Notfalltherapie.

#### Vorgehen: Notfalltherapie

- ▶ Stopp der Zufuhr an Muttermilch oder Säuglingsmilch auf Kuhmilchbasis.
- ▶ Vitamin K und/oder Fresh-frozen-Plasma i.v. bei schwerer Gerinnungsstörung.
- ▶ Humanalbumin i.v. bei Hypalbuminämie.
- ▶ Thrombozytenkonzentrate bei schwerer Thrombozytopenie.
- ▶ Immer vom Vorliegen einer gramnegativen Sepsis ausgehen: Antibiotikatherapie, z. B. Cefotaxim 100 mg/kg KG/Tag i.v.
- ▶ Phototherapie bei indirekter Hyperbilirubinämie.
- ▶ Parenterale Ernährung, wenn nötig.
- ▶ Enterale Ernährung mit einer galaktosefreien Säuglingsnahrung (s.unten), wenn möglich.

**! Cave**  
**Falls eine Bluttransfusion erforderlich ist, sollte zuvor eine Probenasservierung, insbesondere für die Enzymaktivitätsbestimmung, nicht vergessen werden!**

**Diätetische Behandlung des Neugeborenen**

Die Therapie des Neugeborenen ist vergleichsweise einfach. Es stehen sowohl Säuglingsnahrungen auf Sojabasis als auch Säuglingsnahrungen auf Kaseinhydrolysatbasis zur Verfügung.

Säuglingsmilch auf Sojabasis enthält keine Laktose und keine freie Galaktose, aber Stachyose und Raffinose, die Galaktose in  $\alpha$ -glykosidischer Bindung enthalten. Diese Tri- und Tetrasaccharide werden nur dann gespalten, wenn der Dünndarm mit Bakterien besiedelt ist, die Galaktose aus komplexen Kohlenhydraten freisetzen können. Ob dies nur im Rahmen einer Gastroenteritis oder auch im Intervall der Fall ist, wird kontrovers diskutiert. Geeignete Sojamilchpräparate sind z. B.:

- Humana SL (Humana),
- Milupa SOM (Milupa),
- Lactopriv (Töpfer).

Säuglingsmilch auf Kaseinhydrolysatbasis enthält kleine Mengen Galaktose (0,6 mg/100 ml), da eine vollständige Abtrennung von an Kasein gebundener Laktose beim Herstellungsprozess nicht möglich ist. Entsprechende Präparate sind z. B.:

- Pregestimil (Mead Johnson),
- Nutramigen (Mead Johnson).

**Diätetische Behandlung des älteren Säuglings und Kleinkindes**

Mit Einführung der Beikost wird die Einhaltung der Diät schwieriger. Die Eltern werden dahingehend geschult, dass das Therapieziel die vollständige Eliminierung von Galaktose aus der Ernährung ist. Wir wissen jedoch, dass dieses Ziel in praxi unerreichbar ist. Unsere Nahrung enthält eine Vielzahl versteckter Galaktosequellen, über die die Familien sorgfältig aufgeklärt werden müssen. Darüber hinaus liegt die endogene Galaktoseproduktion beim Erwachsenen bei etwa 1 g täglich.

Bei der Verfolgung des Therapieziels ist die Einhaltung folgender Grundregeln hilfreich:

**Vorgehen**

- ▶ Zubereitung von Mahlzeiten aus unbehandelten Grundnahrungsmitteln.
- ▶ Packungsaufschriften sollten stets sorgfältig gelesen werden, auch bei bekannten Produkten, da sich die Inhalte ohne Warnhinweis ändern können.

- ▶ Meidung von Fertigprodukten und Konservierungsmitteln, sofern nicht zweifelsfrei deklariert ist, dass sie laktose- und galaktosefrei sind.
- ▶ Achten auf versteckte Laktose- und Galaktosequellen z. B. in Milchpulver, Süßungsmitteln, Medikamenten in Tablettenform, Zahnpasta, Backzutaten, Wurstwaren, Gewürzmischungen usw.
- ▶ Achten auf den Gehalt freier und gebundener Galaktose von Obst und Gemüse (Verwendung geeigneter Übersichtstabellen).
- ▶ Hartkäsesorten wie Emmentaler, Gruyère und Tilsiter sind laktose- und galaktosefrei, da diese Kohlenhydrate durch den Fermentationsprozess entfernt werden.
- ▶ Eine Galaktose-1-Phosphat-Konzentration in Erythrozyten von über 5 mg/dl (0,24 mmol/l<sup>1</sup>) spricht für eine zu hohe exogene Galaktosezufuhr. In diesem Fall sollte eine Diätanpassung erfolgen. Eine Normalisierung der Galaktose-1-Phosphatkonzentration (<0,3 mg/dl, 0,014 mmol/l) gelingt bei Patienten mit klassischer Galaktosämie nicht.

Die Richtwerte über die nach dem jetzigen Kenntnisstand tolerable tägliche Galaktosezufuhr sind in **■** Tabelle 15-1 aufgeführt. Sie beziehen sich auf die Summe der freien und  $\beta$ -glykosidisch gebundenen Galaktose. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand muss die  $\alpha$ -glykosidisch gebundene Galaktose nicht berechnet werden. Bei der diätetischen Behandlung der Galaktosämie erlaubte und zu meidende Nahrungsmittel sind in **■** Tabelle 15-2 aufgeführt.

**! Cave**  
**Viele Medikamente enthalten Laktose, so sind z. B. auch D-Fluoretten laktose- und damit galaktosehaltig! D-Vigantolekten hingegen enthalten keine Laktose und sind daher zur Vitamin-D-Prophylaxe bei Galaktosämie geeignet.**

**■ Tabelle 15-1.** Richtwerte über die täglich zulässige Galaktosemenge in verschiedenen Altersgruppen. (Aus APS 1999a)

Altersgruppe	Erlaubte Menge Galaktose [mg/Tag]
Säuglinge	50 (-200)
Kleinkinder	150 (-200)
Schulkinder	200 (-300)
Jugendliche	250 (-400)
Erwachsene	300 (-500)

<sup>1</sup> Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: mg/dl  $\times$  0,047393 = mmol/l.

**■ Tabelle 15-2.** Erlaubte und zu meidende Nahrungsmittel bei klassischer Galaktosämie (Auswahl)

	Erlaubte Nahrungsmittel	Zu meidende Nahrungsmittel
Milch und Milcherzeugnisse, Milchersatz	Humana SL Milupa SOM Lactopriv Emmentaler Gruyère Tilsiter u. a. »alte« Hartkäsesorten	Kuhmilch in jeder Form Voll- und Magermilch Buttermilch Kondensmilch Trockenmilch Muttermilch Säuglingsmilchnahrungen Milchhaltige Breinahrungen Sahne Joghurt Quark Kefir Dickmilch
Fleisch	Alle Sorten in milchfreier Zubereitung außer Innereien	
Fleischwaren	Roher oder gekochter Schinken Braten Kasseler Roastbeef Rauchfleisch Mailänder Salami Puten-, Kalbfleischsülzen	Leberwurst Fleischwurst Blutwurst Frischwurstaufschnitt Pasteten Würstchen Fleischgerichte in Konserven
Fisch	Alle Sorten in milchfreier Zubereitung	Fischkonserven Fischsalate
Fette	Alle Pflanzenöle Margarine ohne Milchanteil	Butter Alle Fette mit Milchanteil
Nährmittel	Stärke Mehl Haferflocken Getreidekörner oder -flocken Reis Grieß Teigwaren Gelatine	Kartoffelpüreepulver mit Milch Suppen und Soßen Instantpulver für Pudding Kuchenbackmischungen Kindernährmittel
Brot und Backwaren	Alle Brotsorten und Backwaren ohne Milch	Milchbrot und -brötchen Butterhaltige Backwaren Milchhaltiger Kuchen
Gemüse	Siehe Spezialtabellen	Siehe Spezialtabellen
Kartoffeln	In milchfreier Zubereitung	
Obst	Siehe Spezialtabellen	Siehe Spezialtabellen
Zucker und Zuckerwaren	Traubenzucker Fruchtzucker Malzzucker Zucker und Kandis (möglichst braun) Honig Marmelade, Gelee Apfelsirup	Milchzucker Schokolade Pralinen Marzipankonfekt Karamellen Nougat Nussnougatcreme

■ **Tabelle 15-2** (Fortsetzung)

	Erlaubte Nahrungsmittel	Zu meidende Nahrungsmittel
Zucker und Zuckerwaren	Himbeersirup Fruchtbonbons Liebesperlen Geleefrüchte Weingummi Marzipanrohmasse	Kakaobonbons Instantkakao Kaugummi Gefüllte Bonbons etc.
Getränke	Limonade Cola Selbstzubereitete Obst-, Gemüsesäfte Mineralwasser	Limonaden mit Molkeanteil Milch Kakaogetränke Trinkjoghurt Milchmixgetränke Helles Bier, Weißbier Weißwein

Die milchfreie Ernährung führt jenseits des 6. Lebensmonats zu einem alimentären Kalziummangel. Eine Kalziumsubstitution ist daher erforderlich. Hierzu wird über drei Tage ein repräsentatives Nahrungsprotokoll geführt, aus dem die aktuelle Kalziumzufuhr berechnet wird. Die zu substituierende Menge errechnet sich als Differenz zum jeweiligen altersentsprechenden Kalziumbedarf (■ Tabelle 15-3). Da die meisten handelsüblichen Kalziumpräparate in Tablettenform Laktose enthalten, eignen sich zur Kalziumsubstitution bei Galaktosämie Präparate in Form von Kalziumglukonat als Ampullen.

**!** Dauer der Therapie: lebenslang.

### Behandlung der Ovarialinsuffizienz bei Mädchen und jungen Frauen mit klassischer Galaktosämie

Ein hypergonadotroper Hypogonadismus tritt bei den meisten weiblichen Individuen mit klassischer Galaktosämie auf. Mit einer Hormontherapie sollte bei Patientinnen mit erhöhten Gonadotropin- und erniedrigten Östradiolkonzentrationen im Serum im Alter von 12 Jahren be-

■ **Tabelle 15-3.** Kalziumbedarf im Kindesalter

Alter	Kalziumbedarf [mg/Tag]
0–11 Monate	500
1–3 Jahre	600
4–6 Jahre	700
7–9 Jahre	800

gonnen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass alle erhältlichen Hormonpräparate kleine Mengen an Laktose enthalten. Im Vergleich zur endogenen Galaktoseproduktion sind diese Mengen jedoch gering. Die derzeitigen Therapieempfehlungen für die Durchführung einer Hormonsubstitutionstherapie sind in ■ Tabelle 15-4 zusammengefasst.

