

Stoffwechselerkrankungen

B. Rodeck, R. Santer, N. Muschol, M. Burdelski, M. Melter, R. Ganschow, U. Baumann

- 17.1 α_1 -Antitrypsin-Mangel – 445**
- 17.2 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels – 447**
 - 17.2.1 Galaktosämie – 447
 - 17.2.2 Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI) – 448
 - 17.2.3 Glykogenspeicherkrankheiten – 450
 - 17.2.4 Angeborene Glykosylierungsstörungen („congenital disorders of glycosylation“, CDG) – 454
- 17.3 Kupferstoffwechselerkrankungen – 456**
 - 17.3.1 Morbus Wilson – 456
 - 17.3.2 Exogene Kupferintoxikation – 458
- 17.4 Hereditäre und neonatale Hämochromatose – 458**
 - 17.4.1 Hereditäre (primäre) Hämochromatose – 458
 - 17.4.2 Neonatale Hämochromatose – 459
- 17.5 Hepatische Porphyrinen – 460**
- 17.6 Tyrosinämie Typ I – 461**
- 17.7 Lysosomale Speicherkrankheiten – 463**
- 17.8 Angeborene Erkrankungen des Gallensäurenmetabolismus – 466**
- 17.9 Störungen des Bilirubinstoffwechsels – 468**
 - 17.9.1 Unkonjugierte Hyperbilirubinämien – 468
 - 17.9.2 Konjugierte Hyperbilirubinämien – 470

- 17.10 Mitochondriale Krankheiten – 470**
- 17.11 Harnstoffzyklusdefekte – 475**
- 17.12 Reye-Syndrom – 478**
- 17.13 Andere leberassoziierte Stoffwechselkrankheiten – 479**
 - 17.13.1 Störungen des Stoffwechsels der Aminosäuren
und organischer Säuren – 479
 - 17.13.2 Fettsäureoxidationsstörungen – 480
- 17.14 Steatosis hepatis – 482**
 - Literatur – 484**

17.1 α_1 -Antitrypsin-Mangel

B. Rodeck

α_1 -Antitrypsin (α_1 -AT) ist ein Inhibitor der Serinproteasen, besonders der Elastase der neutrophilen Leukozyten. Bei verringerter Aktivität kommt es zur Destruktion der elastischen Fasern in den Alveolen und zu einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit Lungenemphysem. Durch unterschiedliche Mutationen des α_1 -Antitrypsin- (α_1 -AT-)Gens – autosomal-kodominant vererbt – wird nichtsekretionsfähiges α_1 -AT synthetisiert und intrazellulär wieder abgebaut, z. T. aber auch in den Hepatozyten gespeichert (Perlmutter 1991). Dies führt bei homozygoten Trägern der Erkrankung zu einer auf 0–15 % der Norm verminderten α_1 -AT-Konzentration im Plasma. Im Kindesalter kann die Akkumulation des mutierten Proteins in der Leber Zellschäden auslösen, die zu Lebererkrankungen und letztlich bei einigen Patienten zur Ausbildung einer Leberzirrhose führen.

■ Epidemiologie und Genetik

Entsprechend ihrer Wanderung bei isoelektrischer Fokussierung werden die allelen Varianten des α_1 -AT als **Proteinaseinhibitorphänotypen** (Pi) klassifiziert. Die dominierende Isoform ist der normale Phänotyp M, daneben gibt es die Mangelvarianten S und Z sowie eine 0-Variante.

Die Varianten sind Folgen von Basensubstitutionen oder -deletionen im α_1 -AT-Gen (*SERPINA1*-Gen, Chromosom 14q31-32.2) (Lai et al. 1983; Rabin et al. 1986). Die Auswirkungen dieser **Mutationen** werden von der jeweiligen Konstellation der beiden vererbten Allele bestimmt: Beim Phänotyp MM sind die α_1 -AT-Konzentrationen im Serum normal und bei den Phänotypen MZ und SS auf etwa 60 % sowie beim Phänotyp ZZ auf 15 % vermindert; bei der Ausprägung 00 ist kein α_1 -AT im Serum nachweisbar. Die jeweiligen α_1 -AT-Konzentrationen im Serum erlauben jedoch keine sicheren Rückschlüsse auf den Phänotyp.

In den USA weisen 95 % der Bevölkerung den Phänotyp MM auf. Die **Prävalenz** des ZZ-Phänotyps in Nordeuropa liegt bei 1 : 1500 und in der weißen Bevölkerung der USA bei 1 : 5000 bis 1 : 7500. Die Prävalenz des Phänotyps SZ beträgt bei Nordeuropäern 1 : 750 und bei weißen Amerikanern 1 : 1000 bis 1 : 1500 (Blank u. Brantly 1994; Sveger 1994).

■ Pathophysiologie

Bei fehlender Hemmung der Neutrophilenelektase kommt es durch die Destruktion der elastischen Fasern in den Alveolen im jungen Erwachsenenalter zu einem progressiven **Lungenemphysem**. Zigarettenrauch und andere Umweltfaktoren verstärken über eine vermehrte Leukozytenrekrutierung im unteren Respirationstrakt die Symptomatik (Gadek et al. 1980; Hunninghake et al. 1980). Eine ausreichende Schutzwirkung des α_1 -AT wird bei etwa 35 % des normalen Plasmaspiegels erreicht, und zwar bei einer Konzentration von etwa 70–80 mg/dl. Destruktive Lungenerkrankungen finden sich sehr häufig bei den Phänotypen 00 und ZZ, weniger häufig bei der Ausprägung SZ.

Der Mechanismus der **Leberzellschädigung** wird bei Kindern über eine Akkumulation von α_1 -AT-Proteinaggregaten im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten erklärt. Dazu kommt es allerdings nur bei 6–15 % der ZZ-Träger (Sveger 1988; Wu et al. 1994). Möglicherweise muss die Speicherung eine kritische Grenze überschreiten. Da dieser Zeitpunkt von der Häufigkeit und der Ausprägung von Stressreaktionen abhängig ist, bei denen die Syntheserate des mutierten Proteins deutlich steigt, wäre dies eine mögliche Erklärung für den variablen Verlauf der Erkrankung (Sifers et al. 1992). Andere Hypothesen gehen von zusätzlichen genetischen Variationen im *SERPINA1*-Gen (Chapell et al. 2008) oder Modifier-Genen in den Degradierungsstoffwechselwegen der Polymere im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten aus, die zur Leberschädigung eines Teils der ZZ-Träger beitragen (Pan et al. 2009; Wu et al. 1994).

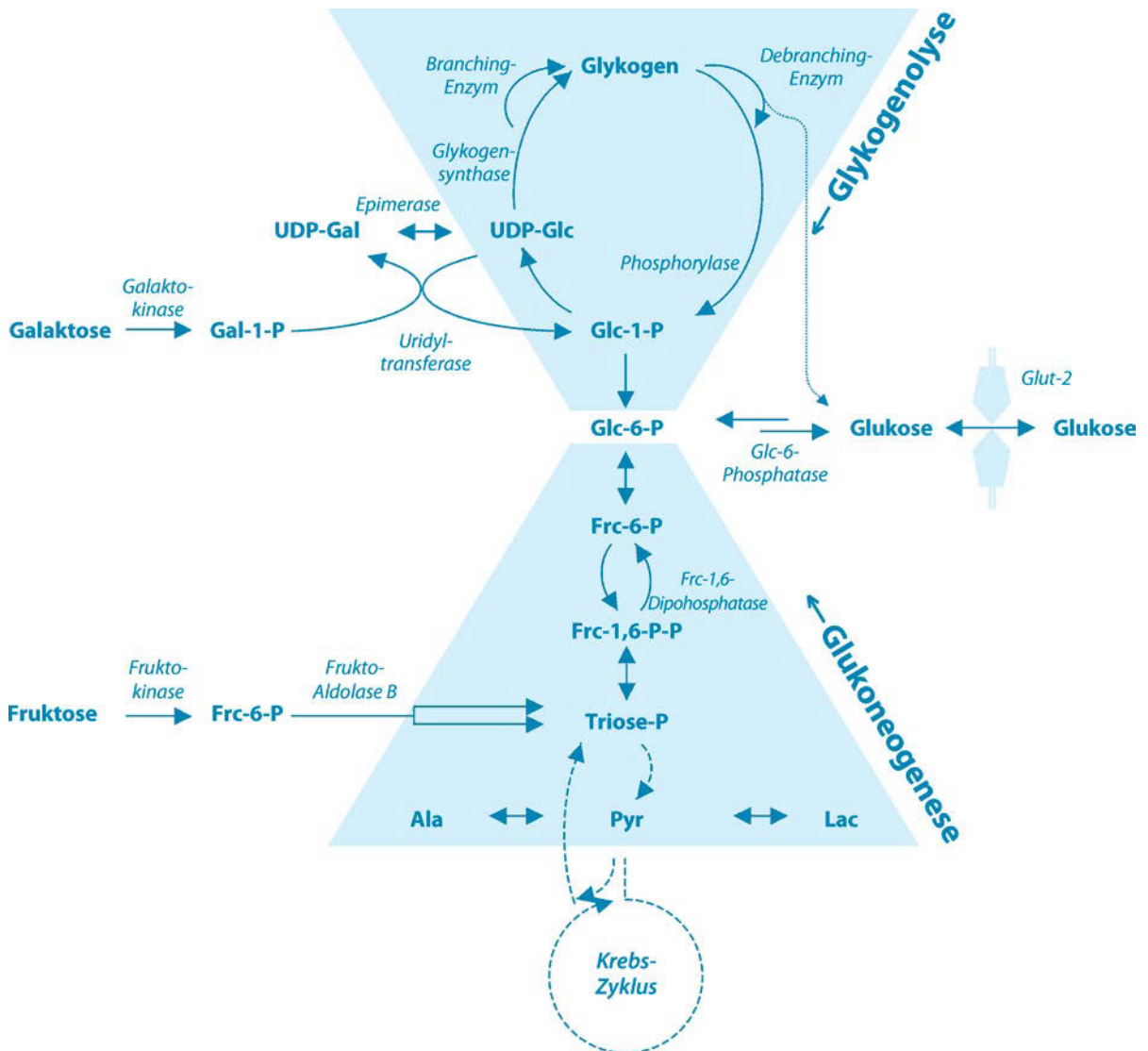
■ Klinisches Bild und Verlauf

Die häufigste Form der klinischen Präsentation im Kindesalter ist die **neonatale Cholestase** (► Kap. 16). Sie hat insgesamt eine Prävalenz von 1 : 2500, und etwa 20 % dieser Kinder weisen einen ZZ-Phänotyp auf (Sveger 1994). Damit ist der α_1 -AT-Mangel nach der extrahepatischen Gallengangatresie die häufigste Einzeldiagnose, die zu einer frühkindlichen Lebererkrankung führt (Mowat 1994) und damit im Rahmen der Differenzialdiagnostik früh zu erwägen.

Durch ein prospektives Screening von 200.000 Neugeborenen in Schweden wurden 127 Kinder mit dem **Phänotyp ZZ** identifiziert (Sveger 1976). Im ersten Lebensjahr zeigten 11 % dieser Kinder eine neonatale Cholestase und 6 % klinische Zeichen einer Lebererkrankung. Auch bei den klinisch unauffälligen Patienten waren in den ersten Lebensmonaten in bis zu 47 % der Fälle die Transaminasenaktivitäten erhöht. Im Laufe einer bis zu 18-jährigen Beobachtung (Sveger 1976, 1984; Sveger u. Thelin 1981) verstarben 4 Kinder mit Leberzirrhose oder -fibrose. Im 18. Lebensjahr fanden sich nur noch bei 10 % der Betroffenen pathologische Transaminasenwerte (Sveger u. Eriksson 1995). Von den heterozygoten Kindern (Phänotyp SZ) zeigten anfangs 23 % erhöhte Aktivitäten der Alaninaminotransferase (ALT) und/oder der γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT), im Alter von 18 Jahren noch 10 %. Die Symptomatik der Lebererkrankungen bei den homozygoten ZZ-Trägern unterscheidet sich nicht von derjenigen anderer Ätiologie.

Pittschieler (1994) fand in einer prospektiven Studie mit 833 MZ- und 910 MS-Trägern bei 19 % bzw. 14,5 % der Kinder im Alter von 2 Monaten um das Doppelte der Norm erhöhte Transaminasenaktivitäten (ALT, γ -GT und Aspartataminotransferase – AST). Im Alter von einem Jahr hatten sich die Transaminasenwerte allerdings bei fast allen Kindern normalisiert.

Im Erwachsenenalter dominieren die Folgen des α_1 -AT-Mangels in der Lunge bei ZZ-Trägern mit einem hohen Risiko der Entwicklung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Dieses ist bei Rauchern besonders groß und führt zu einer deutlich geringeren Lebenserwartung im Vergleich zu nicht rauchenden ZZ-Trägern. Aber auch Lebererkrankun-



■ **Abb. 17.1** Schematische Darstellung des Kohlenhydratstoffwechsels mit Stoffwechselwegen von Galaktose, Fruktose, Glykogensynthese und Glykogenolyse sowie Glykolyse und Glukoneogenese. *Ala* Alanin; *Frc* Fruktose; *Gal* Galaktose; *Glc* Glukose; *Glut* Glukosetransporter; *Lac* Laktose; *P* Phosphat; *Pyr* Pyruvat; *UDP* Uridindiphosphat

gen im Erwachsenenalter werden zunehmend beschrieben mit Entwicklung von Leberzirrhosen bei Patienten älter als 50 Jahre (Bals 2010).

■ Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt durch die **quantitative Bestimmung des α_1 -AT** im Serum. Da es sich bei α_1 -AT um ein Akute-Phase-Protein handelt, kann allerdings die Syntheserate unter Stressbedingungen (Neonatalzeit) gesteigert sein, so dass eine im unteren Normbereich liegende Konzentration phänotypisiert (isoelektrische Fokussierung) bzw. genotypisiert werden sollte, um auch Heterozygote zu diagnostizieren.

➤ **Ein Screening ist nicht sinnvoll, da eine spezifische Therapie nicht zur Verfügung steht.**

Diagnostisches Vorgehen bei α_1 -Antitrypsin-Mangel

- Bestimmung der Serumkonzentration des α_1 -AT (pathologisch bei $<0,9$ g/l)
- Nachweis des Z-Allels durch Restriktionsanalyse oder der Phänotypen ZZ, SZ und MZ durch isoelektrische Fokussierung
- Gegebenenfalls histologischer Nachweis von PAS-positiven hepatozellulären Einschlusskörperchen, die immunhistochemisch α_1 -AT-Ablagerungen entsprechen

■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch sind alle Ursachen einer **neonatalen Cholestase** zu erwägen. Bei einer Leberzirrhose im späteren Alter kommen alle anderen Ätiologien einer chronischen Lebererkrankung infrage.

■ Therapie

Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung. Ansonsten gelten die Therapieprinzipien aller cholestatischen Erkrankungen (► Abschn. 16.4). Es muss auf eine kalorisch ausreichende **Ernährung** geachtet werden; die fettlöslichen Vitamine sind ggf. zu substituieren. Eine Behandlung mit Ursodesoxycholsäure kann eingeleitet werden, ein Beweis für deren langfristige Wirksamkeit existiert allerdings nicht. Bei fortgeschrittener Zirrhose ist eine **Lebertransplantation** indiziert, der Stoffwechseldefekt ist damit durch Änderung des Phänotyps geheilt. Bei der Beratung der Patienten muss auf die Notwendigkeit des Tabakverzichts hingewiesen werden. Bei einer Lungenerkrankung im Erwachsenenalter kann eine i.v. Substitutionstherapie mit α_1 -AT eingesetzt werden (Stockley et al. 2010).

17.2 Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels

R. Santer

17.2.1 Galaktosämie

Galaktose wird in der Leber in 3 aufeinander folgenden enzymatischen Schritten durch Galaktokinase, Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase und Uridindiphosphat-(UDP-)Galaktose-4-Epimerase in Glukose-1-Phosphat umgewandelt. Klinisch am bedeutendsten ist ein Defekt des zweiten Schrittes, der, wenn er ausgeprägt ist, zum Bild der klassischen Galaktosämie führt. Hierbei handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Krankheit, die sich ab dem Zeitpunkt der diätetischen Einführung von Laktose (dem Disaccharid aus Glukose und Galaktose), dem wesentlichen Kohlenhydrat sowohl von Muttermilch als auch von Säuglingsanfangsnahrungen, manifestiert. Es entwickelt sich eine schwere Hepatopathie mit cholestatischem Ikterus, Synthesestörungen und Aszites, oft begleitet von einer Sepsis mit gramnegativen Keimen. Die Reversibilität akut toxischer Effekte bei Elimination von Galaktose aus der Nahrung rechtfertigt das generelle Neugeborenen-Screening auf eine Galaktosämie, das zumindest diagnostische Irrwege vermeidet, wenngleich es die akute Erkrankung im Neugeborenenalter oft nicht verhindern kann und keinen Effekt auf Langzeitfolgen hat.

■ Epidemiologie und Genetik

Alle 3 Defekte des Galaktosestoffwechsels (■ Abb. 17.1) folgen einem autosomal-rezessiven Erbgang. Galaktokinase- und UDP-Galaktose-4-Epimerase-Mangel sind sehr selten. Die Häufigkeit des ausgeprägten Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangels wird mit etwa 1 : 40.000 angegeben. Weit über 250 verschiedene Mutationen des Gens der **Galaktose-**

1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT) sind bekannt, allerdings liegt allein die relative Häufigkeit der beiden in Mitteleuropa häufigsten Allele (p.Q188R, p.K285 N) bei 70–80 %. Neben schwerwiegenden Genveränderungen existieren milde Mutanten, z. B. die Duarte-2-Variante, für die 5–6 % der Bevölkerung Träger sind und bei der eine Deletion im *GALT*-Promotor gefunden wird. Bei heterozygoten Trägern dieser Variante (D2/N) finden sich 75 %, bei homozygoten Trägern (D2/D2) 50 % und bei Compound-Heterozygotie mit einer schwerwiegenden Mutation (D2/G) 25 % der normalen Enzymaktivität.

■ Pathophysiologie

Galaktose stammt im Wesentlichen aus der Nahrung, wo sie vor allem in Form des Disaccharids **Laktose** in Milchprodukten vorliegt. Aber auch in vielen anderen Lebensmitteln, die komplexe Kohlenhydrate enthalten, finden sich geringe Mengen an Galaktose. Zudem wird Galaktose endogen synthetisiert.

Die fehlende Phosphorylierung der mit der Nahrung zugeführten Galaktose (**Galaktokinasemangel**) führt zur Akkumulation von Galaktitol, einem Zuckeralkohol, der sich in der Augenlinse anreichert, was zur Folge hat, dass sich eine Katarakt bildet. Gastrointestinale Symptome entwickeln sich dabei nicht.

Eine Blockade des Galaktosestoffwechsels mit Akkumulation von Galaktose-1-Phosphat durch einen Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase- oder, sehr viel seltener, durch einen generalisierten UDP-Galaktose-4-Epimerase-Mangel führt zu einem deutlich schwereren Krankheitsbild mit ausgeprägter toxischer **Schädigung der Leber- und Nierenfunktion**. Es kommt, vergleichbar der Störung im Fruktosestoffwechsel (► Abschn. 17.2.2), durch die Akkumulation von Hexosephosphat zu einer Hemmung der Enzyme des Glukosestoffwechsels, zum „trapping“ energiereicher Phosphate sowie zur gestörten Glykosylierung (auch Galaktosylierung) von Proteinen.

■ Klinisches Bild

Patienten mit klassischer Galaktosämie werden in der Regel in den ersten beiden Lebenswochen symptomatisch. Sie zeigen unbehandelt einen progredienten, oft lebensbedrohlichen Verlauf. Symptome beginnen mit der Zufuhr von Laktose und damit nach den ersten Milchmahlzeiten. Zu den **ersten klinischen Symptomen** gehören:

- Lethargie oder Irritabilität, muskuläre Hypotonie;
- Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Durchfall, Gedeihstörung;
- Hypoglykämie;
- schwere Gelbsucht, evtl. mit hämolytischer Komponente, oft mit schwerer Cholestase.

Eine Hepatomegalie mit ausgeprägter **Leberfunktionsstörung**, vor allem mit einer schweren **Gerinnungsstörung**, entwickelt sich rasch. Weitere Zeichen sind eine Katarakt, eine generalisierte Tubulopathie und eine hohe Rate generalisierter Infektionen mit *Escherichia coli*. Schnell geht die Krankheit in eine Zirrhose mit der Entwicklung eines Aszites über. Zu den Langzeitfolgen, die allerdings auch durch eine galakto-

sereduzierte Ernährung nicht vermeidbar sind, gehören eine mäßiggradige geistige Behinderung (besonders im sprachlichen Bereich) und bei Mädchen ein hypergonadotroper Hypogonadismus.

■ Diagnostik

Trotz eines Screeningprogramms darf nicht vergessen werden, von klinischer Seite an die Möglichkeit einer klassischen Galaktosämie zu denken. Hinweisend kann der Nachweis eines reduzierenden Zuckers im Urin sein, der nicht mit der für Glukose spezifischen Oxidase-Methode (Glucostix) reagiert, oder ein erhöhter Galaktosespiegel im Serum.

➤ Bei Verdacht auf Galaktosämie muss unmittelbar die Elimination von Galaktose aus der Nahrung erfolgen; auch ein Ansprechen auf diese Maßnahme kann diagnostisch wegweisend sein.

Die Galaktose-1-Phosphat-Konzentration in Blutzellen ist bei klassischer Galaktosämie erhöht, die Aktivität der **Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase in Erythrozyten** dramatisch vermindert. Bei einer Leberbiopsie, die aber in typischen Fällen nicht notwendig ist, findet sich eine charakteristische pseudoglanduläre Transformation des Gewebes. Heute kann die **molekulargenetische Diagnostik** bei der genannten Mutationsverteilung frühzeitig eingesetzt werden.

■ Screening

Das neonatale Screening auf eine klassische Galaktosämie ist umstritten, da Patienten häufig symptomatisch werden, bevor das Ergebnis der Untersuchung vorliegt. Bei der Seltenheit der Krankheit und der damit verbundenen diagnostischen Unsicherheit sowie der quoad vitam guten Therapierbarkeit scheint ein generelles Screening heute sinnvoll und wird in der aktuellen Screeningrichtlinie für Deutschland empfohlen. Hierzu werden der **Nachweis von Gesamt-Galaktose** (der Defekte aller 3 Enzymschritte nachweist) und/oder enzymatische Methoden (die lediglich den Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel erkennen) verwendet. Langzeitfolgen lassen sich durch das Galaktosämiescreening nicht vermeiden. Relativ häufig werden im Screening Patienten mit partiellem Uridyltransferasedefekt gefunden, die selten Symptome entwickeln und vor allem im Kindesalter nicht akut erkranken. Die Notwendigkeit einer Behandlung ist hierbei nicht gesichert.

■ Differenzialdiagnostik

Zur Differenzialdiagnose der klassischen Galaktosämie gehören alle Krankheiten, die sich als neonatales **Leberversagen** manifestieren, insbesondere also konnatale Infektionen, erworbene Infektionen, vor allem mit Enterotoxinbildnern, und andere Stoffwechselerkrankungen (z. B. Tyrosinose und mitochondriale Zytopathien) oder Krankheiten, die sich mit den Zeichen einer neonatalen Cholestase präsentieren.

■ Therapie

Viele Neugeborene mit klassischer Galaktosämie, die nicht im Rahmen des Neugeborenen-Screenings erkannt werden, sind

zum Zeitpunkt der Diagnosestellung so krank, dass **intensivmedizinische Maßnahmen** erforderlich sind. Hierzu gehören Plasmagaben zur Korrektur der Gerinnungsstörung, ein Ausgleich eines bestehenden Albuminmangels (insbesondere auch bei Hyperbilirubinämie) zur Prophylaxe eines Kernikterus und ggf. Transfusionen (nach Asservierung von Blut für die enzymatische Diagnostik). Wichtigster therapeutischer Schritt ist die unmittelbare Einschränkung der Galaktosezufuhr mit der Nahrung. Möglich ist eine parenterale Ernährung oder, falls vonseiten der Hepatopathie durchführbar, der Übergang auf eine orale galaktosearme Ernährung mit laktosefreier Formelnahrung, in der Regel mit einem auf Sojabasis aufbauenden Präparat. Eine absolut galaktosefreie Ernährung und eine Normalisierung aller Parameter des Galaktosestoffwechsels sind praktisch dauerhaft nicht möglich (s. oben). Auch nach klinischer Stabilisierung ist zur Vermeidung akut toxischer Effekte eine **lebenslange Galaktoseresektion** im Sinne der Elimination von Milch- und Milchprodukten erforderlich. Die Diät sollte durch eine erfahrene Diätassistentin auch hinsichtlich der Frage der ausreichenden Versorgung mit anderen Nahrungsstoffen (z. B. Kalzium) überwacht werden.

17.2.2 Hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)

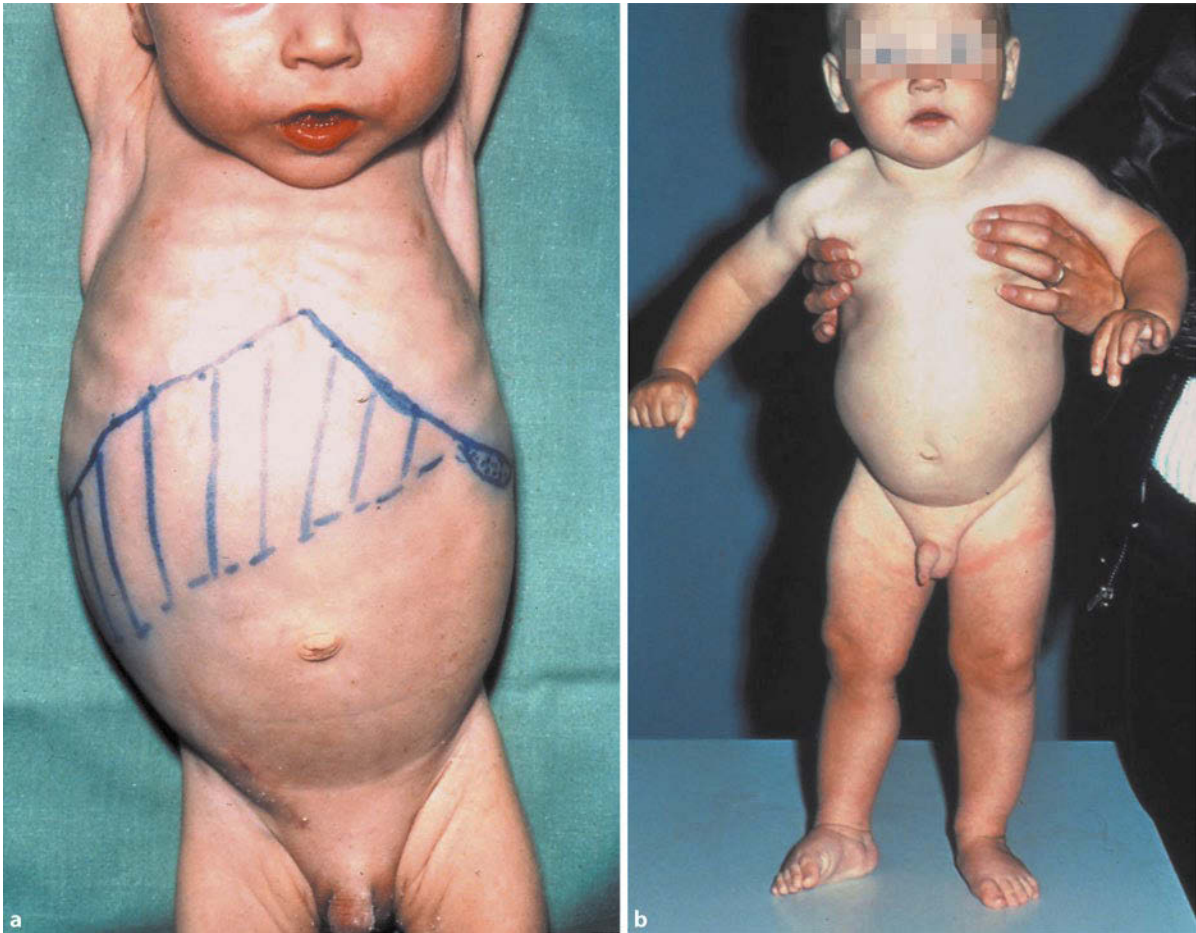
Die hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI), hervorgerufen durch einen angeborenen Mangel des Enzyms Aldolase B, ist die für den Hepatologen wichtigste Störung im Stoffwechsel der Fruktose. Die Fruktosurie bei Fruktokinase-Mangel ist dagegen eine völlig **benigne Stoffwechselanomalie**; beim Fruktose-1,6-Diphosphatase-Mangel handelt es sich um eine Störung der Glukoneogenese, die mit schweren Nüchternhypoglykämien einhergeht. Die HFI manifestiert sich typischerweise mit Einführung fruktosehaltiger Nahrung mit Hypoglykämieeigung, Erbrechen sowie schwerer Leber- und Nierenfunktionsstörung. Da viele Patienten eine Aversion gegen Süßes entwickeln und Fruktose unbewusst meiden, muss bei Vorliegen einer Hepatopathie jedoch in jedem Alter an eine HFI gedacht werden. Ein großer Teil der Patienten bleibt immer noch undiagnostiziert.

