

ÜBERSICHT

Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten
Eine neue Herausforderung für die Innere Medizin (Teil 2)

Martin Schwarz¹, Udo Wendel²

ZUSAMMENFASSUNG

□ Seit wenigen Jahrzehnten ist eine erfolgreiche Behandlung vieler angeborener Stoffwechselkrankheiten möglich. Diese Therapiefortschritte und die Entwicklung eines Neugeborenen-Screenings seit 35 Jahren stellen Meilensteine der modernen Medizin dar. Durch die frühzeitige Diagnostik und rasche Einleitung einer effizienten Behandlung ist in vielen Fällen das Überleben der Patienten erreicht worden, bei anderen konnten früher unvermeidliche schwere geistige und körperliche Behinderungen vermieden werden. Diese Erfolge führten aber auch dazu, dass heute allein in Deutschland ca. 200 dieser Patienten jährlich erwachsen werden. Nach der guten Behandlung durch pädiatrische Stoffwechselspezialisten erwarten sie eine Fortführung der Behandlung durch internistische Spezialisten für angeborene Stoffwechselkrankheiten. Diese aber fehlen bisher und werden dringend gebraucht.

□ In Teil 1 der Übersicht werden die aktuellen Entwicklungen beim Neugeborenen-Screening, die Behandlungsprinzipien der Krankheiten in der Kindheit und die Probleme des Übergangs der Patienten, der Transition, aus der Pädiatrie in die Innere Medizin beleuchtet.

□ In Teil 2 werden wesentliche internistische Aspekte der sechs wichtigsten Krankheiten, Phenylketonurie, lysosomale Speicherkrankheiten, Glykogenspeicherkrankheiten, Störungen des Aminosäurestoffwechsels und der organischen Säuren einschließlich Harnstoffzyklusdefekten, Galaktosämie und Homocystinurie, dargestellt.

Schlüsselwörter: Angeborene Stoffwechselkrankheiten · Erwachsene · Transition · Phenylketonurie · Galaktosämie · Glykogenspeicherkrankheiten

Med Klin 2005;100:624–35.

DOI 10.1007/s00063-005-1086-1

ABSTRACT

Inborn Errors of Metabolism (IEM) in Adults. A New Challenge to Internal Medicine (Part 2)

□ Improvements in screening programs, diagnostic tests and therapeutic interventions in inborn errors of metabolism (IEM) have led to increasing and prolonged patient survival and improved prognosis of affected subjects. Today, in Germany about 200 patients with IEM survive per year into adulthood. They need specialized adult care. However, adult-oriented care is poor or absent in IEM, because traditionally, no specific adult service exists for this subspecialty and adult patients with IEM are a relatively new phenomenon.

Aus der Vielzahl seltener angeborener Stoffwechselkrankheiten, ehemaliger „Kinderkrankheiten“, sind einige schon heute von Bedeutung für den Internisten. Die wichtigsten für die Innere Medizin scheinen derzeit sechs Erkrankungen bzw. Krankheitsgruppen zu sein, die im Folgenden in ihrer klinischen Bedeutung für erwachsene Patienten dargestellt werden sollen. Dabei geht es uns in erster Linie darum, den Internisten darauf hinzuweisen, wie sich die zukünftige Behandlung und Betreuung der jungen Erwachsenen, die in der Kindheit und Jugend die bestmögliche Behandlung bekommen haben, gestalten müssen. Die Rangfolge der Krankheiten resultiert aus einer internationalen Umfrage [1], einer nationalen Studie [2] und den eigenen Erfahrungen der letzten 7 Jahre in der Ambulanz für Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten im Universitätsklinikum Düsseldorf [3, 4].

Die häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit ist, auch im Erwachsenenalter, die Phenylketonurie (PKU). In absteigender Häufigkeit folgen verschiedene Erkrankungen aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, die Glykogenose Typ I (GSD I), eine Gruppe von weiteren Störungen im Aminosäurestoffwechsel inkl. Störungen der organischen Säuren und Hyperammonämien aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten, die Galaktosämie und die Homocystinurie. Für andere noch seltenere Stoffwechselkrankheiten gilt, dass bisher nur vereinzelt Patienten das Erwachsenenalter erreicht haben; auf diese soll hier nicht eingegangen werden. Im Folgenden sollen die wichtigsten Aspekte der Pathogenese, der Behandlung, der akuten und chronischen Probleme sowie möglicher Spätschäden im Erwachsenenalter für diese sechs Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen beleuchtet werden.

Pathogenese

Bei allen hier erwähnten seltenen Krankheiten handelt es sich um En-

¹ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,

² Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

□ Part 1 of this overview deals with the diagnostic procedures of IEM in infancy, the principles of therapy in childhood, and the problems of transition/transfer of patients from pediatric to adult-oriented care.

□ In part 2 the necessities of treatment in adults with the currently most important IEM are reported, which are mainly phenylketonuria and lysosomal storage diseases and less frequently glycogen storage disease type I, galactosemia, urea cycle disorders, and homocystinuria.

Key Words: Inborn errors of metabolism · Adults · Transition · Phenylketonuria · Galactosemia · Glycogen storage diseases

Med Klin 2005;100:624–35.
 DOI 10.1007/s00063-005-1086-1

ren Substanzen des Intermediärstoffwechsels (z.B. organische Säuren, Ammoniak) zurückführen. Diese verursachen im Allgemeinen akute oder chronische Störungen und Schädigungen des Zentralnervensystems (ZNS). Eine wichtige, nicht zu unterschätzende Eigenart einiger dieser Stoffwechselstörungen (z.B. Harnstoffzyklusdefekte, Ahornsirupkrankheit) ist, auch im Erwachsenenalter, die Gefahr der metabolischen Entgleisung mit den Symptomen der Enzephalopathie bis hin zum Koma während kataboler Zustände, oftmals im Zuge banaler Infekte.

Bei den lysosomalen Speicherkrankheiten können den unterschiedlichen genetischen Enzymdefekten entsprechend verschiedene Makromoleküle (z.B. Glukosylceramid bei Morbus Gaucher, Ceramid-Trihexosid bei Morbus

zymmangelkrankheiten, die sich allerdings in ihrer Pathogenese unterscheiden. Für die PKU und die anderen Störungen im Aminosäurestoffwech-

sel, inkl. Harnstoffzyklusdefekten und Homocystinurie, lassen sich die klinischen Symptome auf das Phänomen der Intoxikation mit niedermolekula-

Tabelle 1. Wichtige Aspekte der angeborenen Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen. PKU: Phenylketonurie.

Krankheit	Pathogenese	Akute Problematik	Spätschäden	Grund für Behandlung bei Erwachsenen	Art der Behandlung
PKU	Intoxikation	Keine	Dysmyelinisierung	Vermeidung drohender zerebraler Schäden	Diät
Maternale PKU	Intoxikation	Keine	Embryofetopathie des Neugeborenen	Vermeidung der phenylalaninbedingten Embryofetopathie	Diät
Lysosomale Speicherkrankheiten	Speicherung von Stoffwechselprodukten	Keine	Hepatosplenomegalie, Knocheninfarkte und Frakturen, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie	Vermeidung oder Rückbildung der Organschäden	Enzymersatztherapie
Harnstoffzyklusdefekte und andere Störungen im Aminosäurestoffwechsel	Intoxikation	Metabolische Enzephalopathie, Koma, psychiatrische Symptome	Geistige und psychomotorische Retardierung	Vermeidung lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen	Diät, (spezifische Medikamente zur Ammoniakentgiftung bei Harnstoffzyklusdefekten)
Homocystinurie	Intoxikation	Keine	Linsenektopie, arterielle und venöse Thromboembolien, psychiatrische Symptome	Vermeidung der Organschäden	Vitamin B ₆ , Folsäure, Diät, Betain
Glykogenosen	Energiedefizit	Hypoglykämien und Lactacidosen	Leberadenome, Nephropathie	Vermeidung tödlicher Hypoglykämien, Vermeidung der Organschäden	Diät, nächtliche Magentropfinfusion, ungekochte Maisstärke
Galaktosämie	Intoxikation	Leberfunktionsstörungen	Neurologische Manifestationen, Katarakt, Leberzirrhose	Vermeidung der Organschäden	Diät

ÜBERSICHT

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 Hepatosplenomegalie, Speicherphänomenen im Knochenmark, Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz, Skelettveränderungen und zerebralen Leukodystrophien.

Bei der GSD I ist der Energiestoffwechsel gestört: In der Nüchternphase kommt es frühzeitig zu Hypoglykämien in Kombination mit einer Hyperlactatämie. Die Pathogenese der Galaktosämie ist in ihren Einzelheiten im Jugend- und Erwachsenenalter noch völlig unbekannt. Bei ihr kann es mit der Zeit zu leichter bis mäßiggradiger Beeinträchtigung verschiedener Hirnfunktionen kommen. Die klinischen Erscheinungen bei der Homocystinurie sind auf eine chronische Intoxikation mit Homocystein und -metaboliten zurückzuführen, die in erster Linie Schäden an arteriellen und venösen Gefäßen mit der Gefahr der Thromboembolie, Störungen am ZNS sowie der Kollagenvernetzung im Bindegewebe hervorrufen.