### Langzeitkomplikationen bei behandelter Galaktosämie

Als Langzeitkomplikationen können bei der klassischen Galaktosämie trotz frühzeitiger und strikter Behandlung neben der Ovarialinsuffizienz Wachstumsretardierung

■ **Tabelle 15-4.** Empfehlungen zur Therapie des hypergonadotropen Hypogonadismus bei Mädchen und Frauen mit klassischer Galaktosämie. (Mod. nach Walter et al. 1999)

Therapiejahr	Therapie
1	Ethinylöstradiol 2 mg/Tag
2	Ethinylöstradiol 5 mg/Tag
3	Ethinylöstradiol 10 mg/Tag
4 und später	Kombinationspräparat mit 20 mg Ethinylöstradiol + Progesteron Verabreichung über jeweils 21 Tage, 7 Tage Pause Bei Zwischenblutungen Erhöhung der Ethinylöstradioldosis auf 30 mg

gen, Sprachentwicklungsverzögerungen, verbale Dyspraxie, visuelle Perzeptionsstörungen und intellektuelle Defizite unterschiedlichen Schweregrades auftreten. Die pathogenetischen Mechanismen hierfür sind noch nicht geklärt.

### 15.1.3 Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Mangel

Betroffene Kinder fallen durch den Nachweis erhöhter Galaktosekonzentrationen im Blut (in der Regel im Rahmen des Neugeborenen Screenings) auf. Das Vorliegen der Erkrankung wird bei erhöhter Galaktose-1-Phosphat-Konzentration in Erythrozyten und normaler Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Aktivität vermutet. Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Nachweis einer verminderten Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Aktivität in Erythrozyten.

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieprinzip

Die Therapie des Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Mangels besteht in der Einhaltung einer galaktosearmen Diät, da exogen zugeführte Galaktose zu einer Akkumulation von UDP-Galaktose und Galaktose-1-Phosphat führt, das als toxisch gilt.

Bei Vorliegen eines kompletten Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Mangels kann Galaktose nicht aus Glukose synthetisiert werden. Eine vollständige Entfernung von Galaktose aus der Ernährung würde zu einem Substratmangel für die Bildung galaktosylierter Metabolite (Galaktoproteine und Galaktolipide) führen. Es wird daher empfohlen, kleine Mengen exogener Galaktose zuzuführen, wobei der genaue tägliche Galaktosebedarf nicht bekannt ist, da geeignete biochemische Überwachungsparameter nicht verfügbar sind.

Patienten mit einem partiellen Uridindiphosphat-Galaktose-4'-Epimerase-Mangel bedürfen wohl keiner Therapie. Bei initial erhöhten Galaktose-1-Phosphat-Konzentrationen in Erythrozyten wird empfohlen, zunächst eine laktosefreie Säuglingsmilch zu verabreichen, die zu einem Abfall der Galaktose-1-Phosphat-Konzentrationen in Erythrozyten führt. Nach 3–4 Monaten kann mit der Zufütterung von laktosehaltiger Milch (200–300 ml/Tag) begonnen werden. Bleibt die Galaktose-1-Phosphat-Konzentration in Erythrozyten niedrig (<2 mg/dl) und tritt keine Hyperaminoacidurie als Zeichen einer Tubulusfunktionsstörung auf, kann das Kind normal ernährt werden.

## 15.2 Störungen des Fruktosestoffwechsels

Drei autosomal-rezessiv vererbte Defekte des Fruktosestoffwechsels sind bekannt. Bei der **essenziellen Fruktosurie** handelt es sich um eine gutartige Anomalie durch verminderte Aktivität des Enzyms Fruktokinase, die zu alimentärer Hyperfruktosämie und Fruktosurie führt. Die **hereditäre Fruktoseintoleranz** wird durch einen Defekt des Enzyms Fruktaldolase B in Leber, Niere und Dünndarm verursacht. Die Patienten sind asymptomatisch, solange sie fruktosefrei ernährt werden. Nach Fruktoseeinnahme kommt es zu Erbrechen und schwerer Hypoglykämie. Eine prolongierte Fruktoseexposition führt zu Ernährungsschwierigkeiten, rezidivierendem Erbrechen, Hepatomegalie, Ikterus, proximal renaler tubulärer Funktionsstörung und schließlich zu einer schweren Leberfunktionsstörung mit potenziell letalem Ausgang. Die Patienten entwickeln eine ausgeprägte Abneigung gegenüber fruktose- und saccharosehaltigen Nahrungsmitteln. Der hereditäre **Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel** gehört zu den Glukoneogenesestörungen und ist klinisch durch das Auftreten schwerer Hypoglykämien mit Laktatacidose, häufig bereits im Neugeborenenalter, charakterisiert.

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieziel

Ziel der Therapie aller Störungen des Fruktosestoffwechsels ist die Rückbildung der Symptome bzw. die Verhinderung von Folgeschäden.

##### ■ ■ Therapieprinzip

Bis auf die essenzielle Fruktosurie, die keine Therapie benötigt, werden die angeborenen Störungen des Fruktosestoffwechsels mit einer zunächst fruktosefreien, später fruktosearmen Diät behandelt. Fruktose kommt in seiner freien Form in Obst und Gemüse und als Teil des Disaccharids Saccharose in einer Vielzahl von Nahrungsmitteln und Süßwaren vor. Darüber hinaus wird Fruktose im Organismus aus Sorbit, einem diabetikergerechten Süßungsmittel, freigesetzt. Beim Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel steht neben der fruktosearmen Diät die Bekämpfung der Hypoglykämien im Vordergrund. Eine medikamentöse Therapie von Fruktosestoffwechselstörungen steht bisher nicht zur Verfügung.

#### ! Cave

**Die Verabreichung fruktosehaltiger Infusionslösungen führt bei Menschen mit angeborenen Störungen im Fruktosestoffwechsel zu akuter Lebensgefahr! Darüber hinaus kann die parenterale Verabreichung von Fruktose auch bei Stoffwechselgesunden über die rasche Konversion zu Laktat zu metabolischer Acidose führen. Fruktose-, sorbitol-, und invertzuckerhaltige Infusionslösungen sind daher heute obsolet!**



### 15.2.1 Hereditäre Fruktoseintoleranz

Ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Diagnose ist die genaue Erhebung der Ernährungsanamnese. Die Verdachtsdiagnose wird durch die Besserung der klinischen Symptomatik nach Elimination fruktosehaltiger Nahrungsmittel erhärtet. Da der intravenöse Fruktosebelastungstest mit erheblichen Risiken verknüpft ist, wird die Diagnose heute in der Regel durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt.

**! Cave**

Beim geringsten klinischen Verdacht auf eine angeborene Störung im Fruktosestoffwechsel muss die Fruktosezufuhr sofort beendet und die Ernährung des Kindes auf eine fruktosefreie Diät umgestellt werden. Eine Besserung der klinischen Symptomatik erhärtet die Verdachtsdiagnose.

#### Therapie

##### Therapieprinzip

Kinder, bei denen die akute oder chronisch protrahierte Fruktoseexposition zu einer akuten Leber- und Niereninsuffizienz geführt hat, bedürfen einer Intensivbehandlung. Nach Entfernung der Noxe erholen sich die Patienten meist innerhalb weniger Tage, Todesfälle kommen jedoch vor. Später stehen die diätetischen Maßnahmen im Vordergrund.

#### Vorgehen

##### Intensivmaßnahmen:

- Glukoseinfusion (8–10 mg/kg KG/min),
- Gabe von Fresh-frozen-Plasma und Gerinnungsfaktoren.

##### Dauertherapie:

- Säuglingsalter: fruktosefreie Diät. Muttermilch oder Anfangs- und Folgenahrungen ohne Saccharose und Fruktose. Auf Obst und Gemüse sollte im 1. Lebensjahr vollständig verzichtet werden. Die meisten käuflichen Breie enthalten ebenfalls Saccharose und sollten daher nicht zum Einsatz kommen.
- Kleinkindesalter: fruktosearme Diät. Bei Nachweis einer normalen Leberfunktion kann mit der Zufuhr geringer Fruktosemengen (z. B. 2-mal 250 mg/Tag) in Form von Gemüsesorten mit geringem Fruktosegehalt (Tabelle 15-5) begonnen werden.
- Schulalter: fruktosearme Diät. Die Fruktosezufuhr aus Gemüse kann auf maximal 1 g/Tag gesteigert werden.

▶ Auf eine ausgewogene Nährstoffzufuhr (50% der Energie als Kohlenhydrate, 15–20% als Protein und 30–35% als Fett) sollte geachtet werden.

▶ Saccharose sollte durch Glukose, Maltodextrin oder Maisstärke ersetzt werden.



■ Tabelle 15-5. Gesamtfruktosegehalt einiger Gemüsesorten. (Aus Hilgarth 1984)

Gesamtfruktosegehalt <1 g/100 g		Gesamtfruktosegehalt >1 g/100 g	
Linsen	0	Radieschen	1,1
Champignons, frisch	0,2	Grüne Erbsen, frisch	1,11
Feldsalat	0,34	Kürbis	1,17
Rhabarber	0,35	Salatgurke	1,33
Spinat	0,39	Zucchini	1,38
Endivien	0,51	Tomaten	1,42
Chicoree	0,56	Grüne Erbsen, Dose	1,43
Schwarzwurzeln	0,59	Auberginen	1,66
Rettich	0,61	Blumenkohl	1,77
Spargel	0,76	Rotkohl	1,82
Broccoli	0,76	Weißkohl	2,07
Weißer Bohnen	0,79	Paprikaschoten	2,09
Kopfsalat	0,86	Mais, frisch	2,25
Kartoffeln	0,93	Grüne Bohnen, frisch	2,32
		Rosenkohl	2,4
		Kohlrabi	4,6
		Möhren	4,8
		Rote Beete	5,6

- ▶ Auf versteckte Fruktosequellen, z. B. in Medikamenten oder in allen Diätpräparaten, die für Diabetiker empfohlen werden, sollte geachtet werden.
- ▶ Süßstoffe auf der Basis von Cyclamat oder Saccharin sind erlaubt.  
Cave: Süßstoffe mit Sorbit!
- ▶ Gänzlich unbedenklich bei Kindern mit Fruktoseintoleranz sind:  
Muttermilch, Vollmilch, Fleisch, Wurst, Ei, Nudeln, Reis, Brot, Butter, Margarine, Pflanzenöle, Käse, Naturjoghurt.