■ Epidemiologie und Genetik

Die HFI wird autosomal-rezessiv vererbt und kommt in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 25.000 vor. Das betroffene Gen der **Aldolase B (ALDOB)**, das für ein 364 Aminosäuren großes Protein kodiert, das in Leber, Nieren und Dünndarm exprimiert wird, liegt auf Chromosom 9q22.3. Über 60 verschiedene Mutationen sind heute bekannt, die 3 häufigsten (p.A150P, p.A175D, p.N335 K) sind allerdings für etwa 70 % der Erkrankungsfälle verantwortlich, und nur bei etwa 5 % aller in Deutschland diagnostizierten HFI-Fälle ist keine dieser 3 Mutationen zu finden.

■ Pathophysiologie

Fruktose ist eine Hexose, die als Monosaccharid oder in Form des Disaccharids Saccharose mit der Nahrung aufgenommen wird oder aus dem ebenfalls mit der Nahrung aufgenommenen Sorbitol entsteht. Fruktose muss durch die leberspezifische



■ **Abb. 17.2 a,b.** Klinisches Bild der hereditären Fruktoseintoleranz. **a** 4 Monate alter Junge mit deutlicher Dystrophie und Hepatosplenomegalie; **b** das gleiche Kind im Alter von 10 Monaten unter Einhaltung einer fruktosefreien Diät

Aldolase B in 2 Triosen gespalten werden, um im Rahmen der Glykolyse oder der Glukoneogenese weiter verstoffwechselbar zu sein (■ Abb. 17.1). Der **Enzymdefekt der Aldolase B** führt zu einer Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat, was über verschiedene Mechanismen die Leitsymptome Hypoglykämie sowie Leber- und Nierenfunktionsstörung bedingt.

Folgen der Fruktose-1-Phosphat-Akkumulation in der Leber

- Hemmung von Glykogenabbau und Glukoneogenese (Folge: Hypoglykämie)
- ATP-Depletion (Folgen: Anstieg des Harnsäurespiegels, verminderte Proteinsynthese, gestörte Zellfunktion)
- Verminderte Glykosylierung von Proteinen

■ Klinisches Bild

Patienten mit HFI bleiben asymptomatisch, solange keine Fruktose oder verwandte Zucker mit der Nahrung zugeführt werden. Das ausschließlich mit Muttermilch ernährte Kind wird somit nicht auffällig. Auch bei Ernährung mit kristall-

zucker-(saccharose-)freien Folgenahrungen bleiben diese Säuglinge gesund. Je jünger der HFI-Patient bei der ersten Fruktosegabe ist und je größer die Menge des verabreichten Zuckers, umso schwerwiegender sind die zu erwartenden Symptome. Die Selbstzubereitung von Anfangsnahrungen mit Haushaltszucker gilt deshalb als überkommen, und die vor einigen Jahren beschlossene Lockerung der EU-Richtlinien hinsichtlich der Zusammensetzung von Folgenahrungen ist als bedauerlich anzusehen. Heute manifestiert sich die HFI typischerweise beim Übergang von Muttermilch oder von einer fruktose- bzw. saccharosefreien Anfangsnahrung auf eine saccharosehaltige Folgemilch oder Breie oder bei Beginn der Beikostfütterung mit Obst und Gemüse. Erste Zeichen sind Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Blässe, Schwitzen, Zittern und Lethargie. Bei Laboruntersuchungen finden sich eine oft nur flüchtige Hypoglykämie, Zeichen einer Leberfunktionsstörung und einer Cholestase sowie eine generalisierte Störung der Funktion des proximalen Tubulus (renales Fanconi-Syndrom). Bei Fortschreiten der Erkrankung entwickelt sich eine **Gedeihstörung** mit Hepatosplenomegalie (■ Abb. 17.2a). Betroffene Kinder können im Rahmen des Leber- oder Nierenversagens versterben. Durch unbewusstes Weglassen der

schädlichen Zucker (diese Kinder imponieren dann durch die fehlende Karies) kann der chronische Krankheitsverlauf abgemildert sein.

■ Diagnostik

Wegweisend ist eine sorgfältige Erhebung der **Ernährungsanamnese**, insbesondere hinsichtlich der Zufuhr von Fruktose mit der Flaschennahrung oder der Zufuhr dieses Zuckers mit der Beikost. Bei klinischem Verdacht auf HFI sollte die Zufuhr von Fruktose mit der Nahrung unmittelbar beendet werden. Dies führt innerhalb weniger Tage zu einer Verbesserung der klinischen Situation und einer Normalisierung auffälliger Laborwerte. Diagnostische Maßnahme der Wahl ist dann eine **molekulargenetische Untersuchung**, die weniger invasiv und weniger gefährlich ist als konventionelle Maßnahmen. Sie hat zudem den Vorteil, dass es nicht zu sekundären Veränderungen kommt wie bei einer Enzymbestimmung, die bei einer Schädigung des Lebergewebes nicht verlässlich ist. Allein durch Untersuchung der 3 häufigsten Aldolase-B-Mutationen lässt sich in Mitteleuropa die Diagnose in den meisten Fällen sichern. Nur bei fehlendem Mutationsnachweis sollte die konventionelle Diagnostik zum Einsatz kommen. Der Nachweis einer verminderten enzymatischen Aktivität der Aldolase B gegenüber Fruktose-1-Phosphat, in geringerem Maße auch gegenüber Fruktose-1,6-Biphosphat in Lebergewebe bestätigt eine HFI. Prinzipiell möglich, allerdings potenziell gefährlich, ist ein i.v. Glukosetoleranztest (Zufuhr von 0,2 g Fruktose/kg KG als 20%ige Lösung innerhalb von 2 min mit nachfolgender Bestimmung von Blutzucker-, Phosphat-, Harnsäure- und Magnesiumkonzentration über 90 min). Hiermit ist eine HFI ebenfalls zu beweisen, wenn es innerhalb der ersten 10–20 min zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels kommt.

➤ **Ein oraler Fruktosetoleranztest ist bei Verdacht auf HFI kontraindiziert.**

■ Screening

Studien haben belegt, dass ein molekulargenetisches Screening auf die häufigen Mutationen prinzipiell möglich ist. Die HFI gehört bisher aber nicht zu denjenigen Krankheiten, auf die Neugeborene untersucht werden. Bei dem anfangs unspezifischen klinischen Bild, den schweren Folgen und der guten Therapierbarkeit mag sich diese Situation mit der Vereinfachung genetischer Methoden jedoch ändern.

■ Differenzialdiagnostik

Ein hohes Maß diagnostischer Aufmerksamkeit ist erforderlich, um relativ häufige klinische Symptome einer geänderten Nahrungszufuhr zuzuordnen. Bei jeder **Hepatopathie** im Säuglings- und Kleinkindesalter ist auch an eine HFI zu denken. Durch die sich entwickelnde Aversion gegenüber Fruktose können HFI-Fälle aber in jedem Lebensalter neu symptomatisch werden. Das Meiden von Süßigkeiten und Früchten oder ein kariesfreies Gebiss sollte den Untersucher hellhörig werden lassen.

Die intestinale **Fruktosemalabsorption** (► Abschn. 6.1), bei der Fruktose (und in deutlich geringerem Maße auch Saccharose) aufgrund einer gestörten Resorption im Dünndarm zu Bauchschmerzen und Durchfall führt, wird häufig mit der HFI verwechselt. Eine HFI muss ausgeschlossen sein, bevor bei einem Patienten ein H₂-Atemtest nach oraler Gabe fruktosehaltiger Zucker durchgeführt wird.

Beim **Saccharase-Isomaltase-Mangel** (► Abschn. 6.3) führt Saccharose zu intestinalen Symptomen; die Zufuhr freier Fruktose bereitet im Gegensatz zur HFI aber keine Probleme.

■ Therapie und Prognose

Im Rahmen einer akuten Intoxikation kann es zum akuten Leberversagen kommen, in dieser Situation kann eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich sein, im Rahmen derer u. U. supportive Maßnahmen wie die Gabe von Gerinnungsfaktoren u. a. erforderlich sind. Wesentliche therapeutische Maßnahme ist ansonsten die dauerhafte **Elimination von Fruktose** aus der Nahrung, aber auch die Vermeidung der Zufuhr von Fruktose oder verwandter Zucker (Sorbitol) mit Medikamenten (z. B. Sirup, Plasmapräparate, Klistiere). Eine eingehende diätetische Beratung der Familie mit Hilfe einer Diätassistentin ist erforderlich. Wegen der geringen Obst- und Gemüsezufuhr ist eine Supplementierung wasserlöslicher Vitamine, insbesondere Ascorbin- und Folsäure, notwendig. Wenn auch eine initial bestehende Hepatomegalie im Gegensatz zu auffälligen Leberfunktionsparametern längere Zeit persistieren kann, ist die Prognose von Patienten mit einer HFI unter konsequenter Diät hervorragend (■ Abb. 17.2b).

17.2.3 Glykogenspeicherkrankheiten

Die Glykogenspeicherkrankheiten (Glykogenosen, „glycogen storage diseases“, GSD) sind eine Gruppe angeborener Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die sich durch eine abnorme Einlagerung von normalem oder abnorm strukturiertem Glykogen in verschiedene Organe auszeichnen. Neben Skelettmuskulatur, Herz und Niere ist die Leber das hauptsächlich betroffene Organ. Je nach genetischem Defekt kommt es zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Hepatomegalie sowie zu einer Fastenintoleranz bei nur unwesentlicher Beeinträchtigung anderer Leberfunktionen (klassische Leberglykogenosen). Nur bei einzelnen Formen entwickelt sich ein zirrhotischer Umbau. Leberadenome und hepatozelluläre Karzinome sind als seltene Komplikationen bei fast allen Formen beschrieben.

■ Epidemiologie und Genetik

Bei den Glykogenosen handelt es sich in der Regel um autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten, eine Ausnahme bildet der auf einem Defekt der α -Untereinheit beruhende Phosphorylase-Kinase-Mangel (GSD IXa), der X-chromosomal vererbt und normalerweise nur bei Jungen beobachtet wird. Die Gesamthäufigkeit von Glykogenspeicherkrankheiten wird mit 1 : 20.000 angegeben; die relative Häufigkeit schwankt jedoch stark (■ Tab. 17.1).

Tab. 17.1 Systematik und Häufigkeiten verschiedener Glykogenosen (typische Leber-Glykogenosen sind hervorgehoben)

Typ	Betroffenes Enzym bzw. betroffener Transporter (Gewebeexpression)	Relative Häufigkeit*	Klinisch betroffene Organe	Symptomatik		Bemerkungen
				Hypoglykämie	Hepatomegalie	
0	Glykogensynthase	selten				
A	(Leber)		Leber	++	-	Ketotische Hypoglykämien
B	(Muskel)		Muskel	++	-	
I	Glukose-6-Phosphatase-System	25 %				Laktatacidose
A	Glukose-6-Phosphatase	davon ~85 %	Leber, Nieren	+++	+++	-
non-A	Glukose-6-Phosphat-Translokase	davon ~15 %	Leber, Nieren	+++	+++	Granulozyten-funktionsstörung Crohn-like disease
II	Lysosomale α -1,4-Glukosidase	15 %	Herzmuskulatur, Muskulatur	-	+	Lysosomale Speicherung
III	Glykogen-Debranching-Enzym	25 %				Ketose
A	(Leber, Muskel)	davon ~85 %	Leber, Muskulatur, Herzmuskulatur	+	++	-
B	(Leber)	davon ~15 %	Leber	+	++	-
C	Nur 1,6-Glukosidase	selten	Leber, Muskulatur	+	++	-
D	Nur Oligo-1,4-1,4-Glucantransferase	selten	Leber, Muskulatur	+	++	-
IV	Glykogen-Branching-Enzym	3 %	Leber	-	+	-
V	Phosphorylase (Muskel)	2 %	Muskulatur	-	-	-
VI	Phosphorylase (Leber)	selten	Leber	+	++	-
VII	Phosphofruktokinase (Muskel)	selten	Muskulatur	-	-	-
VIII	(Ursprüngliche Bezeichnung von Untergruppen des Typs IX)					
IX	Phosphorylase-Kinase-System	25 %				Ketose

* Geschätzt auf der Grundlage von Daten der Laboratorien Hers und Fernandes, Groningen (Niederlande) und Chen, Durham (USA); (+) gelegentlich vorhanden; + vorhanden; ++ deutlich vorhanden; +++ sehr deutlich vorhanden; - nicht vorhanden. *FBS* Fanconi-Bickel-Syndrom.

Tab. 17.1 (Fortsetzung) Systematik und Häufigkeiten verschiedener Glykogenosen (typische Leber-Glykogenosen sind hervorgehoben)

Typ	Betroffenes Enzym bzw. betroffener Transporter (Gewebeexpression)	Relative Häufigkeit ^a	Klinisch betroffene Organe	Symptomatik		Bemerkungen	
				Hypoglykämie	Hepatomegalie	Leberzirrhose	
a-1	Untereinheit α_2 (Leber, Blut)	davon ~75 %	Leber	+	++	-	-
a-2	Untereinheit α_2 (Leber)	davon ~20 %	Leber	+	++	-	-
b	Untereinheit β (Leber, Blut, Muskulatur)	selten	Leber, Muskulatur	+	++	-	-
c	Untereinheit γ_2 (Testes, Leber)	selten	Leber	+	+	++	-
d	Untereinheit α_1 (Muskel)	selten	Muskulatur	-	-	-	-
X	(Uneinheitlich verwendete Bezeichnung)						
XI (FBS)	Glukosetransporter 2	selten	Leber, Nieren	+	+	-	Tubulusfunktionsstörung

^a Geschätzt auf der Grundlage von Daten der Laboratorien Hers und Fernandes, Groningen (Niederlande) und Chen, Durham (USA). (+) gelegentlich vorhanden; + vorhanden; ++ deutlich vorhanden; +++ sehr deutlich vorhanden; - nicht vorhanden. FBS Fanconi-Bickel-Syndrom.

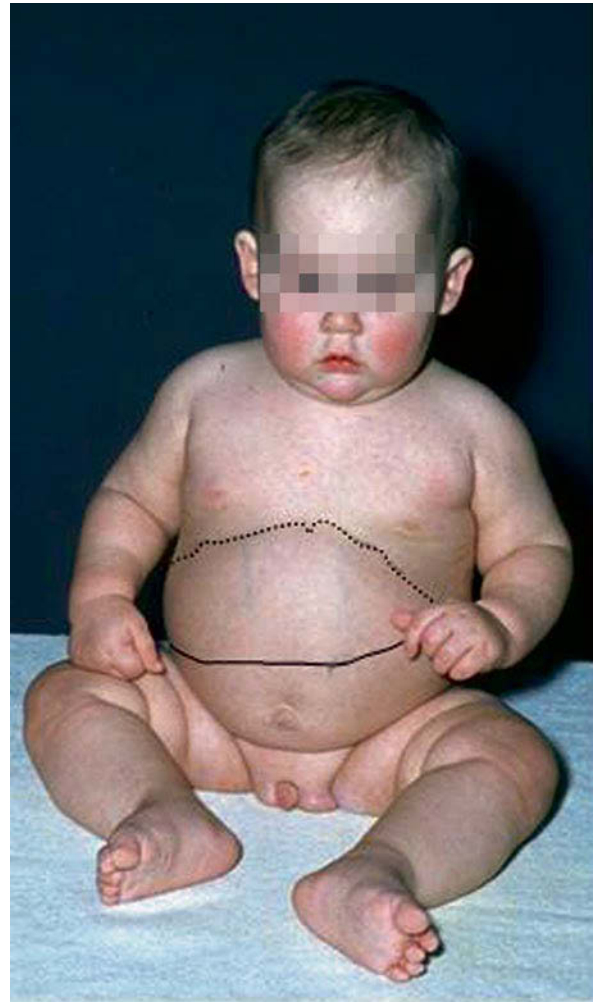


Abb. 17.3 10 Monate alter Junge mit Glykogenose Typ IX. Typischer Aspekt einer hepatischen Glykogenspeicherkrankheit mit vollen, geröteten Wangen, Übergewicht und Lebervergrößerung

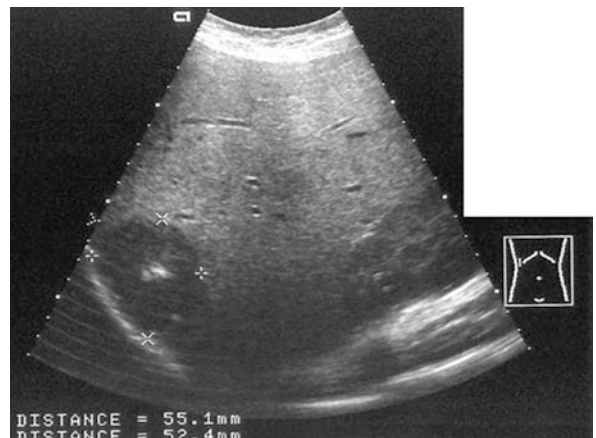


Abb. 17.4 Sonographischer Längsschnitt durch die Leber einer 16-jährigen Patientin mit Glykogenose Typ I. Darstellung eines Adenoms mit einem Durchmesser von etwa 5 cm

■ Pathophysiologie

Mit der Nahrung zugeführte Kohlenhydrate werden im Dünndarm zu Monosacchariden abgebaut, und – sofern sie nicht unmittelbar verstoffwechselt werden – wird aus ihnen vor allem in der Leber zunächst wieder Glykogen synthetisiert, das dann in Phasen fehlender exogener Kalorienzufuhr durch die Enzyme der Glykogenolyse mobilisierbar ist. **Störungen der Glykogensynthese** (Glykogensynthase- und Branching-Enzym-Mangel), die mit einem eher niedrigen Glykogengehalt der Leber einhergehen, werden heute zu den Glykogenosen hinzugerechnet; eine *vermehrte* Speicherung von Glykogen in der Leber findet sich bei Störungen des Abbaus, den klassischen Leberglykogenosen, also bei einem Defekt des hepatischen Phosphorylasesystems, des Debranching-Enzyms, des Glukose-6-Phosphatase-Systems oder des Glukosetransporters 2 (■ Abb. 17.1). Eine Sonderform stellt der Mangel an saurer α -Glukosidase dar, bei dem die vermehrte Ablagerung von Glykogen nicht wie bei den anderen Formen zytoplasmatisch, sondern lysosomal erfolgt.

Zwei **pathophysiologische Mechanismen** können bei Glykogenosen unterschieden werden:

- Bei den klassischen Leberglykogenosen kommt es durch die Blockade eines Stoffwechselwegs zu einer verminderten endogenen Produktion freier Glukose in Fastensituationen und damit zu einer Hypoglykämieeigung. Durch vermehrte Glykogeneinlagerung bis auf das 4- bis 5-Fache der Norm entwickelt sich eine Hepatomegalie mit oft nur geringer Erhöhung der Transaminasenaktivitäten im Blut (50–200 U/l) und minimaler Leberfunktionseinschränkung. Sekundär kommt es als Folge der Stoffwechselstörung zu einer Wachstumsstörung.
- Um einzelne Formen führen zur Leberzellschädigung, zum fibrotischen Leberumbau und zur Zirrhose. Dies gilt für den Defekt des Branching-Enzyms, welches Verzweigungen in das Glykogenmolekül einbaut. Hierbei entsteht ein abnorm strukturiertes, amylopektin-ähnliches Glykogen mit langen Außenketten, das eine zelluläre Reaktion hervorzurufen scheint. Auch beim Defekt des Debranching-Enzyms, bei dem Glykogen nur bis zu „Grenzextrin“ abgebaut werden kann, da Verzweigungen nicht gelöst werden können, und der Unterform IXc des Phosphorylase-Kinase-Mangels findet man Zeichen vermehrter Zellschädigung und eines Gewebeumbaus.

■ Klinisches Bild

■ Leberglykogenosen mit verminderter Glukoseproduktion (klassische Leberglykogenosen)

GSD I (Glukose-6-Phosphatase-Mangel) Dies ist die häufigste und sicher die schwerste Form der GSD. Der besondere Schweregrad der GSD I ist damit erklärbar, dass nicht nur die Glykogenolyse, sondern auch die Glukoseproduktion durch Glukoneogenese betroffen ist (■ Abb. 17.1). Erstes Zeichen ist meist die massive Hepatomegalie im frühen Säuglingsalter oder die Entwicklung hypoglykämischer Symptome. Auffällig sind die sehr geringe Fastentoleranz von meist nur 3–4 h und

die Entwicklung einer Laktacidose (evtl. mit Hyperventilation) in Nüchternphasen, die unter Glukosezufuhr abnimmt. Laborchemisch zeigen sich eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie und eine Erhöhung des Harnsäurespiegels; häufig ist eine Erhöhung der Biotinidaseaktivität im Serum wegweisend. Bei sonographischer Kontrolle finden sich deutlich vergrößerte Nieren. Wie bei allen Patienten dieser Gruppe von GSD findet sich ein typischer Aspekt mit vollen Wangen (■ Abb. 17.3), und unbehandelt entwickelt sich eine Wachstumsstörung mit Entwicklung oft unterhalb der 3. Perzentile. Wenngleich bei allen hepatischen GSD beschrieben, sind es insbesondere Typ-I-Patienten, bei denen sich Adenome der Leber bilden (■ Abb. 17.4), in die es einbluten kann und in denen sich u. U. hepatozelluläre Karzinome bilden. Auch renale Komplikationen, beginnend mit einem Hyperfiltrationssyndrom bis hin zum chronischen Nierenversagen, sind beim Typ I nicht ungewöhnlich.

Man kann 2 Formen der GSD I voneinander abgrenzen. Dabei unterscheidet sich der Typ I non-A (hervorgerufen durch einen mikrosomalen Transportdefekt für Glukose-6-Phosphat) vom Typ IA (der auf einem Enzymdefekt der mikrosomalen Glukose-6-Phosphatase beruht) durch eine zusätzlich zu den genannten Symptomen bestehende Granulozytenverminderung und -funktionsstörung. Hierdurch kommt es bei Patienten mit GSD I non-A häufig zu rezidivierenden Infektionen, einer oralen Aphtosis und einem Morbus-Crohn-ähnlichen Krankheitsbild.

GSD III (Glykogen-Debranching-Enzym-Mangel) Das klinische Bild der GSD III ähnelt demjenigen des Typs I, ist jedoch häufig milder ausgeprägt. Die Fastentoleranzzeit beträgt hier etwa 4–6 h, und es besteht eine deutliche Ketose. Die Aktivität der Transaminasen im Plasma ist oft höher (etwa 200–400 U/l) als bei anderen hepatischen GSD. Die Hypoglykämieeigung bessert sich mit zunehmendem Alter, gelegentlich kommt es jedoch zur Entwicklung einer Leberfibrose. Eine Myopathie der Skelettmuskulatur und eine Kardiomyopathie treten später bei einem Großteil der Patienten in den Vordergrund, beginnend etwa ab der 2. Lebensdekade. Ein früher Hinweis auf diese Verlaufsform (GSD IIIA) ist die wiederholte Aktivitätssteigerung der Plasmakreatinkinase.

GSD VI und IX (Leberphosphorylase- bzw. Phosphorylase-Kinase-Mangel) Diese Patienten zeigen im Säuglings- und Kleinkindalter häufig eine ausgeprägte Hepatomegalie (■ Abb. 17.3), die mit dem Alter deutlich geringer wird und bei Erwachsenen oft nicht mehr nachzuweisen ist. Insgesamt besteht eine geringere Hypoglykämieeigung als bei den zuvor erwähnten Typen. Wie auch bei anderen GSD, findet sich oft eine somatische Entwicklungsverzögerung mit Minderwuchs, die durch eine Therapie – ansonsten in der Regel später auch spontan – aufgeholt werden kann. Eine Ausnahme von diesem relativ benignen Verlauf angeborener Störungen im Phosphorylasesystem der Leber stellt der Typ IXc dar. Dieser Defekt der γ_2 -Untereinheit der hepatischen Phosphorylase-Kinase kann bereits im Kindesalter zu einer Leberzirrhose führen.

GSD XI (Fanconi-Bickel-Syndrom, Glut-2-Mangel) Diese relativ seltene Form hepatischer GSD beruht auf einem gestörten Transport von Glukose (und Galaktose, nicht aber Fruktose) an der Leberzellmembran. Das defekte Transportprotein Glut 2 wird normalerweise auch an der basolateralen Membran renaler Tubuluszellen nicht exprimiert, so dass bei einem Defekt eine generalisierte Tubulusfunktionsstörung resultiert. Betroffene Patienten fallen entweder bereits im Rahmen des Neonatalscreenings mit erhöhten Galaktosewerten im Blut auf oder ansonsten im Alter von wenigen Monaten durch Gedeihstörung, Hepatomegalie, Hypoglykämie oder renale Rachitis. Bei fast allen findet sich eine schwere Glukosurie.

GSD 0 (Glykogensynthesemangel) Da hierbei ein Defekt der Glykogensynthese zugrunde liegt, besteht keine Hepatomegalie, und es handelt sich nicht im eigentlichen Sinne um eine Glykogenspeicherkrankheit. Die Patienten fallen im Kleinkindalter auf, meist nach längerem Fasten im Rahmen von Infekten mit ketotischer Hypoglykämie.

■ ■ Andere Glykogenosen mit Leberbeteiligung

GSD II (Mangel an saurer α -Glukosidase, M. Pompe) Hierbei handelt es sich um eine lysosomale Stoffwechselstörung mit Glykogenspeicherung in diesem Zellkompartiment (► Abschn. 17.7), die aber keinen Einfluss auf den Intermediärstoffwechsel von Glykogen hat. Wie auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten findet sich ein multisystemisches Krankheitsbild. Typisch ist die Manifestation im frühen Säuglingsalter mit Kardiomyopathie und Beteiligung der Skelettmuskulatur. Wenn eine Hepatomegalie besteht, ist diese eher mild.

GSD IV (Branching-Enzym-Defekt) Kinder mit GSD IV sind bei der Geburt unauffällig, später entwickelt sich eine Gedeihstörung, eine Hepatomegalie und früh auch eine Splenomegalie als Ausdruck der progressiven Zirrhose, an der die Kinder in der Regel in den ersten Lebensjahren sterben.

■ Diagnostik

Bei der Kombination von Hepatomegalie, Hypoglykämie und typischem Aspekt (■ Abb. 17.3) ist eine klassische Leberglykogenose sehr wahrscheinlich. Zusammen mit den genannten spezifischen Zeichen lassen sich oft einzelne GSD-Typen bereits vermuten, und es kann eine spezifische Diagnostik eingeleitet werden. Diese ist heute für alle GSD mit **molekulargenetischen Methoden** nichtinvasiv möglich. In der Praxis bietet sich ein solches Vorgehen an, wenn das vermeintlich betroffene Gen klein ist oder wenn einzelne Mutationen gehäuft vorkommen. Dies gilt für die Typen IA, I non-A und XI; hier ist für die Diagnosestellung keine Leberbiopsie erforderlich. Die Diagnosestellung des relativ häufigen Typs IXa-1 ist durch Bestimmung der Enzymaktivität in Blutzellen möglich und bedarf ebenfalls keiner Leberbiopsie. Diese ist zur Bestimmung des Glykogengehalts der Leber (normal: 3–6 g/100 g Gewebe) indiziert, um in unklaren Fällen die Einordnung als Glykogenose zu bestätigen oder um enzymatische Untersuchungen vorzunehmen (z. B. bei GSD 0, III, VI oder IXa-2).

■ Screening

Für die Gruppe der klassischen Leberglykogenosen gibt es kein Neugeborenencreening. An einem Screeningverfahren zur frühzeitigen Entdeckung von Patienten mit GSD II wird gearbeitet, da Studien zum Einsatz der kürzlich zugelassenen Enzymersatztherapie erfolgversprechende Ergebnisse erbracht haben, wenn die Behandlung früh begonnen wurde.