Notwendigkeit der Behandlung im Erwachsenenalter

In einer ersten Kategorie von Krankheiten finden sich solche, bei denen die Patienten die laufende Behandlung auch im Erwachsenenalter niemals unterbrechen dürfen, da sie anderenfalls Gefahr einer akuten und evtl. lebensbedrohlichen Verschlechterung des klinischen Zustands laufen. Dies gilt für einige Störungen im Stoffwechsel der Aminosäuren, der organischen Säuren und der Ammoniakentgiftung sowie für alle Speicherkrankheiten unter einer Enzyersatztherapie (ERT) und für die GSD I.

In einer zweiten Kategorie scheint das Fortlassen der laufenden Behandlung nicht unmittelbar zu akuten klinischen Veränderungen zu führen, jedoch sind mit der Zeit schleichend verschiedene, auch schwere, Organschäden zu bemer-

ken. In diese Gruppe sind die PKU, die Homocystinurie und bedingt auch die Galaktosämie einzuordnen.

Bei einer dritten Gruppe handelt es sich um Frauen mit einer Stoffwechselkrankheit während einer Schwangerschaft. Prototyp ist die sog. maternale PKU, d.h. Schwangerschaften bei Frauen mit PKU. 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.

Behandlungsprinzipien

In Abhängigkeit vom pathogenetischen Prozess können verschiedene Behandlungsprinzipien, allein oder auch miteinander kombiniert, zum Tragen kommen:

- langfristige Vermeidung hoher Metabolitenpiegel durch spezielle Diätmaßnahmen;
- apparative oder medikamentöse Maßnahmen der akuten und chronischen Entgiftung von meist neurotoxisch wirkenden Substanzen;
- Entspeicherung der Gewebe von gespeicherten Makromolekülen;
- Vermeidung von Energiedefiziten durch ausreichende und ununterbrochene Energiezufuhr.

Der Begriff der diätetischen Behandlung muss im Kontext der angeborenen Stoffwechselkrankheiten dahingehend verstanden werden, dass die natürliche biologische Lebensumwelt durch eine synthetische Lebensumwelt ersetzt wird, die den wechselnden Erfordernissen des Organismus anzupassen ist. Das Diätkonzept in diesen Behandlungsformen darf daher keinesfalls mit dem konventionellen Diätbegriff – z.B. dem im Rahmen einer Gewichtsreduktion oder bei Diabetes mellitus – gleichgesetzt werden, da es sich hierbei nicht um eine Reduktion bzw. Veränderung der Zufuhrverteilung natürlicher Nahrungsmittel handelt. Die diätetische Behandlung von angeborenen Stoffwechselkrankheiten ist nur unter Verwendung synthetischer Nahrungsmittel und Spezialprodukte sowie – in Ausnahmefällen – mit chemischen Substanzen möglich, die in ihrer Zusammensetzung geeignet sind, den jeweils spezifischen Stoffwechseldefekt zu kom-

pensieren. In diesem Kontext ist darauf hinzuweisen, dass die angewendeten Spezialdiäten bei nahezu allen angeborenen Enzymmangelkrankheiten von der Konzeption her notgedrungen bei den Patienten zu schweren Mangelschäden (mit Gewichtsabnahme und Abnahme der Leistungsfähigkeit) führen müssen, wenn sie nicht mit Produkten ergänzt werden, die künstliches Protein in Form von Aminosäuremischungen, Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine, spezielle Fette oder Kohlenhydrate oder ausgewogene Kohlenhydrat-Fett-Gemische enthalten. Nur durch solche künstlichen Nahrungszusätze ist die Vollwertigkeit derartiger Diäten herzustellen, und Mangelschäden, welche ausschließlich durch die medizinisch indizierte Therapie drohen, können abgewendet werden [5].

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Aspekte der Krankheiten bei Erwachsenen verzeichnet.

Hyperphenylalaninämie und Phenylketonurie (PKU)

Bei der Hyperphenylalaninämie 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 : 4 500 [6]. Etwa zur Hälfte der Fälle handelt es sich dabei um eine sog. Hyperphenylalaninämie mit nur leicht erhöhtem Blutphenylalaninpiegel, die keiner speziellen Diätbehandlung bedarf. Mit einer Inzidenz von ca. 1 : 10 400 kommt aber die PKU vor, bei der dringend und rasch nach der Geburt eine Behandlung mit einer phenylalaninarmen Ernährung mit dem Ziel einer Senkung des Blutphenylalaninpiegels möglichst in die Nähe des Normbereichs erfolgen muss. Das bedeutet, dass jedes Jahr in Deutschland etwa 80 Kinder mit einer behandlungsbedürftigen PKU geboren werden. Nimmt man nur die Jahrgänge ab 1967, nach dem Beginn des Neugeborenen-Screenings auf PKU, und ignoriert die älteren Patienten, die größtenteils mit geistiger Behinderung in Heimen leben, so muss man von einer Zahl von aktuell 1 200–2 000 Erwachsenen mit PKU in Deutschland ausgehen, die eine kompetente internistische Betreuung benötigen.

Ursache der PKU ist ein Aktivitätsmangel der Phenylalanin-Hydroxylase (PAH). Es sind fast 500 verschiedene Mutationen im PAH-Gen beschrieben [7]. Die meisten Patienten mit PAH-Mangel sind Compound-Heterozygote, die zwei verschiedene Mutationen aufweisen. Die Genotypen korrelieren recht gut mit den biochemischen Phänotypen – z.B. mit der Höhe des Phenylalaninspiegels unter einer nicht im Eiweißgehalt eingeschränkten Ernährung und der Höhe der Phenylalanintoleranz unter Diättherapie. Die Mutationsanalyse ist von geringer praktischer Bedeutung. Die Frequenz der Überträger liegt bei ca. 1 : 50.

Unbehandelt, zu spät oder äußerst unzureichend behandelt führt die PKU zu einer schweren und irreversiblen Hirnschädigung mit Imbezillität. Erwachsene Patienten aus der Vor-Screening-Ära, bei denen die PKU erst relativ spät (z.B. anhand neurologischer Symptome im 2. Lebensjahr) diagnostiziert wurde, sind heute schwer- bis schwerstbehindert mit einer Vielfalt von neurologischen Symptomen und können in der Regel nicht allein leben. Bei den Patienten, die jetzt das Erwachsenenalter erreichen und die < 35 Jahre alt sind, wurde die Diagnose der PKU in der Regel während der ersten Lebensstage im Neugeborenen-Screening gestellt, und mit der phenylalaninarmen Diät wurde in den ersten 2–4 Lebenswochen begonnen. Mit einer guten Compliance bei der Durchführung einer strengen phenylalaninarmen/eiweißarmen Ernährung, die ausreichende Mengen einer phenylalaninfreien Aminosäuremischung enthält, lässt sich der Stoffwechseldefekt kompensieren. In der Regel entwickeln sich die Patienten in der Kindheit und Jugend körperlich und geistig völlig normal [8].

Die Zielwerte für den Blutphenylalaninspiegel sind für die verschiedenen Altersstufen in internationalen Empfehlungen festgelegt [9–11]. Es werden mit dem Alter mit zunehmender Reife des Gehirns ansteigende Spiegel zugelassen. Jenseits der Adoleszenz sollten die Blutphenylalaninspiegel < 20 mg/dl (1 200 µmol/l) liegen; das bedeutet, dass die Behandlung der normal entwickelten Jugendlichen auch im Erwachsenenalter mit der Spezialdiät weitergeführt werden muss. Sollten die Spiegel an der empfohlenen Obergrenze oder darüber

liegen, so ist zwar nicht mit akuten neurotoxischen Symptomen zu rechnen, es gibt aber auch am Gehirn des Erwachsenen deutliche Hinweise für eine chronische Toxizität hoher Phenylalaninspiegel vorwiegend mit Belastung des zerebralen Myelinstoffwechsels. Solche z.T. reversiblen Störungen am ZNS lassen sich in sorgfältigen neuropsychologischen Untersuchungen und in der neuroradiologischen Bildgebung in Form einer Dysmyelinisierung nachweisen [12]. Wie hoch das tatsächliche Risiko einer fortgesetzten „zerebralen Schädigung“ ist, ob und wann signifikante und irreversible Schäden beim erwachsenen Patienten mit PKU auftreten, ist bei der noch relativ kurzen Beobachtungszeit für frühzeitig und adäquat behandelte Patienten, von denen die ältesten jetzt 35 Jahre alt sind, bisher nicht zu beantworten [13]. Diese Risiken sind abzuwägen gegen die Belastungen, welche durch Aufrechterhaltung einer „semisynthetischen Lebensumwelt“ in das Erwachsenenalter hinein entstehen und die die Patienten in gewissen sozialen Aktivitäten einschränken können.