**!** Patienten, die eine fruktosefreie oder fruktosearme Diät einhalten, bedürfen einer altersentsprechenden Vitaminsubstitution (z. B. Multibionta Tropfen)!

#### Tipps für die Praxis

Bei der Applikation von Arzneimitteln sind bei Säuglingen galenische Zubereitungen in Tropfenform, bei Kindern in Tropfenform und Tabletten zu bevorzugen, da Säfte und Dragées meist als Süßungsmittel Fruktose, Saccharose oder Sorbit enthalten.

#### Komplikationen

Die Diät führt häufig dazu, dass die Ballaststoff- und Kohlenhydratzufuhr wegen des Zuckerverbotes niedrig ist, während die Eiweißzufuhr aus Käse, Vollmilch, Fleisch und Eiern hoch ist. Hierdurch kann eine hartnäckige, schwer therapierbare Obstipation auftreten.

#### Tipps für die Praxis

Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz entwickeln eine Abneigung gegen fruktose- und saccharosehaltige Nahrungsmittel, da hierdurch unangenehme gastrointestinale Beschwerden verursacht werden. Dies erleichtert die Einhaltung der Diät erheblich und führt dazu, dass Complianceprobleme, wie wir sie von der Betreuung vieler angeborener Stoffwechselerkrankungen kennen, nicht auftreten. Darüber hinaus erfreuen sich Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz aufgrund der weitgehend zuckerfreien Ernährung häufig eines kariesfreien Gebisses.

#### Prognose

Die Prognose der rechtzeitig behandelten hereditären Fruktoseintoleranz ist ausgezeichnet. Die Behandlung führt zu einem Aufholwachstum, die Leberfunktion bessert sich rasch, obwohl die Hepatomegalie in der Regel trotz adäquater Therapie über Jahre persistiert. Die intellektuelle Entwicklung ist normal.

### 15.2.2 Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel

In der akuten Krise manifestiert sich der Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel durch eine metabolische Acidose mit erhöhten Laktatkonzentrationen, erhöhter Laktat-Pyruvat-Ratio, Hypoglykämie und Hyperalaninämie. Die Diagnosebestätigung erfolgt enzymologisch.

#### Therapie

Beim Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel besteht in den ersten 3 Lebensjahren eine erhebliche Gefahr durch rezidivierende akute metabolische Entgleisungen mit schweren Hypoglykämien. Wird diese Phase überlebt, ist die Prognose gut, da sich die Nüchternintoleranz mit zunehmendem Alter so weit verbessert, dass schwere Hypoglykämien im Jugend- und Erwachsenenalter in der Regel nicht mehr auftreten. Die Behandlung sieht unterschiedliche Maßnahmen für die Akut- und die Dauertherapie vor, wobei die Therapie- und Überwachungsmaßnahmen mit zunehmendem Lebensalter weniger invasiv werden.

#### Vorgehen

##### In der akuten lebensbedrohlichen Krise:

- ▶ Glukose i.v. (10–15 mg/kg KG/min),
- ▶ Natriumbicarbonat i.v. je nach Blutgasanalyse.

##### Dauertherapie:

- ▶ Meiden protrahierten Fastens.
- ▶ Häufige, kleine, kohlenhydratreiche Mahlzeiten.
- ▶ 70% der Energie als Kohlenhydrate, 20% als Fett, 10% als Protein.
- ▶ Verwendung langsam resorbierbarer Kohlenhydrate (ungekochte Maisstärke, Mondamin):  
Das Prinzip besteht in der verzögerten Glukosefreisetzung und -resorption aus komplexen Kohlenhydraten, wodurch die Plasmaglukosekonzentration über einen längeren Zeitraum (6–8 h) aufrechterhalten werden kann (»Depoteffekt«).  
Ungekochte Maisstärke wird in Wasser oder Säuglingsnahrung angerührt (Stärke:Wasser = 1:2).
  - Beginn erst im Alter von 1 Jahr, wenn die Aktivität der Pankreasamylase ausgereift ist.
  - Kinder <2 Jahre: 1–1,5 g/kg in 4-stündigen Abständen,
  - Kinder >2 Jahre: 1,75–2 g/kg in 6-stündigen Abständen.
- ▶ Nächtliche Dauersondierung von Glukosepolymer (Dextroneonat) bei Bedarf.
- ▶ Restriktion von Fruktose, Saccharose und Sorbitol.

## 15.3 Glykogenspeichererkrankungen

Glykogenspeichererkrankungen werden durch angeborene Enzymdefekte im Glykogenabbau verursacht. Die klinischen Leitsymptome dieser Erkrankungsgruppe sind Hepatomegalie und Hypoglykämie. Bei einigen Enzymdefekten, die muskulär lokalisiert sind, kann es zu Myopathien mit belastungsabhängigen Muskelschmerzen und Muskelschwäche kommen. Von den zahlreichen beschriebenen Erkrankungsformen sind der Typ I, der Typ III und der Typ VI diätetisch gut therapierbar. Diese Formen sollen hier besprochen werden.

Bei der **Glykogenose Typ I (von Gierke)** handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt der Glukose-6-Phosphatase in Leber, Niere und Dünndarmmukosa, der zu einer exzessiven Glykogenakkumulation in diesen Organen führt. Klinisch kommt es zu Kleinwuchs, Hepatomegalie, schweren Hypoglykämien, Laktatacidose, Hyperurikämie und Hyperlipidämie. Bei einer Variante der Erkrankung durch gestörten Transport von Glukose-6-Phosphat (Typ Ib) kommen eine Neutropenie und eine Granulozytenfunktionsstörung hinzu.

Die **Glykogenose Typ III** wird durch einen Defekt der Amylo-1,6-Glukosidase (»debranching enzyme«) verursacht. Die meisten Patienten weisen sowohl hepatische als auch muskuläre Symptome auf (Typ IIIa), bei einigen Patienten ist die klinische Symptomatik auf die Leber beschränkt (Typ IIIb). Im Kleinkindesalter ist die Symptomatik kaum von der des Typ I zu unterscheiden. Mit zunehmendem Alter bilden sich die leberassoziierten Symptome zurück, während bei Patienten mit Typ IIIa die muskuläre Symptomatik mit Muskelschwäche bis hin zur Gehunfähigkeit und einer ventrikulären Hypertrophie in den Vordergrund rückt.

Bei der **Glykogenose Typ VI** handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Defekten, die das Leber-Phosphorylase-System betreffen. Die Patienten fallen im Kleinkindesalter durch Hepatomegalie und Kleinwuchs auf. Hypoglykämie und Hyperlipidämie sind häufig nur milde ausgeprägt, eine Laktatacidose und eine Hyperurikämie fehlen.

Bei einer weiteren seltenen Störung des Glykogenstoffwechsels, dem **Glykogensynthesedefekt**, handelt es sich nicht um eine Glykogenspeichererkrankung im engeren Sinne, sondern vielmehr um eine »Hypoglykogenose«, da hier die Glykogenbildung gestört ist.

### ■■■ Therapie

#### ■■ Therapieziel

Das gemeinsame Therapieziel bei allen Glykogenspeichererkrankungen besteht darin, die Glukosekonzentration im Plasma zu normalisieren, sowie sekundäre metabolische Ver-

änderungen und eine übermäßige Glykogenspeicherung in den betroffenen Organen zu verhindern.

#### ■■ Therapieprinzip

Dieses Ziel kann durch die Verabreichung einer kohlenhydratreichen, fettarmen Diät mit häufigen, kleinen Mahlzeiten erreicht werden.

### 15.3.1 Glykogenose Typ Ia

Die Glykogenose Typ Ia (von Gierke) ist neben der ihr verwandten Form Typ Ib die schwerste Form der Glykogenspeichererkrankungen. Wegen verminderter Aktivität der Glukose-6-Phosphatase kann sowohl bei der Glykogenolyse als auch bei der Glukoneogenese keine freie Glukose aus Glukose-6-Phosphat freigesetzt werden. Auch die Monosaccharide Fruktose und Galaktose können nicht zu freier Glukose umgesetzt werden. Die Patienten fallen häufig im Säuglingsalter durch eine ausgeprägte Hepatomegalie und/oder eine schwere Nüchternhypoglykämie auf. Klinische Symptome einer Hypoglykämie treten allerdings erst bei sehr niedrigen Plasmaglukosekonzentrationen auf, da die betroffenen Kinder Ketonkörper und Laktat als alternative Substrate im ZNS verstoffwechseln.

### ■■■ Therapie

#### ■■ Therapieprinzip

Die Behandlung der Glykogenose Typ Ia ist komplex und beinhaltet hauptsächlich diätetische Maßnahmen.

#### Vorgehen

- ▶ Die folgende Nährstoffzufuhr wird empfohlen: 60–70% der Energie als Kohlenhydrate, 10–15% als Protein, 20–35% als Fett.  $\frac{1}{3}$  einfach ungesättigte Fettsäuren,  $\frac{1}{3}$  mehrfach ungesättigte Fettsäuren,  $\frac{1}{3}$  gesättigte Fettsäuren.
- ▶ Säuglinge erhalten entweder Muttermilch oder eine fruktose-, saccharose- und galaktosefreie Säuglingsnahrung (z. B. Milchersatz auf Sojabasis). Anreicherung der Formelnahrung mit Maltodextrin oder Reisflocken, um die erforderliche Kohlenhydratmenge zu erreichen. Fruktose und Galaktose sind nicht geeignet, da sie die bestehende Laktatacidose verstärken. Saccharose sollte vollständig gemieden werden.
- ▶ Nächtliche Dauersondierung: Verabreichung von oben genannter Säuglingsnahrung oder eines Glukosepolymers (Dextroneonat). Beginn der Sondierung spätestens 1 h nach der letzten Mahlzeit, Ende der Sondierung unmittelbar vor der ersten Mahlzeit.



► Ungekochte Maisstärke (Mondamin):

Kein adäquater Ersatz für die nächtliche Dauersondierung vor Ende der Pubertät!

Das Prinzip besteht in der verzögerten Glukosefreisetzung und -resorption aus komplexen Kohlenhydraten, wodurch die Plasmaglukosekonzentration über einen längeren Zeitraum (6–8 h) aufrechterhalten werden kann (»Depoteffekt«).

Ungekochte Maisstärke wird in Wasser oder Säuglingsnahrung angerührt (Stärke:Wasser = 1:2).