■ Therapie und Prognose

Für die klassischen Leberglykogenosen existiert ein einheitliches Therapieprinzip. Dabei ist es wichtig, die in Nüchternphasen fehlende kontinuierliche hepatische Glukoseproduktion durch häufige, regelmäßige **Kohlenhydratgaben** über den Magen-Darm-Trakt zu kompensieren. Beim Typ I geschieht dies durch nächtliche Glukose- oder Oligosaccharidgaben über eine Magensonde oder durch die orale Gabe von ungekochter Maisstärke, die nur langsam gespalten und resorbiert wird. Auch bei anderen Typen sind, je nach Hypoglykämieeigung, häufige Mahlzeiten, die aus langsam resorbierten Kohlenhydraten bestehen, oder aber die Gabe ungekochter Stärke indiziert.

Für die Typen IV und IXc steht außer symptomatischen Maßnahmen bei Entwicklung einer Leberzirrhose lediglich die **Lebertransplantation** zu Verfügung. Beim Typ IV ist allerdings eine vorsichtige Indikationsstellung zur Lebertransplantation angezeigt, da es zum einen Verläufe mit langsamer Progression der Leberkrankheit gibt und zum anderen zusätzlich eine vermehrte Glykogenablagerung im Myokard nach Lebertransplantation beschrieben worden ist.

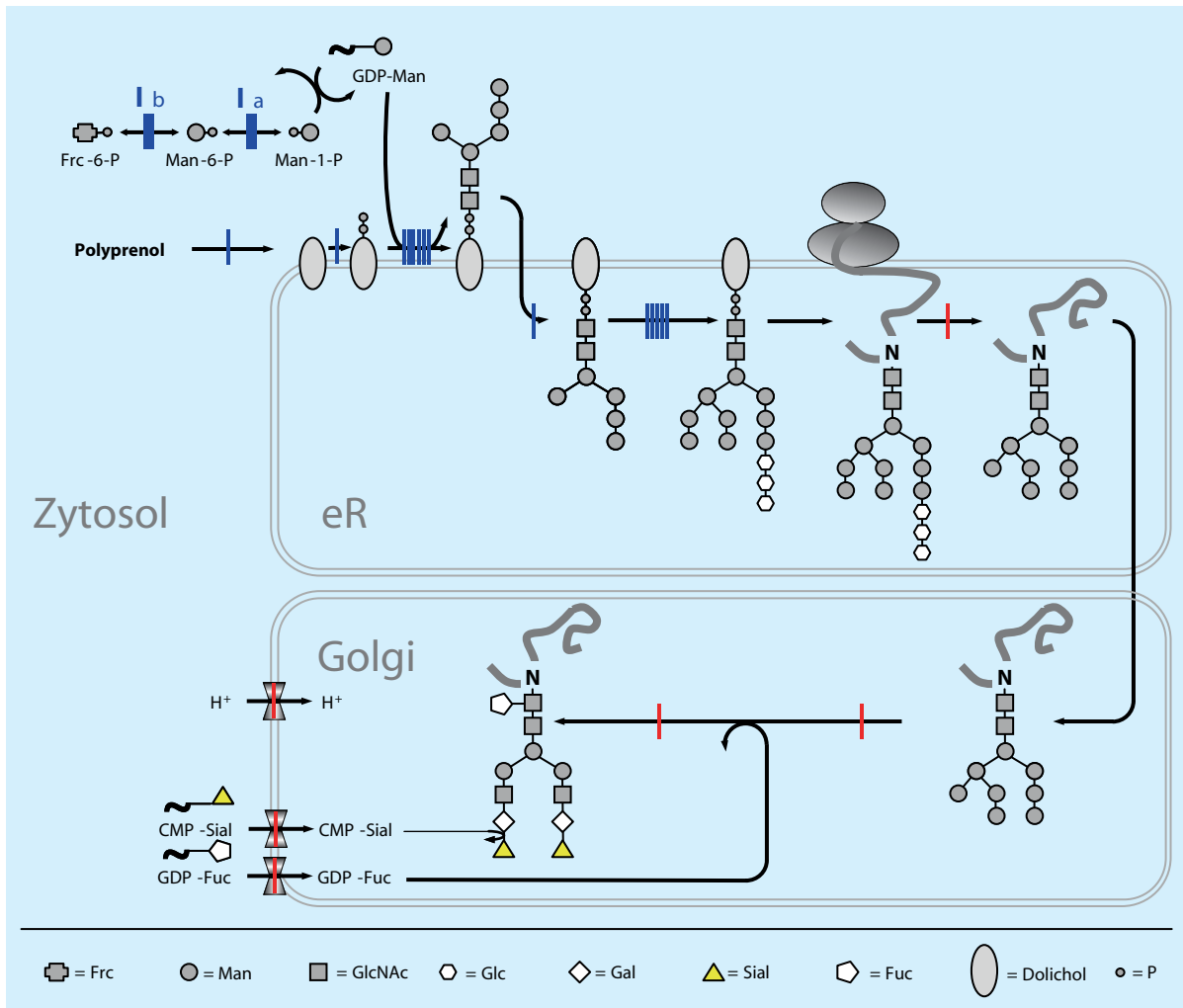
Die positiven Ergebnisse von Studien zur Enzymersatzbehandlung beim Typ II wurden bereits erwähnt, wenngleich nicht alle Gewebe gleichermaßen von der Substitutionsbehandlung profitieren.

17.2.4 Angeborene Glykosylierungsstörungen („congenital disorders of glycosylation“, CDG)

CDG („congenital disorders of glycosylation“-) Syndrome stellen eine eigenständige, ausgesprochen heterogene Krankheitsgruppe dar. Aufgrund einer generalisierten Störung der Synthese von N- (oder auch O-) glykosylierten Proteinen manifestieren sie sich klinisch in der Regel als Multisystem-Krankheiten. Bei vielen Formen, insbesondere beim häufigsten Subtyp, dem Phosphomannomutase-2-Mangel (PMM2-CDG, früher: Typ Ia), ist – neben ausgeprägten neurologischen Symptomen – häufig eine Leberbeteiligung klinisch bedeutsam. Der Phosphomannose-Isomerase-Mangel (PMI-CDG, früher: Typ Ib) zeigt vornehmlich gastrointestinale Symptome.

■ Epidemiologie und Genetik

Alle aktuell bekannten CDG-Syndrome sind **autosomal-rezessiv** vererbte Krankheiten. Für den häufigsten Typ (PMM2-CDG, Ia) wird eine Frequenz von 1 : 80.000 vermutet. Von anderen Typen existieren z. T. nur einzelne Fallbeschreibungen.



■ **Abb. 17.5** Schematische Darstellung der N-Glykosylierung von Proteinen. Die ersten Schritte dieses Stoffwechselwegs, die Synthese von GDP-Mannose und der Beginn der Synthese der Kohlenhydratseitenkette am membranständigen Dolichol, finden im Zytosol statt. Das entstandene Molekül dreht sich dann nach innen und zeigt in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums (*eR*), wo die Synthese der Kohlenhydrate fortgesetzt wird, die Übertragung auf die frisch synthetisierte Peptidkette erfolgt und erste Trimming-Schritte am triantennären, mannosereichen Glykoprotein stattfinden. Weitere Trimming-Schritte und die abschließende komplexe Glykosylierung der dann biantennären Kohlenhydratseitenkette finden im Golgi-Apparat (*Golgi*) statt. Etwa 100 Enzymschritte sind an dieser Reaktion beteiligt; bekannte angeborene Defekte sind mit *senkrechten Balken* angegeben. Beachte, dass Defekte mit einem Typ-I-Muster (*blau*) bei isoelektrischer Fokussierung (IEF) in der Regel Schritte vor der Übertragung der lipidgebundenen Kohlenhydratkette auf das Protein betreffen, während Defekte mit Typ-II-Muster in der Transferrin-IEF Prozessierungsschritte des neu synthetisierten Glykoproteins beeinträchtigen (*rot*). *Frc* Fruktose; *Fuc* Fucose; *Glc* Glukose; *GlcNAc* N-Acetyl-Glukosamin; *Man* Mannose; *P* Phosphat; *Sial* Sialinsäure

■ Pathophysiologie

Etwa die Hälfte der Proteine des Organismus unterliegt einer posttranslationalen Modifikation in Form einer Glykosylierung, die entweder N-gebunden (an Asparagin) oder O-gebunden (an Serin oder Threonin) erfolgen kann. Für die **N-Glykosylierung** existiert ein einheitlicher Stoffwechselweg (Abb. 17.5), so dass bei Defekten eine Vielzahl von Proteinen (Enzyme, Transporter, Hormone wie Prolaktin oder follikelstimulierendes Hormon sowie Gerinnungsfaktoren wie Faktor IX, Protein C oder Antithrombin III) betroffen sind. Daraus resultieren Multisystemkrankheiten, bei denen in der Regel die neurologische Symptomatik im Vordergrund steht.

Die **Klassifikation** basierte ursprünglich auf pathophysiologischen und diagnostischen Betrachtungen. Die CDG-Syndrome vom Typ I beinhalteten zahlreiche unterschiedliche N-Glykosylierungsschritte, die am Aufbau einer zunächst dolicholgebundenen Kohlenhydratkette beteiligt sind, bis hin zum Transfer dieser Kette auf neu synthetisierte Proteine (Abb. 17.5). Diese Defekte zeigten alle ein gleiches Muster bei isoelektrischer Fokussierung (IEF) des Modellproteins Transferrin. Demgegenüber umfassten CDG-Symptome vom Typ II Störungen der Prozessierung bereits an Eiweiß gebundener Glykane. Da eine Vielzahl von Einzelschritten am N-Glykosylierungsprozess beteiligt ist, sind heute ca.

50 CDG-Typen bekannt, bei ca. 30 sind die exakten biochemischen und molekularen Grundlagen charakterisiert. Der Phosphomannomutase-2-Mangel (PMM2-CDG, Ia) ist der mit Abstand häufigste Typ.

■ Klinisches Bild

■ Phosphomannomutase-2-Mangel (PMM2-CDG, Ia)

Das PMM2-CDG-Syndrom ist eine **Multisystemkrankheit** mit einem breiten klinischen Spektrum hinsichtlich Schweregrad, Dysmorphie und Organmanifestationen (■ Tab. 17.2). Gastroenterologisch imponiert gelegentlich eine ausgeprägte Lebervergrößerung mit fibrotischem Umbau und deutlich eingeschränkter Syntheseleistung. Perikardergüsse, pleurale Effusionen und ein deutlicher Aszites sind allerdings oft nicht allein durch verminderte Albuminspiegel erklärbar.

■ Phosphomannose-Isomerase-Mangel (PMI-CDG, Ib)

Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1998 sind etwa 30 Fälle dieses sich vornehmlich mit gastroenterologischen Symptomen manifestierenden Krankheitsbildes beschrieben worden. Dysmorphie Stigmata und neurologische Symptome treten bei diesem Typ nicht auf. Das klinische Spektrum umfasst asymptotische Personen bis hin zu Patienten mit schwersten Leberkrankheiten. Erstsymptom war in vielen Fällen eine **Eiweißverlustenteropathie**. Auch Koagulopathien und hyperinsulinämische Hypoglykämien wurden in einzelnen Fällen beschrieben. Patienten mit ALG8-CDG (Ih) weisen ein ähnliches Bild auf.

■ Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein CDG-Syndrom sollte mit einer **isoelektrischen Fokussierung** des Modellproteins Transferrin beginnen. Auch andere N-glykosylierte Serumproteine (z. B. α_1 -Antitrypsin) können zu diesem Zweck untersucht werden. Das auffällige Typ-I-Muster ist durch eine Verminderung des Tetrasialotransferrins sowie verstärkte Disialo- und Asialotransferrinbanden charakterisiert, was für ein vermindertes Vorhandensein der gesamten Seitenkette und damit für einen Assemblierungsdefekt spricht. Das Typ-II-Muster zeigt zusätzlich eine Verstärkung der Trisialo- und Monosialotransferrinbanden, was auf strukturell abnorme Glykane im Sinne eines Prozessierungsdefekts hindeutet (■ Abb. 17.5). Die Diagnosesicherung muss durch Analyse der veränderten Glykane sowie durch enzymatische oder molekulargenetische Methoden erfolgen. Sekundäre Glykosylierungsstörungen finden sich bei Galaktosämie, hereditärer Fruktoseintoleranz und Alkoholismus.

■ Therapie und Prognose

Für das PMM2-CDG-Syndrom (Ia) ist keine kausale Therapie bekannt. Die **symptomatische Behandlung** der Leberinsuffizienz erfolgt analog zur Therapie anderer chronischer Leberkrankheiten (► Kap. 16.4). Eine Lebertransplantation kommt in Anbetracht anderer meist schwer betroffener Organsysteme kaum in Betracht.

■ Tab. 17.2 Systemmanifestationen bei PMM2-CDG (Typ Ia)

Betroffenes Organ/Organsystem	Merkmale
Aspekt	<ul style="list-style-type: none"> – Uneinheitliche Dysmorphie – Invertierte Mamillen – Fettverteilungsstörung
Zentralnervensystem	<ul style="list-style-type: none"> – Schwere psychomotorische Retardierung (Intelligenzquotient von 40–60) – Muskuläre Hypotonie – Ataxie – Krampfanfälle – Kleinhirnatrophie – Myelinisierungsstörung – „Stroke-like episodes“ – Periphere Neuropathie
Augen	<ul style="list-style-type: none"> – Strabismus – Retinitis pigmentosa – Katarakt
Herz	<ul style="list-style-type: none"> – Perikardergüsse – Kardiomyopathie
Leber	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatomegalie – Fibrose – Eingeschränkte Syntheseleistung – Aszites
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> – Erbrechen – Durchfälle – Gedeihstörung
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> – Proteinurie – Nephrotisches Syndrom
Skelett	<ul style="list-style-type: none"> – Kyphoskoliose – Kontrakturen
Endokrines System	<ul style="list-style-type: none"> – Hypogonadismus (besonders bei Mädchen) – Hypoglykämie
Hämostasesystem	<ul style="list-style-type: none"> – Blutungsneigung – Embolien

Für das PMI-CDG-Syndrom (Ib) existiert eine kausale Therapie: Die Gabe von **D-Mannose** (3- bis 6-mal 100–150 mg/Tag) führt innerhalb weniger Wochen zur Besserung der Symptome und innerhalb mehrerer Monate zur Normalisierung des Musters der isoelektrischen Fokussierung.

17.3 Kupferstoffwechselerkrankungen

B. Rodeck

17.3.1 Morbus Wilson

Der M. Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die mit einer pathologischen Speicherung von

■ **Tab. 17.3** Charakteristische Befunde bei M. Wilson

Parameter	Normal	Bei Heterozygotie	Bei symptomatischem M. Wilson
Coeruloplasminkonzentration im Serum (mg/dl)	20–35	0–35	0–10 (bei 20 % der Patienten Normalbefund)
Kupferausscheidung mit dem Urin ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	20–50	20–75	>100
Kupfergehalt der Leber ($\mu\text{g}/\text{g}$ Trockengewicht)	20–50	20–150	>200
Einbau von ^{64}Cu in Coeruloplasmin nach 24 h (Quotient: 24-h-Wert/Ausgangswert)	0,6–1,3	0,3–1,2	0,1–0,5

Kupfer in der Leber, im Zentralnervensystem (inklusive Augen), in den Nieren, im Blut und in anderen Organen einhergeht. Die klinischen Manifestationen sind Folgen der Kupfertoxizität. Synonyma sind hepatolentikuläre Degeneration (Leber und Augenbeteiligung), Pseudosklerose (klinisches Bild erinnert an das der multiplen Sklerose) und Kupferspeicherkrankheit.

■ Ätiologie und Pathogenese

Die Erkrankung ist durch **Mutationen** des auf Chromosom 13 (13q.14.3-q.21.1) lokalisierten Gens *ATB7B* bedingt, das eine membrangebundene, kupfertransportierende ATPase kodiert (Bull et al. 1993). Zurzeit sind über 300 verschiedene Mutationen bekannt, die zumindest teilweise die unterschiedlichen klinischen Phänotypen erklären.

Die **Krankhäufigkeit** beträgt 1:35.000 bis 1:100.000, die Heterozygotenfrequenz liegt bei 1:180. In Deutschland weisen etwa 40 % der Patienten die Mutation H1069G auf.

Nahrungskupfer gelangt nach enteraler Aufnahme mit dem Pfortaderblut in die Leber und wird dort in Coeruloplasmin eingebaut oder an Methallothionin gebunden. Etwa 80 % des Kupfers werden über die Galle ausgeschieden, nur ein kleinerer Teil wird an Coeruloplasmin gebunden in das Plasma sezerniert. Die Sekretion in die Galle und das Plasma erfolgt unter Regulation der **kupfertransportierenden ATPase** und ist von der Kupferbelastung der Hepatozyten abhängig. Bei einem Patienten mit M. Wilson ist durch den Defekt der ATPase sowohl die biliäre Sekretion als auch die Sekretion in das Plasma gestört. Die erhöhte Kupferbelastung der Hepatozyten ist hepatotoxisch. Eine weitere Folge ist die über einen Rückkopplungsmechanismus ausgelöste Syntheseverminderung des Kupfertransportproteins Coeruloplasmin. Dadurch wird Kupfer im Blut vermehrt an Albumin und Aminosäuren gebunden transportiert; es ist leichter dissoziiierbar, wird in Organe eingelagert und vermehrt mit dem Urin ausgeschieden.

➤ Die Kupferspeicherung beginnt bereits unmittelbar nach der Geburt.

■ Klinisches Bild

Die **Hepatopathie** entwickelt sich meist schleichend, um letztlich in eine Zirrhose einzumünden. Die Symptome sind dementsprechend in den Anfangsstadien uncharakteristisch, in fortgeschrittenen Stadien entsprechen sie denen einer Le-

berzirrhose anderer Genese (Ikterus, Blutungsneigung, Aszites, portale Hypertension und hepatische Enzephalopathie bis zum terminalen Organversagen). Das früheste Manifestationsalter liegt bei 3–4 Jahren (Sanchez-Albisua et al. 1999). In seltenen Fällen kann bei einem klinisch sonst gesunden Patienten die Erstmanifestation als akutes Leberversagen häufig mit einer Coombs-negativen Hämolyse verlaufen.

Eine leichte **Hämolyse** kann auch bei den chronischen Verlaufsformen auftreten. Bei Adoleszenten ab dem 15. Lebensjahr ist die **neurologische Beteiligung** im Rahmen der Kupferspeicherung im Zentralnervensystem (Stammganglien, Hirnstamm, Kleinhirn) häufig klinisch führend. Dementsprechend sieht man extrapyramidale Bewegungsstörungen, Koordinationsstörungen, Ruhe- und Intentionstremor, Dysarthrie, Dysphagie, Hypersalivation und Maskengesicht. Dazu kommen zerebelläre Bewegungsstörungen. Als sichtbares Zeichen der zentralnervösen Beteiligung kann man die Kupferablagerungen in der Kornea bei 90 % der betroffenen Patienten manchmal spontan, manchmal nur mittels Spaltlampenuntersuchung erkennen (**Kaiser-Fleischer-Kornealring**).

Auch **psychiatrische Symptome** sind bekannt. Seltener Organmanifestationen betreffen die Nieren (Kupferablagerungen im proximalen Tubulus) mit Aminoacidurie, Glukosurie, Hyperphosphaturie und Hyperkalziurie. Da die Glomeruli nicht betroffen sind, ist die Konzentration harnpflichtiger Substanzen nicht erhöht. Folge des Tubulusschadens können Skelettmanifestationen mit Demineralisation der Knochen sein. Selten treten Herzrhythmusstörungen und eine Kardiomyopathie auf.

■ Diagnostik

Die Diagnose beruht auf den in **Tab. 17.3** genannten Kriterien. Ergänzend kann die Kupferausscheidung im Urin unter **D-Penicillamin-Belastung** (zu Beginn 500 mg p.o., nach 12 h 500 mg; Urinsammlung über 24 h) getestet werden; bei typischen Befunden beträgt sie >1600 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (>25 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$). Sensitivität und Spezifität des D-Penicillamin-Belastungstests sind allerdings nicht hoch (Nicastro et al. 2010). Meist ist eine Leberbiopsie mit Bestimmung des Kupfergehalts notwendig. Die Mutationsanalyse ist wegen der Vielzahl an Mutationen nicht unbedingt durchzuführen. In Europa ist die häufigste Mutation H1069G, in Asien R778 L. Findet man keine bekannte Mutation, ist die Erkrankung damit nicht ausgeschlossen.

■ Differenzialdiagnostik

Mögliche Differenzialdiagnosen umfassen prinzipiell alle **Hepatopathien** im älteren Kindes- und Jugendalter. Zusätzlich sind auch neurologische Differenzialdiagnosen wie z. B. multiple Sklerose zu nennen.

■ Therapie

Kupfer kann mit **Chelatbildnern** aus dem Organismus eliminiert werden. Eine weitere Speicherung lässt sich auf diese Weise verhindern. Die Therapie muss lebenslang durchgeführt werden. Mittel der ersten Wahl ist D-Penicillamin-Hydrochlorid, das initial einschleichend, nach kurzer Zeit aber hochdosiert (4-mal 300–600 mg/Tag; Kinder: 20–30 mg/kg KG/Tag) mindestens 30 min vor den Mahlzeiten p.o. einzunehmen ist. Die Steuerung der Dosierung erfolgt über die Messung der Kupferausscheidung mit dem Urin, sie sollte in den ersten Monaten bei >1000 µmol/24 h liegen. Als Nebenwirkungen sind aplastische Anämien, Nephrosen, Autoimmunerkrankungen und Geschmacksstörungen beschrieben. Eine Alternative mit geringerer Wirkung, aber auch günstigerem Nebenwirkungsprofil stellt der Chelatbildner Triethylentetraminhydrochlorid (Trientin; 3-mal 250–750 mg/Tag p.o.) dar.

Im Rahmen der Langzeittherapie nach initialer Kupferrespeicherung kann die Therapie mit Zinkacetat fortgeführt werden (3-mal 50–100 mg/Tag p.o.); **Zink** induziert in den Enterozyten die Synthese des kupferbindenden Metallothionins (Mueller et al. 1999). Im fortgeschrittenen Stadium einer Leberzirrhose oder bei akutem Leberversagen ist eine **Lebertransplantation** indiziert (Brewer u. Askari 2005; Lee et al. 2006).

17.3.2 Exogene Kupferintoxikation

Bei Säuglingen, die einer hohen exogenen Kupferbelastung ausgesetzt sind, kann es zur Entwicklung einer **Hepatopathie** bis hin zur Leberzirrhose kommen. Das typische Szenario besteht in einer Wasserversorgung über einen hauseigenen Brunnen und der Ernährung der Säuglinge mit Milchformula, die mit dem während der Nacht in Kupferleitungen stehenden Wasser zubereitet werden. Bei einem niedrigen pH-Wert kann sich über Nacht eine signifikante Menge an Kupferionen aus den Rohren lösen, was letztlich zur Kupferintoxikation mit nachfolgender Hepatopathie führt. Ein möglicherweise zusätzlicher genetischer Defekt des Kupferstoffwechsels wird spekuliert. Die Anamnese sollte daher bei allen frühkindlichen Leberschäden auch die Frage nach der hauseigenen Wasserversorgung einschließen. Die Therapie erfolgt nach den Prinzipien der Behandlung des M. Wilson mit einem kupferbindenden Chelatbildner. Das Krankheitsbild entspricht der in Indien vorkommenden „Indian childhood cirrhosis“, die ebenfalls auf eine Kupferintoxikation zurückzuführen ist (Brewer u. Askari 2005).

17.4 Hereditäre und neonatale Hämochromatose

B. Rodeck

17.4.1 Hereditäre (primäre) Hämochromatose

Bei Patienten mit hereditärer Hämochromatose ist die intestinale Eisenaufnahme bedarfsunabhängig stark erhöht, was zu einer zunehmenden Eisenüberladung parenchymatöser Organe, insbesondere von Leber, Pankreas, Herz, Gelenken und Hypophyse, führt. Die Eisenspeicherung entwickelt sich über Jahre bis Jahrzehnte, so dass die klinische Manifestation meist erst im Erwachsenenalter auftritt, allerdings bei Adoleszenten auch möglich ist. Die hereditäre Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Man unterscheidet 5 Typen, der häufigste ist der Typ I, auf den sich dieser Beitrag bezieht (Wallace u. Subramaniam. 2007). Die Erkrankung ist häufig, mit einer Homozygotenprävalenz von 1 : 150 bis 1 : 400 (Franchini u. Veneri 2005; Olynyk et al. 1999).

■ Ätiologie und Pathogenese

Ursache der Hämochromatose Typ I sind **Mutationen** des *HFE*-Gens, das auf Chromosom 6 lokalisiert ist. Die häufigste Mutation ist ein Austausch von Cystin durch Tyrosin an Position 282 (C282Y) (Beutler et al. 2002). Allerdings entwickelt nicht jeder Mensch mit einer homozygoten C282Y-Mutation eine Hämochromatose. Das Hämochromatosegenprodukt HFE bildet zusammen mit dem Transferrinrezeptor und β_2 -Mikroglobulin den „Eisensensor“ der Enterozyten. Kommt es zu einer Fehlfunktion, führt dies zu einer unkontrollierten Induktion der Eisentransportproteine der Enterozyten mit der Folge einer 2- bis 4-fach höheren Eisenaufnahme als notwendig. Die Eisenspeicherung erfolgt in den Hepatozyten und führt dort über die Induktion von freien Radikalen zu einer Gewebeschädigung mit Fibrose und letztlich Zirrhose. In anderen Organen (Pankreas, Herz, Gelenke, Hypophyse) kann die Eisenspeicherung ebenfalls zu einer Funktionseinschränkung führen (Bridle et al. 2003; Fleming u. Britton 2006).

■ Klinisches Bild

Die Symptome entsprechen den **Funktionseinschränkungen** der betroffenen Organe:

- Leberfibrose/-zirrhose,
- pathologische Glukosetoleranz bis zum Diabetes mellitus,
- dilatative Kardiomyopathie mit Rhythmusstörungen,
- Gelenkschmerzen,
- Hodenatrophie,
- Störungen der endokrinen Funktionen der hypothalamisch-hypophysären Achse.

Aufgrund einer höheren Melatonin synthese kommt es zu einer **Hauptpigmentierung** an belichteten Hautarealen. Die klassische Trias aus Hepatomegalie, Diabetes mellitus und Hyperpigmentierung wird allerdings nur bei etwa 8 % der Patienten beobachtet. Der klinische Verlauf kann sehr variabel sein,

wobei zusätzliche Umweltfaktoren oder auch Modifier-Gene verantwortlich gemacht werden (Wood et al. 2008).

■ Diagnostik

Die Diagnose wird laborchemisch gestellt. Die typische **Konstellation** ist:

- Ferritinkonzentration: >300 µg/l (Männer) bzw. >200 µg/l (Frauen) – Referenzbereich: 30–200 µg/l;
- Transferrinsättigung: >45 % – Referenzbereich: 15–40 %;
- Serumeisenspiegel: meist >30 mmol/l – Referenzbereich: 11–36 mmol/l.

Die **Transferrinsättigung** errechnet sich aus folgender Formel:

$$\text{Transferrinsättigung (\%)} = \frac{\text{Serumeisenkonzentration}(\mu\text{g/l dl}) \times 100}{\text{Transferrinkonzentration}(\text{mg/l dl}) \times 1,25}$$

Die HFE-Mutation kann durch eine **Genotypisierung** diagnostiziert werden. Bei hohem Ferritinspiegel (>1000 µg/l) und klinischen bzw. laborchemischen Zeichen einer Lebererkrankung sollte mittels **Leberbiopsie** der Eisengehalt der Leber bestimmt werden; er liegt bei der Hämochromatose meist bei 2–30 mg/g Lebertrockenmasse (Referenzbereich: <1 mg/g). Alternativ kann die Eisenspeicherung der Leber auch mittels Magnetresonanztomographie abgeschätzt werden. Eine Möglichkeit, die intestinale Eisenabsorption direkt zu messen, besteht in der Verabreichung von radioaktiv markiertem Eisen (⁵⁹Fe).

■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch sind im Adoleszentenalter alle in **Tab. 15.5** genannten **Lebererkrankungen** zu nennen. Zusätzlich kommen sekundäre Hämochromatosen in Betracht, z. B. bei Störungen der Hämatopoese, die mit einer ineffektiven oder hypoplastischen Erythropoese einhergehen (beispielsweise Thalassaemia major, sideroachrestische Anämie). Eine alimentäre Eisenüberladung ist eher selten.