Die Beratung eines Patienten im Umfeld wissenschaftlicher Ungewissheiten stellt ein Beispiel für eine partizipatorische und informierte Entscheidungsfindung („shared/informed decision making“) des aufgeklärten und autonomen Patienten dar [14–16]. Die Kommunikation der wissenschaftlichen Evidenz, um dem Patienten eine echte Partizipation zu ermöglichen, stellt eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Dies verdeutlicht die unterschiedlichen Ansätze der Pädiatrie, die durch die abhängige Eltern-Kind-Beziehung geprägt ist, und der Inneren Medizin, die im Idealfall den aufgeklärten, autonomen Patienten im Mittelpunkt der Behandlung sieht. Aber auch ohne diesen idealtypischen Ansatz zu verfolgen, führt kein Weg an der Erkenntnis vorbei, dass ohne adäquate Wissensvermittlung, Edukation und Einbindung des Patienten in die Behandlung ein hohes Gesundheitsrisiko für den Einzelnen und die Gesellschaft gegeben ist. Denn zurzeit beenden viele Patienten die phenylalaninarme Diät, aufgrund fehlender akuter Gesundheitsstörungen, ohne jede Rücksprache mit einem Arzt, oder sie führen nur noch eine selbst modifizierte, oftmals unzu-

reichende und u.U. riskante Diät durch. Häufig verlieren sie vollständig den Kontakt zu einem kompetenten Stoffwechselzentrum. Aufgabe des Arztes muss es hier also sein, basierend auf den internationalen Empfehlungen die Therapieziele und Überwachungsstrategie mit dem Patienten gemeinsam und individuell seiner aktuellen Lebenssituation anzupassen. Gelingt dies nicht, so ist, ähnlich wie es von der Behandlung der arteriellen Hypertonie bekannt ist und auch kürzlich für Erwachsene mit PKU berichtet wurde [17], mit einer außerordentlich niedrigen Therapieadhärenz und Compliance zu rechnen.

Behandlung der PKU bei Erwachsenen

Strebt man bei einem Erwachsenen mit PKU einen Zielbereich für den Blutphenylalaninspiegel von 700–1 200 µmol/l an, so toleriert er am Tag in der Nahrung nicht mehr als 500–600 mg Phenylalanin, was einer Eiweißmenge von 10–12 g entspricht. Diese extrem eiweißarme Ernährung ist auch im Erwachsenenalter nur unter Verwendung spezieller eiweißarmer Grundnahrungsmittel, nämlich von eiweißarmem Brot und Nudeln sowie von Reis, zu erreichen. Es liegt auf der Hand, dass zur Deckung des Eiweißbedarfs diese „Mangelernährung“ täglich mit großen Mengen, nämlich 50–120 g, einer synthetischen phenylalaninfreien Aminosäuremischung ergänzt werden muss. 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 den gültigen Empfehlungen (D-A-CH-Empfehlungen) entsprechend dem Patienten zugeführt werden müssen. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass trotz der jahrelangen Behandlung auch bei den erwachsenen Patienten die Akzeptanz einer phenylalaninarmen Diät durch den ausgesprochen schlechten Geruch und Geschmack der Aminosäuremischungen erheblich leidet. Nach wie vor sind neue Modifikationen der Diättherapie wünschenswert. Gewisse Fortschritte in der Akzeptanz konnten durch Mischung der freien Aminosäuren mit Fett und Kohlenhydraten in Form von „Milchshakes“ erreicht werden. Eine Alternative stellt die Aufnahme von

ÜBERSICHT

Aminosäuren in Tabletten gepresst dar, von denen allerdings dann täglich bis zu 150 Stück eingenommen werden müssen. Andererseits ist bekannt, dass bei einer Reihe von Patienten Tetrahydrobiopterin (BH₄), der Kofaktor der PAH, die Restaktivität des Enzyms zu einem gewissen Prozentsatz steigern kann, so dass unter Einnahme von BH₄ die Phenylalanintoleranz und mögliche Eiweißzufuhr in der Nahrung ansteigen, wodurch wiederum weniger Aminosäuremischung notwendig wird [18]. Eine randomisierte internationale multizentrische Studie zu diesem Therapieprinzip läuft gerade an.

Maternale Phenylketonurie (maternale PKU)

Hohe Phenylalaninkonzentrationen bei Frauen mit PKU während der Schwangerschaft (maternale PKU) sind aufgrund ihrer teratogenen Wirkung mit einem spezifischen Syndrom des Neugeborenen assoziiert. Dieses umfasst Gesichtsdysmorphien ähnlich dem fetalen Alkoholsyndrom und Mikrozephalie; später machen sich Entwicklungsverzögerung, Lernbehinderung und intellektuelle Defizite bemerkbar. Häufiger als üblich kommen auch Herzfehler und andere Malformationen vor. Während der Schwangerschaft konkurriert das Phenylalanin in hoher Konzentration mit den anderen großen neutralen Aminosäuren um den plazentaren Transport und beeinflusst dadurch die fetale Entwicklung. Die genauen Schädigungsmechanismen sind bisher nicht bekannt. Das Ausmaß der Schädigung wurde aber von Lenke & Levy 1980 in einer großen retrospektiven Observationsstudie beschrieben [19]. Dabei waren 524 Kinder, die von 155 Frauen mit PKU nach einer unbehandelten Schwangerschaft geboren wurden, in 40% hypotroph (Geburtsgewicht < 2 500 g), in 73% mikrozephal, hatten sehr häufig eine Gesichtsdysmorphie und wiesen in 12% einen Herzfehler auf. In 24% kam es zu Spontanaborten. 92% der Kinder wiesen später eine eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit auf.

Diese alarmierenden Beobachtungen führten dazu, dass von 1984 bis 1995 eine internationale Verbundstudie zur maternalen PKU durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es nachzuweisen, dass durch diätetische Senkung der mütterlichen Phenylalaninspiegel der schädigende Einfluss auf den Fetus unterbleibt. Als wichtigstes Ergebnis dieser großen Studie, in der insgesamt 576 Schwangerschaften von 382 Frauen mit PKU untersucht wurden, stellte sich heraus, dass optimale Behandlungserfolge dann zu verzeichnen waren, wenn der mütterliche Blutphenylalaninspiegel spätestens ab der 8.–10. Schwangerschaftswoche und dann während der gesamten Schwangerschaft zwischen 120 und 360 µmol/l (2–6 mg/dl) lag. Solche Kinder von Frauen mit PKU hatten hinsichtlich der kognitiven und allgemeinen Entwicklung die gleiche Prognose wie Kinder von Frauen ohne PKU [20, 21]. Eine englische Studie konnte darüber hinaus zeigen, dass bereits das präkonzeptionelle Absenken des mütterlichen Phenylalaninspiegels auf 120–360 µmol/l (2–6 mg/dl) hinsichtlich kongenitaler Herzfehler, Gewicht und Kopfumfang des Kindes bei Geburt und der neuropsychometrischen Testergebnisse der Kinder im Alter von 4 und 8 Jahren zu noch besseren Ergebnissen führte [22].

Behandlung der maternalen PKU

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine internationale Therapieempfehlung für die maternale PKU formuliert, die auch für Deutschland verbindlich ist [10]. Diese Therapierichtlinie empfiehlt die strikte Stoffwechselkontrolle mit Phenylalaninwerten im Plasma der Mutter zwischen 2 und 6 mg/dl bereits präkonzeptionell und für die gesamte Schwangerschaft bis zur Entbindung.

Nach den eigenen Erfahrungen mit mehr als 20 Fällen von maternaler PKU lassen sich diese Therapieempfehlungen im Allgemeinen erfolgreich umsetzen. Zu großen Schwierigkeiten kann es bei Frauen mit einem problembehafteten psychosozialen Umfeld kommen, aber auch dann, wenn bereits einige Jahre vor einer gewünschten Schwangerschaft die PKU-Diät vollständig beendet wurde. Das deckt sich mit internationalen Berichten über die enormen Schwierigkeiten, mit denen sich die Frauen konfrontiert sehen, wenn sie nach einer längeren „diätfreien Zeit“ mit der äußerst strengen Diättherapie, wie sie für eine Schwangerschaft unerlässlich ist, wieder beginnen müssen [23]. Wir möchten hier noch einmal darauf hin-

weisen, dass ungeplante Schwangerschaften bei Frauen mit und ohne Diättherapie unbedingt vermieden werden müssen. In beiden Fällen sind die Blutphenylalaninspiegel einer Frau deutlich zu hoch für eine Schwangerschaft und deshalb mit der großen Gefahr eines angeborenen Herzfehlers und späterer intellektueller Defizite des Kindes verbunden.