- Beginn erst im Alter von 1 Jahr, wenn die Aktivität der Pankreasamylase ausgereift ist.
- Kinder <2 Jahre: 1–1,5 g/kg in 4-stündigen Abständen,
- Kinder >2 Jahre: 1,75–2 g/kg in 6-stündigen Abständen.

► Bei Hyperurikämie trotz guter diätetischer Einstellung: Allopurinol 10–15 mg/kg KG/Tag.

► Notfalltherapie:

Bei Inappetenz, Erbrechen, operativen Eingriffen.

Intravenöse Glukosezufuhr (Dosierung entsprechend den Angaben in ■ Tabelle 15-6).

**!** Bei den oben genannten Dosierungsempfehlungen handelt es sich nur um Richtlinien! Der Glukosebedarf unterliegt inter- und intraindividuellen Schwankungen. Für jeden Patienten muss die Glukosezufuhr regelmäßig an den aktuellen Bedarf angepasst werden!

**Tipps für die Praxis**

Durch die kontinuierliche nächtliche Dauersondierung konnte die Langzeitprognose von Patienten mit Glykogenose deutlich verbessert werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist eine Magensonde jedoch mit einem erheblichen Risiko der Sondendislokation und konsekutiver Aspiration und/oder Hypoglykämie verbunden. Wir empfehlen daher bei jungen Säuglingen die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG). Ältere Kinder legen sich selbst abends eine Magensonde, die am Morgen wieder entfernt wird. Eine minutiöse Schulung der Eltern bezüglich des Umganges mit der Ernährungspumpe und bezüglich der Sondenkonnection ist von vitaler Bedeutung. Die Installation eines Warnsystems (z. B. Klingelmatte) ist hilfreich.

Die Therapieziele bzw. die biochemischen Überwachungsparameter bei Glykogenose Typ I sind in ■ Tabelle 15-7 zusammengefasst.

**Komplikationen**

Obwohl eine frühzeitige und intensive Therapie heute zu einer deutlich besseren Langzeitprognose geführt hat, ist die Glykogenose Typ Ia, vor allem im Erwachsenenalter, weiterhin mit einer Vielzahl von Komplikationen assoziiert: Leberadenome, hepatozelluläre Karzinome, Proteinurie, Niereninsuffizienz, Gicht, Xanthome, Pankreatitis,

■ **Tabelle 15-6.** Empfehlungen zur Kohlenhydratzufuhr sowie zur Anzahl der Mahlzeiten bei Glykogenose Typ I. (Mod.nach APS 1999b)

Alter	Glukosezufuhr [mg/kg KG/min]		Mahlzeiten	Nächtliche Dauer- sondierung
0–12 Monate	Tagsüber Nachts	9–12 6–10	2- bis 3-stündlich	35% der Energie/12 h
1–3 Jahre	Tagsüber Nachts	8–10 5–7	3-stündlich	35% der Energie/12 h
3–6 Jahre	Tagsüber Nachts	8–10 5–7	3-stündlich	35% der Energie/12 h
6–14 Jahre	Tagsüber Nachts	6–8 3–5	3-stündlich	30% der Energie/10 h
15–18 Jahre	Tagsüber Nachts	5–7 3–4	3-stündlich	30% der Energie/10 h
>18 Jahre	Tagsüber Nachts	5 3–4	3- bis 4-stündlich	30% der Energie/10 h

■ **Tabelle 15-7.** Therapieziele bei Glykogenose Typ I. (Aus APS 1999b)

Parameter	Zielbereich
Glukose im Plasma präprandial, während Dauersondierung	4,4 mmol/l (80 mg/dl)
Laktat im Plasma präprandial	2–4 mmol/l
Laktat im Urin im 1. Lebensjahr	<0,25 mol/mol Kreatinin
Laktat im Urin ab dem 1. Lebensjahr	<0,12 mol/mol Kreatinin
Triglyzeride im Plasma präprandial	<2,8 mmol/l <sup>a</sup>

<sup>a</sup> (250 mg/dl, Umrechnung in Stoffmengenkonzentration: mg/dl × 0,01129 = mmol/l).

■ **Tabelle 15-8.** Therapie der Langzeitkomplikationen bei Glykogenose Typ I

Komplikation	Therapie
Progrediente Niereninsuffizienz	Proteinrestriktion ACE-Hemmer, z. B. Enalapril 1,25–2,5 mg abends Nierentransplantation
Hyperurikämie (>0,36 mmol/l, 6 mg/dl)	Allopurinol 10–15 mg/kg KG/Tag
Hyperlipidämie	Fettarme, cholesterinarme Diät Pflanzliche Öle Fischöl 10 g/Tag
Osteopenie	Vitamin D <sub>3</sub> 400–800 IE/Tag Kalzium 500–1000 mg/Tag
Leberadenome, hepatozelluläre Karzinome	Lebertransplantation

Anämie, Osteopenie, Ovarialzysten und Gefäßanomalien sind die häufigsten. ■ Tabelle 15-8 fasst die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei Auftreten von Komplikationen zusammen.

### 15.3.2 Glykogenose Typ Ib

#### Glukose-6-Phosphat-Translokase-Mangel

Bei dieser Form der Glykogenose handelt es sich um Defekte von Transportproteinen, die das Substrat der Glukose-6-Phosphatase, Glukose-6-Phosphat, zur Innenseite des endoplasmatischen Retikulums transportieren. Patienten mit Glykogenose Ib sind weder klinisch noch biochemisch von Patienten mit Glykogenose Typ Ia zu unterscheiden. Zusätzlich besteht eine Neutropenie und Granulozytenfunktionsstörung, die zu rezidivierenden bakteriellen Infektionen führt, die sich hauptsächlich an der Haut und pulmonal manifestieren. Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist das Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die an den Morbus Crohn erinnert (»Crohn like bowel disease«).

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieprinzip

Die diätetische Therapie der Glykogenose Typ Ib entspricht der der Glykogenose Typ Ia. Die Neutropenie und Granulozytenfunktionsstörung macht weitere therapeutische Maßnahmen erforderlich.

#### Vorgehen

- ▶ Antibiotische Dauerprophylaxe mit Cotrimoxazol in einer Dosierung von 5 mg/kg KG Trimethoprimanteil in 2 Einzeldosen, 2 Tage/Woche.
- ▶ Aggressive antibiotische Therapie bei bakteriellen Infektionen.
- ▶ Rekombinanter Granulocyte-colony-stimulating factor (GCSF):  
Therapiebeginn, wenn Granulozyten <1000/μl und/oder rezidivierende bakterielle Infektionen auftreten.  
Dosierung: initial 2–3 μg/kg KG/Tag s.c.

Vor Beginn einer GCSF-Therapie muss das Knochenmark auf Vorliegen einer Myelodysplasie und einer Monosomie 7 untersucht werden. Mögliche Nebenwirkungen von GCSF sind Splenomegalie, Arthralgien und Knochenschmerzen mit Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum. Eine Dosisreduktion führt häufig zu einem schrittweisen Rückgang der Beschwerden. Wegen des möglichen Auftretens von Myelodysplasien sind Knochenmarkuntersuchungen in dreijährigen Abständen durchzuführen. Eine Osteodensitometrie mit Untersuchung der Parameter des Knochenstoffwechsels sollte in zweijährigen Abständen erfolgen.

### 15.3.3 Glykogenose Typ III

Bei der Glykogenose Typ III kommt es erst dann zu schweren Hypoglykämien, wenn das Glykogen bis zu den Verzweigungspunkten abgebaut ist, d. h. die Nüchtern-

leranz ist länger als bei der Glykogenose Typ I. Wichtige biochemische Unterscheidungsmerkmale zum Typ I sind die Ketose bei der Glykogenose Typ III und die Laktatacidose bei der Glykogenose Typ I.

### ■ ■ ■ Therapie

#### ■ ■ Therapieprinzip

Die Therapie der Glykogenose Typ III ist weniger anspruchsvoll als die der Glykogenose Typ I.

#### Vorgehen

- ▶ Häufige, kohlenhydratreiche Mahlzeiten (Intervalle 4 h).
- ▶ 55% der Energie als Kohlenhydrate, 20% als Fett, 25% als Protein.
- ▶ Hohe Proteinzufuhr:
  - Substratbereitstellung für die intakte Glukoneogenese,
  - Verhinderung der Muskelproteolyse.
- ▶ Galaktose und Fruktose sind uneingeschränkt erlaubt (Konversion zu Glukose möglich).
- ▶ Eine nächtliche Dauersondierung wie bei der Glykogenose Typ I führt zu Aufholwachstum, Leberverkleinerung und einer Verbesserung der Leberfunktion.
- ▶ Alternativ kann ungekochte Maisstärke (Mondamin) zum Einsatz kommen:

Das Prinzip besteht in der verzögerten Glukosefreisetzung und -resorption aus komplexen Kohlenhydraten, wodurch die Plasmaglukosekonzentration über einen längeren Zeitraum (6–8 h) aufrechterhalten werden kann (»Depoteffekt«).

Die ungekochte Maisstärke wird in Wasser oder Säuglingsnahrung angerührt (Stärke:Wasser = 1:2).

- Beginn erst im Alter von 1 Jahr, wenn die Aktivität der Pankreasamylase ausgereift ist.
- Kinder <2 Jahre: 1–1,5 g/kg KG in 4-stündigen Abständen,
- Kinder >2 Jahre: 1,75–2 g/kg KG in 6-stündigen Abständen.

### 15.3.4 Glykogenose Typ VI

Störungen, die das Phosphorylasesystem betreffen, führen aufgrund von Defekten verschiedener Isoenzyme, die in unterschiedlichen Organen lokalisiert sind, zu einer sehr vielfältigen klinischen Symptomatik. Hier beziehen wir uns auf Defekte, die ausschließlich die Leber oder die Leber und die Muskulatur betreffen.

### ■ ■ ■ Therapie

#### ■ ■ Therapieprinzip

Eine diätetische Therapie ist in der Regel nur im Säuglings- und Kleinkindesalter erforderlich.

Protrahiertes Fasten sollte vermieden und die individuelle Nüchtern toleranz bei jedem Patienten ermittelt werden. Eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit ist häufig indiziert. Zunächst besteht meist eine deutliche Wachstumsretardierung. In der Regel normalisiert sich das Wachstum jedoch ohne besondere therapeutische Maßnahmen in der Pubertät, und die Patienten erreichen eine normale Endgröße. Gravierende Langzeitkomplikationen sind bei diesem Krankheitsbild nicht bekannt.