■ Therapie

Durch regelmäßige **Aderlässe** können die Eisendepots des Körpers entspeichert werden. Als Maß der Eisenüberladung gilt der Ferritinspiegel, der während der Therapie <50 µg/l betragen sollte und etwa alle 3 Monate überprüft werden muss. Die Therapie mit Chelatoren wie Deferoxamin (s.c.-Infusion mittels tragbarer Pumpe) ist weniger effektiv und wird meist nur bei sekundären Hämochromatosen eingesetzt oder wenn durch die Aderlasstherapie eine Anämie auftritt. Im Endstadium einer Leberzirrhose kann eine Lebertransplantation indiziert sein, die den Stoffwechsel jedoch nicht korrigiert – anders als z. B. bei einem α₁-Antitrypsin-Mangel (► Abschn. 17.1; Franchini u. Veneri 2005).

17.4.2 Neonatale Hämochromatose

Eine neonatale Hämochromatose ist eine sehr schwer verlaufende neonatale Lebererkrankung mit einer Eisenspeicherung, deren Muster an das einer hereditären Hämochromatose erinnert. Die

Erkrankung ist insgesamt selten, auf der anderen Seite jedoch der häufigste Grund eines Leberversagens im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter.

■ Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist sehr wahrscheinlich eine **Alloimmunerkrankung** des Feten (Grabhorn et al. 2006; Rodrigues et al. 2005; Whittington u. Maladi 2005). Die Kinder werden bereits mit schweren Leberschäden bis hin zur Leberzirrhose geboren, so dass der Beginn der Erkrankung im späten 2. bzw. frühen 3. Trimenon angenommen werden muss. Die Häufung in Familien führte zunächst zu der Annahme, es könne sich um eine genetische Erkrankung handeln. Allerdings sind die bisherigen Beobachtungen nicht mit einem autosomal-dominanten oder autosomal-rezessiven Erbgang kompatibel. Bei Müttern mit einem Kind mit neonataler Hämochromatose besteht ein Risiko von 80 % der Wiederholung bei einer nachfolgenden Schwangerschaft, das erhöhte Risiko besteht auch bei verschiedenen Vätern.

Das pathogenetische Prinzip entspricht dem anderer Hämochromatoseformen mit Eisenspeicherung verschiedener Organe, insbesondere der Leber, und entsprechenden Funktionseinschränkungen. Der Eisentransport muss naturgemäß diaplastentar erfolgen.

■ Klinisches Bild

Während der Schwangerschaft bestehen häufig ein Oligohydramnion und eine intrauterine Wachstumsretardierung. Die meist reifgeborenen, aber dystrophen Kinder fallen meist kurz nach der Geburt mit den Zeichen des **Leberversagens** auf (Hyperbilirubinämie durch direktes Bilirubin, Blutungsneigung, Hyperammonämie).

■ Diagnostik

Man findet die typischen **laborchemischen Veränderungen** wie bei einem akuten Leberversagen. Wegweisend sind z. T. sehr hohe Ferritinkonzentrationen, die in den meisten Fällen bei >1000 µg/l liegen. Die pathologische Eisenspeicherung kann in Speicheldrüsen- und Leberbiopsaten (histologische Diagnostik) nachgewiesen werden. Im Rahmen der magnetresonanztomographischen Diagnostik erkennt man in der T1-Wichtung ein Lebersignal, welches dem Milzsignal entspricht, und in der T2-Wichtung ein abgeschwächtes Lebersignal, das zu einer Siderose passt.

■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch müssen andere Ursachen des frühkindlichen akuten Leberversagens ausgeschlossen werden. Hier sind insbesondere Virushepatitiden, die Tyrosinämie Typ I (► Abschn. 17.6), die Galaktosämie (► Abschn. 17.2.1) und Atmungskettendefekte zu nennen. Prinzipiell müssen alle Ursachen der **neonatalen Cholestase** differenzialdiagnostisch erwogen werden (► Kap. 16).

■ Therapie

Die Therapie umfasst zunächst die rein **supportive Behandlung** des akuten Leberversagens. Eine spezifische Pharmako-

■ **Tab. 17.4** Hepatische Porphyrien

Porphyrien		Genlokus	Vererbungsmodus
Akute hepatische Porphyrien	Akute hepatische Porphyrie mit Porphobilinogen-synthetasedefekt – DOSS-Porphyrie	9q34	Autosomal-rezessiv
	Akute intermittierende Porphyrie	11q24	Autosomal-dominant
	Porphyria variegata	1q23	Autosomal-dominant
	Hereditäre Koproporphyrie	3q12	Autosomal-dominant
Chronische hepatische Porphyrien	Porphyria cutanea tarda	1q34	Autosomal-dominant
	Hepatoerythroetische Porphyrie (homozygote Porphyria cutanea tarda)	1q34	Autosomal-dominant

therapie mit Antioxidanzien und Chelatbildner hat sich als nicht wesentlich effektiv herausgestellt (Rodrigues et al. 2005). Eine neue Therapieoption ist die Gabe von Immunglobulinen (1 g/kg KG) in Verbindung mit einer Austauschtransfusion (Rand et al. 2009). Bei ausbleibendem Erfolg ist eine Lebertransplantation notwendig.

Bei Frauen, die bereits ein Kind mit einer neonatalen Hämochromatose hatten, kann bei einer erneuten Schwangerschaft durch eine Immunglobulintherapie (wöchentlich 1 g/kg KG ab der 18. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt) eine neonatale Hämochromatose verhindert werden (Whittington et al. 2004).

➤ **Frühzeitig muss an eine Lebertransplantation gedacht werden.**

17.5 Hepatische Porphyrien

B. Rodeck

Porphyrien sind hereditäre Erkrankungen der Häm biosynthese. Sie stellen eine heterogene Gruppe von Stoffwechselerkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Manifestation dar. Man unterscheidet die erythropoetischen von den hepatischen Porphyrien. In ■ Tab. 17.4 sind die verschiedenen Formen der hepatischen Porphyrien dargestellt. Bei den akuten hepatischen Porphyrien sind Expression und Varianz variabel. Die Krankheits-symptomatik ist vom genetischen Enzymdefekt und zusätzlichen Manifestationsfaktoren – in der Regel Arzneimittel, so dass die Erkrankung zum pharmakogenetischen Formenkreis gerechnet wird – abhängig. Die chronische hepatische Porphyrie ist in etwa 50 % der Fälle genetisch determiniert, benötigt jedoch zusätzlich Umweltfaktoren zur Manifestation. Bei den anderen Fällen der „sporadischen“ Form der Porphyria cutanea tarda finden sich keine Mutationen im Uroporphyrinogendecarboxylasegen, so dass ggf. ein Enzyminhibitor oder ein toxischer Schaden angenommen werden muss. Porphyrien manifestieren sich bei Kindern typischerweise mit Photosensitivität und Hauterscheinungen (Ahmed 2002).

■ Ätiologie und Pathogenese

■ Akute hepatische Porphyrien

Die akuten hepatischen Porphyrien sind als **molekulare Dysregulationskrankheiten** zu verstehen. Ein Mangel der Enzyme ALS-Dehydratase, Porphobilinogendesaminase, Koproporphyrinogenoxidase und/oder Protoporphyrinogenoxidase führt zu einer Imbalance der regulatorischen Kontrolle des Regelkreises aus Hämsynthese und Aminolävulinsäuresynthetaseaktivität mit der Folge einer unregelmäßigen Induktion der ALS-Synthetase. Trotz verminderter Enzymaktivität werden bei dem durch die vermehrte ALS-Synthetaseaktivität deutlich höheren Substratangebot vermehrt Porphyrine gebildet.

■ Chronische hepatische Porphyrien

Die Porphyria cutanea tarda ist eine **Porphyrinspeichererkrankung** der Leber. Ursache ist eine Verminderung der Uroporphyrinogendecarboxylaseaktivität. Bei den Patienten werden gehäuft Mutationen im *HFE*-Gen gefunden (▶ Abschn. 17.4.1). Möglicherweise trägt die dabei auftretende Häm siderose der Leber zur Enzymaktivitätsminderung der Uroporphyrinogendecarboxylase bei. Die klinische Manifestation ist von Umweltfaktoren abhängig, z. B. Medikamente (hormonelle Kontrazeptiva) oder Alkohol. Die homozygote Form der Porphyria cutanea tarda – auch „hepatoerythroetische Porphyrie“ genannt – ist selten, tritt aber im Unterschied zu den anderen Porphyrieformen schon vor der Pubertät auf (Anderson et al. 2005).

■ Klinisches Bild

■ Akute hepatische Porphyrien

Das klinische Hauptsymptom sind **intermittierende Abdominalschmerzen**, kombiniert mit Rücken- oder Extremitätenschmerzen und Parästhesien. Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Ileussyptomatik können begleitend auftreten. Der rot nachdunkelnde Urin kann diagnostische Hinweise geben. Bei längerem Verlauf entwickelt sich eine periphere motorische Neuropathie, beginnend an der Streckmuskulatur der oberen Extremitäten. Bei 10 % der Patienten können zerebrale Krampfanfälle auftreten, auch psychische Symptome sind beschrieben. Eine Photodermatose an Gesicht und Hän-

den lässt sich bei der hereditären Koproporphyrinurie und bei der Porphyria variegata beobachten.

■ Chronische hepatische Porphyrien

Im Vordergrund stehen die **Hautsymptome** mit einer photosensiblen Dermatose. Die Haut ist leicht verletzbar, es kommt zu rezidivierenden Blasen- und Narbenbildungen mit Pigmentierungsstörungen (Ahmed 2002; Kauppinen 2005).

■ Diagnostik

Die Diagnose wird über das Ausscheidungsmuster der **Porphyrinmetaboliten** in Urin und Stuhl gestellt.

■ Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch ist bei der akuten hepatischen Porphyrie vor allem an die akute oder chronische **Bleivergiftung** zu denken.

■ Therapie

Die Therapie der **akuten hepatischen Porphyrie** besteht zum einen in der Vermeidung von Umweltmanifestationsfaktoren, insbesondere porphingener Medikamente (s. Rote Liste). Zum anderen wird in der Akutsituation mit einer Glukoseapplikation (400 g/Tag bei Erwachsenen, enteral oder parenteral) eine Suppression der Aminolävulinsäuresynthese erreicht. In der Latenzphase kann eine wöchentliche Behandlung mit Hämarginat (i.v.) durchgeführt werden, um eine Normalisierung der Porphyrinmetabolitenausscheidung zu erreichen.

Die **chronische hepatische Porphyrie** wird ebenfalls mittels Meidung der Manifestationsfaktoren behandelt, zusätzlich mit Chloroquin und Aderlasstherapie (Ahmed 2002).

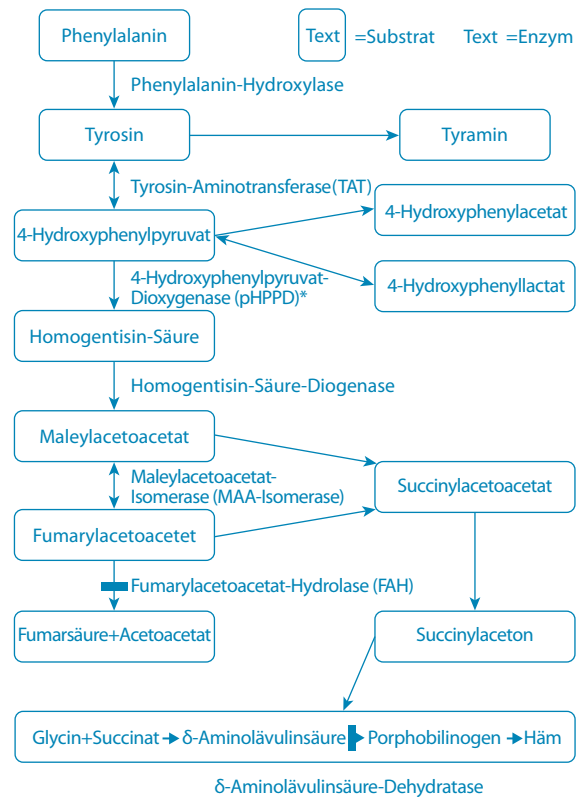
17.6 Tyrosinämie Typ I

B. Rodeck

Die Tyrosinämie Typ I (hepatorenale Tyrosinämie, hereditäre Tyrosinämie, kongenitale Tyrosinose, Fumarylacetoacetylhydrolasemangel; McKusick-Katalog Nr. 276700) ist eine angeborene, autosomal-rezessiv vererbte, schwere Stoffwechselerkrankung des Tyrosinmetabolismus, welche die Leber, die Nieren und das periphere Nervensystem betreffen kann und sich meist im frühen Kindesalter, aber auch in anderen Lebensabschnitten klinisch manifestiert. Ursache ist ein Mangel an Fumarylacetoacetylhydrolase. Eine rasche Diagnosestellung ist insbesondere bei der akuten neonatalen oder frühkindlichen Form notwendig, um sofort entsprechende therapeutische Schritte einleiten zu können. Das erste Symptom in diesem Alter ist eine schwere Leberfunktionsstörung.

■ Epidemiologie und Genetik

Die Tyrosinämie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung (Laberge 1969) mit einer Inzidenz von 1 : 100.000 bis 1 : 120.000 Geburten. Das Gen für die Fuma-



■ Blockierung

■ **Abb. 17.6** Metabolisierung von Tyrosin – Abbauprodukte und beteiligte Enzyme. NTBC 2-(2-Nitro-4-Trifluormethyl-Benzoyl)-1,3-Cyclohexandion

rylacetoacetylhydrolase konnte mittels In-situ-Hybridisierung auf Chromosom 15q23-q25 lokalisiert werden (Lindblad et al. 1977). Es lassen sich aus dem Genotyp allerdings keine Rückschlüsse auf den klinischen Phänotyp bzw. auf das Risiko einer Karzinomentwicklung beim einzelnen Patienten ziehen (Poudrier et al. 1998).

■ Pathophysiologie

Tyrosin stammt aus der Nahrung oder aus der Hydroxylierung von Phenylalanin. Die **Metabolisierung des Tyrosins** vollzieht sich über mehrere Schritte im Zytoplasma der Hepatozyten (■ **Abb. 17.6**) und in den proximalen Tubuluszellen der Nieren. Die Tyrosinämie Typ I beruht auf einem Defekt der Fumarylacetoacetylhydrolase. Die dann entstehenden alternativen Abbauprodukte Succinylacetoacetat und Succinylaceton sind toxisch. Succinylaceton inhibiert die Porphyrinsynthese. Die dadurch vermehrt anfallende δ -Aminolävulinsäure führt zu einer Neuropathie (Sima et al. 1981).

■ Klinisches Bild

Die klinische Manifestation kann akut oder chronisch verlaufen. Die betroffenen Organsysteme sind Leber, Nieren und das Zentralnervensystem. Je jünger das Kind bei der ersten

Manifestation ist, desto höher ist das Risiko einer **akuten Lebererkrankung** bis hin zum Leberversagen.

Initialsymptome der Tyrosinämie Typ I

- Erbrechen
- Durchfall
- Ödeme
- Aszites mit Hernien
- Meläna
- Hepatomegalie

Die Transaminasenaktivitäten sind zu Beginn gering erhöht, die Bilirubinkonzentration ist oft normal. Der α -Fetoprotein-Spiegel ist typischerweise extrem erhöht. Relativ häufig liegen rezidivierende **Hypoglykämien** vor.

Eine Erholung ist möglich, die Prognose ist unbehandelt jedoch meist schlecht. Wird die erste Lebensphase überlebt, entwickelt sich langsam eine **chronische Lebererkrankung** bis zur kompletten Zirrhose mit hohem Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (Mitchell et al. 1995). Die Dignität (Regeneratknotten, hepatozelluläres Karzinom) der mittels bildgebender Diagnostik oft beobachteten Knotten ist schwierig zu beurteilen, die Serumkonzentration des α -Fetoproteins hat keinen sicheren diagnostischen Stellenwert (Paradis et al. 1990).

Das Spektrum der **renalen Beteiligung** reicht von einem renal-tubulären Schaden über eine glomeruläre Beteiligung bis selten zum akuten Nierenversagen (Mitchell et al. 1995).

Die **neurologische Krise** lässt sich in 2 Phasen einteilen (Mitchell et al. 1990):

- Anfangs dominiert eine Periode mit schmerzhaften Parästhesien, vegetativen Symptomen (muskuläre Hypertonie, Tachykardie, Ileus) und manchmal progressiver Paralyse.
- Nach einer Erholungsphase kann es zu einer weiter voranschreitenden Paralyse kommen. Ist die Atemmuskulatur betroffen, wird u. U. eine maschinelle Beatmung erforderlich.

Die Häufigkeit einer Neuropathie wird sehr unterschiedlich angegeben (7,5–42 %; Kvittingen 1991; Mitchell et al. 1990).

■ Diagnostik

- **Prinzipiell sollte die Tyrosinämie bei jeder unklaren akuten oder chronischen kindlichen Lebererkrankung erwogen werden. Dies gilt insbesondere, wenn die genannten weiteren Organsysteme miterkrankt sind.**

Diagnostisches Vorgehen bei Tyrosinämie Typ I

- Bestimmung der Aminosäurenkonzentrationen in Plasma und Urin
- Messung des δ -Aminolävulinäure-Spiegels im Urin

- Messung der Succinylacetonkonzentration im Urin
- Bestimmung der Fumarylacetoacetylhydrolase-Aktivität in Lymphozyten, Erythrozyten und Fibroblasten

In der Regel liegt eine Hypertyrosinämie vor, meist auch eine Erhöhung des Methioninspiegels und der Phenylalaninkonzentration; aufgrund einer inhomogenen Verteilung und von Arealen mit erhöhter, „normaler“ Enzymaktivität der Fumarylacetoacetylhydrolase ist die Untersuchung von Lebergewebe allerdings nicht geeignet. Zur **pränatalen Diagnostik** kann die Succinylacetonkonzentration in der Amnionflüssigkeit, die Fumarylacetoacetylhydrolase-Aktivität oder eine molekulargenetische Diagnostik in Amniozyten oder Chorionzellen herangezogen werden (Mitchell et al. 1995).

■ Screening

Die seit 2001 geltenden **Richtlinien zum Neugeborenen-screening** umfassen auch Störungen des Aminosäurenstoffwechsels, somit eigentlich auch die Tyrosinämie (Harms et al. 2002). Allerdings kann die Erkrankung mit der alleinigen Aminosäureanalytik mittels Tandemmassenspektrometrie nicht sicher erkannt werden, da bei etwa 10 % der erkrankten Neugeborenen der Anstieg des Tyrosinspiegels verzögert erfolgt (Laberge et al. 1990).

■ Differenzialdiagnostik

Eine Hypertyrosinämie kann bei einer Reihe verschiedener Erkrankungen auftreten (Mitchell et al. 1995). Die meisten können durch die Anamnese, den klinischen Befund und die laborchemische Konstellation diagnostiziert werden. Die häufigste Differenzialdiagnose ist die **transiente Hypertyrosinämie** des Neugeborenen, die auf eine Unreife der 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase zurückzuführen ist und keine hepatische Erkrankung bedingt. Schwierig kann die Abgrenzung gegenüber einer schweren Leberzellschädigung sein; diagnostisch entscheidend ist in diesem Fall die Succinylacetonkonzentration in Serum und Urin, die bei einem akuten Leberversagen anderer Ursache fehlt.

Ursachen einer Hypertyrosinämie

- Transiente Tyrosinämie des Neugeborenen
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Erkrankung des Tyrosinstoffwechsels
 - Tyrosinämie Typ I (hepatorenale Tyrosinämie, Fumarylacetoacetylhydrolasemangel)
 - Tyrosinämie Typ II (okulokutane Tyrosinämie, Tyrosinaminotransferasemangel)
 - Tyrosinämie Typ III (4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase-Mangel)
- Skorbut
- Hyperthyreoidose
- Postprandialer Status
- Therapie mit 2-(2-Nitro-4-Trifluormethyl-Benzoyl)-1,3-Cyclohexandion (NTBC)

■ Therapie

Die Therapie wird diätetisch und medikamentös mit 2-(2-Nitro-4-Trifluormethyl-Benzoyl)-1,3-Cyclohexandion (**NTBC**) durchgeführt (Lindstedt et al. 1992). Auf diese Weise kann ein Lebersversagen mit der einzigen therapeutischen Möglichkeit einer Lebertransplantation vermieden werden.

Therapeutisches Vorgehen bei Tyrosinämie Typ I

- Diät: hochkalorisch, kohlenhydratreich, phenylalanin- und tyrosinfrei für 2 Tage, danach tyrosindefiniert
 - etwa 50 mg Phenylalanin/kg KG/Tag bei Säuglingen
 - etwa 30 mg Phenylalanin/kg KG/Tag bei älteren Kindern
- Gabe von NTBC:
 - 1(–3) mg/kg KG/Tag p.o., aufgeteilt in 2 Dosen
 - Erhaltungsdosis: etwa 1 mg/kg KG/Tag

Die **Einstellung der Diät** orientiert sich vorwiegend am Ge-deihen und am klinischen Zustand des Kindes und nur grob am Plasmatyrosinspiegel, der eine Beurteilung des intrazellulären Tyrosinstoffwechsels nur bedingt zulässt. Katabole Situationen sollten vermieden werden, um die endogene Proteolyse mit Freisetzung von Phenylalanin und Tyrosin zu verhindern. Die diätetische Therapie allein ist nicht in der Lage, ein Voranschreiten der Lebererkrankung aufzuhalten. Allerdings kann die Tubulopathie durch eine frühzeitige Diät verhindert oder zumindest verbessert werden (Halvorsen et al. 1988).

NTBC inhibiert die 4-Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase, so dass die Bildung von Maleyl- und Fumarylacetoacetat sowie ihrer toxischen Metabolite verhindert wird (■ Abb. 17.6). Die Steuerung der NTBC-Dosierung erfolgt über die Bestimmung des Succinylacetonspiegels in Plasma und Urin. Die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kann allerdings bei einigen Patienten auch mit dieser Therapie nicht sicher ausgeschlossen werden.

Auch bei der Behandlung mit NTBC muss eine phenylalanin- und tyrosinarme Diät eingehalten werden, da durch den iatrogen geschaffenen Block im Tyrosinabbau vermehrt Tyrosin im Organismus anfällt. Wie bei der Tyrosinämie Typ II (Tyrosinaminotransferasemangel) kann ohne Diät durch die Tyrosinspeicherung eine **okulokutane Erkrankung** entstehen. Der Tyrosinplasma Spiegel sollte bei <500 µmol/l gehalten werden.

- **Die mögliche Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms muss mittels Sonographie und ggf. Magnetresonanztomographie sowie Überprüfung des α-Fetoprotein-Spiegels überwacht werden.**

17.7 Lysosomale Speicherkrankheiten

N. Muschol, R. Santer

Die lysosomalen Speicherkrankheiten bilden eine Gruppe von mehr als 50 Krankheiten, die auf Defekten von lysosomalen Enzy-

men, Transportern oder anderen lysosomalen Membranproteinen beruhen. Allen gemeinsam ist die Akkumulation nichtabbaubarer Substanzen in den Lysosomen. Klinisch zeigen sich **Multiorganerkrankungen**, die mit einer Vielzahl verschiedener Symptome einhergehen und eine ausgeprägte klinische Variabilität aufweisen. Hepatopathie, Hepatosplenomegalie und Diarrhö können gastroenterologische Leitsymptome lysosomaler Speicherkrankheiten sein.

■ Epidemiologie und Genetik

Lysosomale Speicherkrankheiten weisen zumeist einen **autosomal-rezessiven Vererbungsmodus** auf. Ausnahmen sind die X-chromosomal vererbten Speicherkrankheiten M. Hunter (Mukopolysaccharidose Typ II), M. Fabry sowie der LAMP-2- („Lysosome-associated-membrane-protein-2“) Defekt (M. Danon). Die Häufigkeit aller lysosomalen Speicherkrankheiten wird auf 1 : 5000 bis 1 : 7000 geschätzt.

■ Pathophysiologie

Die Krankheiten sind auf **Mutationen** in Genen zurückzuführen, die lysosomale Transporter, andere lysosomale Membranproteine oder lysosomale Enzyme kodieren. Auch Mutationen in Genen, die für Aktivator- oder Enzymproteine kodieren, die Modifikationen anderer lysosomaler Proteine katalysieren, sind beschrieben. Folge ist in allen Fällen eine Akkumulation nichtabbaubarer Substanzen innerhalb der Lysosomen, die im Laufe der Zeit zunimmt und damit längerfristig zu einer gestörten zellulären Funktion sowie zum vorzeitigen Zelltod führt. Der betroffene Stoffwechselweg und damit die Art der akkumulierenden Substanzen bestimmen die Einteilung lysosomaler Krankheiten in verschiedene Untergruppen (■ Tab. 17.5).

■ Klinisches Bild

Lysosomale Speicherkrankheiten sind chronisch-progressive **Multiorganerkrankungen**, die mit einer Vielzahl klinischer Symptome einhergehen können und eine große Variabilität der klinischen Symptomatik aufweisen. Besonders von Speicherprozessen betroffen sind das Bindegewebe, das zentrale Nervensystem und parenchymatöse Organe. Aufgrund der Bindegewebsbeteiligung kann es zu vergrößerten Gesichtszügen sowie zu Haut- und Skelettveränderungen kommen. Im Rahmen der Beteiligung des zentralen Nervensystems ist eine mentale Retardierung möglich; lysosomale Speicherkrankheiten können aber auch mit einer normalen Intelligenz einhergehen.

Leitsymptome lysosomaler Speicherkrankheiten

- Vergrößerte Gesichtszüge
- Hautveränderungen (Angiokeratome, Peau d'orange)
- Skelettveränderungen: Dysostosis multiplex, Knocheninfarkte, pathologische Frakturen, Osteoporose, Osteopenie
- Leisten- und Nabelbruch
- Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität, Aggressivität), psychiatrische Symptome, Schlafstörungen

- Mentale Retardierung
 - Bewegungsstörung (z. B. Spastik)
 - Periphere Neuropathie
 - Apoplex
 - Kardiomyopathie, Erkrankung der Herzklappen, koronare Herzkrankheit
 - Interstitielle Lungenkrankheit
- Vergrößerung parenchymatöser Organe (Hepatosplenomegalie)
- Niereninsuffizienz
 - Augenveränderungen: Hornhauttrübung, Cornea verticillata, kirschröter Makulafleck, Katarakt, Amaurosis
 - Innenohrschwerhörigkeit
 - Diarrhö
 - Infektanfälligkeit

Eine **Beteiligung viszeraler Organe** ist bei lysosomalen Speicherkrankheiten nicht ungewöhnlich. Eine Hepatopathie mit mäßiggradiger Enzymaktivitätserhöhung und Vergrößerung der Leber findet sich bei einer Vielzahl von Krankheiten dieser Gruppe. Zur Diagnose führt meist die Kombination der Hepatopathie mit anderen krankheitstypischen Symptomen (Abb. 17.7). Eine sehr ausgeprägte Hepatosplenomegalie, in der Regel mit einer Dominanz der Milzvergrößerung, ist verdächtig auf eine Lipidose, z. B. eine GM₁-Gangliosidose, M. Niemann-Pick Typ A, Typ B (Abb. 17.8) oder Typ C, M. Gaucher. Auch eine chronische Diarrhö kann erstes Symptom einer lysosomalen Speicherkrankheit sein, das den Patienten zum pädiatrischen Gastroenterologen führt.

Das **Manifestationsalter** lysosomaler Krankheiten ist sehr variabel. Es gibt Krankheiten, die sich nach zunächst unauffälliger Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter später oft in einem typischen Alter mit Entwicklungsverzögerung oder einer regressiven Entwicklung manifestieren. Defekte einzelner lysosomaler Enzyme können aber auch sehr früh Krankheitszeichen hervorrufen. So ist bei manchen lysosomalen Krankheiten das Auftreten eines nichtimmunologischen Hydrops fetalis bekannt. Das klinische Bild und eine bestimmte Symptomenkombination können, wie bereits erwähnt, für einzelne Krankheiten sehr charakteristisch sein, allerdings sind für die gleiche Krankheit in manchen Fällen sowohl schwere Verlaufsformen mit Manifestation in der Neonatalzeit und raschem Fortschreiten als auch milde Verlaufsformen mit Manifestation u. U. erst im Erwachsenenalter beschrieben.

■ Diagnostik

Bei klinischem Verdacht sollte eine **Urindiagnostik** mit der Frage akkumulierender Substanzen erfolgen. Dies ist möglich für Glykosaminoglykane (Mukopolysaccharide), Oligosaccharide, Sulfatide und Sialinsäure. Der mikroskopische Nachweis von Lymphozytenvakuolen kann ebenso wie eine erhöhte Aktivität des Makrophagenenzym Chitotriosidase Hinweis auf eine Speicherung in diesen Zelltypen sein.