Die Effektivität dieser Diättherapie zur Prävention von Gesundheitsschäden, zu denen es ohne eine solche Therapie kommen würde, ist weit höher als fast alles, was im Bereich der Inneren Medizin erreicht werden kann. Eine ähnlich hohe Effektivität wie durch die Diätbehandlung der maternalen PKU ist im Bereich der Inneren Medizin wohl nur durch die intensive Behandlung von Frauen mit Typ-1-Diabetes während der Schwangerschaft zu erreichen. Die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung des Kindes von nahezu 100% ohne Behandlung bei maternaler PKU und von nahezu 0% mit optimaler Behandlung der Schwangeren kommt einer „number needed to treat“ (NNT) von nahezu 1 gleich. Das bedeutet, dass annähernd jede Person, welche eine solche Behandlung erfährt, auch davon profitiert; hier handelt es sich selbstverständlich um das ungeborene Kind. Bei Kenntnis dieser Fakten fällt es uns schwer zusehen zu müssen, wie durch zunehmend restriktive Verfahren der Kostenerstattung für die in der PKU-Diättherapie notwendigen Aminosäuremischungen und durch fehlende Behandlungsstrukturen diese sehr guten Möglichkeiten einer Prävention von Gesundheitsschäden nicht voll ausgeschöpft werden können und es zu vermeidbaren Behinderungen von Kindern der nächsten Generation kommt.

Lysosomale Speicherkrankheiten – Morbus Gaucher und Morbus Fabry

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es ca. 250 Patienten, bei denen ein Morbus Gaucher bekannt ist. Der adulte Typ dieser Erkrankung führt unbehandelt zu Zerstörung des Knochens, zu Hepatosplenomegalie sowie zu Blutungsneigung. Eine ähnlich große Anzahl von Patienten leidet an einem Morbus Fabry, welcher unbehandelt zu Schmerzkrisen, Nierenversagen sowie Schlaganfall und Herzinfarkt führt.

Für beide Krankheiten gilt, dass aufgrund der langen Latenz bis zur Störung einiger biologischer Funktionen durch das progredient gespeicherte Material die Diagnosestellung nicht selten erst im Erwachsenenalter erfolgt. Daher haben sich einige internistische Zentren, wie auch die Gaucher-Ambulanz der Düsseldorfer Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, auf die Behandlung dieser lysosomalen Krankheiten spezialisiert und sie bereits in das internistische Behandlungsspektrum integriert [24]. Auf sie soll daher hier nur kurz eingegangen werden.

Leitsymptome und typische Erstmanifestation des Morbus Gaucher bei erwachsenen Patienten ist die Symptomkombination aus allgemeiner Abgeschlagenheit, leichter Ermüdbarkeit und Knochenbeschwerden. Wenn dann noch eine Splenomegalie dazu kommt, muss unbedingt an einen Morbus Gaucher gedacht werden. An einen Morbus Fabry sollte gedacht werden bei anfallsartig auftretenden brennenden Schmerzen in den Füßen und Händen (Akroparästhesien) und den typischen Hautveränderungen der Angiokeratome. Diese Hautveränderungen können aber fehlen oder nur sehr diskret vorhanden sein. Charakteristisch sind darüber hinaus eine Cornea verticillata, Herzklappenveränderungen, meist im Sinne einer Mitralklappeninsuffizienz, und eine renale Beteiligung. Die chronische Niereninsuffizienz stellt die häufigste Todesursache der Patienten mit Morbus Fabry dar, und bei systematischer Suche wird gar nicht selten erst aus einer Nierenbiopsie bei ätiologisch unklarer Nephropathie die Diagnose eines Morbus Fabry gestellt.

Behandlung von Morbus Gaucher und Morbus Fabry bei Erwachsenen

Beide Speicherkrankheiten können und müssen lebenslang mit einer ERT behandelt werden. Das bedeutet, dass das aufgrund eines erblichen Defekts funktionslose Enzym durch regelmäßige Infusion (z.B. 7- bis 14-tägig) eines gentechnisch hergestellten, funktionell wirksamen Enzyms ausgeglichen werden muss. Solche ERTs werden auch bereits bei einigen anderen lysosomalen Speicherkrankheiten, z.B. bei einigen Mukopolysaccharidosen, eingesetzt, und weitere, z.B. für die Glykogenose Typ

II (Morbus Pompe), sind in der klinischen Prüfung.

Die Kosten für die entsprechenden Infusionstherapien mit Enzymsatzpräparaten liegen pro Patient größenabhängig zwischen 100 000 und 500 000 Euro pro Jahr. Eine Anbindung an ein mit dieser Erkrankung vertrautes Zentrum ist bisher bei diesen Krankheitsbildern nicht verpflichtend. In der Regel ist der Hausarzt allein mit der optimalen und adäquaten Steuerung und Durchführung dieser im Alltag selten vorkommenden Behandlung überfordert und auf die Mitbetreuung von universitären Zentren angewiesen [25]. In diesem Zusammenhang ist es von großer Bedeutung, dass man bei ca. zwei Drittel aller Patienten mit Morbus Gaucher, nachdem es nach anfänglicher Enzymbehandlung zu einer Stabilisierung des klinischen Zustands gekommen ist, durchaus auf eine sog. Erhaltungstherapie übergehen kann. Zeitpunkt und Ausmaß für eine entsprechende Dosisreduktion im Rahmen der ERT sollten von Stoffwechselspezialisten beurteilt werden, welche eine ausreichend hohe Anzahl an Patienten überblicken [26].

Glykogenose Typ I

Den Glykogenosen Typ Ia und Ib (GSD Ia und Ib) liegen genetische Defekte im Enzymsystem der Glucose-6-Phospha-

tase zugrunde. Von klinischer Bedeutung ist die Unterscheidung der GSD Ia (Defekt des Glucose-6-Phosphatase-Apoenzym) von der GSD Ib (Defekt der Glucose-6-Phosphat-Translokase). Bei Letzterer liegt neben der metabolischen Problematik zusätzlich eine starke Störung der Granulozyten in Zahl und Funktion vor, was wiederum eine ausgeprägte Neigung zu schweren bakteriellen Infektionen hervorruft. Die GSD I bedarf auch im Erwachsenenalter noch einer sorgfältigen Therapie [27]. Bei den meisten anderen genetischen Formen von Leberglykogenose hat sich die Symptomatik bis zum Beginn des Erwachsenenalters zurückgebildet. Nur bei einer seltenen Form eines Phosphorylase-Kinase-Mangels (PHKG2-Defekt) entwickelt sich am Ende der 1. Lebensdekade eine Leberzirrhose, und bei einer Unterform der Glykogenose Typ III bestehen eine hypertrophe Kardiomyopathie und eine progrediente Muskelschwäche.

Üblicherweise wird die GSD I heute spätestens im 2. Lebensjahr anhand ausgeprägter Hypoglykämien nach nur kurzen Nüchternphasen in Kombination mit einer Lactacidose und einer ausgeprägten Hepatomegalie diagnostiziert und dann auch sofort behandelt. Seit 1980 ist man in der Lage, den zugrundeliegenden Enzymdefekt, der im gluconeogenetischen Stoffwechselweg



Abbildung 1. Leberadenom einer 37-jährigen Patientin mit Glykogenose Typ Ia.

ÜBERSICHT

liegt, durch eine relativ komplizierte Therapie gut zu kompensieren: Tagsüber wird durch eine kohlenhydratbilanzierte Diät mit regelmäßigen Mahlzeiten in 2- bis 4-h-Intervallen ein ausreichend hoher Blutglucosespiegel aufrechterhalten, und 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 Lactatproduktion unterbinden, was für einen optimalen Behandlungserfolg (normales Wachstum, normale Pubertätsentwicklung, Vermeidung von Osteopenie) von großer Bedeutung ist. Aufgrund dieser skizzierten optimalen Behandlungsmethode mit nächtlicher Kohlenhydrat-Magentropfinfusion und bei guter Compliance sind heute die jungen Erwachsenen, die nach 1980 geboren wurden, in der Regel normal groß und normal entwickelt und haben noch nicht die typischen Spätkomplikationen dieser Krankheit, wie Leberadenome (Abbildung 1) und Nephropathie [28]. Anders verhält es sich bei den vor 1980 Geborenen: Diese haben aufgrund einer unzureichenden Behandlung – weil damals noch nicht auf die konstante Vermeidung von Hypoglykämien geachtet wurde oder diese nachts noch nicht vermieden werden konnten – nahezu sämtlich Leberadenome und sind z.T. nierensuffizient und haben manchmal bereits eine Leber-, Nieren- oder Leber-Nieren-Transplantation hinter sich [29]. Es darf nicht unerwähnt bleiben, dass sich bei Kindern und Jugendlichen trotz optimaler Therapie und bester Compliance nicht sämtliche Laborparameter normalisieren lassen; so bleiben in der Regel eine mäßig ausgeprägte Hypertriglyzeridämie und eine Hyperurikämie bestehen. Letztere wird mit Allopurinol behandelt.

Bisher ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß sich die bereits genannten Spätkomplikationen Leberadenome und Nephropathie sowie des Weiteren polyzystische Ovarien und, äußerst selten, pulmonale Hypertonie durch eine bestmögliche Therapie hinauszögern oder gar vermeiden lassen und wann sie, trotz fortgesetzter optimaler Behandlung, später doch auftreten. In einer retrospektiven multizentrischen europaweiten

Studie, in die sowohl optimal als auch unzureichend behandelte Patienten ein gingen, wurde jedenfalls die Häufigkeit von Leberadenomen bei 18-Jährigen mit 30% und bei > 30-Jährigen mit 80% angegeben. In etwa 5% der Fälle mit Leberadenomen soll es zu einer Transformation in ein hepatozelluläres Karzinom gekommen sein [30]. Als Ausdruck einer Nephropathie fanden sich bei 18-Jährigen in 60% eine Mikroalbuminurie und bei etwa 20% eine Proteinurie. Von den > 25-Jährigen wiesen 100% eine Nephropathie auf; in etwa der Hälfte bestand eine Mikroalbuminurie oder eine Proteinurie. Einige Patienten hatten ein terminales Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Weitere Spätkomplikationen waren Osteoporose, polyzystische Ovarien und sehr selten eine pulmonale Hypertonie.