### 15.3.5 Glykogensynthesedefekt

Bei diesem seltenen angeborenen Enzymdefekt handelt es sich um eine Störung des Glykogenaufbaus und nicht, wie bei den klassischen Glykogenspeichererkrankungen, um einen Defekt des Glykogenabbaus. Eine Glykogenakkumulation fehlt hier, es liegt eine »Hypoglykogenose« vor. Die klinischen Symptome sind Bewusstseinsstörungen, unkoordinierte Augenbewegungen und Krampfanfälle in den frühen Morgenstunden oder nach protrahiertem Fasten, da die Kinder über keine Glykogenreserven zur Aufrechterhaltung der Plasmaglukosekonzentration verfügen. Die Leber ist typischerweise nicht vergrößert. Das Wachstum ist retardiert. Biochemisch lassen sich eine Nüchternhypoglykämie, Ketose und postprandiale Hyperlaktazidämie nachweisen.

### ■ ■ ■ Therapie

#### ■ ■ Therapieprinzip

Die Therapie des Glykogensynthesemangels besteht in der Verabreichung häufiger, proteinreicher Mahlzeiten.

Eine bis zwei Nachtmahlzeiten mit der Verabreichung von ungekochter Maisstärke in einer Dosierung von jeweils 1–2 g/kg KG verhindern frühmorgendliche Hypoglykämien.

## 15.4 Störungen des Glukosetransports

In den letzten Jahren wurde einige Krankheitsbilder identifiziert, denen angeborene Defekte verschiedener Glukosetransporter zugrunde liegen. Zu den Defekten der »aktiven« Glukosetransporter (SGLT-Familie) gehören die **Glukose-Galaktose-Malabsorption (SGLT<sub>1</sub>)** und vermutlich die **renale Glukosurie (SGLT<sub>2</sub>)**, die keiner Therapie be-

darf und daher hier nicht im Detail besprochen wird. Defekte der »passiven« Glukosetransporter (GLUT-Familie) sind der **GLUT<sub>1</sub>-Defekt** und das **Fanconi-Bickel-Syndrom (GLUT<sub>2</sub>-Defekt)**.

### 15.4.1 Kongenitale Glukose-Galaktose-Malabsorption

#### SGLT<sub>1</sub>-Defekt

Diese Erkrankung beruht auf einem hereditären Defekt des aktiven SGLT<sub>1</sub>-Transporters in der luminalen Zellmembran der Mukosazelle. Klinische Leitsymptome sind massive Durchfälle in der Neugeborenenperiode, die durch Flüssigkeits- und Elektrolytentgleisung mit einer hohen Letalität verbunden sind, wenn Glukose und Galaktose nicht aus der Nahrung entfernt werden. Die Symptome sistieren innerhalb einer Stunde nach Entfernen der nicht resorbierten Zucker aus der Nahrung.

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieziel

Verhinderung der Durchfälle mit Elektrolytentgleisungen.

##### ■ ■ Therapieprinzip

Glukose- und galaktosefreie Diät.

Die diätetische Therapie der Glukose-Galaktose-Malabsorption sieht folgendes Vorgehen vor:

#### Vorgehen

- ▶ Vollständige Elimination von:
  - Glukose,
  - Galaktose,
  - Glukose- und galaktosehaltigen Disacchariden (Laktose, Saccharose),
  - Oligo- und Polysacchariden, die bei der intestinalen Hydrolyse Glukose liefern (Maltodextrine, Stärke).
- ▶ Substitution von Fruktose, die an der apikalen Enterozytenmembran durch den »passiven« Transporter GLUT<sub>5</sub> in die Zelle aufgenommen wird.

#### Tipps für die Praxis

Mit zunehmendem Alter wird die Toleranz für stärkehaltige Produkte besser. Die individuelle aktuelle Toleranz des Patienten hierfür muss jedoch durch die Zufuhr langsam steigender Stärkemengen vorsichtig ausgetestet werden.

### 15.4.2 Glukosetransporterprotein-Syndrom (GLUT<sub>1</sub>-Defekt)

Hierbei handelt es sich um eine angeborene, genetisch bedingte Störung des »passiven« Glukosetransports an der Blut-Hirn-Schranke und im ZNS. Klinische Manifestationen der Erkrankung sind infantile zerebrale Krampfanfälle, psychomotorische Entwicklungsretardierung, erworbene Mikrozephalie, muskuläre Hypotonie und Ataxie. Die biochemischen Leitsymptome sind eine Erniedrigung des Liquorzuckers bei niedrig-normalem Liquorlaktat und normaler Plasmaglukosekonzentration.

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieziel

Ziel der Therapie ist die Reduktion der Krampfanfälle und die Linderung der muskulären und neurologischen Symptomatik.

##### ■ ■ Therapieprinzip

Die Therapie des GLUT<sub>1</sub>-Defektes sieht die Einhaltung einer sog. ketogenen Diät, einer Diät mit extrem niedrigem Kohlenhydratanteil, niedrigem Proteingehalt und sehr hohem Fettanteil, vor. Hierdurch werden dem ZNS Ketonkörper als alternative Energiequelle zur Verfügung gestellt.

#### ! Cave

**Vor Beginn einer ketogenen Diät muss eine Störung, die den Transport oder die Oxidation von Fettsäuren betrifft, unbedingt ausgeschlossen werden. Dies kann heute zuverlässig und schnell durch die Acylcarnitinanalyse im Plasma mittels Tandem-Massenspektrometrie erfolgen. Bei betroffenen Kindern kann wegen der zugrunde liegenden Stoffwechseldefekte keine Ketogenese erfolgen. Sowohl die zweitägige Nulldiät, die als Vorbereitung auf die ketogene Diät empfohlen wird, als auch die massive Fettbelastung würde bei solchen Patienten zu lebensbedrohlichen metabolischen Dekompensationen führen!**

#### Vorgehen

- ▶ 90% der Energie als Fett, 6% als Protein, 4% als Kohlenhydrate.
- ▶ Die klassische ketogene Diät sieht ein Verhältnis von ketogenen Nährstoffen (Fett) zu nichtketogenen Nährstoffen (Eiweiß und Kohlenhydrate) von 4:1 vor. Das Verhältnis gibt an, wie hoch der Anteil an Fett zur Summe von Kohlenhydraten und Eiweiß ist. So bedeutet eine 4:1-Diät, dass 4 g Fett im Verhältnis zu 1 g aus Eiweiß plus Kohlenhydraten stehen.
- ▶ Die Proteinzufuhr sollte mindestens 1 g/kg KG/Tag betragen.
- ▶ Die Diät führt zu einer häufig ausgeprägten Ketoacidose. Regelmäßige Blutgasanalysen sind daher dringend

erforderlich. Ein pH-Wert von 7,2 sollte nicht unterschritten werden!

► Bei fehlender klinischer Besserung kann die Diät spätestens nach 3 Monaten abgesetzt werden.

### ! Cave

Bei der ketogenen Diät handelt es sich um eine sehr einseitige Ernährungsform, die mit einem hohen Risiko der Unterversorgung bezüglich einer Vielzahl von Nahrungsbestandteilen einhergeht. Es muss daher eine altersentsprechende Substitution von Vitaminen und Mineralstoffen erfolgen. Eine engmaschige ärztliche Überwachung ist bei der Durchführung einer ketogenen Diät unbedingt erforderlich!

Durch die ketogene Diät lässt sich die Anfallsfrequenz bei Kindern mit GLUT<sub>1</sub>-Defekt innerhalb weniger Wochen deutlich reduzieren. Mit zunehmendem Alter nimmt die zerebrale Glukoseutilisation bei Kindern zu, so dass die diätetische Therapie nach dem 10. Lebensjahr u. U. beendet werden kann.

### ! Cave

Barbiturate hemmen den GLUT<sub>1</sub>-vermittelten Transport und sind daher bei Kindern mit GLUT<sub>1</sub>-Defekt kontraindiziert!

## 15.4.3 Fanconi-Bickel-Syndrom

### GLUT<sub>2</sub>-Defekt

Hierbei handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt des Glukosetransporters GLUT<sub>2</sub>, der in Hepatozyten, pankreatischen β-Zellen sowie an der basolateralen Membran von Enterozyten und renalen Tubuluszellen exprimiert wird. Die Erkrankung ist durch eine hepatische Glykogenakkumulation und eine proximale renal-tubuläre Funktionsstörung charakterisiert. Klinisch kommt es zu einer ausgeprägten Hepatomegalie, zu Gedeihstörung, deutlichem Kleinwuchs, Rachitis, Osteopenie und zu einer gestörten Utilisation von Glukose und Galaktose. Biochemisch sind eine überproportional schwere Glukosurie, eine Phosphaturie, generalisierte Hyperaminoacidurie, Bikarbonatverlust, Hypophosphatämie und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase nachweisbar. Die Neigung zu Nüchternhypoglykämien ist wenig ausgeprägt, eine Hyperlipidämie kann bestehen.

## ■■■ Therapie

### ■■ Therapieziel

Rückbildung der Symptome.

## ■■ Therapieprinzip

Die Therapie des Fanconi-Bickel-Syndroms ist symptomatisch und sieht folgendes Vorgehen vor:

### Vorgehen

- Substitution von Wasser und Elektrolyten,
- Substitution von Vitamin D und Phosphat,
- Acidoseausgleich,
- diätetische Einschränkung der Galaktosezufuhr,
- Zufuhr von Fruktose ist erwünscht, da der Fruktosetransport von GLUT<sub>2</sub> unabhängig ist,
- hochkalorische Diät mit häufigen kleinen Mahlzeiten,
- Verabreichung von ungekochter Maisstärke (Mondamin 1,75–2 g/kg KG pro Einzelgabe), wodurch der Kleinwuchs günstig beeinflusst werden kann.

## 15.5 Kongenitaler Hyperinsulinismus

Grundsätzlich muss zwischen persistierenden und transienten Formen eines Hyperinsulinismus, wie sie bei Kindern diabetischer Mütter oder bei hypotrophen Neugeborenen vorkommen, unterschieden werden. In diesem Kapitel sollen ausschließlich die genetisch bedingten Formen des persistierenden Hyperinsulinismus besprochen werden.

Der persistierende kongenitale Hyperinsulinismus (»persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy«, PHHI) ist die häufigste Ursache persistierender und rezidivierender Hypoglykämien im Säuglingsalter. Klinisch unterscheidet man eine neonatale Form und eine infantile Form. Bei der neonatalen Form sind die Patienten bei Geburt häufig makrosom, bei 50% der Fälle treten in den ersten Lebenstagen zerebrale Krampfanfälle auf. Die Symptome der Hypoglykämie sind Apnoen, Zitterigkeit, Trinkschwäche und Somnolenz. Bei der infantilen Form manifestiert sich die Erkrankung meist durch das Auftreten zerebraler Krampfanfälle. Die diagnostischen Kriterien eines Hyperinsulinismus sind in ■ Tabelle 15-9 aufgeführt. Histopathologisch werden eine diffuse und eine fokale β-Zellhyperplasie unterschieden.