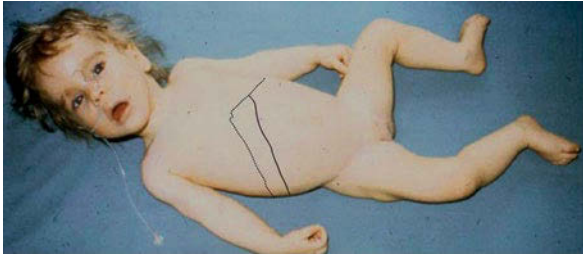
Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch Nachweis einer **verminderten Enzymaktivität** in Trockenblut, Leukozyten oder Fibroblasten. Bei der Mukopolidose Typ II

■ Tab. 17.5 Einteilung lysosomaler Speicherkrankheiten

Krankheitsgruppe	Krankheiten
Mukopolysaccharidosen	<ul style="list-style-type: none"> – Typ I (M. Hurler/M. Scheie) – Typ II (M. Hunter) – Typ III A-D (M. Sanfilippo A–D) – Typ IV A und B (M. Morquio A und B) – Typ VI (M. Maroteaux Lamy) – Typ VII (M. Sly) – Typ IX (M. Natowicz)
Oligosaccharidosen	<ul style="list-style-type: none"> – α-Mannosidose – β-Mannosidose – Fukosidose – Sialidosen – Aspartylglukosaminurie – M. Schindler
Glykosphingolipidosen	<ul style="list-style-type: none"> – GM₁-Gangliosidose – GM₂-Gangliosidose (M. Tay-Sachs, M. Sandhoff) – Galaktosialidose – M. Gaucher, Typen I, II und III – M. Fabry – M. Niemann-Pick, Typen A und B – M. Krabbe (Globoidzellleukodystrophie) – Metachromatische Leukodystrophie – M. Farber
Lipidosen	<ul style="list-style-type: none"> – M. Niemann-Pick, Typen C1 und C2 – M. Wolman
Neuronale Zeroidlipofuszinosen	<ul style="list-style-type: none"> – Typen 1–8
Glykogenose Typ II	<ul style="list-style-type: none"> – M. Pompe
Pyknodysostose	<ul style="list-style-type: none"> – Cathepsin-K-Defizienz
Defekte lysosomaler Membranproteine	<ul style="list-style-type: none"> – LAMP-2-Defekt (M. Danon)
Defekte modifizierender Enzyme	<ul style="list-style-type: none"> – Multiple Sulfatasendefizienz – Mukopolidose, Typen II („I-cell disease“) und III (Pseudo-Hurler-Dystrophie)
Lysosomale Transportdefekte	<ul style="list-style-type: none"> – Zystinose – M. Salla
Sphingolipidaktivatorproteindefizienzen	<ul style="list-style-type: none"> – G_{M2}-Aktivator-Defizienz – Saposindefizienz

LAMP „lysosome-associated membrane protein“.

und III lässt sich auf Grund eines gestörten Transportprozesses mehrerer Enzyme in das Lysosom eine erhöhte Aktivität dieser lysosomalen Enzyme im Serum der Patienten nachweisen. Eine molekulargenetische Diagnosesicherung



■ **Abb. 17.7** Klinischer Aspekt eines Säuglings mit infantilem α -Glukosidase-Mangel (M. Pompe). Auffällig sind die muskuläre Hypotonie mit offenem Mund, die Trinkschwäche (Magensonde) und die Froschhaltung der Beine. Zudem findet sich eine milde Hepatomegalie

ist heute für die meisten lysosomalen Speicherkrankheiten möglich. Sie ist insbesondere anzustreben, wenn bei den Eltern eines Patienten mit einer lysosomalen Speicherkrankheit ein weiterer Kinderwunsch besteht und sich die Frage einer pränatalen Diagnostik stellt. Eine solche Diagnostik sollte nach Rücksprache mit einem Stoffwechsellabor und entsprechend dem Gendiagnostikgesetz mit einer genetischen Beratung erfolgen.

■ Screening

Screeningmethoden für lysosomale Speicherkrankheiten werden zurzeit erarbeitet. Allerdings ist ein Screening nur für solche Krankheiten sinnvoll, bei denen Therapiemöglichkeiten vorhanden sind. Bei Krankheiten, die sich erst nach langen symptomfreien Intervallen manifestieren, muss die Frage nach einer solchen Untersuchung ebenfalls kritisch gestellt werden.

■ Differenzialdiagnostik

Mögliche Differenzialdiagnosen sind Hepatopathie, Hepatosplenomegalie und Diarrhö anderer Genese.

■ Therapie und Prognose

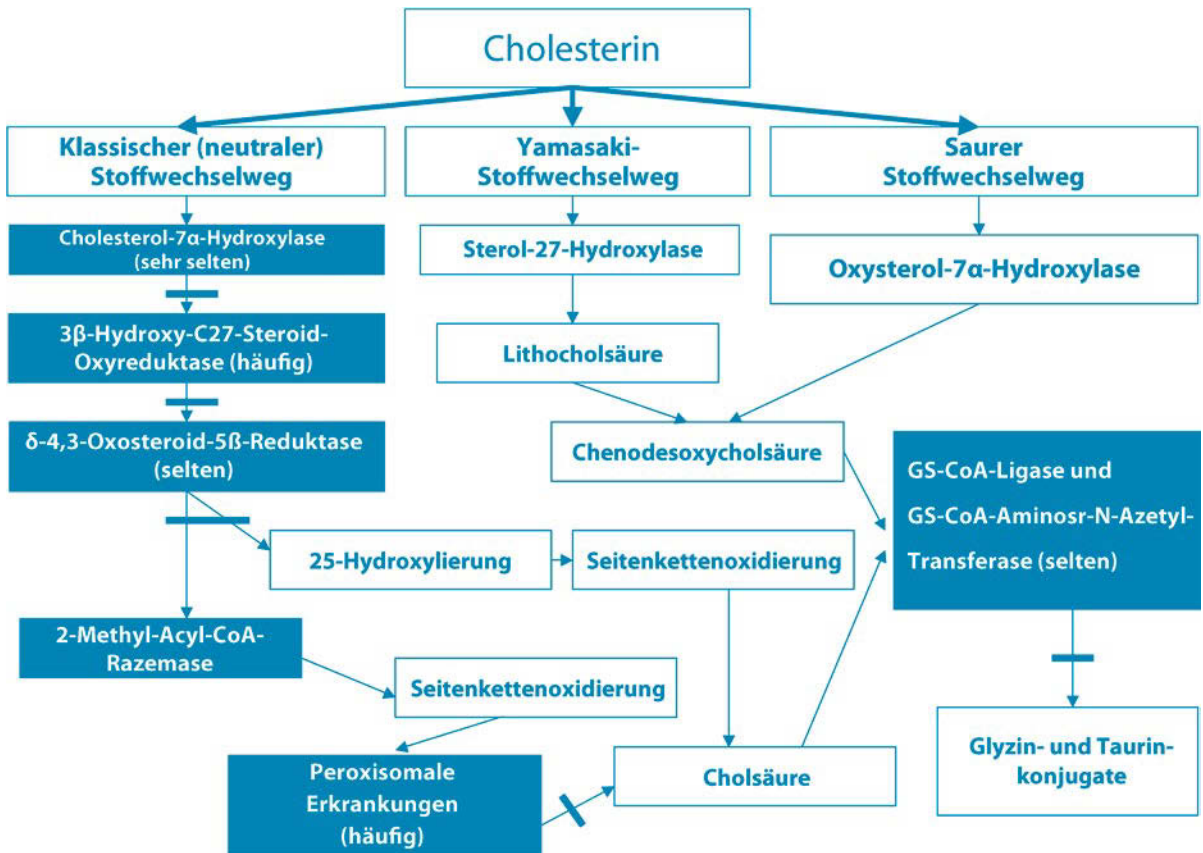
Die **Knochenmarkstransplantation** kann bei einigen lysosomalen Speicherkrankheiten (z. B. M. Hurler, juvenile metachromatische Leukodystrophie) in einem frühen Krankheitsstadium eine Progression der Erkrankung aufhalten, bei anderen Krankheiten konnte das Fortschreiten jedoch nicht verhindert werden.

Eine Substitution des defizienten Enzyms ist als sogenannte Enzymersatztherapie bereits für den M. Gaucher, den M. Fabry, den M. Pompe und die Mukopolysaccharidosen Typ I, Typ II und Typ VI zugelassen. Klinische Studien zur Enzymersatztherapie laufen zurzeit für die Mukopolysaccharidose Typ IV und als intrathekale Verabreichung für die Mukopolysaccharidose Typ III.

Eine Hemmung der Synthese von Speichersubstanzen ist als **Substratreduktionstherapie** für den M. Gaucher und – im experimentellen Stadium – für andere Krankheiten, insbesondere aus der Gruppe der Glykosphingolipidspeicherkrankheiten, in Anwendung. Gentherapie und alternative Therapien wie Proteaseinhibitorbehandlung sind Gegenstand der derzeitigen Forschung.



■ **Abb. 17.8** Sechsjähriger Junge mit ausgeprägter Hepatosplenomegalie bei M. Niemann-Pick Typ B



■ **Abb. 17.9** Abbau des Cholesterins über den neutralen, den sauren und den Yamasaki-Stoffwechselweg zu den primären Gallensäuren und deren Konjugaten. Dargestellt sind die am Stoffwechselweg beteiligten Enzyme und die Häufigkeit ihrer Defekte. *Aminosr* Aminosäuren; *GS* Gallensäuren

17.8 Angeborene Erkrankungen des Gallensäurenmetabolismus

M. Burdelski

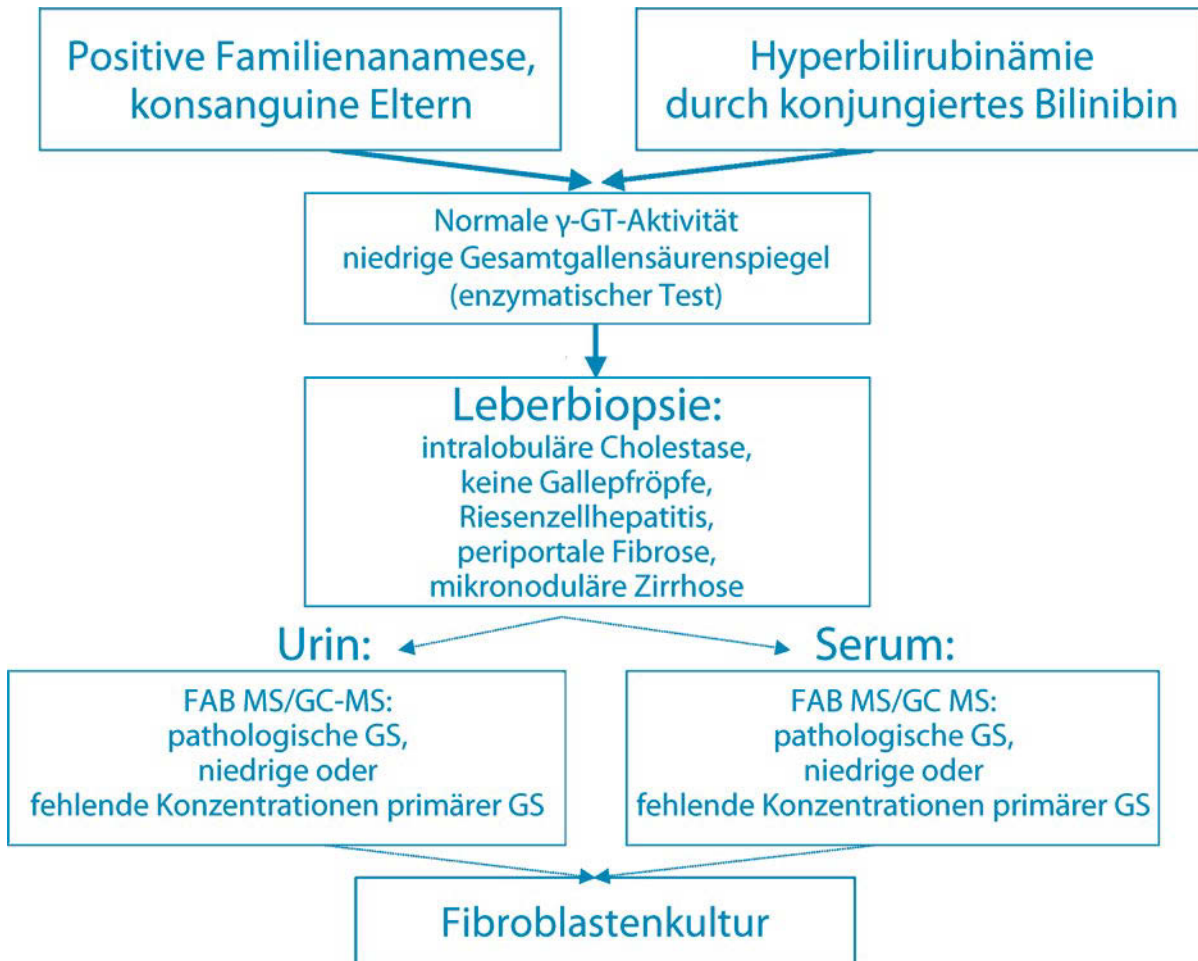
Angeborene Erkrankungen des Gallensäurenstoffwechsels sind selten. Die bisher beobachteten und publizierten Fälle weisen durch familiäres Auftreten und Manifestation in konsanguinen Familien auf einen autosomal-rezessiven Erbgang hin. Die Erkrankungen können bereits intrauterin, aber auch in der Neonatalperiode sowie in wenigen Fällen auch erst in der Adoleszenz manifest werden. Die durch den Stoffwechseldefekt hervorgerufenen Schäden werden durch cholestatische und hepatotoxische atypische Gallensäuren an den Hepatozyten manifest, sekundär werden durch den intraluminalen Mangel an primären Gallensäuren im Darm Defizite bei den fettlöslichen Vitaminen und eine Fettmalabsorption verursacht. Im Leberversagen kommen dann Schäden an anderen Organen wie z. B. den Nieren hinzu. Wegen der fast bei allen Formen möglichen Behandlung mit primären Gallensäuren ist eine frühe Diagnose für den Behandlungserfolg und zur Vermeidung von sekundären Schäden entscheidend.

■ Epidemiologie und Genetik

Genaue Zahlen zur Prävalenz der angeborenen Störungen des Gallensäurenstoffwechsels sind nicht bekannt. Für die USA wird angenommen, dass etwa 2 % der chronischen Cholestasen ihre Ursache in einem Defekt der Gallensäurenbildung haben. Nach der Häufigkeit unterscheidet man zwischen häufigen C27-Seitenketten-Oxidationsstörungen im Zusammenhang mit peroxisomalen Erkrankungen und den als selten geltenden Störungen der 3 β -Hydroxy-C27-Oxydoreduktase. Noch seltener sind Störungen der Zytochrom-P₄₅₀-Superfamilie, die mit defekten Stoffwechselwegen der Cholesterol-7 α -Hydroxylase und der δ -4,3-Oxosteroid-5 β -Reduktase einhergehen. Die betroffenen Enzyme sind CYP7A1, CYP7B1 und CYP27; sie sind sowohl für die Entgiftung von Medikamenten und Toxinen als auch für den Stoffwechsel von Cholesterin, Steroiden und Gallensäuren von entscheidender Bedeutung.

■ Pathophysiologie

Cholesterin ist die Grundsubstanz der Gallensäuren. Man unterscheidet zwischen 3 möglichen Stoffwechselwegen, die ausgehend von Cholesterin zur Bildung von **primären Gallensäuren** führen (■ Abb. 17.9). Bei einem Defekt kommt es zur



■ **Abb. 17.10** Diagnostik der Gallensäuresynthesestörungen. *FAB MS* Fast-Atom-Bombardement-Ionisationsmassenspektrometrie; *GC-MS* Gaschromatographiemassenspektrometrie; *GS* Gallensäuren; γ -*GT* γ -Glutamyltranspeptidase

Anhäufung von pathologischen Metaboliten in den Hepatozyten. Sekundär ist der Gallefluss von primären Gallensäuren reduziert, der Gallensäurenpool ist vermindert. Es resultiert eine progressive Leberschädigung.

■ Klinisches Bild

Es gibt kein einheitliches Bild der Gallensäurenstoffwechsellstörungen. Neben bereits intrauterin manifesten schweren **Leberschäden** gibt es auch erst im Adoleszenten- oder jungen Erwachsenenalter bemerkbare, meist progressive toxische Leberschäden.

Die Leitsymptome sind:

- Ikterus,
- Hepatosplenomegalie,
- Juckreiz,
- Vitamin-K-Mangel-Blutung,
- Vitamin-D-Mangel-Rachitis und
- Steatorrhö mit hepatischer Malnutrition.

■ Diagnostik

- Bei der Diagnosestellung ist es wichtig, überhaupt an diese Erkrankungen zu denken.

Familiarität einer progressiven Cholestase insbesondere bei konsanguinen Eltern und fehlenden Gallensäuren im Serum (gemessen mit der enzymatischen Methode) und normaler γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT) sind die charakteristischen Befunde eines Patienten mit einer Störung der Gallensäuren-synthese. Patienten mit einer progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (ATP8B1-Mangel, PFIC-1 und ABCB11-Mangel, PFIC-2) unterscheiden sich von ihnen durch eine hohe Konzentration der Gallensäuren im Serum. Beim ABCB4-Mangel (PFIC-3) ist außerdem die γ -GT erhöht.

Die Diagnosesicherung erfolgt mit dem Nachweis von pathologischen Gallensäuren im Urin und im Serum, der über die Massenspektrometrie vorgenommen wird. Histologische Veränderungen sind die intrahepatische Cholestase mit Riesenzellen bei normal darstellbaren und zahlenmäßig ausreichenden intrahepatischen Gallengängen (■ Abb. 17.10).

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommen periportale Fibrose, septale Fibrose und mikronoduläre Zirrhose hinzu. Bei den peroxisomalen Erkrankungen ist das Anlegen einer Fibroblastenkultur wichtig. Molekulargenetische Untersuchungen können die Diagnostik abrunden.

■ Differenzialdiagnostik

Die mittels Enzymdiagnostik bestimmten Gallensäuren im Serum weisen bei den **PFIC-Erkrankungen** erhöhte Gallensäurenkonzentrationen auf, die auf eine Erhöhung von primären und sekundären Gallensäuren zurückzuführen sind. Diese sind mit der enzymatischen Bestimmungsmethode nicht zu differenzieren, aber zu erfassen. Pathophysiologisch ist bei diesen Erkrankungen ein Defekt im Transport von korrekt gebildeten Gallensäuren aus den Hepatozyten in die Gallengänge (PFIC-1,2) bzw. ein Defekt des Transportes von Phospholipiden in die Gallengänge (PFIC-3) nachgewiesen. Bei letzterer Erkrankung sind die Gallensäuren im Lumen des Gallengangs ohne die schützende Umhüllung der Phospholipide Ursache einer destrukturierenden Gallengangläsion.

Die **neonatale Hämochromatose** betrifft ebenfalls Neugeborene mit bereits intrauteriner Leberschädigung durch einen immunologischen Prozess, der mit Behandlung der Schwangeren mit hochdosierten Immunglobulinen bei bekanntem Indexfall in der Familie oder durch hochdosierte postpartale Immunglobulingabe und Austauschtransfusion beim erkrankten Neugeborenen behandelt werden kann.

Bei den **peroxisomalen Erkrankungen** sind neben der Leber vor allem Gehirn, Muskulatur und Nieren mitbetroffen.

■ Therapie

Eine möglichst frühe Diagnosestellung eröffnet die Chance einer effektiven Behandlung mit **primären Gallensäuren**. Inzwischen liegen Langzeitstudien vor, die einen positiven Effekt einer Langzeitbehandlung mit Cholsäure belegen. Bei einem chronischen Leberversagen kommt nur noch die Lebertransplantation in Frage.

17.9 Störungen des Bilirubinstoffwechsels

M. Melter

Bilirubin ist das Endprodukt des Hämabbaus. Häm wird zunächst enzymatisch in Biliverdin, dann in das zytotoxische, unkonjugierte Bilirubin umgewandelt, welches albumingebunden transportiert wird. Nach Lösung aus diesem Komplex wird es an der sinusoidalen Hepatozytenmembran aktiv internalisiert. Dieser Transport ist wenig spezifisch und wird auch für andere Anionen (z. B. Bromsulphthalein [BSP]), Gallensäuren und zahlreiche Arzneimittel genutzt. Nach Internalisierung wird das fettlösliche unkonjugierte Bilirubin in einer Reaktion mit Uridindiphosphoglukuronat-(UDP)-Glukuronyltransferase (UGT) erst in Bilirubinmono- (15 %), dann in Bilirubindiglukuronid (85 %) katalysiert und in die Kanalikuli ausgeschieden. Die kanalikuläre Exkretion des konjugierten Bilirubins ist Adenosintriphosphat-(ATP)-abhängig und stellt den

limitierenden Faktor im Bilirubinmetabolismus dar. Dieser Transporter gehört zu den sog. kanalikulären multispezifischen organischen Anionentransportern („canalicular multispecific organic anion transporter“, cMOAT) und ist saturabel. Die cMOAT sind wenig spezifisch und werden von vielen anderen organischen Anionen – nicht aber von Gallensäuren – genutzt, die somit direkt mit Bilirubin um diesen Transport konkurrieren (Clarenburg u. Kao 1973). Interessanterweise kann dieser Transport durch Gallensäuren oder Phenobarbital induziert sowie durch Östrogene und anabole Steroide inhibiert werden (Gallagher et al. 1966; Roberts u. Plaa 1967).

17.9.1 Unkonjugierte Hyperbilirubinämien

Neonataler (physiologischer) Ikterus und Muttermilchikterus

Der neonatale Ikterus beruht auf einem relativ hohen Anfall an unkonjugiertem Bilirubin bei in diesem Alter physiologisch niedriger hepatozytärer Bilirubintransportkapazität, UGT-Aktivität und höherer intestinaler Bilirubinreabsorption. Als Ursache für den Muttermilchikterus (nicht physiologisch) wird eine **Inhibition der UGT-Aktivität** (hormonell induziert?) in Assoziation mit einer erhöhten intestinalen Bilirubinreabsorption diskutiert.

Gilbert-Syndrom/Ikterus juvenilis intermittens Meulengracht

Das Gilbert-Syndrom (OMIM: 143500) ist eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie ohne strukturelle Lebererkrankung und offensichtliche Hämolyse. Es wird mit einer deutlichen Knabenwendigkeit (4:1) bei bis zu 10 % der kaukasischen Bevölkerung beobachtet. Pathophysiologisch liegt ihm eine deutliche **UGT-Aktivitätsminderung** (<50 %) zugrunde. Konsekutiv weisen die Patienten eine im Vergleich zu Gesunden erniedrigte biliäre Bilirubindiglukuronid- und erhöhte Bilirubinmonoglukuronidkonzentration auf. Eine autosomal-dominante Vererbung mit inkompletter Penetration ist wahrscheinlich, und es konnte gezeigt werden, dass eine Mutation/Polymorphismus von UGT1A1 (UGT1A1*28, Gilbert-Promoter) mit dem Gilbert-Syndrom assoziiert ist. Im Vergleich zu Personen mit homozygotem Wildtyp weisen solche mit einem heterozygoten Gilbert-Promoter signifikant höhere Bilirubinspiegel auf (Bosma et al. 1995). Allerdings scheinen für verschiedene ethnische Gruppen unterschiedliche Mutationen/Polymorphismen relevant. Eine seltenere, schwerere Form des Gilbert-Syndroms ist mit einer Heterozygotie für eine Mutation in der kodierenden Region des *UGT1*1*-Gens assoziiert, die bei Homozygotie zu einem Crigler-Najjar-Syndrom Typ 2 führt.

Obwohl es sich beim Gilbert-Syndrom um eine kongenitale Erkrankung handelt, fallen die Patienten meist durch einen milden (oft nur konjunkivalen) Ikterus (Bilirubinspiegel auf etwa das 2- bis 3-Fache der Norm erhöht) in „Stressphasen“ (Fasten im Rahmen von Infekten, Alkoholkonsum etc.) und selten vor der Pubertät auf. Allerdings suggerieren genetische Analysen, dass ein intensiverer oder prolongierter neonataler Ikterus die Primärmanifestation eines Gilbert-

Syndroms sein könnte (Monaghan et al. 1999). Wesentlich in der Diagnostik ist der **Ausschluss anderer hepatischer und hämolytischer Erkrankungen**. Problematisch kann dabei sein, dass bei bis zu 40 % der Patienten auch eine verminderte erythrozytäre Halbwertszeit gefunden wird (Okolicsanyi et al. 1978). Das Gilbert-Syndrom weist keine relevante Morbidität oder Letalität auf. Die dem Syndrom häufig zugeschriebene Assoziation zu zahlreichen Symptomen – Diarrhö, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Erschöpfung – konnte in keinem Fall belegt werden (Olsson et al. 1988).

➤ **Pathognomonisch ist ein erheblicher Anstieg des Bilirubins während des Fastens (>2- bis 3-fach über dem Ausgangswert).**

Zur Diagnosesicherung kann heute eine **genetische Untersuchung** (s. oben) durchgeführt werden. Darüber hinaus kann der **Fastentest** diagnostisch sein, bei dem der Bilirubinspiegel vor und nach 24-stündiger Fastenperiode (≤ 5 kcal/kg KG/Tag) bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr bestimmt wird. Zwar bewirkt Phenobarbital eine geringe Induktion der UGT-Aktivität, eine spezifische Therapie ist aber nicht indiziert.

Crigler-Najjar-Syndrom (CN)

Das Crigler-Najjar-Syndrom ist durch eine familiäre, nicht-hämolytische, schwere unkonjugierte Hyperbilirubinämie auf dem Boden eines Fehlens oder deutlichen Mangels der **UGT-Aktivität** gekennzeichnet (Crigler u. Najjar 1952). Nachdem alle primär beschriebenen Patienten innerhalb des ersten Lebensmonats an einem Kernikterus verstarben, wurde 1962 von Jugendlichen und Erwachsenen mit entsprechender Symptomatik und verminderter UGT-Aktivität berichtet (Arias 1962). Dementsprechend wird das Crigler-Najjar-Syndrom in Typ 1 (CN-1; OMIM: 218800) mit komplettem UGT-Mangel und Typ 2 (CN-2; OMIM: 606785) mit deutlich reduzierter UGT-Aktivität klassifiziert. Dabei ist das **CN-1** durch allenfalls minimale Mengen an biliären Bilirubinkonjugaten, entfärbten Stuhl und das Ausbleiben einer Konjugationsinduktion durch Phenobarbital gekennzeichnet. Demgegenüber finden sich beim **CN-2** geringe Mengen an biliären Bilirubinkonjugaten (überwiegend Bilirubinmonoglukuronid) und eine merkliche Reduktion des Ikterus durch Phenobarbital (Bilirubinabfall >30 %). Beim CN-2 wird eine hohe interindividuelle Variabilität und dementsprechend eine signifikante Überschneidung der UGT-Aktivität mit dem Gilbert-Syndrom beobachtet. Wie beim Gilbert-Syndrom kommt es zu einer Akzentuierung des Ikterus bei Katabolie. Der Vererbungsmodus des CN-2 ist noch nicht vollständig geklärt (autosomal-dominant mit variabler Penetranz?; autosomal-rezessiv?). Ursächlich für CN-1 scheint eine Mutation in Exon 1 oder 2–4, für CN-2 in Exon 1*1. Anhand von genetischen Untersuchungen lässt sich heute die Diagnose und Unterscheidung zwischen den CN-Subtypen nicht stellen. Der Nachweis von Mutationen kann aber bei einer Pränataldiagnostik hilfreich sein. Die Diagnose eines CN wird unverändert auf Grund der (para-)

klinischen Symptome (Bilirubinkonzentration deutlich über $300 \mu\text{mol/l}$) und der Analyse der biliären Bilirubinkonjugate gestellt (Sinaasappel u. Jansen 1991). Dabei sind die Bilirubinspiegel nicht strikt mit der hepatischen UGT-Aktivität korreliert, so dass die Zuordnung zu den Subtypen anhand des „Ansprechens“ auf Phenobarbital erfolgt.

Der natürliche Verlauf des CN-1 ist zwingend eine unkontrollierte Episode einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie mit konsekutiver (permanenter) zerebraler Schädigung, für die das Risiko ab einem Alter von 6 Jahren deutlich zunimmt (van der Veere et al. 1996).