Behandlung der Glykogenose Typ I bei Erwachsenen

Auch im Erwachsenenalter ist es notwendig, Tag und Nacht für stabile und ausreichend hohe Blutglucosewerte zu sorgen, um gefährliche Hypoglykämien und eine erhöhte Lactatproduktion zu vermeiden [31]. Praktisch gestaltet sich die Ernährung so, dass tagsüber die kohlenhydratbilanzierte Diät aus der Kindheit mit regelmäßigen Mahlzeiten in 2- bis 4-h-Intervallen weitergeführt wird. Nachts fahren die Patienten entweder mit der Zufuhr einer definierten Menge an Glucosepolymer (Maltodextrin) über eine Magentropfinfusion fort, oder sie nehmen diskontinuierlich (zweimal pro Nacht) eine berechnete Menge an ungekochter Maisstärke (Mondamin) als Kohlenhydrat mit Depoteffekt zu sich. Die erforderliche Menge an Kohlenhydraten tagsüber und nachts orientiert sich an der „endogenen Glucoseproduktionsrate“. Diese beträgt beim Erwachsenen zwischen 2,5 und 3,5 mg/kg/min. Der individuelle Kohlenhy-

dratbedarf zur Erreichung einer Euglykämie ist letztlich immer mit Hilfe von Blutzuckertagesprofilen zu ermitteln. Insgesamt sollten Kohlenhydrate 60–65%, Proteine 10–15% und Fette 20–30% der Nahrungsenergie ausmachen. Die Nahrung soll fructose- und galaktosearm sein (da diese Zucker zu erhöhter Lactatproduktion führen), und damit frei von Saccharose und annähernd frei von Lactose. Die Patienten benötigen aufgrund der geforderten Einschränkung von Milch, Obst und Gemüse in der Nahrung die Substitution von Calcium, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen in Form von Mineralstoff- und Multivitaminpräparaten.

Bei Anwendung der nächtlichen Magentropfinfusion besteht auch weiterhin die Gefahr einer nachts unbemerkt ablaufenden Sondendiskonnexion mit der Folge gefährlicher symptomatischer Hypoglykämien. Die alternativ eingesetzte ungekochte Maisstärke (Mondamin) wird in einer Dosis von 1,75–2,5 g/kg Körpergewicht mindestens einmal in der Nacht eingenommen. Sie kann die Blutglucose nur für etwa 5–6 h stabilisieren und scheint auch die Lactatproduktion nicht vollständig zu unterdrücken. Sie erlaubt aber eine flexiblere Lebensführung. Sie erfordert allerdings, dass der Patient mindestens einmal nachts aufsteht, um frisch angerührte Maisstärke zu sich zu nehmen.

Weitere medikamentöse Therapie: Für die Nephropathie bei der GSD I ergibt sich aufgrund vieler Parallelen zur diabetischen Nephropathie und aufgrund ähnlicher pathophysiologischer Gesichtspunkte der Ansatz für eine Therapie mit ACE-Hemmern, evtl. bereits bei Normotonie, sicher aber bei Hypertonie. Die Behandlung der Hyperurikämie, die trotz guter Stoffwechseleinstellung häufig bestehen bleibt, erfolgt mit Allopurinol in üblicher Dosierung. Wegen des geringen Calciumgehalts einer nahezu milchfreien Ernährung wird als präventive Maßnahme zur Ver-

Tabelle 2. Zahlenwerte für die empfohlenen Parameter. BMI: Body-Mass-Index.

Glucose präprandial	> 70 mg/dl
Lactat im Blut	< 2,0 mmol/l
Lactat im 12-h-Urin	< 0,6 mmol/l oder < 0,06 mol/mol Kreatinin
Harnsäure im Plasma	Hochnormaler Bereich (5,5–6,5 mg/dl)
Triglyzeride im Plasma	< 250 mg/dl
BMI	Zwischen 0,0 und + 2,0 SDS

meidung einer Osteopenie eine Calciumsubstitution (0,5–1,0 g täglich) empfohlen.

Es wird empfohlen, die Stoffwechseleinstellung so vorzunehmen, dass die Zahlenwerte für die in Tabelle 2 aufgeführten Parameter erzielt werden, um das Vorkommen von Spätkomplikationen so gut wie möglich zu verzögern oder zu vermeiden [32].

Diese Parameter sind alle 6–12 Monate während einer ambulanten Kontrolluntersuchung in einem Stoffwechselzentrum zu überprüfen. Außerdem soll durch Untersuchung des Urins auf Mikroalbumin und weitere Parameter im Plasma das Ausmaß einer sich entwickelnden Nephropathie überprüft werden. Durch Sonographie der Leber alle 6–12 Monate soll der Zustand von bestehenden Leberadenomen (Vergrößerungen, Einblutungen, maligne Transformation) kontrolliert werden. Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden. Über den Verlauf der Erkrankung hinsichtlich Komplikationen im höheren Erwachsenenalter ist aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Altersgruppe keine zuverlässige Aussage möglich [33, 34].

□ Schwangerschaft und Kontrazeption: Unkomplizierte Schwangerschaften mit termingerechter Geburt sind möglich. Selbstverständlich ist für die Aufrechterhaltung ausreichend hoher und stabiler Blutglucosespiegel tagsüber und nachts Sorge zu tragen, und eine sorgfältige Betreuung der Schwangeren ist notwendig. Es wurde auch schon über schwere Störungen in der Peripartalperiode berichtet, z.B. über eine kaum zu beherrschende Lactatacidose, möglicherweise im Rahmen einer Insulinresistenz zum Ende einer Schwangerschaft [35]. 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 Intrauterinspirale bestehen keine Bedenken.

□ Lebertransplantation: Bei den selten vorkommenden Patienten mit 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 [36]. Es ist nicht bekannt, ob sich eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion nach einer Lebertransplantation wieder normalisieren kann. Die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation stellt eine Therapieoption bei einer bestehenden terminalen Niereninsuffizienz dar.

□ Glykogenose Typ Ib

Bei der GSD Ib besteht zusätzlich zur metabolischen Problematik infolge einer Neutropenie (meist $< 500/\text{fl}$) und einer schweren Funktionsstörung der Neutrophilen eine starke Neigung zu bakteriellen Infektionen. Davon betroffen sind Haut, Mundhöhle, obere und untere Atemwege, Gastrointestinaltrakt, Harnwege, Perianalregion. Die Infektionen können sich rasch und oft lebensbedrohlich zu Pneumonie, Phlegmonen, tiefen Abszessen und zur Sepsis ausweiten. Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die dem Morbus Crohn sehr ähnlich ist, wird bei ca. 70% der Patienten gesehen [37]. Die entzündlichen Veränderungen können im Bereich des gesamten Gastrointestinaltrakts auftreten, inkl. schmerzhafter oraler Aphthen, großflächiger Ulzerationen der Mundschleimhaut, Gingivitis und Periodontitis. Perianale Abszesse und Fistelungen treten ebenso auf wie protrahierte Diarrhöen mit abdominellen Schmerzen und Crohn-typischen ileozökalen Entzündungen. Die Pathogenese dieser „Crohn-like disease“, die Ursache der Neutropenie und der gestörten Funktion der Neutrophilen und der Zusammenhang zu dem genetischen Defekt der Glucose-6-Phosphat-Translokase sind bisher nicht aufgeklärt.

Die mit der Neutropenie assoziierten Krankheitserscheinungen können bei schweren oder lebensbedrohlichen Situationen die Behandlung mit Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) erforderlich machen. Eine eindeutige Indikationsstellung für eine solche Behandlung gibt es bisher nicht [38]. Durch G-CSF wird die Granulozytenzahl (evtl. nur vorübergehend) signifikant angehoben, und auch die Neutrophilenfunktion kann sich bessern. Normalwerte werden aber nicht erreicht.

Ein häufiges Problem bei der Anwendung von G-CSF sind akute Knochenschmerzen, die in Abhängigkeit von der Dosis auftreten und als Ausdruck einer Osteoklastenaktivierung gesehen werden. Weitere Nebenwirkungen sind Beinödeme, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Übelkeit. Die Prognose der Patienten mit GSD Ib wird im Vergleich mit der GSD Ia aufgrund der großen Infektionsanfälligkeit deutlich getrübt.