Die schwere, neonatale Form des Hyperinsulinismus wird häufig durch autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Sulfonylharnstoffrezeptorgen (**SUR1-Gen**) oder im **K<sub>IR</sub>6.2-Gen** des ATP-sensitiven Kaliumkanals der pankreatischen β-Zelle verursacht. Säuglinge mit Mutationen in einem dieser Gene (etwa 60% aller Fälle mit PHHI) haben eine diffuse β-Zellhyperplasie. Ein Hyperinsulinismus mit fokaler adenomatöser Hyperplasie des Pankreas, in der alle vier pankreasspezifischen Zellen enthalten sind, entsteht durch einen somatischen Verlust maternaler Allele der Chromosomenregion 11p15, in der auch das SUR1-Gen liegt. Dadurch werden paternal vererbte re-



■ **Tabelle 15-9.** Diagnostische Kriterien für PHHI.  
(Aus APS 1999c)

Parameter	Diagnostisches Kriterium
Glukosebedarf	>10 mg/kg KG/min
Glukagontest (30 µg/kg KG s.c. oder i.m.)	Anstieg der Plasmaglukosekonzentration um mehr als 1,4 mmol/l in 45 min
Plasmainsulinkonzentration bei Plasmaglukose <2 mmol/l	>3 mU/l
Freie Fettsäuren im Plasma bei Plasmaglukose <2 mmol/l	<600 µmol/l
β-Hydroxybutyrat im Plasma bei Plasmaglukose <2 mmol/l	<0,1 mmol/l

zessive SUR1-Mutationen demaskiert und führen in einem umschriebenen Pankreasbereich zu einem Defekt des ATP-sensitiven Kaliumkanals.

Ein milderer klinischer Verlauf ist mit Mutationen im **Glukokinasegen** oder **Glutamatdehydrogenasegen** (Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom) assoziiert. Diese werden autosomal-dominant vererbt.

## ■ ■ ■ Therapie

### ■ ■ Therapieziel

Das Therapieziel ist die Vermeidung hypoketotischer Hypoglykämien (Plasmaglukosekonzentration >3 mmol/l) und den damit verbundenen Langzeitfolgen wie psychomotorische Retardierung, Epilepsie und Mikrozephalie.

### ■ ■ Therapieprinzip

Drei Therapieprinzipien kommen bei der Behandlung des persistierenden kongenitalen Hyperinsulinismus zum Einsatz:

- Hohe exogene Glukosezufuhr (intravenös, enteral),
- medikamentöse Therapiemaßnahmen: Hemmung der Insulinsekretion über Modulation von Elektrolytkanälen an der pankreatischen β-Zelle,
- operative Entfernung insulinproduzierenden Gewebes.

### ! Cave

**Da dem ZNS sowohl primäres (Glukose) als auch alternatives (Ketonkörper) energiereiches Substrat fehlt, ist für junge Säuglinge das Risiko, im Rahmen einer Hypoglykämie einen bleibenden Hirnschaden zu entwickeln, außerordentlich hoch!**

## Glukosezufuhr

### Vorgehen

#### ► i.v.-Glukosezufuhr:

- Neugeborene: 15–20 mg/kg KG/min (häufig nur über zentralen Venenkatheter möglich),
- Säuglinge: 12–13 mg/kg KG/min,
- Kleinkinder: 8–12 mg/kg KG/min.

#### ► **Notfalltherapie**, wenn trotz hoher i.v.-Glukosezufuhr keine Stabilisierung des Blutzuckers gelingt:

- kontinuierliche intravenöse Infusion von Glukagon (5–10 µg/kg KG/h = 1–4 mg/Tag) oder
- kontinuierliche intravenöse Infusion von Somatostatin (1–4,5 g/kg KG/h).  
Dadurch können im Notfall einige Tage bis zur Operation überbrückt werden.

#### ► **Orale Glukosezufuhr:**

Häufige, kleine Mahlzeiten mit definierter Kohlenhydratmenge (s. oben)

Verwendung von Oligosacchariden (Maltodextrin) oder Glukosepolymer (Dextroneonat).

Häufig ist eine Dauersondierung der Kohlenhydrate erforderlich, um die Plasmaglukosekonzentration zu stabilisieren.

Einsatz ungekochter Maisstärke (Mondamin): Das Prinzip besteht in der verzögerten Glukosefreisetzung und -resorption aus komplexen Kohlenhydraten, wodurch die Plasmaglukosekonzentration über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann (»Depoteffekt«).

Die ungekochte Maisstärke wird in Wasser oder Säuglingsnahrung angerührt (Stärke:Wasser = 1:2).

- Beginn erst im Alter von 1 Jahr, wenn die Aktivität der Pankreasamylase ausgereift ist.
- Kinder <2 Jahre: 1–1,5 g/kg KG in 4-stündigen Abständen,
- Kinder >2 Jahre: 1,75–2 g/kg KG in 6-stündigen Abständen.
- Kürzere Intervalle können erforderlich sein.

Bei längerfristiger konservativer Therapie ist die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) zur kontinuierlichen oder regelmäßigen Sondierung von Glukoselösung oder Stärke häufig hilfreich.

### Diazoxid

Die Insulinsekretion wird durch eine Schließung des ATP-abhängigen Kaliumkanals stimuliert. Diazoxid führt über eine Öffnung des Kaliumkanals an der pankreatischen β-Zelle zu einer Reduktion der Insulinsekretion. Ein Ansprechen erfolgt in ca. 10% der neonatalen und 60% der infantilen Fälle. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypertrichose, Überwässerung, Hyperurikämie, Hypotension, allergische Exantheme.

**Vorgehen**

- ▶ Die Wirkung von Diazoxid sollte über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen ausgetestet werden.
- ▶ Dosierung: 15 mg/kg KG/Tag in 3 Einzeldosen p.o.
- ▶ Eine Kombination mit Hydrochlorothiazid in einer Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag p.o. wird empfohlen.

Die therapeutische Wirksamkeit von Diazoxid ist definiert als Normalisierung der Plasmaglukosekonzentration (>3 mmol/l) prä- und postprandial bei altersentsprechender Ernährung mit einer nächtlichen Fastenperiode und ohne Glukoseinfusion über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen.

**Octreotid**

Octreotid ist ein lang wirksames Somatostatin-Analogen und hemmt die Insulinsekretion über verschiedene Mechanismen an der pankreatischen  $\beta$ -Zelle (Kaliumkanal, Kalziumkanal, Exozytose). Octreotid wird bei Diazoxid-Resistenz vor der Einleitung chirurgischer Maßnahmen eingesetzt.

**Vorgehen**

- ▶ Dosierung: 3–20  $\mu$ g/kg KG/Tag in 4–6 Einzeldosen s.c. oder kontinuierlich s.c.
- ▶ Die Resistenzentwicklung mit der Notwendigkeit einer exzessiven Dosissteigerung (auf die 40fache Dosis) tritt bei nahezu allen Patienten auf!

Unerwünschte Nebenwirkungen sind:

- Suppression anderer Hormone (Glukagon, Wachstumshormon) und damit Verstärkung der Hypoglykämieeigung.
- Erbrechen und/oder Diarrhö, sistieren häufig 7–10 Tage nach Therapiebeginn.
- Steatorrhö, spricht partiell auf die Gabe von Pankreasenzymen an.
- Gallenblasensludge (regelmäßige Ultraschallüberwachung!)

**Nifedipin**

Nifedipin hemmt die Insulinsekretion über eine Blockade der Kalziumkanäle der pankreatischen  $\beta$ -Zelle. Der Effekt dieses Medikamentes ist bisher nicht gut belegt, meist konnte kein ausreichendes Ansprechen erzielt werden.

**Vorgehen**

- Dosierung: 0,5–2 mg/kg KG/Tag in 3 Einzeldosen.

Die wichtigste unerwünschte Nebenwirkung ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension.

**Glukagon**

Glukagon wirkt als antiinsulinäres Hormon über die Aktivierung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse.

**Vorgehen**

- ▶ Als Bolus:  
30–100  $\mu$ g/kg KG (maximal 1 mg) i.v., i.m. oder s.c.
- ▶ Als Dauerinfusion:  
1–10  $\mu$ g/kg KG/h i.v. (Tagesdosis 1–2 mg)

Unerwünschte Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Wachstumshormonsekretion.

**! Cave**

**Glukokortikoide sind bei der PPHI unwirksam und nicht indiziert!**

Bei Patienten, die gut auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, kann es zu einer Spontanremission kommen. Daher sollte in zweijährlichen Abständen unter strenger medizinischer Überwachung versucht werden, die medikamentöse Therapie abzusetzen.

**Pankreasteilresektion**

Bei Versagen diätetischer und medikamentöser Therapieversuche ist eine operative Pankreasteilresektion indiziert. Für die Festlegung des operativen Vorgehens ist eine präoperative Klassifikation der vorliegenden histologischen Erkrankungsform (diffus oder fokal) dringend erforderlich.

**Diagnose****– Selektives pankreatisches Venensampling (PVS) mit Insulinbestimmung**

- Diffuse Form: gleichmäßige Erhöhung der Insulinkonzentrationen.
- Fokale adenomatöse Form: in den meisten Proben niedrige Insulinkonzentrationen, im Bereich der fokalen Läsion erhöhte Insulinkonzentrationen.

**– Intraarterieller Kalziumstimulationstest:**

Nach Katheterisierung der A. mesenterica superior, A. gastroduodenalis und A. lienalis führt eine Injektion von Kalzium zur selektiven Stimulation der Insulinsekretion mit besonders hohen Anstiegen der Insulinkonzentration im Bereich einer fokalen adenomatösen Läsion.

**Tipps für die Praxis**

Bei der Lokalisationsdiagnostik von diazoxid-responsiven Fällen sollte darauf geachtet werden, dass Diazoxid wegen seiner relativ langen Halbwertszeit 3–5 Tage vor Durchführung der Untersuchung abgesetzt wird. Hypoglykämische Bedingungen, wie sie bei der PVS erforderlich sind, werden sonst nicht erreicht.