Die einzige konservative Therapieoption ist die **Phototherapie** (12–16 h täglich) mit dem Ziel, den Bilirubinspiegel kontinuierlich $<300 \mu\text{mol/l}$ zu halten. Da Kalziumphosphat Bilirubin bindet, kann die Phototherapie durch Kalzium ($2,5 \text{ mmol Ca/kg KG p.o.}$) unterstützt werden. Mit zunehmendem Alter wird diese Therapie ineffizienter (schlechteres Körperoberfläche/Körpergewicht-Verhältnis, dickere Haut, zunehmende Pigmentation) und ist bei sich entwickelndem Kind in jeder Hinsicht sehr problematisch bzw. mit einer unakzeptablen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Im Langzeitverlauf verbleibt daher nur die **Lebertransplantation** als einzige Therapieoption. Eine präexistente zerebrale Störung ist auch nach Lebertransplantation mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine Alternative stellt die sog. auxiliäre (unterstützende) partielle orthotope Lebertransplantation (**APOLT**) dar, bei der ein Teil der Eigen- durch einen Teil einer Spenderleber ersetzt wird. Anhand der (geringen) Erfahrungen mit dieser Technik scheint ein APOLT-Anteil von weniger als 20 % der Gesamtleber zu genügen, um eine ausreichende Konjugation sicher zu stellen. Andererseits konkurrieren nach APOLT beide Leberanteile z. B. um die portale Perfusion, was zur Atrophie zumindest eines der beiden Leberteile führen kann. Moderne chirurgische Verfahren scheinen dieses Problem überwinden zu können, was wir mit einer langfristig erfolgreichen APOLT bei einem Kleinkind mit CN-1 zeigen konnten (Knoppke et al. 2011). Allerdings benötigen nach heutigem Stand auch Patienten nach APOLT eine dauerhafte Immunsuppression.

Vor einigen Jahren wurde in der Therapie des CN-1 erstmals auch eine **Hepatozytentransplantation** durchgeführt, die bei konstantem Bilirubinspiegel ($<250 \mu\text{mol/l}$) eine Reduktion der täglichen Phototherapieperiode von 12 auf 8 h zuließ (Fox et al. 1998). Darüber hinaus ließ sich biliäres Bilirubinmono- und -diglukuronid nachweisen. Jedoch ist die enzymatische Aktivität nur partiell und eine einigermaßen ausreichende Enzymaktivität wurde unter klinischen Umständen meist für maximal ein Jahr erzielt (Lysy et al. 2008). Nicht zuletzt deshalb wird dieses Verfahren von den meisten Zentren derzeit allenfalls als ein Überbrückungsverfahren bis zu einer Transplantation betrachtet oder die Programme ruhen sogar vollständig.

Schon Ende des letzten Jahrhunderts gelang es, den Gendefekt im Tiermodell mittels chimärer Oligonukleotide längerfristig zu korrigieren, und eine länger anhaltende erfolgreiche **Gentherapie** wurde jüngst ebenfalls tierexperimentell beschrieben (Kren et al. 1999; Bellodi-Privato et al. 2005; van

der Wegen et al. 2006; Dimmock et al. 2011). Das generelle Problem der Antikörperbildung ist jedoch noch nicht gelöst und ein klinischer Einsatz ist derzeit noch nicht in Sicht. Bereits in den 1980er Jahren wurde vereinzelt die Therapie mit **Metalloporphyrinen** (in Kombination mit intermittierender Plasmapherese) eingesetzt, um erfolgreich längerfristig die Bilirubinspiegel bei CN-Patienten zu senken (Galbraith et al. 1992). Jüngst wurde eine vergleichbare Therapie erfolgreich bei ausgeprägtem neonatalem, unkonjugiertem Ikterus verwendet (Dennery 2005).

- **Dennoch bleibt derzeit eine rechtzeitige Lebertransplantation (vor dem 6. Lebensjahr) in konventioneller Weise oder ggf. als APOLT die einzige relevante Therapie im Langzeitverlauf bei CN-1. Vor einer Lebertransplantation sollte eine suffiziente Phototherapie in Verbindung mit oralem Kalzium erfolgen. Bei CN-2 ist eine Phenobarbitaltherapie üblicherweise ausreichend.**

17.9.2 Konjugierte Hyperbilirubinämien

Dubin-Johnson-Syndrom

Beim Dubin-Johnson-Syndrom (OMIM: 237500) handelt es sich um eine chronische, überwiegend konjugierte Hyperbilirubinämie, für die eine autosomal-rezessive **Störung der kanalikulären Exkretion** von Bilirubin, Koproporphyrin III und anderen organischen Anionen besteht. Daher findet sich das Bilirubin im Blut der Patienten fast ausschließlich in diglukuronidierter Form. Neben der Ausscheidungsstörung scheint auch die hepatische Bilirubinaufnahme und -dekonjugation verändert zu sein.

Charakteristischerweise findet sich vor allem zentrilobulär eine eindruckliche schwarz-braune, eisenfreie **Pigmentierung** der Leber, die auch schon in Hepatozyten von Kleinkindern beobachtet wurde (Shieh et al. 1990). Elektronenmikroskopisch wurden vergrößerte und irreguläre Lysosomen gefunden, die das dunkle Pigment (wahrscheinlich Melanin) enthalten. Die pathophysiologische Bedeutung dieser ist unklar, sie ist offensichtlich aber nicht unmittelbar ursächlich für die Hyperbilirubinämie und nicht mit deren Schwere assoziiert.

Mit Ausnahme des **Ikterus**, der meist nur mäßig ausgeprägt ist und oft erst im Rahmen einer „Stresssituation“ (z. B. Schwangerschaft) auftritt, sind die Patienten generell symptomfrei. Bei bis zu 25 % der Patienten werden eine Hepatomegalie mit Konsistenzvermehrung, eine Cholelithiasis und vage Symptome (Oberbauchschmerz etc.) beobachtet.

Nach Ausschluss anderer Ursachen beruht die Diagnose auf dem klinischen Bild einer fluktuierenden, überwiegend konjugierten Hyperbilirubinämie (25–85 %) bei ansonsten unauffälligen Befunden. Eine hepatobiliäre **Sequenzszintigraphie** (^{99m}Tc -Imino-Diacetic-Acid; HIDA), bei der sich typischerweise die Leber, nicht aber die intrahepatischen Gallengänge darstellen, kann die Diagnose untermauern. Auf den BSP-Test wird heute meist verzichtet.

- **Pathognomonisch für die Patienten ist auf Grund der Koproporphyrin-III-Ausscheidungsstörung ein hoher Anteil an Koproporphyrin I (85–90 %, normal: ca. 25 %) bei normaler Gesamtkoproporphyrinausscheidung im Urin.**

Die **Prognose** ist bei uneingeschränkter Lebenserwartung gut. Wenngleich Phenobarbital zu einer Reduktion des Ikterus führen kann, sollte prinzipiell hierauf verzichtet werden. Der therapeutische Effekt von Ursodesoxycholsäure (UDCA) ist umstritten (Regev et al. 2002).

Rotor-Syndrom

Bei dem noch selteneren Rotor-Syndrom (OMIM: 237450) findet sich eine zum Dubin-Johnson-Syndrom weitestgehend identische laborchemische (einschließlich HIDA) und klinische Symptomatik. Allerdings ist die Leber morphologisch unauffällig. Beim Rotor-Syndrom besteht eine genetische Mutation des **cMOAT-Transporters** (s. oben), was zu einer verminderten hepatischen Speicherung und kanalikulären Ausscheidung von Bilirubin und anderen organischen Anionen – nicht aber von Gallensäuren – führt (Wada et al. 1998). Beim BSP-Test ist die Clearance deutlich vermindert. Darüber hinaus findet sich häufig bei erhöhter Urinausscheidung der Koproporphyrinogene eine normale Relation der Isomeren. Bei guter Prognose ist eine Therapie nicht erforderlich.

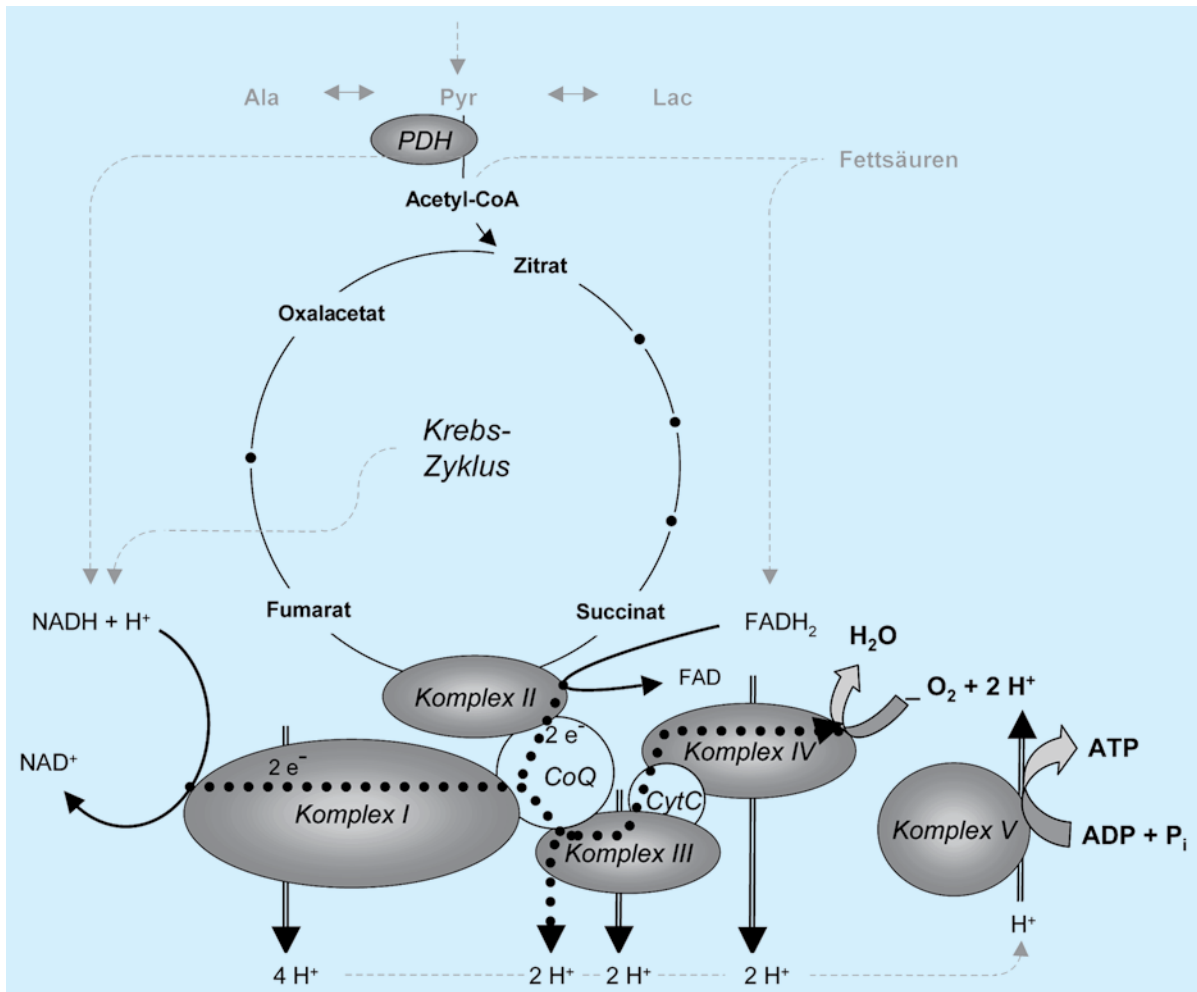
17.10 Mitochondriale Krankheiten

N. Muschol, R. Santer

Die Hauptfunktion der Mitochondrien besteht in der Bereitstellung von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Dieses wird durch Oxidation von Fettsäuren, den Abbau von Acetyl-CoA im Citratzyklus sowie durch oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette gewonnen. Mitochondriale Krankheiten sind auf Störungen von mitochondrialen Proteinen und Proteinkomplexen zurückzuführen, die mit der Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung in Verbindung stehen. Sie können den Pyruvatdehydrogenase-(PDH-)Komplex, den Citratzyklus, die Atmungskette und die ATP-Synthase betreffen. Neben Mutationen in der nukleären oder mitochondrialen DNA können auch exogene Faktoren wie z. B. Sauerstoffmangel zu einer sekundären Hemmung der mitochondrialen Funktion führen. Mitochondriopathien sind chronisch-intermittierende oder chronisch-progressive Krankheiten mit einer starken Variabilität bezüglich Manifestation und klinischer Ausprägung. Gastroenterologische Leitsymptome mitochondrialer Krankheiten sind Hepatopathie, Leberinsuffizienz, rezidivierendes Erbrechen, chronische Diarrhö, Dysfunktion des exokrinen Pankreas und Gedeihstörung.

■ Epidemiologie und Genetik

Die **mitochondriale DNA** (mtDNA), ein aus 16.569 Basenpaaren bestehendes zirkuläres Molekül, kodiert für 2 ribosomale Ribonukleinsäuren (RNA), 22 Transfer-RNA und 13 Peptide, die Bestandteil der Enzymkomplexe der Atmungskette sind.



■ **Abb. 17.11** Schematische Darstellung des mitochondrialen Energiemetabolismus. Dargestellt sind die Komplexe I–IV der Atmungskette sowie der Komplex V (ATP-Synthase), welche alle in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind. Durch die Redoxreaktionen der Komplexe I, II und IV wird über diese Membran unter Sauerstoffverbrauch ein Protonengradient erzeugt, der die treibende Kraft für die ATP-Produktion ist (oxidative Phosphorylierung). *Ala* Alanin; *CoQ* Ubichinon; *CytC* Cytochrom C; *Lac* Laktat; *PDH* Pyruvatdehydrogenase; *Pyr* Pyruvat

Alle übrigen und damit die überwiegende Zahl der mitochondrialen Proteine werden durch die **nukleäre DNA** (nDNA) kodiert und in die Mitochondrien importiert. In jedem Mitochondrium finden sich zahlreiche Kopien der mtDNA, und jede Körperzelle enthält Tausende Mitochondrien, die bei der Zellteilung zufällig auf die Tochterzellen verteilt werden. In gesunden Geweben sind alle mtDNA-Kopien identisch (Homoplasmie). Mutationen der mtDNA betreffen zumeist nur einige mtDNA-Kopien einer Zelle. Daher hängt die mitochondriale Dysfunktion und damit der klinische Effekt einer mtDNA-Mutation von der Anzahl der mutierten mtDNA-Kopien ab (Heteroplasmiegrad). Da bei der Zellteilung der Anteil mutierter mtDNA-Kopien in den Tochterzellen zunehmen kann, ist es möglich, dass sich das klinische Bild der Erkrankung (Organverteilung, Ausprägung der Symptomatik) im Laufe des Lebens ändert. Da Mitochondrien nur mit der Eizelle und nicht mit dem Spermium weitergegeben werden,

zeigen mitochondriale Krankheiten gelegentlich einen maternalen Erbgang. Die meisten Atmungskettendefekte beruhen aber auf Mutationen der nDNA und unterliegen einem Mendel-Vererbungsmodus.

Die **Häufigkeit** mitochondrialer Störungen wird auf insgesamt 1 : 10.000 geschätzt.

■ Pathophysiologie

Aus den in reduzierter Form vorliegenden Koenzymen FADH_2 und NADH_2 , die durch β -Oxidation von Fettsäuren bzw. den Abbau von Acetyl-CoA im Citratzyklus bereitgestellt werden, gewinnt der Körper durch die Enzyme der Atmungskette und die ATP-Synthase durch oxidative Phosphorylierung **ATP** (■ **Abb. 17.11**). Mitochondriale Krankheiten gehen im Allgemeinen mit einer intermittierenden oder chronischen Erhöhung der Laktatkonzentration in Gewebe, Blut und Liquor einher. Pyruvat und Laktat stammen aus dem Abbau von

■ **Tab. 17.6** Leitsymptome mitochondrialer Erkrankungen

Betroffenes Organsystem	Symptome und Befunde
Zentralnervensystem	<ul style="list-style-type: none"> – Koma (Laktatacidose/Ketoacidose) – Apnoe – Lethargie – „Apparent life-threatening event“ – Mentale Retardierung – Entwicklungsregression – Demenz – Ataxie – „Stroke-like episodes“ – Myoklonus – Epilepsie – Migräne – Paresen – Dystonie – Athetose – Hirnstammzeichen – Kortikale Blindheit
	Bildgebung: <ul style="list-style-type: none"> – Enzephalomyelopathie – zystische Läsionen – Poliodystrophie – Leukodystrophie – kortikale Atrophie – Basalgangliendegeneration – Basalganglienverkalkung
Peripheres Nervensystem	– Periphere Neuropathie
Skelettmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> – Myopathie – Muskelhypotonie, -hypertonie und -atrophie – Belastungsintoleranz – Myalgie – Rhabdomyolyse
Augen	<ul style="list-style-type: none"> – Ptosis – Ophthalmoplegie – Optikusatrophy – Retinopathie – Retinitis pigmentosa – Katarakt – Nystagmus – Hornhauttrübung – Hereditäre Optikusneuroretinopathie (Leber)
Ohren	<ul style="list-style-type: none"> – Innenohrschwerhörigkeit – Neurosensorischer Hörverlust
Herz	<ul style="list-style-type: none"> – Kardiomyopathie (hypertroph, dilatativ) – Reizleitungsstörungen – Rhythmusstörungen

■ **Tab. 17.6 (Fortsetzung)** Leitsymptome mitochondrialer Erkrankungen

Betroffenes Organsystem	Symptome und Befunde
Leber	<ul style="list-style-type: none"> – Organvergrößerung – Hepatopathie – Riesenzellhepatitis – Akutes Leberversagen – Cholestase – Fibrose
Magen-Darm-Trakt	<ul style="list-style-type: none"> – Rezidivierendes Erbrechen – Chronische Diarrhö – Zottenatrophie – Dysfunktion des exogenen Pankreas – Gedeihstörung
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> – Proximale Tubulopathie – Tubulointerstitielle Nephritis – Fokal-segmentale Glomerulosklerose
Knochenmark	<ul style="list-style-type: none"> – Sideroblastische Anämie – Neutropenie – Thrombopenie – Myelodysplastisches Syndrom – Dyserythropoese

Glukose im Rahmen der Glykolyse und werden durch Glukoneogenese sowie Oxidation in der PDH-Reaktion verbraucht und somit im Konzentrationsgleichgewicht gehalten. Unter anaeroben Stoffwechselbedingungen steigt die Laktatkonzentration an. Durch den Enzymkomplex der PDH erfolgt eine Oxidation von Pyruvat zu Acetyl-CoA, welches dann über den Citratzyklus und die Atmungskette zu CO_2 und H_2O verstoffwechselt wird. Störungen von PDH-Komplex, Citratzyklus oder oxidativer Phosphorylierung in der Atmungskette können zu einem Konzentrationsanstieg von Laktat, Pyruvat und Alanin in Blut und Liquor führen. Mitochondriale Erkrankungen können Störungen des PDH-Komplexes, des Citratzyklus, der Atmungskette (Komplexe I-IV) und der ATP-Synthase betreffen.

■ Klinisches Bild

Mitochondriale Krankheiten sind chronisch-intermittierende oder chronisch-progressive **Einzel- oder Multiorganerkrankungen**, die mit einer Vielzahl klinischer Symptome einhergehen (■ Tab. 17.6) und sich in jedem Alter manifestieren können. Das Spektrum klinischer Manifestationsformen reicht von neonatal tödlichen Verläufen bis zur dezenten Myopathie mit Belastungsintoleranz. Im Kleinkindalter überwiegen zumeist enzephalomyopathische Verläufe, während im Erwachsenenalter Myopathien im Vordergrund stehen.

Viele Symptome mitochondrialer Erkrankungen sind unspezifisch, und häufig führt erst die **syndromartige Kombination** von Symptomen an verschiedenen Organsystemen

Tab. 17.7 Mitochondriale Syndrome

Typisches Manifestationsalter	Syndrom	Symptomenkomplex
Neonatal	Barth-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Kardiomyopathie – Neutropenie – Myopathie
Neonatal	Sengers-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Konnatale Katarakt – Kardiomyopathie – Myopathie
Neonatal bis 2. Lebensjahr	mtDNA-Depletion	<p>Hepatische Form (Manifestation neonatal bis 2. Lebensjahr):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hepatopathie – Leberinsuffizienz – Hypoglykämie – Dystrophie – Gedeihstörung – Myoklonusepilepsie – Ataxie – Enzephalopathie mit infekassoziierter Verschlechterung <p>Nichthepatische Form (Manifestation im 1. Lebensjahr): Myopathie mit „ragged red fibres“</p>
1. Lebensjahr	Pearson-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Sideroblastische Anämie – Panzytopenie – Exokrine Pankreasinsuffizienz – Hepatopathie – Gedeihstörung
1.–2. Lebensjahr	Leigh-Syndrom	<p>Symptome der Enzephalomyelopathie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Muskuläre Hypotonie – Psychomotorische Retardierung – Entwicklungsregression – Strabismus – Schluckstörungen – Ataxie – Pyramidenbahnzeichen – Optikusatrophy – Nystagmus – Tubulopathie
1.–2. Lebensjahr	Wolfram-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Diabetes insipidus – Diabetes mellitus – Optikusatrophy – Taubheit

CPEO chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie.

Tab. 17.7 (Fortsetzung) Mitochondriale Syndrome

Typisches Manifestationsalter	Syndrom	Symptomenkomplex
2.–4. Lebensjahr	Alpers-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – Progrediente neuronale Degeneration – Hepatopathie
5.–15. Lebensjahr	MELAS	<p>Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktacidose und „Stroke-like episodes“</p> <ul style="list-style-type: none"> – Minderwuchs – Migräneartige Kopfschmerzen – Sehstörungen (Hemianopsie) – Diabetes mellitus – Demenz
5.–15. Lebensjahr	MERRF	<p>Myoklonusepilepsie mit „ragged red fibres“</p> <ul style="list-style-type: none"> – Progrediente Demenz – Taubheit – Ataxie
5.–15. Lebensjahr	MNGIE	<p>Myoneurogastrointestinale Enzephalomyelopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intestinale Pseudoobstruktionen – Neuropathie – Myopathie – CPEO
5.–30. Lebensjahr	Kearns-Sayre-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> – CPEO – Ptosis – Retinopathie – Taubheit – Myopathie – Zerebelläre Ataxie – Erhöhte Liquoreiweißkonzentration – Endokrine Störungen (Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus) – Kardiale Reizleitungsstörungen
5.–30. Lebensjahr	NARP	<p>Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa</p>
12.–30. Lebensjahr	LHON	<p>Leber'sche hereditäre Optikusneuroretinopathie</p>

CPEO chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie.

zur Verdachtsdiagnose (■ Tab. 17.7). Aufgrund der gestörten Energiebereitstellung finden sich Auswirkungen mitochondrialer Krankheiten vor allem an Geweben mit hohem Energiebedarf wie Skelettmuskulatur, Zentralnervensystem, Herz, renalem Tubulussystem oder Leber.

Bei vielen mitochondrialen Zytopathien findet sich häufig eine begleitende **Hepatopathie**, die sich meist durch eine mäßiggradige Aktivitätssteigerung der Transaminasen im Plasma bemerkbar macht und pathologisch-anatomisch evtl. anhand einer mikrovesikulären Leberverfettung zu erkennen ist. Mitochondriale Depletionssyndrome können sich auch mit einem akuten Leberausfall oder als subakute Leberkrankheit mit Cholestase und Entwicklung einer Fibrose präsentieren – in manchen Fällen, bevor andere Organbeteiligungen erkennbar werden.

Ein charakteristisches Syndrom mit Leberbeteiligung ist das **Alpers-Syndrom**, das sich als progressive Poliodystrophie mit schwerer Hepatopathie aufgrund einer mitochondrialen DNA-Depletion manifestiert. Wegweisend ist häufig eine verstärkte Toxizität von Valproat, das wegen eines Krampfleidens eingesetzt wird. Zumindest bei einem Teil der Patienten mit Alpers-Syndrom liegen Mutationen im Gen der mitochondrialen Polymerase γ zugrunde, was heute diagnostisch nutzbar ist. Weitere hepatozerebrale Formen eines mitochondrialen DNA-Depletionssyndroms werden durch Mutationen im *MPV17*-Gen oder im Gen der Deoxyguanosinkinase hervorgerufen. Auch hier kommt es frühzeitig zu einer progressiven Leberkrankheit, z. T. in Kombination mit neurologischen Auffälligkeiten und einer Erhöhung der Laktatkonzentration.

Ein weiteres mitochondriales Syndrom mit gastroenterologischer Manifestation ist das **Pearson-Syndrom**, das sich durch die Kombination aus sideroblastischer Anämie und häufig Panzytopenie, exokriner Pankreasinsuffizienz, Hepatopathie und Gedeihstörung auszeichnet. Die mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyelopathie (**MNGIE-Syndrom**; ■ Tab. 17.7) manifestiert sich unter dem Bild einer intestinalen Pseudoobstruktionen, oft kombiniert mit Neuropathie, Myopathie und progressiver externer Ophthalmoplegie. Bei einem Teil der Fälle liegen Mutationen im Gen der Thymidinphosphorylase zugrunde.

■ Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf einen der oben genannten Symptomenkomplexe sollten wiederholt **Laktatkonzentrationsbestimmungen** im Plasma erfolgen, insbesondere prä- und postprandial. Die Erhöhung der Laktatkonzentration stellt zwar das Leitsymptom mitochondrialer Krankheiten dar, aber ein normaler Laktatwert schließt eine Mitochondriopathie nicht aus. Hilfreich können Laktat Spiegelbestimmungen im Rahmen eines standardisierten Glukosebelastungstests sein. Ein weiterer Hinweis auf eine mitochondriale Erkrankung ist ein erhöhter Alanin-Peak im Aminosäurenchromatogramm oder der Nachweis von Metaboliten dieses Stoffwechselwegs bei Analyse der organischen Säuren im Urin. Der weitere diagnostische Weg ist von den betroffenen Organen abhängig.

Diagnostisches Vorgehen bei mitochondrialen Zytopathien

- Allgemeine klinische Untersuchung
- Organbezogene Diagnostik
- Erhebung des Muskelstatus und Bestimmung der Kreatinkinaseaktivität, ggf. Muskelsonographie und Elektromyographie
- Neurologische Untersuchung, ggf. Elektroenzephalographie
- Bestimmung der Laktatkonzentration in Blut und Liquor
- Messung der Aminosäurenkonzentrationen in Blut und Liquor
- Neuroradiologische Diagnostik:
 - Magnetresonanztomographie des Zentralnervensystems
 - Gegebenenfalls Magnetresonanztomographie des Zentralnervensystems
- Gegebenenfalls Muskel-, Haut- und/oder Leberbiopsie für lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische, histochemische und immunhistochemische Untersuchungen sowie für die Aktivitätsbestimmung der Atmungskettenenzyme
- Quantifizierung der mtDNA in Blut und Gewebe
- Nachweis spezifischer Mutationen der nDNA oder der mtDNA in Blut und Gewebe

■ Screening

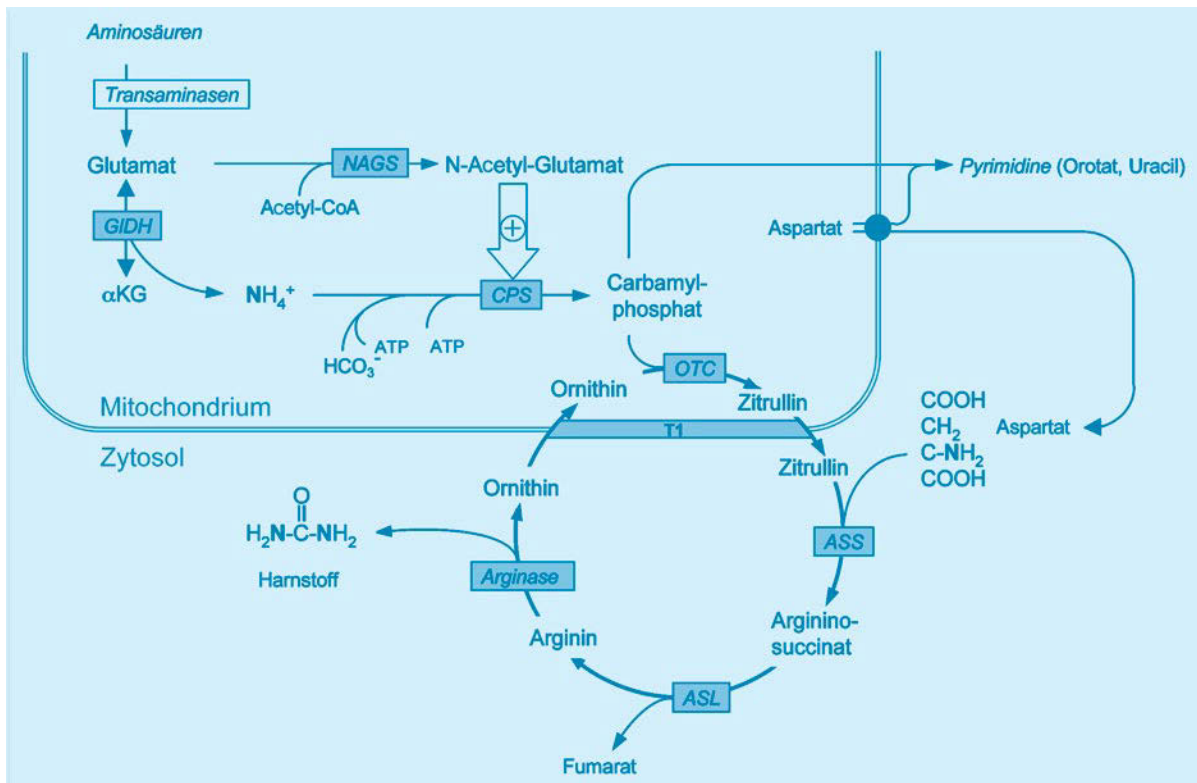
Es gibt kein Neugeborenencreening für mitochondriale Erkrankungen.