Galaktosämie

Die klassische Galaktosämie kommt mit einer Inzidenz von 1 : 40 000 vor; das bedeutet, dass in Deutschland etwa 20 Kinder pro Jahr mit dieser Stoffwechselkrankheit geboren werden. Bei ihr liegt ein genetisch bedingter Aktivitätsmangel des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) vor. Infolge des Enzymdefekts kann die bei der Verdauung aus Lactose, demjenigen Kohlenhydrat, welches in großen Mengen in Milch und Milchprodukten enthalten ist, freigesetzte Galaktose in der Leber nicht in Glucose umgebaut werden, sondern häuft sich im Körper an. Es entstehen auch die Metaboliten Galaktose-1-Phosphat und Galaktitol. Insbesondere Galaktose-1-Phosphat ist sehr hepatotoxisch und führt bereits in den ersten 2 Lebenswochen bei einem gestillten oder mit einer Säuglingsmilch ernährten Neugeborenen zu einer schweren Hepatopathie. Da die Galaktosämie in Deutschland im Neugeborenen-Screening erkannt wird, kann in der Regel diese schwere Hepatopathie vermieden werden; denn beim geringsten Verdacht auf das Vorliegen einer Galaktosämie wird die Lactosezufuhr sofort vollständig unterbunden.

Während der Kindheit erfolgt eine lactosefreie Ernährung, so dass eine Schädigung der Leber konstant unterbleibt. Damit können ein normales Gedeihen und Wachstum erzielt werden. In einer Reihe von Fällen kommt es trotz guter Einhaltung der lactosefreien Ernährung zu Störungen der Sprachentwicklung, und es können sich ab der 2. Lebensdekade Verhaltensauffälligkeiten, geringfügige Einschränkungen der geistigen Leistungsfähigkeit und auch Bewegungsstörungen entwickeln [39]. Der Mechanismus dieser zentralnervösen Schädigung ist bislang nicht bekannt.

ÜBERSICHT

Sie ist aber wahrscheinlich auf die erhebliche Menge an Galaktose zurückzuführen, die permanent endogen gebildet wird [40]. Etwa 80% der Mädchen haben eine Ovarialinsuffizienz (hypergonadotroper Hypogonadismus), die wahrscheinlich auf eine intrauterine Schädigung des Organs zurückzuführen ist. Bei den meisten Mädchen besteht eine primäre Amenorrhö, so dass die sekundären Geschlechtsmerkmale zum Zeitpunkt der Pubertät hormonell induziert werden müssen.

Behandlung der Galaktosämie bei Erwachsenen

Es empfiehlt sich, die lactosefreie Ernährung auch im Erwachsenenalter weiterzuführen. Als Ersatz von Milch und Milchprodukten kommen Sojamilchen aus Sojaprotein in Frage. Sie sind auch als Calciumquelle 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.

Bei den meisten Frauen ist eine Hormonersatztherapie durchzuführen. Eine Schwangerschaft bei Frauen mit klassischer Galaktosämie ist eine Rarität. Auch im Erwachsenenalter ist sorgfältig nach neurologischen Störungen zu fahnden. Alle 3 Jahre sollte eine Osteodensitometrie durchgeführt werden. Die Messung des Galaktose-1-Phosphats in Erythrozyten gibt einen Hinweis auf die Qualität der diätetischen Einstellung.

Hyperammonämien infolge von Störungen im Harnstoffzyklus

Hyperammonämien aufgrund primärer Störungen im Harnstoffzyklus haben eine kumulative Häufigkeit von ca. 1 : 8 000. Es sind sechs Enzymdefekte bekannt, wobei der häufigste der OTC-Mangel mit einer Inzidenz von 1 : 14 000 ist (Abbildung 2). Zu Hyperammonämie kommt es, wenn die Stickstoffbelastung durch Ernährung und Katabolismus der körpereigenen Proteine und Nucleinbasen, oder Bildung von Ammoniak durch Darmbakterien, die eingeschränkte Abbaukapazität zu Harnstoff und Glutamat/Glutamin überschreitet. Sowohl die akute schwere Hyperammonämie (mit Ammoniak-

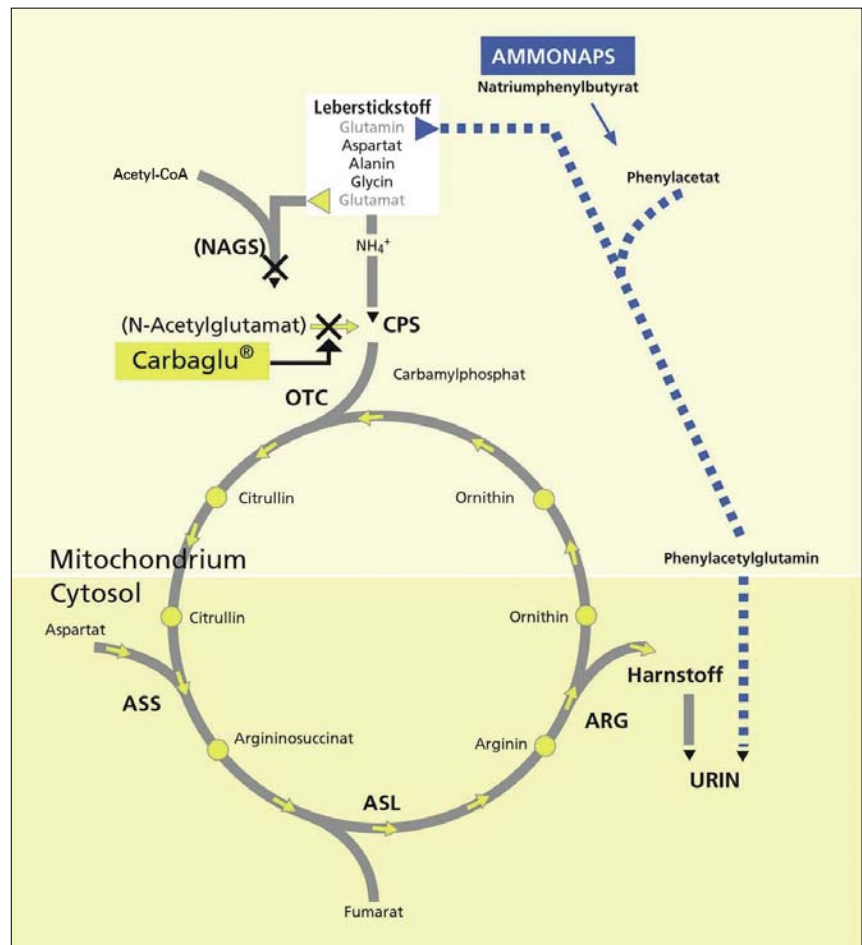


Abbildung 2. Harnstoffzyklus und alternative Stoffwechselwege der Stickstoffeliminierung aus dem Organismus.

1. N-Acetylglutaminsynthase (N-AGS)
2. Carbamylphosphatsynthetase (CPS)
3. Ornithintranscarbamylase (OTC)
4. Argininosuccinatsynthetase (ASS)
5. Argininosuccinatlyase (ASL)
6. Arginase

spiegeln von > 1 000 $\mu\text{mol/l}$) als auch die chronische Hyperammonämie mäßigen Grades führt zu schweren ZNS-Schäden mit vielfältigen Symptomen.

Bei den schweren Formen von Harnstoffzyklusdefekten entwickeln sich extrem hohe Ammoniakspiegel begleitet von einem tiefen Koma bereits nach wenigen Lebensstunden. Ein Teil der Kinder (besonders Knaben, die hemizygot für den X-chromosomal vererbten Ornithin-Transcarbamylase-Mangel sind) ist trotz intensiver extrakorporaler Ammoniakentfernung nicht zu retten. Etwas leichter betroffene Kinder, sofern sie nicht bereits in der Neonatalperiode Symptome entwickelt haben, werden im Allgemeinen noch im ersten Lebensjahr symptomatisch. In jedem Fall von Hyperammonämie muss unter allen

Umständen die schellstmögliche und nachhaltige Senkung des Ammoniakspiegels in den Normbereich erfolgen. 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. Darüber hinaus finden die Substitution von Arginin sowie die Gabe der Substrate Benzoat und Phenylbutyrat Verwendung, die eine Ausscheidung von Stickstoff über alternative Stoffwechselwege ermöglichen. Durch eine frühzeitige Lebertransplantation kann der Stoffwechseldefekt, der bei den meisten genetischen Defekten ausschließlich in der Leber zum Tragen kommt, korrigiert werden. Dadurch kann ein Patient vor weiterer Schädigung

gung des ZNS im Rahmen von hyperammonämischen Episoden, z.B. während kataboler Zustände schon bei leichten Infekten, bewahrt werden. Die meisten Patienten, bei denen der Harnstoffzyklusdefekt aufgrund der neurologischen Symptomatik im Kindesalter diagnostiziert wurde und die jetzt erwachsen werden, sind (z.T. erheblich) mental geschädigt, und das trotz sorgfältigst durchgeführter Behandlung in Kindheit und Jugend.