### Operatives Vorgehen

- Diffuse Form: subtotale Pankreasresektion (95%).
- Fokale adenomatöse Form: Entfernung der fokalen Läsion nach intraoperativer Lokalisation durch Untersuchung serieller Gefrierschnitte aus Biopsien.

### ! Cave

Eine subtotale Pankreasresektion ist mit einem hohen Risiko (etwa 75%) der Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus in der Pubertät verbunden. Der sichere präoperative Ausschluss einer fokalen adenomatösen Erkrankungsform mit oben genannten diagnostischen Verfahren ist daher von essenzieller Bedeutung.

## 15.5.1 Kongenitaler Hyperinsulinismus mit Hyperammonämie

### Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom

Beim Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom handelt es sich um eine besondere Unterform des kongenitalen Hyperinsulinismus. Die molekularen Grundlagen der früher als »leuzinsensitive Hypoglykämie« bezeichneten Störung konnten kürzlich aufgeklärt werden. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im Glutamatdehydrogenase-(GLUD<sub>1</sub>)-Gen mit erhöhter Aktivität der Glutamatdehydrogenase bedingt ist. Die klinische Verdachtsdiagnose wird durch die Durchführung eines Leuzinbelastungstestes erhärtet. Hierzu wird L-Leuzin (50 mg/kg KG p.o.) verabreicht. Im positiven Fall kommt es innerhalb von 30 min zu einem Anstieg des Plasmainsulins um 50–100 IE/l und zu einer Hypoglykämie.

### ! Cave

Der Leuzinbelastungstest kann zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien führen. Er darf nur bei liegendem i.v.-Zugang und strenger ärztlicher Überwachung durchgeführt werden! Es sollte erwogen werden, auf die Durchführung eines Leuzinbelastungstestes zugunsten einer molekulargenetischen Untersuchung zu verzichten.

## ■■■ Therapie

### ■■ Therapieprinzip

Die Therapie des Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndroms sieht medikamentöse und diätetische Maßnahmen vor.

### Diazoxid

Die medikamentöse Therapie mit Diazoxid führt über eine Öffnung des Kaliumkanals an der pankreatischen  $\beta$ -Zelle zu einer Reduktion der Insulinsekretion. Der Hyperinsulinismus spricht in der Regel gut auf eine Therapie mit Diazoxid an.

### Vorgehen

- ▶ Die Wirkung von Diazoxid sollte über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen ausgetestet werden.
- ▶ Dosierung: 15 mg/kg KG/Tag in 3 Einzeldosen p.o.
- ▶ Eine Kombination mit Hydrochlorothiazid in einer Dosierung von 2 mg/kg KG/Tag p.o. wird empfohlen.

Unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypertrichose, Überwässerung, Hyperurikämie, Hypotension, allergische Exantheme.

### Diät

### Vorgehen

- ▶ Einhaltung einer eiweißarmen Diät (z. B. 1 g/kg KG natürliches Protein/Tag).
- ▶ Eiweißsubstitution mittels einer leuzinfreien Aminosäuremischung (SHS, Milupa), falls erforderlich.

## Sonstige angeborene Stoffwechselstörungen



Die Entdeckung neuer angeborener Stoffwechselerkrankungen und die Aufklärung ihrer biochemischen und molekularen Grundlagen ermöglichte kürzlich die Entwicklung erfolgreicher Behandlungskonzepte für Patienten mit Kreatinstoffwechselstörungen und kongenitalen Defekten der Glykosylierung. Diese Fortschritte haben bei den betroffenen Familien und ihren ärztlichen Betreuern neue Hoffnungen geweckt.

### 15.6 Kreatinstoffwechselstörungen

Inzwischen kennen wir drei angeborene Defekte im Kreatinstoffwechsel: den X-chromosomal vererbten **Kreatintransporterdefekt**, den **Arginin-Glycin-Amidinotransferase-Mangel** und den **Guanidinoacetat-Methyltransferase-Mangel**. Während der Kreatintransporterdefekt derzeit nicht behandelbar ist, steht für Patienten mit den beiden Enzymdefekten, die die Kreatinbiosynthese betreffen, nun eine effektive Therapie zur Verfügung.

#### 15.6.1 Arginin-Glycin-Amidinotransferase-Defekt

Kürzlich wurden zwei Schwestern beschrieben, bei denen eine mentale Retardierung und ein hochgradiger Kreatinmangel im Gehirn vorlag. Ursächlich wurde ein Defekt des Enzyms, das den ersten Schritt der Kreatinbiosynthese katalysiert, nachgewiesen. Die biochemischen Kriterien des Arginin-Glycin-Amidinotransferase-Mangels sind eine erniedrigte Guanidinoacetatkonzentration im Urin sowie erniedrigte Kreatinkonzentrationen im Gehirn. Die Plasmakreatinkonzentration war bei den beiden oben genannten Patientinnen normal und damit für die Diagnosestellung nicht hilfreich.

#### Therapie

Der zerebrale Kreatinmangel konnte im Fall der beiden Indexpatientinnen durch eine orale Substitution von Kreatinmonohydrat in einer Dosierung von 400 mg/kg KG/Tag p.o. nahezu behoben werden. Klinisch führte die orale Kreatinsupplementation zu einer drastischen Besserung der vor Therapie hochgradig abnormen Entwicklungsscores.

#### 15.6.2 Guanidinoacetat-Methyltransferase-Defekt

Der hereditäre Defekt der Guanidinoacetat-Methyltransferase (GAMT) führt zu einem Kreatinbiosynthesedefekt

mit systemischem Mangel an Kreatin und Kreatinphosphat. Klinisch sind das Gehirn und die Muskulatur hauptsächlich betroffen. Die Symptomatik ist sehr variabel und reicht von einer leichten mentalen Retardierung bis hin zu einer extrapyramidalen Enzephalopathie mit intractabler Epilepsie oder autistischen Verhaltensweisen.

Eine erhöhte Guanidinoacetatkonzentration im Urin ist der diagnostische Marker des Guanidinoacetat-Methyltransferase-Mangels. Die Kreatinkonzentration in Urin, Plasma und Liquor ist erniedrigt, die sekundäre Kreatininerniedrigung in Serum und Urin gilt als unzuverlässiges biochemisches Zeichen. Die erniedrigte Kreatinkonzentration im Gehirn kann mittels magnetischer Resonanzspektroskopie in vivo nachgewiesen werden.

#### ■ ■ ■ Therapie

##### ■ ■ Therapieziel

Ziel der Therapie ist die Normalisierung der intrazerebralen Kreatinkonzentration sowie die Besserung der neurologischen Symptome.

##### ■ ■ Therapieprinzip

Bis vor kurzem wurde lediglich eine Kreatinsubstitution zur Behebung des systemischen Kreatinmangels empfohlen. Hierunter steigen die Plasmakreatinkonzentration sowie die Kreatin- und Kreatinphosphatkonzentrationen im Gehirn deutlich an, die Kreatininausscheidung normalisiert sich. Klinisch führt die orale Kreatinsupplementation zu einer Besserung der extrapyramidalen Symptome, zu Entwicklungsfortschritten und zu einer Rückbildung der zerebralen Krampfanfälle. Eine altersentsprechende Entwicklung konnte jedoch bisher bei keinem Patienten erzielt werden und in einigen Fällen persistierten therapieresistente Krampfanfälle. Da es sich bei Guanidinoacetat um eine potenziell epileptogene Substanz handelt, wurde nun zusätzlich zur Kreatinsubstitution eine Therapieform entwickelt, die zu einer Reduktion von Guanidinoacetat führt. Hierzu wird die exogene Argininzufuhr drastisch reduziert, während Ornithin hochdosiert substituiert wird. Da diese Kombinationstherapie bei den bisher behandelten Patienten zu einer dramatischen

Besserung der klinisch-neurologischen Symptome, insbesondere der zerebralen Krampfaktivität, geführt hat und die Risiken der Behandlung als gering eingestuft werden können, möchten wir diese Therapieform für Patienten mit GAMT-Defekt empfehlen. Für eine abschließende Bewertung des therapeutischen Nutzens werden noch weitere Therapiestudien durchgeführt werden müssen.

#### Vorgehen

- ▶ Kreatinmonohydrat in einer Dosierung von 350–2000 mg/kg KG/Tag p.o.
- ▶ Diätetische Reduktion der Argininzufuhr auf 15 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Zufuhr an natürlichem Protein von 0,4 g/kg KG/Tag).
- ▶ Eiweißsubstitution mit einer argininfreien Mischung essenzieller Aminosäuren (E-AM, SHS) in Abhängigkeit des altersentsprechenden Proteinbedarfs.
- ▶ Substitution von Ornithin in einer Dosierung von 100 mg/kg KG/Tag (Färhaus Pharma).

Es wird vermutet, dass die Effektivität dieser neuen Therapieform umso höher ist, je früher mit der Behandlung begonnen wird.

## 15.7 Kongenitale Defekte der Glykosylierung

Eine Vielzahl von kongenitalen Defekten der Glykosylierung (»congenital defects of glycosylation«, CDG-Syndrome) sind in jüngster Zeit entdeckt und beschrieben worden. Zwei dieser Defekte sind effektiv behandelbar und sollen daher hier vorgestellt werden: der **Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG Ib)** und der **Leukozytenadhäsionsdefekt Typ II (LAD II)**.

### 15.7.1 Phosphomannose-Isomerase-Mangel

Beim Phosphomannose-Isomerase-Mangel (CDG-Ib) steht die hepatisch-intestinale Symptomatik im Vordergrund. Die für viele der sonstigen CDG-Syndrome charakteristischen Dysmorphiezeichen und neurologischen Symptome fehlen hier weitgehend. Rezidivierendes Erbrechen, Bauchschmerzen, Eiweißverlustenteropathie, gastrointestinale Blutungen, rezidivierende Thrombosen und Hepatopathien wurden beschrieben. Die Erkrankung wird mittels Isoelektrofokussierung von Transferrin und konsekutiver Enzymaktivitätsbestimmung und Mutationsanalyse diagnostiziert.

### Therapie

#### Therapieziel

Ziel der Therapie ist die Normalisierung aller klinischen und biochemischen Symptome.

#### Therapieprinzip

Beim Phosphomannose-Isomerase-Mangel ist die Umwandlung von Fruktose-6-Phosphat zu Mannose-6-Phosphat bei der Synthese von GDP-Mannose gestört. Aus dem Verständnis des biochemischen Defektes wurde die Therapie für diese Erkrankung abgeleitet.

Die Patienten erhalten Mannose (SHS Heilbronn) in einer Dosierung von 750 mg/kg KG/Tag in 5 ED p.o.