■ Differenzialdiagnostik

Infrage kommende Differenzialdiagnosen sind Hepatopathie, Leberinsuffizienz, rezidivierendes Erbrechen, chronische Diarrhö, Dysfunktion des exokrinen Pankreas und Gedeihstörung anderer Genese.

■ Therapie und Prognose

Allgemein gilt, dass sich Therapieansätze bei mitochondrialen Störungen weitgehend auf **supportive Maßnahmen** beschränken. Generell sind eine ausreichende Energie- und Flüssigkeitszufuhr, häufige Mahlzeiten sowie das Vermeiden von Fastenperioden und Katabolismus zu empfehlen. Die optimale Nahrungszusammensetzung (fettreich, fettarm) ist vom Defekt abhängig. Außerdem sollten Stresssituationen wie z. B. Kälte- und Hitzestress (direkte Sonneneinstrahlung, Fieber), Schlafmangel, individuelle Stresssituationen sowie eine Exposition gegenüber toxischen Substanzen wie Zigarettenrauch (Kohlenmonoxid inhibiert den Komplex IV der Atmungskette) und Alkohol vermieden werden. Eine Korrektur bei bestehender Acidose durch Gabe von Natriumbicarbonat ist zu empfehlen. Mit Dichloracetat lassen sich die Laktat Spiegel im Blut zwar senken, der klinische Nutzen dieser Behandlung ist jedoch fraglich. Therapieversuche mit Vitaminen und Kofaktoren unter Verwendung von Ubichinon/Idebenon, Biotin,



■ **Abb. 17.12** Schematische Darstellung der prinzipiellen Schritte des Harnstoffzyklus. *Fettgedruckte N* stehen für auszuscheidende Stickstoffatome. Enzym- und Transportschritte sind *blau* hervorgehoben. *ASL* Argininosuccinatlyase; *ASS* Argininosuccinatsynthase; *CPS* Carbamylphosphatsynthase; *GIDH* Glutamatdehydrogenase; *αKG* α-Ketoglutarat; *NAGS* N-Acetyl-Glutamat-Synthase; *OTC* Ornithintranscarbamylase; *T1* mitochondrialer Ornithintransporter (Hyperornithin-Homocitrullin-Hyperammonämie-Syndrom); *T2* mitochondrialer Aspartattransporter, entspricht Citrin (Citrullinämie Typ II)

Thiamin, Riboflavin, Vitamin K₃, Kreatin, Folsäure, Carnitin und Antioxidanzien (Ascorbinsäure, Vitamin E, Liponsäure) zeigten in Einzelfällen positive Effekte auf den Krankheitsverlauf, für eine generelle Empfehlung fehlt jedoch eine Evidenzprüfung, da kontrollierte Studien aufgrund der Vielfalt von Gendefekten und klinischen Verläufen nur begrenzt möglich sind. Eine Lebertransplantation bei hepatischen Formen empfiehlt sich nur in denjenigen Fällen, in denen eine Multisystemkrankheit ausgeschlossen ist. Genterapeutische Ansätze werden untersucht.

17.11 Harnstoffzyklusdefekte

R. Santer

Die Hauptaufgabe der Enzyme des Harnstoffzyklus besteht darin, der Akkumulation stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte entgegenzuwirken und diese in den wasserlöslichen, mit dem Urin ausscheidbaren Harnstoff zu überführen. Harnstoffzyklusdefekte manifestieren sich in der Regel durch krisenhafte Enzephalopathien mit Hyperammonämie und Glutamin-Akkumulation. Für den Gastroenterologen wird diese Krankheitsgruppe zunehmend bedeutsam: Trotz rationaler diätetischer und pharmakologischer

Therapieansätze ist das Behandlungsergebnis für manche Patientengruppen mit Harnstoffzyklusstörungen enttäuschend geblieben, und für einzelne Patienten stellt eine Lebertransplantation die einzige Option zur Vermeidung metabolischer Krisen dar.

■ Epidemiologie und Genetik

Für die Summe aller Harnstoffzyklusstörungen wird eine Häufigkeit von 1 : 8000 bis 1 : 44.000 angegeben. Dabei ist der **Ornithintranscarbamylase-(OTC-)Defekt** mit etwa 60 % der Fälle am häufigsten, gefolgt vom Argininosuccinatsynthasemangel (Citrullinämie; etwa 14 %), dem Carbamylphosphatsynthasemangel (etwa 13 %), dem Argininosuccinatlyasemangel (Argininbernsteinsäurekrankheit; etwa 10 %) sowie den seltenen Formen Arginase- und N-Acetyl-Glutamat-Synthase-Mangel.

Abgesehen vom OTC-Mangel, der X-chromosomal vererbt wird, handelt es sich um **autosomal-rezessive Erbleiden**. Bei allen Krankheiten sind die betroffenen Gene gut charakterisiert, so dass die molekulargenetische Diagnostik ältere invasive Diagnoseverfahren oft ersetzen kann. Eine Häufung bestimmter einzelner Mutationen liegt nicht vor.

■ Pathophysiologie

Durch Ausfall der Enzyme des Harnstoffzyklus (■ **Abb. 17.12**) kommt es zur Akkumulation von **Ammoniak**, ohne dass in

der Regel andere Leberfunktionen oder die Leberstruktur wesentlich beeinträchtigt werden. Im Gegensatz zu Patienten mit dekompensierten Leberkrankheiten ist bei jenen mit Harnstoffzyklusstörungen Ammoniak somit der einzige Faktor, der für die sich entwickelnde Enzephalopathie verantwortlich ist. Ammoniak ist ein bekanntes Neurotoxin, der genaue Mechanismus seiner Wirkung ist jedoch noch nicht sicher bekannt. Bei chronischen, leichten Erhöhungen der Ammoniakkonzentration wurde eine gestörte Axonentwicklung beobachtet, zudem eine Veränderung des Aminosäuren- und Neurotransmitterstoffwechsels im Gehirn. Bei akuten metabolischen Krisen kommt es zu einer Hirnschwellung mit Anstieg des intrakraniellen Drucks, was die bei zunehmenden Ammoniakkonzentrationen oft beobachtete Hyperventilation und respiratorische Alkalose gut erklärt. Bei Progredienz kann der Hirndruck schnell zunehmen, was u. U. zur Einklemmung der Kleinhirntonsillen und damit zum Atemstillstand führt.

Dem **Glutaminstoffwechsel** wird eine besondere Rolle in der Pathogenese des auf Astrozyten beschränkten Hirnödems zugeschrieben. Diese Zellen zeigen eine physiologische Antwort auf erhöhte Ammoniakwerte, da sie eine hohe Aktivität an Glutaminsynthese aufweisen und die intrazelluläre Glutaminskonzentration als osmotischer Regulator ihres Zellvolumens angesehen wird; sie korreliert gut mit den Serumammoniak- und -glutaminspiegeln.

■ Klinisches Bild

Abgesehen vom Arginase-mangel manifestieren sich Harnstoffzyklusstörungen unter dem Leitsymptom einer mehr oder weniger schweren **hyperammonämischen Krise**. Diese kann in jedem Lebensalter auftreten; wegen prognostischer Aspekte wird häufig zwischen neonatalen Hyperammonämien und späteren Manifestationen unterschieden.

Bei **neonatalen Hyperammonämien** (typisch bei Carbamylphosphat synthase- und Argininosuccinat synthase-mangel sowie bei männlichen Neugeborenen mit schweren hemizygoten OTC-Defekten) kommt es nach einem kurzen asymptomatischen Intervall von 1–2 Tagen zu einer rasch progredienten Lethargie sowie zu Trinkschwäche, Hyperventilation und Zeichen einer Enzephalopathie mit zunehmendem Koma. Bei mildereren Varianten der gleichen Krankheiten und bei Mädchen mit heterozygotem OTC-Defekt, die bei ungünstiger Inaktivierung des nichtbetroffenen X-Chromosoms in der Leber klinische Symptome zeigen, kann die Diagnosestellung deutlich schwieriger sein. Deshalb sollte bei allen Säuglingen mit unklarer Gedeihstörung, Nahrungsverweigerung, unklarem Erbrechen, episodischer Lethargie, Ataxie und Anfällen regelhaft eine Ammoniakspiegelbestimmung erfolgen. Auch bei Jugendlichen und Erwachsenen ist bei unklarer Lethargie, Verwirrheitszuständen und rezidivierender neurologischer oder psychiatrischer Symptomatik an Harnstoffzyklusstörungen zu denken, insbesondere wenn die Symptome an katabole Situationen oder eine reichliche Eiweißzufuhr gebunden sind.

Eine seltene Form der Harnstoffzyklusstörungen, die **Citrullinämie Typ II**, die auf einem Defekt des mitochondrialen

Aspartattransporters (Citrin) beruht, führt selten zur Hyperammonämie. Sie sollte dem pädiatrischen Gastroenterologen als relativ neue Differenzialdiagnose der neonatalen Cholestase bekannt sein (► Kap. 16).

Die **lysinurische Proteinintoleranz**, eine Transportstörung für dibasische Aminosäuren am Darm sowie an renalen Tubuluszellen und an Hepatozyten, kann sekundär zu Hyperammonämien führen, vor allem aber zu einer schweren Gedeihstörung sowie zu rezidivierenden Durchfällen und Hepatopathie.

■ Diagnostik

Bei Patienten mit Hyperammonämie kann man häufig den zugrunde liegenden Defekt bereits anhand des **Metabolitenmusters** im Rahmen einer Plasma- und Urinaminosäurenbestimmung sowie der Analyse der organischen Säuren im Urin vermuten. Dies erlaubt dann eine gezielte enzymatische Diagnostik, die allerdings in den meisten Fällen eine Leberbiopsie (OTC- und Carbamylphosphat synthasedefekt) oder die Anlage einer Fibroblastenkultur (Argininosuccinat synthase- und Argininosuccinat lyasedefekt) erfordert. Daher sollte bei klarer Verdachtsdiagnose frühzeitig an die Möglichkeit einer **molekulargenetischen Diagnostik** gedacht werden, die bei allen Harnstoffzyklusstörungen verfügbar ist und deren Ergebnis zudem die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik bei einer zukünftigen Schwangerschaft bietet. Provokationstests sollten vermieden werden; eine Eiweißbelastung birgt ein großes Risiko der metabolischen Dekompensation, und beim Allopurinoltest kommt es zu vielen falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen.

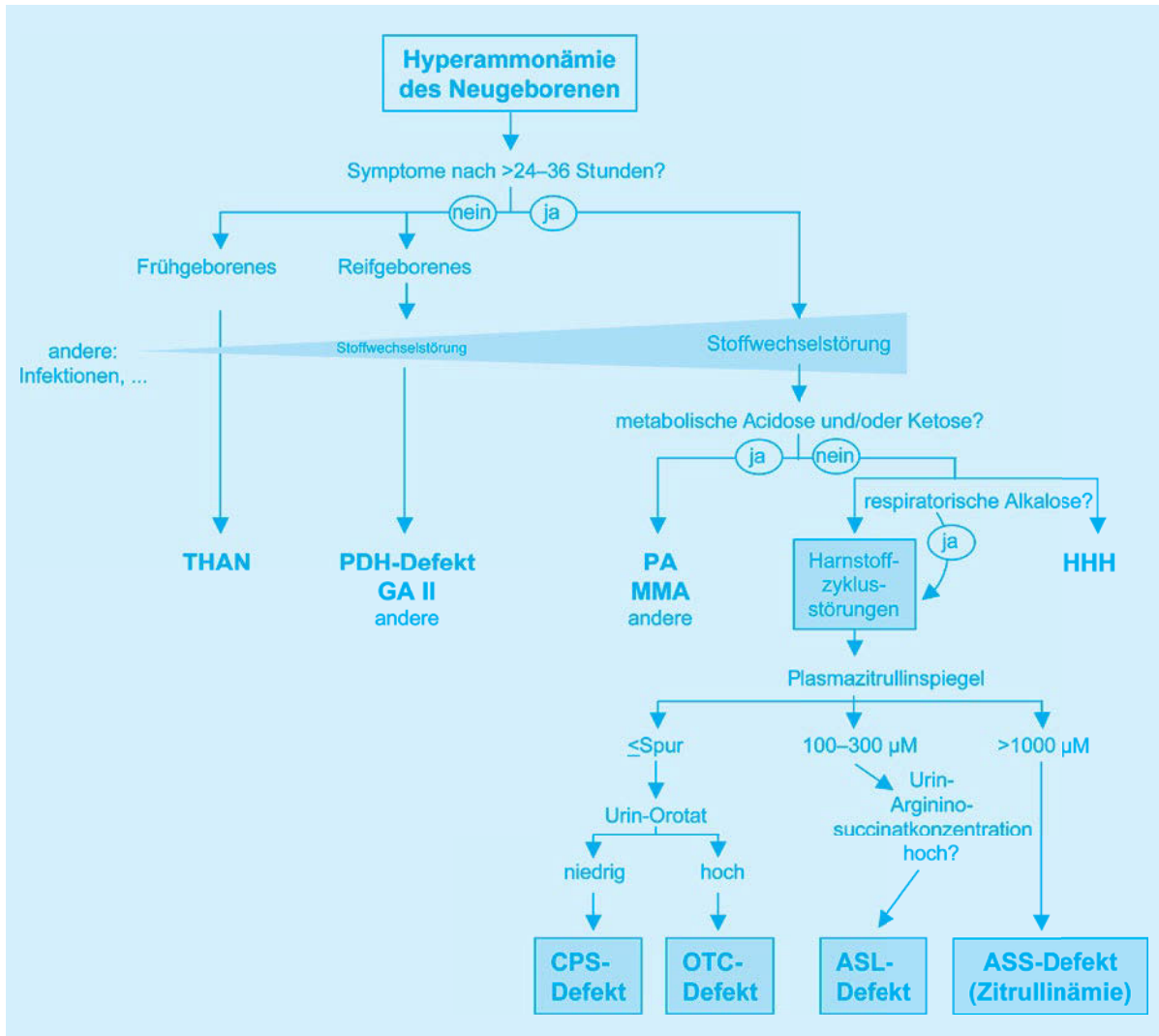
■ Screening

Ein Screening auf Harnstoffzyklusstörungen ist in den aktuellen deutschen Richtlinien nicht vorgesehen. Ein Neonatalscreening mittels tandemmassenspektrometrischem Nachweis verschiedener Intermediärprodukte des Harnstoffzyklus ist in Erprobung; es kommt allerdings bei den schweren Formen oft zu spät und/oder die Diagnose kann den Verlauf nicht günstig beeinflussen.

■ Differenzialdiagnostik

Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung von Hyperammonämien (► Abb. 17.13) ist zum einen an Krankheiten zu denken, die zu einem schweren akuten oder chronischen **Leberversagen** führen können. Hierzu gehören vor allem Infektionen, hypoxische Schädigungen und andere metabolische Störungen. Dabei stehen meist Zeichen des Hepatozytenuntergangs und der beeinträchtigten Lebersyntheseleistung im Vordergrund. Erhöhte Transaminasenwerte und verminderte Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren können sich aber auch bei Harnstoffzyklusstörungen finden und in seltenen Fällen das führende Symptom darstellen.

Eine Hyperammonämie ohne Zeichen einer Leberparenchymstörung spricht für eine **metabolische Störung**. Differenzialdiagnostisch kommen hier, speziell im Neugeborenenalter, Organoacidämien (Methylmalon-, Propionacidämie) in Betracht. Auch an die Möglichkeit einer transienten



■ **Abb. 17.13** Flussschema zur Differenzialdiagnostik neonataler Hyperammonämien. ASL Argininosuccinatylase; ASS Argininosuccinatsynthase; CPS Carbamylphosphatsynthase; GA II Glutarycidurie Typ II; HHH Hyperornithin-Homocitrullin-Hyperammonämie-Syndrom; OTC Ornithin-transcarbamylase; PA Propionacidämie; PDH Pyruvatdehydrogenase; MMA Methylmalonacidurie; THAN transitorische Hyperammonämie des Neugeborenen

Hyperammonämie des Neugeborenen ist zu denken. Deren Genese ist nicht völlig geklärt, oft lässt sich hierbei aber ein offener Ductus venosus Arantii nachweisen. Dies erklärt den charakteristischen Befund des Fehlens einer gleichzeitigen Erhöhung des Glutaminspiegels (Ratio aus Plasmaglutamin- und -ammoniakkonzentration von $<1,6$), da neben dem Enzymsystem des Harnstoffzyklus in periportalen Zellen auch die Glutaminsynthese in perivenös gelegenen Hepatozyten umgangen wird.

Eine milde Erhöhung der Ammoniakkonzentration findet sich, zusammen mit rezidivierenden Hypoglykämien, beim **Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom**, welches durch aktivierende Mutationen der Glutamatdehydrogenase verursacht wird.

■ Therapie und Prognose

- Jede schwere Hyperammonämie stellt wegen der schnell drohenden Hirnschädigung einen absoluten Notfall dar.

Eine Behandlung muss unmittelbar begonnen werden, noch bevor die endgültige diagnostische Einordnung erfolgt ist, und die Therapie muss in einem Zentrum stattfinden, das über Erfahrung mit Methoden der **extrakorporalen Ammoniakentgiftung** verfügt. Die Protein- und Aminosäurezufuhr muss unterbrochen werden, und es gilt, eine katabole Stoffwechsellage durch Gabe hochprozentiger Glukoselösungen zu vermeiden. Eine Steigerung der renalen Ammoniakausscheidung ist durch reichliche Flüssigkeitsgabe und

Verabreichung von Diuretika sowie durch Bindung anderer akkumulierter stickstoffhaltiger Substanzen (Glutamin, Glycin) an Pharmaka (Phenylbutyrat bzw. Benzoat) möglich. Eventuell vermindert verfügbare Aminosäuren des Harnstoffzyklus (Citrullin, Arginin) müssen substituiert werden. Bei Ammoniakwerten oberhalb von 400–500 $\mu\text{mol/l}$ ist ein extrakorporales Entgiftungsverfahren einzusetzen, am besten die Hämodiafiltration, ansonsten Hämofiltration oder Hämodialyse. Eine Peritonealdialyse ist nicht ausreichend effektiv, eine Austauschtransfusion wegen Eiweiß- und Ammoniakbelastung kontraindiziert.

Die **Langzeitbehandlung** besteht in einer Proteinrestriktion unter Einsatz biologisch hochwertiger Aminosäuren und gleichzeitiger Supplementierung der Nahrung mit Spurenelementen, Vitaminen und Mineralstoffen. Auch hier gilt es, einem drohenden Katabolismus während Infekten frühzeitig durch Kohlenhydratgaben entgegenzuwirken und damit krisenhafte Entgleisungen zu vermeiden. Auch bei der Langzeitbehandlung sind die Gabe von Benzoat und/oder Phenylbutyrat und die Substitution von Arginin oder Citrullin erforderlich.

Trotz dieser Therapieansätze kommen die genannten Maßnahmen bei neonatalen Hyperammonämien oft zu spät. Bei schwerer neonataler Hyperammonämie fand sich bei überlebenden Kindern im Alter von einem Jahr ein durchschnittlicher Intelligenzquotient von 43; bei 79 % wurde eine mentale Retardierung beobachtet. Die **Prognose** korreliert mit der Dauer des Komats vor Beginn einer spezifischen Therapie und mit der Gesamtdauer des Komats. Beträchtliche neurologische Defizite sind bei einem Koma mit einer Dauer von mehr als 72 h zu erwarten. Zwar zeigen Patienten mit nicht-neonataler Manifestation (z. B. Jungen mit milderer OTC-Mutationen, Mädchen mit OTC-Defekten oder Patienten mit Argininbernsteinsäurekrankheit) bessere Langzeitergebnisse hinsichtlich der geistigen und motorischen Entwicklung, oft bestehen aber chronische Essstörungen, und sowohl Morbidität als auch Mortalität durch hyperammonämische Krisen bleiben eine konstante Bedrohung.

Bei schweren Formen von Harnstoffzyklusstörungen, die noch nicht zu einer schwerwiegenden zentralnervösen Schädigung geführt haben und die mit konventionellen Maßnahmen nicht kontrollierbar sind, kann daher eine **Lebertransplantation** erwogen werden.

17.12 Reye-Syndrom

R. Ganschow

Das Reye-Syndrom wurde erstmals von W. R. Brain im Jahre 1929 erfasst und im Jahre 1963 von R. D. K. Reye anhand klinischer Parameter als pathologische Entität detaillierter beschrieben (Reye et al. 1963). Die zugrundeliegende Ursache des Reye-Syndroms ist bis zum heutigen Tag nicht sicher geklärt, obwohl inzwischen weltweit von mehreren Tausend Patienten berichtet wurde (Belay et al. 1997). Es ist unklar, ob eine genetische Prädisposition für das Reye-Syndrom besteht.

■ Epidemiologie und Pathogenese

Fast 98 % der betroffenen Patienten sind jünger als 20 Jahre, wobei auch hierfür bislang keine gute Erklärung gefunden wurde. In Anbetracht der Tatsache, dass die überwiegende Anzahl Betroffener in den Wochen vor der Diagnosestellung einen viralen grippalen Infekt durchgemacht hatte, wurden ätiologisch Influenza- und Herpesviren sowie andere Viren als Auslöser des Reye-Syndroms diskutiert. Es scheint darüber hinaus ein Zusammenhang mit der Einnahme von **Acetylsalicylsäure** zu bestehen. Nach einer amerikanischen Studie sollen mehr als 95 % der Patienten mit gesichertem Reye-Syndrom Salicylate eingenommen haben (Pinsky et al. 1988). In Anbetracht der Tatsache, dass dieser pathogenetische Zusammenhang letztlich nicht bewiesen werden konnte, ist heutzutage die kausale Beziehung zwischen der Einnahme von Salicylaten im Rahmen von viralen Infektionen zunehmend fraglich. Nach heutigem Kenntnisstand sollte vielmehr diskutiert werden, ob als auslösendes Agens des Reye-Syndroms auch verschiedene, bislang nicht näher charakterisierte **Viren** in Betracht kommen. So ist z. B. beim akuten Leberversagen im Kindesalter oftmals kein auslösendes Agens feststellbar (Khuroo et al. 2004). Auch hier werden noch nicht näher klassifizierte Viren als Auslöser diskutiert. Inwieweit das vor nunmehr über 75 Jahren erstmals beschriebene Syndrom noch als eigenständige Entität angesehen werden kann, ist offen und wird vermutlich erst dann deutlich werden, wenn entweder ein pathogenetischer Zusammenhang mit Salicylaten belegbar ist oder das Krankheitsbild mit einer Infektion durch virale Erreger sicher erklärt werden kann.

■ Klinisches Bild und Diagnostik

Die Hauptmanifestationsform des Reye-Syndroms ist neben einer Beteiligung des zentralen Nervensystems eine **Hepato-pathie**. Histologisch werden in der Leber geschwollene Hepatozyten mit reduziertem Glykogengehalt, Zellnekrosen, geschwollene Mitochondrien und eine Fetteinlagerung beschrieben (Bove et al. 1975). Interessanterweise fehlen die histopathologischen Zeichen einer Entzündung (Brown u. Imam 1991). Die Entwicklung zu einer chronischen Hepatopathie ist bislang noch nicht beschrieben worden.

Klinisch manifestiert sich das Reye-Syndrom zunächst unspezifisch in Form eines **fieberhaften grippalen Infekts**. Nach einigen Tagen folgen Erbrechen, Somnolenz bis hin zum Koma und evtl. zerebrale Krampfanfälle. Diese klinischen Zeichen können zunächst differenzialdiagnostisch an eine Meningitis oder Enzephalitis denken lassen, wobei sich im Liquor von Patienten mit Reye-Syndrom keine signifikante Pleozytose findet.

Laborchemisch richtungsweisend sind die deutlich erhöhten Serumaktivitäten der **Transaminasen** Glutamat-Oxalacetat-Tansaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Tansaminase (GPT). Darüber hinaus können eine Hypoglykämie, eine Erhöhung des Ammoniakspiegels, eine metabolische Acidose und eine Verminderung von Gerinnungsfaktoren vorliegen.

Aufgrund der klinischen und laborchemischen Befunde wird das Reye-Syndrom gelegentlich auch „hepatozerebrales Syndrom“ genannt. Letztendlich ist das klinische Bild in Verbindung mit den laborchemischen Befunden vergleich-

bar mit den Befunden eines akuten Leberversagens unklarer Ätiologie. Bei einigen dieser Patienten gelingt der Nachweis einer viralen Infektion z. B. durch Herpes- oder Enteroviren oder das Parvovirus B19 als Ursache des Leberversagens, wobei oftmals trotz klinisch vermuteter schwerer Virusinfektion nach Lebertransplantation die histologische Untersuchung der Explantatleber keine typischen Zeichen einer virusbedingten Leberschädigung ergibt.

■ Therapie und Prognose

Entscheidend für die Prognose des Reye-Syndroms sind die frühe Diagnosestellung und die rasche Zuweisung betroffener Patienten in ein Zentrum mit hepatologischer Spezialisierung. Die Therapie erfolgt zunächst symptomatisch, wobei ein engmaschiges **Monitoring** zur frühzeitigen Diagnosestellung einer beginnenden Enzephalopathie und eines akuten Leberversagens unabdingbar ist. Bei Hyperammonämie kann eine spezifische Therapie beispielsweise mit Natriumbenzoat oder Hämofiltration durchgeführt werden, und in fortgeschrittenen Stadien mit Hirnödemen kann eine maschinelle Beatmung indiziert sein. Die Bedeutung der Gabe von Steroiden ist unklar; diese können jedoch bei einzelnen Patienten nützlich sein. Je nach Ausmaß der Gerinnungsstörung erfolgt die entsprechende Substitution mit Frischplasma oder Gerinnungsfaktoren.

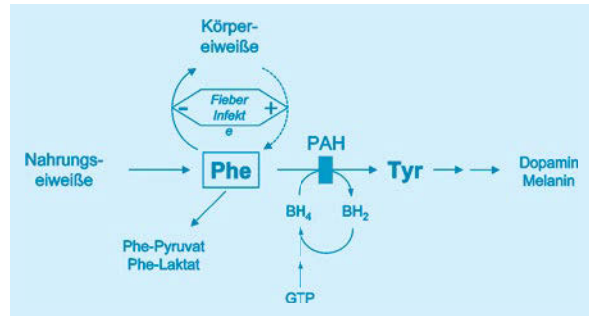
Analog zu anderen Patienten mit akutem Leberversagen sollte bei eindeutiger Progredienz des Krankheitsbildes rechtzeitig die Option einer **Lebertransplantation** diskutiert werden. Diese erbringt heute auch unter den Bedingungen der Notfallindikation sehr gute Ergebnisse (Brown u. Imam 1991) und sollte aufgrund der für die vergangenen beiden Jahrzehnte beschriebenen hohen Mortalität im Rahmen des Reye-Syndroms von besonderer Relevanz sein (Belay et al. 1997). Bei einigen Patienten stellen, wie erste Untersuchungen implizieren, auch Leberersatzverfahren eine therapeutische Option im Sinne einer Überbrückungstherapie dar (Khuroo et al. 2004).

Wegen des epidemiologisch und ätiologisch nicht auszuschließenden Zusammenhangs zwischen der Einnahme von Salicylaten und der Entstehung eines Reye-Syndroms empfehlen die US-amerikanische Food and Drug Administration ebenso wie die Centers for Disease Control die Vermeidung der Einnahme solcher Substanzen im Rahmen fieberhafter viraler Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Diese und weitere Informationen wie z. B. eine Auflistung salicylathaltiger Medikamente können der Homepage der National Reye's Syndrome Foundation entnommen werden (<http://www.reyessyndrome.org>). Es sei hier jedoch nochmals betont, dass evidenzbasierte Daten für diese Empfehlung fehlen.