Behandlung der Harnstoffzyklusdefekte bei Erwachsenen

Diese Patienten benötigen auch im Erwachsenenalter eine sehr sorgfältige Fortführung der Therapie aus der Kindheit und Jugend. Diese beinhaltet auch, dass akut auftretende hohe Ammoniakspiegel, z.B. infolge Katabolismus, sofort wirksam gesenkt werden müssen. Langfristig erfolgt die Behandlung nach den bereits für das Kindesalter beschriebenen Prinzipien mit einer Diät mit berechneter und kontrollierter Limitierung der Einnahme von natürlichem Protein, die durch begrenzte Mengen von essentiellen Aminosäuren sowie durch Arginin ergänzt wird. Auch weiterhin werden, individuell austariert, die Substrate Benzoyl- und Phenylbutyrat eingesetzt, um die Ausscheidung von Stickstoff über alternative Stoffwechselwege zu ermöglichen.

Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass nicht jeder von einem OTC-Mangel Betroffene bereits im Kindesalter erkannt und behandelt wird. Es wird immer wieder über erwachsene Frauen und Männer berichtet, bei denen dieser X-chromosomal vererbte Harnstoffzyklusdefekt erst in der 3. und 4. Lebensdekade diagnostiziert wurde [41]. Solche Personen präsentieren sich mit rezidivierenden Episoden einer unspezifischen Enzephalopathie, Anfällen und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Fokal-neurologische Symptome wie Hemiparese, Aphasie oder Ataxie sowie Agitiertheit, Verhaltensauffälligkeiten und Verwirrtheit können vorkommen [42]. Letztere wurden oftmals fälschlich als Symptome einer psychiatrischen Erkrankung interpretiert. Auslöser für diese ZNS-Symptome können sein: ein gewisser Proteinexzess in der Nahrung, ein gesteigerter Proteinkatabolismus, bei Frauen in der Postpartalperiode (fehlge-

deutet als Wochenbettpsychose), allgemein während interkurrenter Erkrankungen sowie einige Medikamente (z.B. Valproat). Ohne exakte Diagnose und wirksame Therapie kann es bei solchen späten Manifestationen eines OTC-Mangels zu letalen Verläufen kommen.

Homocystinurie

In der Inneren Medizin ist die Rolle des Homocysteins als kardiovaskulärer Risikofaktor inzwischen relativ gut charakterisiert. Bei der sog. milden Hyperhomocysteinämie sind die Plasmahomocysteinspiegel, die im Allgemeinen zwischen 5 und 15 $\mu\text{mol/l}$ liegen, nur leicht erhöht. Diese Erhöhungen sind durch genetische und Umweltfaktoren bedingt. In erster Linie ist hier die thermostabile Variante der MTHFR (Methylentetrahydrofolatreductase) zu nennen. Ihr liegt, und das bei ca. 10% der Bevölkerung, eine 677C>T-Mutation im MTHFR-Gen in homozygoter Form zugrunde. Dieser genetische Polymorphismus führt bei den betroffenen Personen zu hochnormalen oder leicht erhöhten Homocysteinspiegeln und ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert.

Der milden Hyperhomocysteinämie muss eine Gruppe von schweren Hyperhomocysteinämien gegenübergestellt werden, bei denen seltene genetische Defekte bei Enzymen des Homocysteinstoffwechsels zu sehr stark erhöhten Plasmahomocysteinspiegeln mit Werten zwischen 150 und 400 $\mu\text{mol/l}$ führen. Da es bei dermaßen hohen Homocysteinwerten zur Ausscheidung von Homocystein im Urin kommt, werden diese Stoffwechselkrankheiten als Homocystinurien bezeichnet. Als wichtigste Krankheit unter diesen ist die sog. klassische Homocystinurie durch einen Aktivitätsmangel des Enzyms Cystathion-Beta-Synthase (CBS) im Homocysteinabbau (Inzidenz: etwa 1 : 100 000) zu nennen. Andere hier nicht behandelte, noch seltenere Störungen betreffen die sog. Homocystein-Remethylierung zu Methionin.

Beim CBS-Mangel entwickeln die bei Geburt unauffälligen Patienten ohne Behandlung in der Kindheit Symptome an Augen (Luxation der Linsen), Skelett (Osteoporose, Skelettdeformitäten, Langgliedrigkeit und Arachnodaktylie),

Nerven- (Intelligenzschwäche, extrapyramidale Bewegungsstörungen) und Gefäßsystem (Thromboembolien in allen venösen und arteriellen Bereichen, so im Bereich der Lungenarterien, Koronarien, Beckenvenen, V. cava und Hirnsinus). Bei der Behandlung geht es in erster Linie darum, schwere thromboembolische Komplikationen, eine vorzeitige Atherosklerose und die Neurotoxizität sowie die Kollagenveränderungen durch deutliche Absenkung der Homocysteinkonzentration, möglichst in den Normbereich, zu verhindern. Bei etwa der Hälfte der Patienten gelingt das in ausreichender Weise mit pharmakologischen Dosen von Pyridoxin per os (maximal 600 mg/Tag), da bei ihnen eine sog. Vitamin-B₆-responsive Form der Homocystinurie vorliegt. Patienten, die unter Pyridoxin keine oder eine unzureichende Reduktion von Homocystein aufweisen, benötigen eine Einschränkung von Methionin in der Nahrung bei gleichzeitiger Supplementierung von Cystein sowie eine Behandlung mit Betain in Dosen von 6–9 g/Tag.

Behandlung der Homocystinurie bei Erwachsenen

Die im Kindesalter begonnene Behandlung muss unter allen Umständen im Erwachsenenalter zeitlebens fortgeführt werden, um das Risiko für Gefäßkrankheit und Thromboembolien (insbesondere während Operationen) so gering wie möglich zu halten. Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass nicht jeder Betroffene bereits im Kindes- oder Jugendalter erkannt und behandelt wurde, sondern dass, bei nur geringer Ausprägung des klinischen Phänotyps, noch mit undiagnostizierten erwachsenen Betroffenen gerechnet werden muss. Das kann dann bei Operationen aufgrund eines noch unerkannt hohen Homocysteinspiegels zu schweren thromboembolischen Komplikationen führen.

Diagnosestellung von angeborenen Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter

Die vorangehenden Darstellungen haben bereits deutlich gemacht, dass auch im Erwachsenenalter angeborene Stoffwechselkrankheiten in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden müs-

ÜBERSICHT

sen. Dies gilt insbesondere für variante, mildere Formen von Erkrankungen und lysosomale Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher oder Morbus Fabry, wo nicht selten erst im adulten Leben erste Krankheitssymptome auftauchen. Aber auch bei typischen Verläufen wird gelegentlich die Diagnose in der Kindheit verpasst und erst im Erwachsenenalter gestellt. Tabelle 3 soll einen – gezwungenermaßen unvollständigen – Überblick über Symptome geben, bei denen auch bei Erwachsenen eine angeborene Stoffwechselkrankheit in Erwägung gezogen werden muss.

Ambulanz für angeborene Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter im Universitätsklinikum Düsseldorf

Die seit 1997 bestehende sowie in enger Zusammenarbeit und Kommunikation mit der Universitäts-Kinderklinik aufgebaute und betriebene Ambulanz für angeborene Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter ist an der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf angesiedelt. Es werden zurzeit etwa 250 erwachsene Patienten durch internistische Stoffwechselexperten und Diätassistentinnen betreut. Die wesentlichen Krankheitsgruppen sind die PKU und der Morbus Gaucher mit je etwa 80 Patienten. Es folgen die Glykogenspeicherkrankheit Typ I (30 Patienten), die Ahornsirupkrankheit, Harnstoffzyklusdefekte und die Galaktosämie mit je fünf bis zehn Patienten. Beispiele des Erkrankungsspektrums aus dem Gebiet der lysosomalen Speicherkrankheiten sind Morbus Fabry und Mukopolysaccharidose Typ II (Morbus Hunter). Als weitere Krankheiten sind hereditäre Fructoseintoleranz, Fructose-1,6-Biphosphatase-Mangel, kongenitaler Hyperinsulinismus, Glykogenosen Typ II, III, V, IX, Alkaptonurie, primäre Carnitindefizienz, BH_4 -Synthesedefekte, Atmungskettendefekte und cholestathe Lebererkrankungen zu nennen.

Während zunächst ausschließlich Patienten mit bereits bekannter Diagnose aus der Pädiatrie als Erwachsene weiterbehandelt wurden, wird zunehmend auch die Erstdiagnose einer angeborenen Stoffwechselkrankheit erst im Erwachsenenalter gestellt. Die Zahl der zu betreuenden Patienten wächst

Tabelle 3. Symptome und pathologische Befunde, bei denen an eine angeborene Stoffwechselkrankheit des Erwachsenen gedacht werden sollte.