### 15.7.2 Leukozytenadhäsionsdefekt Typ II

Beim Leukozytenadhäsionsdefekt Typ II (LAD II) handelt es sich um einen seltenen Defekt im Fukosestoffwechsel, der zu einer fehlenden Expression fukosylierter Selektinliganden auf der Oberfläche neutrophiler Leukozyten führt. Die klinischen Symptome der Erkrankung sind rezidivierende hochfieberhafte bakterielle Infektionen bei ausgeprägter Leukozytose, sowie eine schwere psychomotorische und mentale Retardierung.

### Therapie

#### Therapieziel

Ziel der Therapie ist es, ein rasches Absinken der Granulozytenzahlen in den Normbereich bei Normalisierung der Granulozytenfunktion zu erreichen.

#### Therapieprinzip

Unter einer Therapie mit oraler Substitution von Fukose treten Infektionen und Fieberschübe nicht mehr auf, und die psychomotorische Entwicklungssituation kann signifikant gebessert werden.

#### Vorgehen

- Die Therapie mit Fukose wird folgendermaßen durchgeführt: Beginn mit 25 mg/kg KG/Tag, Steigerung auf 450 mg/kg KG/Tag, Verabreichung in 5 ED, jeweils gelöst in 10 ml Wasser, 20–30 min vor einer Mahlzeit.

Für eine abschließende Bewertung des therapeutischen Nutzens werden noch weitere Therapiestudien durchgeführt werden müssen. Wegen der sehr schlechten Prognose der unbehandelten Erkrankung und des verschwindend geringen Risikos einer Therapie mit Fukose halten wir einen solchen Therapieversuch nach Rücksprache mit den entsprechenden Spezialisten auch beim jetzigen Kenntnisstand für gerechtfertigt.

## 15.8 Nephropathische Zystinose

Bei der Zystinose handelt es sich um eine generalisierte lysosomale Speichererkrankung durch Defekt des Zystin-exportes aus Lysosomen. Die daraus resultierende Zystinakkumulation führt zu Organschäden, wobei die Nierenschädigung limitierend ist. Die klinische Symptomatik beginnt bei der infantilen Form meist im ersten Lebensjahr mit Anorexie, Erbrechen, Polyurie und Ge-  
deihstörung. Später entwickelt sich eine Rachitis. Eine simultan bestehende Glukosurie und Proteinurie, die sich zu einem kompletten Fanconi-Syndrom entwickelt, erhärtet die klinische Verdachtsdiagnose. Die okuläre Beteiligung äußert sich zunächst als Photophobie, der kristalline Zystinablagerungen zugrunde liegen. Die Erkrankung führt, wenn sie unbehandelt bleibt, durchschnittlich im Alter zwischen dem 6. und 12. Lebensjahr zu terminalem Nierenversagen. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Zystinbestimmung in Leukozyten.

### ■ ■ ■ Therapie

#### ■ ■ Therapieziel

Ziel der Therapie ist die Inhibition der lysosomalen Zystinspeicherung, wodurch die daraus resultierenden Organschäden verhindert oder reduziert werden sollen.

#### ■ ■ Therapieprinzip

Die Therapie der Zystinose sieht spezifische und symptomatische Maßnahmen vor.

#### Vorgehen: Spezifische Therapie

- ▶ Zysteamin (Cystagon) bindet Zystin unter Bildung von Zystein, das über den Zysteintransporter aus den Lysosomen ausgeschleust werden kann und bindet Zystin unter Bildung des gemischten Disulfids Zystein-Zysteamin, das über den Lysintransporter aus den Lysosomen ausgeschleust werden kann.
- ▶ Mit der Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung begonnen werden.
- ▶ Zysteamin wird einschleichend dosiert: Beginn mit 10 mg/kg KG/Tag, sukzessive Steigerung auf 50 mg/kg KG/Tag.
- ▶ Aufgrund der Halbwertszeit von Zysteamin sind 4 ED (6-stündlich) erforderlich
- ▶ Therapiemonitoring: Bestimmung der Zystinkonzentration in Leukozyten.  
Therapieziel: <2 nmol 1/2 Zystin/mg Protein, ideal <1 nmol 1/2 Zystin/mg Protein

#### Vorgehen: Symptomatische Therapie

- ▶ Therapie des tubulären Fanconi-Syndroms:
  - Acidoseausgleich: Natriumbikarbonat: 10–15 mmol/kg KG/Tag (Ziel: Standardbikarbonat >21 mmol/l),
  - Kaliumsubstitution: 4–10 mmol/kg KG/Tag (Ziel: Serumkalium >3 mmol/l),
  - Phosphatsubstitution: 0,3–1 g/Tag als Natrium- oder Kaliumphosphat (Ziel: Serumphosphat 1,0–1,2 mmol/l),
  - Vitamin-D-Substitution: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 0,1–0,5 µg/Tag,
  - L-Carnitin 100 mg/kg KG/Tag,
  - Indomethacin 1,5–3,0 mg/kg KG/Tag in 2 ED führt zur Reduktion von Wasser-, Natrium- und Kaliumverlusten.
- ▶ Bei terminaler Niereninsuffizienz: Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation.  
Die Ergebnisse der Nierentransplantation bei Cystinosepatienten sind besser als bei allen anderen primären Nierenerkrankungen!
- ▶ Therapie der Hypothyreose: L-Thyroxin-Substitution in Abhängigkeit von der hormonellen Situation.
- ▶ Ophthalmologische Therapie: Vitamin-A-haltige Augentropfen bessern die Photophobie. Zysteaminhaltige Augentropfen (0,5% Zysteamin) können das Auftreten kornealer Zystinablagerungen verhindern und bestehende Zystinablagerungen mindern.

#### ! Cave

**Bei Verschlechterung der Nierenfunktion mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate muss Indomethacin abgesetzt werden! Die tubulären Verluste gehen dann ebenfalls zurück, und die Elektrolyt- und Mineralstoffsubstitution muss zu diesem Zeitpunkt schrittweise reduziert und schließlich abgesetzt werden, um eine Überladung des Organismus, insbesondere mit Natrium und Kalium, zu vermeiden.**

## Literatur

- APS Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (1999a) Behandlung der Galaktosämie. www.aps-med.de, 1999
- APS Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (1999b). Diagnostik und Behandlung der Glykogenose I. www.aps-med.de, 1999
- APS Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (1999c) Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des kongenitalen Hyperinsulinismus (CHI). www.aps-med.de, 1999
- Berghe G van den (2000) Disorders of fructose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Berghe G van den (eds) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 110–116
- Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, Alessandr, MG, Cipriani P, De Vito G, Canapicchi R (2000) Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann Neurol* 47: 511–513
- Broyer M (2000) Cystinosis. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Berghe G van den (eds) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 438–444
- Fang J, Peters V, Assmann B, Korner C, Hoffmann GF (2004) Improvement of CDG diagnosis by combined examination of several glycoproteins. *J Inherit Metab Dis* 27(5): 581–590. Erratum (2005) *J Inherit Metab Dis* 28(2): 245
- Fernandes J, Smit GPA (2000) The glycogen storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Berghe G van den (eds) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 87–101
- Gitzelmann R (2000) Disorders of galactose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Berghe G van den (eds) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 102–109
- Gitzelmann R, Steinmann B (1984) Galactosemia: how does long-term treatment change the outcome? *Enzyme* 32: 37–46
- Gitzelmann R, Spycher MA, Feil G, Müller J, Seilnacht B, Stahl M, Bosshard NU (1996) Liver glycogen synthase deficiency: a rarely diagnosed entity. *Eur J Pediatr* 155(7): 561–567
- Gross KC, Acosta PB (1991) Fruits and vegetables are a source of galactose: implications in planning the diets of patients with galactosaemia. *J Inherit Metab Dis* 14: 253–258
- Hilgarth R (1984) Diättherapie bei Glykogenose, Laktose- und Fruktoseintoleranz, Galaktosämie aus der Sicht des Diätassistenten. *Ernähr Umschau* 31: 143
- Item CB, Stöckler-Ipsiroglu S, Stromberger C et al. (2001) Arginine: glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet* 69: 1127–1133
- Jaeken J (2004) Congenital disorders of glycosylation: update and new developments. *J Inherit Metab Dis* 27(3): 423–426
- Kuryl T, Debski B, Lipko M, Martinik K (2004) The background of beta-oxidation disorders in humans. I. Theory. *Cent Eur J Public Health* 12(2): 88–90
- Lee PJ, Cook P (2006) Frequency of metabolic disorders: more than one needle in the haystack. *Arch Dis Child* 91(11): 879–880
- Lonlay P de, Saudubray JM (2000) Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Berghe G van den (eds) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment, 3rd edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 118–123
- Matthijs G (2005) Research network: EUROGLYCANET: a European network focused on congenital disorders of glycosylation. *Eur J Hum Genet* 13(4): 395–397
- Marquardt T, Luhn K, Srikrishna G, Freeze HH, Harms E, Vestweber D (1999) Correction of leukocyte adhesion deficiency type II with oral fucose. *Blood* 94: 3976–3985
- Meissner T, Beinbrech B, Mayatepek E (1999) Congenital hyperinsulinism: molecular basis of a heterogeneous disease. *Hum Mutat* 13: 351–361
- Niehues R, Hasilik M, Alton G et al. (1998) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type Ib. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 101: 1414–1420
- Pascual JM, Wang D, Lecumberri B et al. (2004) GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol* 150(5): 627–633
- Santer R, Klepper J, Baethmann M, De Vivo DC, Voit T (2000) Angeborene Störungen des Glukosetransports. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 2–11
- Schulze A, Ebinger F, Rating D, Mayatepek E (2001) Improving treatment of guanidinoacetate methyltransferase deficiency: reduction of guanidinoacetic Acid in body fluids by arginine restriction and ornithine supplementation. *Mol Genet Metab* 74: 413–419
- Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY et al. (1998) Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 338: 1352–1357
- Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F et al. (1994) Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 36: 409–413
- Talente GM, Coleman RA, Alter C et al (1994) Glycogen storage disease in adults. *Ann Intern Med* 120: 218–226
- Walter JH, Collins JE, Leonard JV (1999) Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. *Arch Dis Child* 80: 93–96

<http://www.springer.com/978-3-540-71898-7>

Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter

Reinhardt, D. (Hrsg.)

2007, LXIII, 2145 S. In 3 Bänden, nicht einzeln

erhältlich., Hardcover

ISBN: 978-3-540-71898-7