Symptome/pathologische Befunde	Mögliche Differentialdiagnosen
Ausgeprägte Müdigkeit, Leistungsminderung Akute psychiatrische Störungen	Morbus Gaucher OTC-Mangel Homocystinurie Akute hepatische Porphyrie
Chronische psychiatrische Störungen Schizophrenie	Morbus Wilson Phenylketonurie Morbus Gaucher (neuronopathischer Typ) OTC-Mangel Homocystinurie
Wochenbettpsychose Koma unklarer Ursache, Hyperammonämie Schlaganfall im „jungen“ Lebensalter	OTC-Mangel Harnstoffzyklusdefekte Morbus Fabry Homocystinurie Atmungskettendefekte
Thromboembolische Ereignisse Ataxie	Homocystinurie Phenylketonurie Morbus Niemann-Pick C
Kardiale Arrhythmien	Fettsäureoxidationsdefekte Carnitindefizienzen
Muskelschwäche	Morbus Pompe (Glykogenose Typ II) Morbus Ardlie (Glykogenose Typ V) Fettsäureoxidationsdefekte
Arthralgien	Morbus Fabry Morbus Gaucher Alkaptonurie
Schmerzattacken der Extremitäten Knochenschmerzen, -krisen Psychomotorische Retardierung	Morbus Fabry Morbus Gaucher CDG-Syndrome („congenital disorders of glycosylation“)
Splenomegalie, Thrombozytopenie, Anämie Respiratorische Insuffizienz Leberadenome Hypoglykämien	Morbus Gaucher Morbus Pompe Glykogenose Typ I (von Gierke) Glykogenose Typ I (von Gierke) Hereditäre Fructoseintoleranz Fructose-1,6-Biphosphatase-Mangel
Hypertrophe Kardiomyopathie	Glykogenose Typ II und III Fettsäureoxidationsdefekte und Carnitindefizienzen Morbus Fabry Mukopolysaccharidosen
Proteinurie Niereninsuffizienz Vermehrte Blutungsneigung	Glykogenose Typ I Morbus Fabry Glykogenose Typ I Morbus Gaucher

stetig. Allein aus der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf erreichen jedes Jahr 15–20 Kinder das Erwachsenenalter.

Spezialprechstunden für Erwachsene existieren darüber hinaus in Nordrhein-Westfalen nicht, so dass theoretisch das ganze Gebiet durch diese eine

Stoffwechselambulanz betreut werden müsste – oder die Patienten eine weiterführende kompetente Betreuung nach Erreichen des Erwachsenenalters nicht mehr erfahren. In der Bundesrepublik sind uns mit dem UKE Hamburg und der Charité Berlin nur zwei weite-

re „Stoffwechselzentren“ bekannt, in denen erste Schritte hin zu einer Behandlung dieser Patientengruppe in einer Internistischen Klinik gemacht werden. Für eine ausreichende klinische Versorgung und wissenschaftliche Betreuung der Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten sollte es ein Minimalziel für die kommenden Jahre sein, geographisch günstig verteilt zumindest an fünf Zentren in Deutschland mit dem Aufbau einer kompetenten Behandlungsstruktur in der Inneren Medizin zu beginnen.

Literatur

- De Valk HW. Inborn errors of metabolism in adulthood – results of an international survey. In: Burgard P, Lee PJ, Wendel U, eds. Inborn errors of metabolism – pathways into adulthood. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft, 2004:29–34.
- Hoffmann B, Schwarz M, Häussinger D, et al. Zur Behandlungssituation erwachsener Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten – eine Erhebung in Deutschland. Med Klin 2005;100:617–23.
- Schwarz M. Is internal medicine ready to take over the adult patient with an inborn error of metabolism (IEM)? The German experience. In: Burgard P, Lee PJ, Wendel U, eds. Inborn errors of metabolism – pathways into adulthood. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft, 2004:39–44.
- Schwarz M. Ist die Erwachsenenmedizin dafür gerüstet, die Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen zu übernehmen? In: Heddrich-Ellerbrock M, Büssenschütt C, Funk-Wentzel P, Hrg. Diätetische Behandlung angeborener Stoffwechselstörungen – von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft, 2004:174–82.
- Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) zur Behandlung vererbter (angeborener) Stoffwechselstörungen (www.aps-med.de/, Zugriff am 20. 1. 2005).
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003;111:1399–406.
- Kniffin CL, Krasikov NE, Hamosh A, et al. Phenylketonuria (OMIM 261600). In: OMIM – online Mendelian inheritance in man (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query, Zugriff am 20. 1. 2005).
- Hanley WB. Adult phenylketonuria. Am J Med 2004;117:590–5.
- Report of the Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Arch Dis Child 1993;68:426–7.
- Bremer HJ, Bührdel P, Burgard P, et al. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS): Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. Monatsschr Kinderheilkd 1997;145:961–2.
- Report of the NIH Consensus Development Conference on Phenylketonuria: screening and management (October 16–18, 2000, Bethesda, Maryland). National Institute of Health. National Institute of Child Health and Human Development. US Department of Health and Human Services. Pediatrics 2001;108:972–82.
- Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, et al. Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. Dev Med Child Neurol 2004;46:230–8.
- Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. Eur J Pediatr 1999;158:46–54.
- Berger M. The era of enlightenment ends with the golden calf. Med Klin 2002;97:629–34.
- Mühlhauser I, Berger M. Evidence-based patient information in diabetes. Diabet Med 2000;17:823–9.
- Berger M, Mühlhauser I. Diabetes care and patient-oriented outcomes. JAMA 1999;281:1676–8.
- Walter JH, White FJ, Hall SK, et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? Lancet 2002;360:55–7.
- Muntau AC, Roschinger W, Habich M, et al. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 2002;347:2122–32.
- Lenke RR, Levy HR. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. N Engl J Med 1980;303:1202–8.
- Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, et al. Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria. The Maternal PKU Collaborative Study. JAMA 2000;283:756–62.
- The Maternal Phenylketonuria Collaborative Study. New developments and the need for new strategies. Pediatrics 2003;112:Suppl:1513–87.
- Lee PJ, Lilburn M, Baudin J. Maternal phenylketonuria: experiences from the United Kingdom. Pediatrics 2003;112:Suppl:1553–6.
- Rouse B, et al. Maternal PKU syndrome: congenital heart defects, microcephaly, and developmental outcomes. J Pediatr 2000;136:57–61.
- Vom Dahl S, Niederau C, Haussinger D. Loss of vision in Gaucher's disease and its reversal by enzyme-replacement therapy. N Engl J Med 1998;338:1471–2.
- Vom Dahl S, Poll LW, Haussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in M. Gaucher. Br J Haematol 2001;113:1084–7.
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol 2004;41:Suppl 5:15–22.
- Schwarz M, Berger M. Kohlenhydratstoffwechsel und Glykogenosen. In: Strohmeyer G, Stremmel W, Niederau C, Hrg. Angeborene Stoffwechselerkrankungen. Genetik – Pathophysiologie – Klinik – Diagnostik – Therapie. Landsberg/Lech: ecomed, 2000:53–93.
- Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. Eur J Pediatr 2002;161:Suppl 1:S40–5.
- Talente GM, Coleman RA, Alter C, et al. Glycogen storage disease in adults. Ann Intern Med 1994;120:218–26.
- Rake JP, Visser G, Smit GPA, et al. GSD type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on GSD I (ESGSD I). Eur J Pediatr 2002;161:S20–34.
- Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Leitlinie zu Glykogenspeicherkrankheiten der Leber (<http://leitlinien.net/>, Zugriff am 20. 1. 2005).
- Fernandes J, Smit GPA. The glycogen-storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases, 3rd edn. Berlin–Heidelberg–New York: Springer, 2000:87–102.
- Wolfsdorf JL, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:801–23.
- Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001:1521–51.
- Schwarz M, Hennesdorf M, Schönicke G, et al. Severe lactic acidosis during labour in a 27-year old woman with glycogen storage disease type Ia (GSD IA). J Inher Metab Dis 2002;25:Suppl 1:125.
- Matern D, Starzl TE, Arnaout W, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. Eur J Pediatr 1999;158:Suppl 2:S43–8.
- Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. J Pediatr 2000;137:187–91.
- Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b – European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr 2002;161:Suppl 1: S120–3.
- Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C, et al. Long-term outcome in 134 patients with galactosuria. Eur J Pediatr 1993;152:36–43.
- Schadewaldt P, Kamalanathan L, Hammen HW, et al. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. Mol Genet Metab 2004;81:31–44.
- Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases, 3rd edn. Berlin–Heidelberg–New York: Springer, 2000:3–42.

Weiterführende Literatur zum Thema

Scriver CR, Beaudet A, Sly W, et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001.

Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, eds. Inborn metabolic diseases, 3rd edn. Berlin–Heidelberg–New York: Springer, 2000.

Bachmann C, Wendel U, et al. Stoffwechselerkrankungen. In: Lentze G, Schaub W, Schulte C, et al., Hrg. Pädiatrie, 2. Aufl. Berlin: Springer, 2003.

Strohmeyer G, Stremmel W, Niederau C, Hrg. Angeborene Stoffwechselerkrankungen. Genetik – Pathophysiologie – Klinik – Diagnostik – Therapie. Landsberg/Lech: ecomed, 2000.

Ganten D, Ruckpaul K, Hrg. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 – Handbuch der molekularen Medizin. Berlin: Springer, 2000.

Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen, 3. Aufl. Stuttgart: Milupa – Schattauer, 2004.

Korrespondenzanschrift
Dr. Martin Schwarz
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
Universitätsklinikum der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Telefon (+49/211) 81-17836
Fax - 18752
E-Mail: schwarz@med.uni-duesseldorf.de