17.13 Andere leberassoziierte Stoffwechselkrankheiten

R. Santer

Wie für den Kohlenhydratstoffwechsel (► Abschn. 17.2) ist die Leber auch eine wichtige Schaltstelle im Stoffwechsel der Aminosäuren und der organischen Säuren. Ferner nimmt sie eine



■ **Abb. 17.14** Phenylalaninstoffwechsel der Leber. BH_2 Dihydrobiopterin; BH_4 Tetrahydrobiopterin; PAH Phenylalaninhydroxylase; Phe Phenylalanin; Tyr Tyrosin

herausragende Stellung im Fettsäurenstoffwechsel ein, indem sie Ketonkörper für die Verwertung in anderen Organen bereitstellt. Die Phenylketonurie ist Folge eines Defekts der nur in der Leber exprimierten Phenylalaninhydroxylase. Diese Störung des Aminosäurenstoffwechsels hat eine exemplarische Rolle in der Behandlung angeborener Stoffwechselkrankheiten: Es war die erste Erkrankung, bei der aufgrund eines Neugeborenencreenings eine präventive Behandlung eingeführt wurde, und sie ist ein weiteres Beispiel dafür, dass ein hepatischer Enzymdefekt ohne Folgen für Leberstruktur und -funktion bleiben kann. Auch Fettsäureoxidationsstörungen führen nicht zu einer chronischen Hepatopathie; akute Stoffwechsellentgleisungen können jedoch zu einem Reye-Syndrom-ähnlichen Bild mit Leberverfettung und eingeschränkter Lebersyntheseleistung führen.

17.13.1 Störungen des Stoffwechsels der Aminosäuren und organischer Säuren

Phenylketonurie

■ Epidemiologie und Genetik

Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die in Europa mit einer Frequenz von etwa 1 : 8000 angetroffen wird. Mehr als 600 verschiedene Mutationen im Gen der **Phenylalaninhydroxylase** mit einem unterschiedlichen Effekt auf die Restaktivität des Enzyms sind bekannt.

■ Pathophysiologie

Durch den Defekt der nur in der Leber exprimierten Phenylalaninhydroxylase ist der Abbau des nicht für anabole Prozesse benötigten **Phenylalanins** gestört, und es kommt zur Akkumulation dieser Aminosäure in allen Geweben (■ **Abb. 17.4**). Bei pränataler Exposition gegenüber erhöhten Phenylalaninwerten (maternale Phenylketonurie) kommt es zur Störung der Organentwicklung (Herzfehler, Mikrozephalie mit eventuellem Balkenmangel, pränatale Dystrophie), postnatal tritt bei unbehandelten Kindern eine schwere Hirnschädigung ein. Diese betrifft die weiße Substanz, wo eine ausgeprägte Myelinisierungsstörung beobachtet wird, und den Neurotransmitterstoffwechsel; viele Mechanismen – insbesondere

solche, welche die schwere Intelligenzminderung erklären – sind nicht im Detail bekannt. Man geht heute davon aus, dass Phenylalanin selbst und nicht einer seiner Metabolite die toxische Substanz darstellt.

■ Klinisches Bild

Im Vordergrund stehen die bereits im ersten Lebensjahr erkennbare **mentale Retardierung** sowie eine schwere Bewegungsstörung, Krampfanfälle, Verhaltensauffälligkeiten (Autismus, Aggressivität) und eine Mikrozephalie. Die oft helle Haut der Patienten (bei gestörter Melaninsynthese) neigt zu Ekzemen. Abgesehen von vermehrter Brechneigung und Berichten über eine erhöhte Inzidenz von Pylorusstenosen gibt es keine klinischen Hinweise auf eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts oder der Leber.

■ Screening, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

In Mitteleuropa erfolgt heute ein flächendeckendes **Neonatal-screening** auf Hyperphenylalaninämien, so dass symptomatische Patienten nur noch selten diagnostiziert werden, dann in der Regel in Immigrantenfamilien. Während hierzu früher der bakterielle Test nach Guthrie verwendet wurde, erfolgt das Screening heute über eine Bestimmung der Phenylalanin- und Tyrosinkonzentration sowie der Phenylalanin-Tyrosin-Ratio anhand von Trockenblutproben mittels Tandemmassenspektrometrie, so dass der Test sensitiver ist und bereits ab der 36. Lebensstunde vorgenommen werden kann. Erhöhte Phenylalaninwerte finden sich neben der Phenylketonurie auch bei schweren Leberparenchymerkrankungen (dann in der Regel zusammen mit einer Tyrosin- und Methioninspiegelerhöhung), bei der Tyrosinämie Typ I (► Abschn. 17.6) und bei angeborenen Enzymdefekten des Synthesewegs des Kofaktors Tetrahydrobiopterin (BH₄; „atypische Phenylketonurie“), die bei jedem im Rahmen des Screenings auffälligen Neugeborenen ausgeschlossen werden müssen. Enzymatische Untersuchungen, die nur über eine Leberbiopsie möglich wären, und molekulargenetische Analysen bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten.

■ Therapie und Prognose

Patienten mit Phenylalaninwerten von konstant <10 mg/dl (<600 µmol/l) – „milde Hyperphenylalaninämie“ – bedürfen nach deutschen Richtlinien keiner Therapie. Bei höheren Werten muss eine phenalaninarme und damit eiweißreduzierte **Diät**, die mit essenziellen Aminosäuren, Vitaminen, Spurenelementen und Mineralstoffen angereichert ist, eingehalten werden. Bei entsprechend responsiven Patienten mit Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase kann eine Therapie mit pharmakologischen Dosen des Kofaktors BH₄ erfolgreich sein. Bis zum 10. Lebensjahr werden Phenylalaninwerte angestrebt, die zwischen 0,7 und 4 mg/dl liegen, nach dem 10. Lebensjahr werden Werte von 0,7–15 mg/dl und nach dem 16. Lebensjahr Werte bis 20 mg/dl toleriert.

➤ **Bei frühzeitigem Therapiebeginn und guter Compliance können eine normale Entwicklung und eine normale Intelligenz erwartet werden.**

Andere Aminoacidopathien und Organacidurien

Hierzu gehören insbesondere Störungen im Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin (Ahornsirupkrankheit, Isovalerianacidämie, 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel, 3-Methylglutakon-Acidurie) sowie Valin und Isoleucin (auch hier die Ahornsirupkrankheit und die klassischen Organacidurien Propionacidämie und Methylmalonacidurie). Hier gilt, dass die betroffenen Enzymproteine meist in der Leber exprimiert werden – allerdings durchaus mit relevanter Aktivität auch in anderen Geweben – und dass die Symptomatik vonseiten anderer Organsysteme im Vordergrund steht. Krisenhafte **neonatale Entgleisungen** mit metabolischer Acidose, Anionenlücke, Ketose und Hyperammonämie sind für die klassischen Organoacidämien typisch. Da sich keine CoA-Verbindungen anstauen, sind Acidose und Hyperammonämie für die Ahornsirupkrankheit eher ungewöhnlich; auch hierbei kann es aber wenige Tage nach der Geburt zu schweren neonatalen Manifestationen mit Zeichen einer Enzephalopathie kommen.

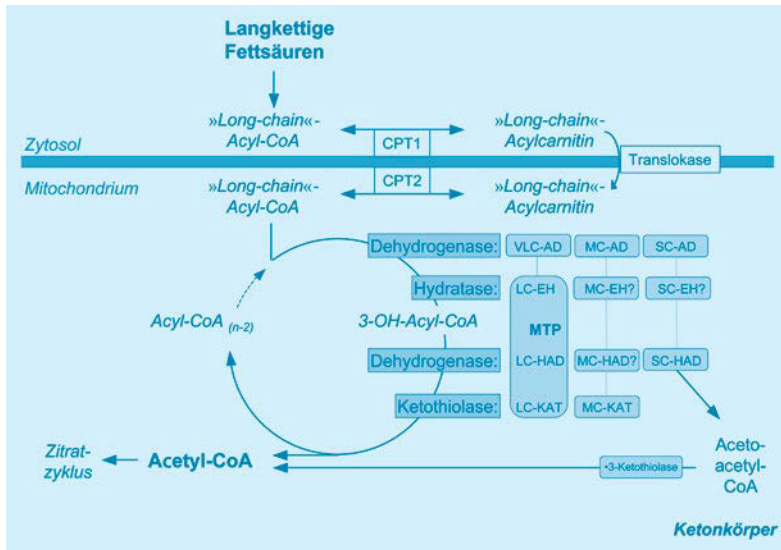
Viele dieser Störungen sind heute im Rahmen des Neonatalscreenings mittels Tandemmassenspektrometrie erfassbar, und die Patienten bedürfen bei Diagnosestellung, auch wenn die Kinder noch asymptomatisch sind, einer unmittelbaren **Notfallversorgung**. Nach den Akutmaßnahmen (Unterbrechung des Katabolismus) liegt der Schwerpunkt der Behandlung auf diätetischen Maßnahmen sowie ggf. der Gabe von Kofaktoren der betroffenen Enzyme.

Für einige der hier genannten Störungen (z. B. Propionacidämie, Methylmalonacidurie) ist eine **Lebertransplantation** als eine Form der somatischen Gentherapie durchgeführt worden. Während diese Maßnahme bei der Phenylketonurie prinzipiell erfolgreich wäre, weil die Leber das einzige Organ ist, in dem das defekte Enzym eine Rolle spielt (aber aufgrund der effektiven diätetischen Therapie nicht gerechtfertigt ist), vermag eine Lebertransplantation in den letztgenannten Fällen oft nur metabolische Entgleisungen zu verhindern; chronische Organkomplikationen, z. B. vonseiten des Gehirns oder der Nieren, können durch diese Maßnahme nicht sicher vermieden werden, und die Indikationsstellung hat daher sehr streng zu erfolgen.

17.13.2 Fettsäureoxidationsstörungen

■ Epidemiologie und Genetik

Die hier besprochenen mitochondrialen Fettsäureoxidationsstörungen sind autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten. Die häufigste Störung ist der **Medium-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(MCAD-)Mangel**, der im Rahmen von Screeninguntersuchungen bei einem von 6.000–10.000 Neugeborenen gefunden wurde. Seltener sind der Very-long-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(VLCAD-) und der Long-chain-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(LCHAD-)Mangel. Andere angeborene Fettsäureoxidationsstörungen sind im Kindesalter sehr selten. Aufgrund der Häufung einzelner Mutationen in unserer Population – c.985 A>G (p.K304E) bei MCAD-



■ **Abb. 17.15** Mitochondriale β-Oxidation von Fettsäuren. Dargestellt ist die Aufnahme von langkettigen, aktivierten Fettsäuren über die Mitochondrienmembran (die für diese nicht permeabel ist) mithilfe des Carnitintransportsystems. Innerhalb der Mitochondrien erfolgen die Zyklen der β-Oxidation durch längenspezifische Enzyme mit überlappender Substratspezifität. AD Acyl-CoA-Dehydrogenase; CPT1 Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1; CPT2 Carnitin-Palmitoyl-Transferase 2; EH Enoylhydratase; HAD Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase; KAT Keto-Acyl-CoA-Thiolase; LC „long chain“; MC „medium chain“; MTP mitochondriales trifunktionales Protein, das den zweiten, dritten und vierten Oxidationsschritt bei langkettigen Fettsäuren katalysiert (bei LC-HAD-Mangel ist nur ein aktives Zentrum dieses Enzyms durch eine Punktmutation betroffen); SC „short chain“; VLC „very long chain“

bzw. c.1528G>C (p.E510Q) bei LCHAD-Mangel – bietet die Molekulargenetik für einen Teil der Patienten eine relativ einfache Methode einer abschließenden Diagnostik.

■ Pathophysiologie

Die mitochondriale β-Oxidation deckt insbesondere in katabolen Situationen einen hohen Anteil des Energiebedarfs verschiedener Gewebe. Das Gehirn ist nicht in der Lage, selbst Energie aus Fettsäuren zu gewinnen, kann sich aber daran adaptieren, Produkte der Fettsäureoxidation der Leber, die Ketonkörper, zu verstoffwechseln. In der Leber und auch in anderen Organen werden aus Triglyceriden des Fettgewebes freigesetzte, aktivierte langkettige Fettsäuren als Carnitinerester über die Mitochondrienmembranen transportiert. Dort wird die Fettsäure in wiederholten Zyklen, bestehend aus jeweils 4 Enzymschritten, die durch längenspezifische Enzymproteine katalysiert werden, um jeweils 2 C-Atome – ein Acetyl-CoA-Molekül – verkürzt (■ Abb. 17.15). Bei Defekten all dieser Enzymschritte kommt es aufgrund des Mangels an Ketonkörpern zu einem **Energiedefizit** verschiedener Organe; zudem verursacht die verminderte Acetyl-CoA-Konzentration eine Hemmung der Glukoneogenese, und die Sequestrierung von freiem CoA in akkumulierenden Substanzen beeinflusst weitere mitochondriale Funktionen. Auch der Akkumulation von Fettsäuren, sichtbar an einer akuten Steatose verschiedener Gewebe (■ Abb. 17.16), und von Acyl-CoA-Estern wird eine toxische Wirkung zugeschrieben.

■ Klinisches Bild

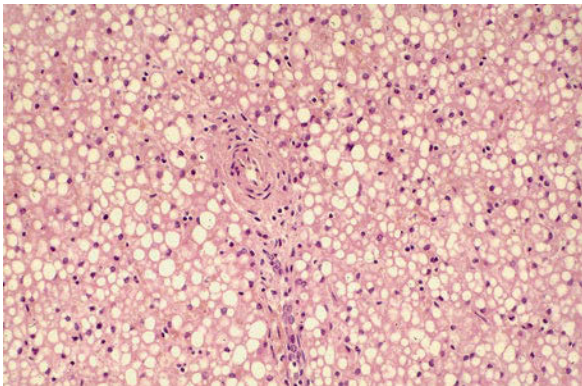
Die klinischen Zeichen von Fettsäureoxidationsstörungen können je nach zugrunde liegendem Defekt sehr variabel sein. Für den MCAD-Mangel, aber auch für andere Störungen stellt die Neigung zu **hypoketotischen Hypoglykämien** mit metabolischer Acidose in katabolen Situationen (Fasten, Infekte etc.) ein Leitsymptom dar. Die betroffenen Kinder, meist im Alter von 6–24 Monaten, können im Rahmen solcher Entgleisungen plötzlich versterben oder es kann zu Reye-Syndrom-ähnlichen Bildern mit Hepatopathie (einschließlich Hyperammonämie und Blutgerinnungsstörung) und Enzephalopathie kommen. Die Hepatopathie bei MCAD-Mangel entwickelt sich akut und ist vollständig reversibel; chronisch-progressive Verläufe sind nicht beschrieben.

Insbesondere bei LCHAD- und VLCAD-Mangel kann eine **Kardiomyopathie** oder eine **Myopathie** mit Rhabdomyolyse im Vordergrund stehen.

➤ **Feten mit LCHAD-Mangel können bei der Mutter eine Hepatopathie im Rahmen eines HELLP-Syndroms („hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“) hervorrufen.**

■ Diagnostik und Screening

Fettsäureoxidationsstörungen können bei Nachweis von β-Oxidationsprodukten (Dicarbonsäuren) entsprechender Kettenlänge bei Untersuchung der organischen Säuren im



■ **Abb. 17.16** Leberepithelverfettung bei dekompensiertem Medium-chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (postmortal entnommene Gewebeprobe, HE-Färbung, 40-fach). Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. D. Harms, Kiel

Urin vermutet werden. Auch durch Analyse entsprechender akkumulierender Acylcarnitine mittels Tandemmassenspektrometrie ist eine Diagnosestellung möglich. Die endgültige Diagnosestellung erfordert **enzymatische Untersuchungen** in Leukozyten oder Fibroblasten, auf die aber bei eindeutigen genetischen Befunden (s. oben) verzichtet werden kann.

Seit einigen Jahren erfolgt in Mitteleuropa ein flächendeckendes **Neugeborenencreening** auf Fettsäureoxidationsstörungen mittels Tandemmassenspektrometrie, welches es erlaubt, betroffene Kinder in katabolen Situationen prophylaktisch zu behandeln. Erste Studien zeigen einen deutlichen Rückgang von Mortalität und Folgekrankheiten.

■ Therapie und Prognose

Die Therapie besteht bei allen Fettsäureoxidationsstörungen in der **Vermeidung von katabolen Zuständen**. Längere Fastenperioden sind zu vermeiden, insbesondere bei Infekten werden häufige kohlenhydratreiche, fettarme Mahlzeiten empfohlen. Bei Nahrungsverweigerung ist eine frühzeitige parenterale Glukosezufuhr erforderlich. Nur bei Abbaustörungen langkettiger Fettsäuren ist der Einsatz mittelkettiger Fettsäuren sinnvoll; Lipidinfusionen sind generell zu vermeiden. Insgesamt ist darauf zu achten, dass sich trotz kohlenhydratreicher Nahrung keine Adipositas entwickelt, da eine dann erforderliche Gewichtsreduktion risikoreich ist. Bei manchen Störungen ist eine Carnitingabe sinnvoll; bei LCHAD-Mangel wird wegen der Toxizität langkettiger Acylcarnitine jedoch insbesondere von Akutgaben abgeraten; beim MCAD-Mangel ist eine prophylaktische Gabe, solange kein Mangel an Carnitin vorliegt, umstritten.

17.14 Steatosis hepatis

U. Baumann

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung („non-alcoholic fatty liver disease“, NAFLD) ist ein Überbegriff für verschiedene Formen der meist grobtropfigen Leberverfettung, die nicht auf Alkohol-

konsum zurückzuführen ist und häufig als Nebenbefund bei Übergewichtigkeit auftritt. Etwa 20 % der betroffenen Patienten sind normalgewichtig, viele von diesen sind Diabetiker. Die histologische Diagnose der NAFLD umfasst ein Spektrum von vermutlich benigner statisch verlaufender Steatosis hepatis mit oder ohne Entzündungsreaktion bis zu fortschreitenden Lebererkrankungen mit Entwicklung einer Fibrose, bei denen es in Einzelfällen bereits im Kindesalter zur Leberzirrhose kommen kann. Für diese aggressiveren Formen wird heute oft der Begriff der nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) verwendet.

■ Epidemiologie

Im Zusammenhang mit der sich ausbreitenden Epidemie von **Übergewichtigkeit und Adipositas** wird auch vermehrt die Diagnose einer Fettlebererkrankung gestellt. Die Angaben zur Prävalenz der NAFLD bei Kindern und Jugendlichen entsprechen Schätzungen aufgrund von Untersuchungen in den USA, in Italien und in Japan zum Vorkommen erhöhter Leberwerte oder verdächtiger Ultraschallbefunde. Die angegebenen Zahlen schwanken erheblich, je nach untersuchtem Kollektiv. Vermutlich sind etwa 10 % der adipösen Kinder und Jugendlichen betroffen bzw. etwa 3 % aller Kinder und Jugendlichen. Progressive Verläufe bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose kommen bei Erwachsenen mit einem Anteil von 1–3 % aller Patienten mit NAFLD vor. Bislang ist unklar, ob man diese Zahlen auf das Kinder- und Jugendalter übertragen kann.

■ Pathophysiologie

Die NAFLD ist häufig mit Adipositas, dem metabolischen Syndrom und insbesondere mit einer **Insulinresistenz** assoziiert. Es gibt aber auch eine Reihe anderer Erkrankungen, bei denen es zu einer grobtropfigen Leberverfettung kommen kann wie z. B. bei akutem Gewichtsverlust bei Diarrhö, bei zystischer Fibrose, aber auch beim M. Wilson. Warum nicht alle adipösen Patienten eine NAFLD entwickeln, ist nicht geklärt. Prädisponierende genetische Faktoren (Kandidatengene sind z. B. *PPAR-γ*, *HFE* und *Adiponectin*) werden gegenwärtig diskutiert.

Trotz Modifikationen gilt für die Pathogenese der NAFLD weiterhin grundsätzlich ein **Konzept des „double hit“**:

- Zentral in der heutigen Vorstellung sind die aufgrund von Insulinresistenz und Hyperinsulinismus vermehrt vorliegenden freien Fettsäuren („first hit“).
- Neben der direkten toxischen und apoptoseinduzierenden Wirkung dieser freien Fettsäuren wird eine Reihe anderer Faktoren diskutiert, die bei bestehender Steatosis hepatis Entzündung und Fibrose in der Leber herbeiführen; verantwortlich sind vermutlich eine mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, Eisenüberladung sowie eine vermehrte Expression von Zytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor α („second hit“).

Schwerere Verläufe finden sich insbesondere dann, wenn **zusätzliche Leberschädigungen** auftreten wie z. B. bei Hepatitis C oder nach Chemotherapie aufgrund einer malignen Erkrankung.

■ Klinisches Bild

Die häufig antriebsarmen, adipösen Kinder werden dem Kinderarzt typischerweise nur mit einer geringen Symptomatik, z. B. Bauchschmerzen insbesondere im rechten Oberbauch, vorgestellt oder weil zufällig bei einer präoperativen Blutuntersuchung erhöhte Transaminasenwerte aufgefallen sind. Bei der körperlichen Untersuchung fehlen in der Regel Hautzeichen einer chronischen Lebererkrankung wie das Palmarerythem und Spider-Nävi. Dagegen finden sich bei Kindern und Jugendlichen mit Insulinresistenz im Rahmen des metabolischen Syndroms häufig schmutzig aussehende Hautverfärbungen einer **Acanthosis nigricans**. Ebenfalls häufig, aber nicht zwingend besteht eine Hepatomegalie. Das Auftreten von Gallensteinen bei adipösen Kindern wird zwar zunehmend beobachtet, ist aber nach wie vor selten.

■ Diagnostik

Meist liegt bei den betroffenen Kindern nur eine geringe, 1,5- bis 2-fache, persistierende Erhöhung der Transaminasenwerte vor. Auch bei Kindern und Jugendlichen mit NAFLD sollte prinzipiell wie bei allen Patienten mit unklarer Aktivitätssteigerung der Transaminasen vorgegangen werden. Praktisch sollte die Überprüfung der Leberwerte im infektfreien Intervall vorgenommen werden. Wichtig ist bei persistierend erhöhten Transaminasenwerten auch der Ausschluss einer Muskelerkrankung durch Bestimmung der Kreatinkinaseaktivität. Bei persistierend erhöhten Leberwerten und dem klinischen Verdacht auf eine NAFLD sollte eine chronische Lebererkrankung anderer Genese systematisch ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf eine chronische Lebererkrankung anderer Ätiologie, z. B. aufgrund der Anamnese, einem entsprechenden klinischen Befund, z. B. Splenomegalie, oder einer Cholestase ist eine sofortige Abklärung erforderlich. Besteht auch nach dem initialen Kontakt der Verdacht einer NAFLD, kann man zunächst mit dem Versuch einer Gewichtsreduktion über etwa ein halbes bis ein Jahr abwarten, ob es zu einer Normalisierung der Leberwerte kommt und die Verdachtsdiagnose auf diese Weise bestätigt wird. Ist dies nicht der Fall, ist eine **Leberbiopsie** zur definitiven Klärung anzustreben.

■ Differenzialdiagnostik

Infrage kommende Differenzialdiagnosen sind in **Tab. 17.8** aufgeführt.

■ Therapie

Die Therapie der Wahl zielt, wie auch bei der Adipositas, auf eine mäßige **Gewichtsreduktion**, wie sie z. B. durch eine multidisziplinäre Therapie erreicht werden kann.

Während gegenwärtig immer neue medikamentöse Therapieformen diskutiert werden, haben sich die Hoffnungen auf eine positive Wirkung von Vitamin E und Metformin nicht erfüllt. Im TONIC-Trial, einer großen prospektiven Untersuchung mit insgesamt 173 Patienten im Alter von 8–17 Jahren, haben beide Medikamente nicht zu einer signifikanten Besserung des primären Endpunkts der Studie (Aminotransferasen im Blut) geführt und können auch weiterhin nicht allgemein empfohlen werden. Eine Subgruppe der Patienten allerdings,

■ **Tab. 17.8** Differenzialdiagnosen bei Kindern mit Steatosis hepatitis (mit Ausnahme einiger seltener Stoffwechselerkrankungen)

Differenzialdiagnosen	Beispiele
Ernährungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> – Dehydration – (Akute) Unterernährung – Parenterale Ernährung – Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
Systemische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatitis C – Pankreasinsuffizienz – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Diabetes mellitus – Nephrotisches Syndrom – Zystische Fibrose – M. Wilson – α_1-Antitrypsin-Mangel – Glykogenspeichererkrankungen – Familiäre Hyperlipoproteinämien – Abetalipoproteinämie – Zustand nach hypothalamischer Intervention
Syndromatische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Turner-Syndrom – Bardet-Biedl-Syndrome – Prader-Willi-Syndrom – Lipodystrophie
Medikamenten- und Toxinwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> – Amiodaron – Methotrexat – Steroide – L-Asparaginase – Vitamin A – Alkohol – Zidovudin (und andere Medikamente zur hochaktiven antiretroviralen Therapie, HAART) – Valproat

nämlich Kinder und Jugendliche mit dem histologischen Befund einer NASH, zeigten allerdings eine Besserung der degenerativen Veränderungen nach Gabe von 2-mal 400 IE RRR- α -Tocopherol pro Tag über 96 Wochen. Vergleichbare Ergebnisse zeigte auch eine Untersuchung bei Erwachsenen mit NASH (PIVENS-Studie). Da aber gegenwärtig die Patienten, bei denen die Vitamin-E-Behandlung indiziert sein könnte, nur nach histologischen Kriterien zu identifizieren sind und Nutzen und Risiko einer „blinden“ Medikation noch nicht gegeneinander abgeschätzt werden können, kann die Vitamin-E-Medikation noch nicht als Standardtherapie empfohlen werden.

■ Prognose

Da es keine pädiatrischen longitudinalen Untersuchungen zur Prognose der NAFLD gibt, wird bislang noch davon ausgegangen, dass die Unterscheidung in progressive (NASH) und

weniger progressive (NAFLD) Formen der Leberverfettung prinzipiell auch für das Kindesalter gilt. Nicht geklärt ist jedoch, welchen Einfluss **Wachstumsfaktoren** im Kindesalter auf den zeitlichen Verlauf der Erkrankung haben.

Das Risiko erwachsener Patienten mit NASH, innerhalb von 5 Jahren eine fortgeschrittene **Leberfibrose** zu entwickeln, liegt bei 25 % und das Zirrhoserisiko bei 15 %. Eine Studie aus Japan zeigte, dass das Risiko für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, an einer Leberzirrhose zu sterben, höher war als die Mortalität an kardiovaskulären Komplikationen.

Bei der Evaluation nichtinvasiver Marker einer NASH zeigte sich bei Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für Patienten mit Insulinresistenz, fortgeschrittenem Alter (40–50 Jahre), steigendem Body-Mass-Index, Diabetes mellitus und einem Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-(GOT-)/Glutamat-Pyruvat-Transaminase-(GPT-)Quotienten von >1. Insgesamt lassen sich diese Daten nur teilweise auf das Kindes- und Jugendalter übertragen. So finden sich im Rahmen der leberhistologischen Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu erwachsenen Patienten weniger lobuläre und mehr portale Veränderungen. Neuere Untersuchungen zur portalen Fibrose bei Erwachsenen konnten eine eher ungünstige Prognose dieser Erkrankungsform zeigen. Dies scheint zu ersten klinischen Beobachtungen einer frühzeitigen Progression der NAFLD bei Kindern zu passen. Bei einer Untersuchung in Kanada hatten 17 von 24 Kindern eine Leberfibrose, und ein 9-jähriges Kind hatte bereits eine Zirrhose entwickelt. Bei einer Untersuchung an 43 Kindern und Jugendlichen mit NAFLD aus den USA fanden sich bei 63 % fibrotische Veränderungen, bei einem Kind eine Zirrhose. Eine **fortgeschrittene Erkrankung** mit portaler Fibrose war in dieser Studie durch das Vorliegen von Bauchschmerzen im rechten Oberbauch in Kombination mit einem erhöhten HOMA-Wert vorhersagbar; bei diesem Wert – **Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance**: Nüchterninsulinkonzentration (mU/l) multipliziert mit dem Nüchternblutzuckerspiegel (µmol/l) dividiert durch 22,5 – gelten erhöhte Werte von >1 als Merkmal einer Insulinresistenz.

Kritisch anzumerken ist, dass die Auswahl bzw. die Anzahl der untersuchten Patienten in den publizierten Studien noch undifferenziert bzw. gering ist und eine abschließende Beurteilung der Bedeutung der NAFLD im Kindes- und Jugendalter noch nicht vorgenommen werden kann.

Literatur

Literatur zu Abschn. 17.1

- Bals R (2010) Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24: 629–623
- Blank CA, Brantly M (1994) Clinical features and molecular characteristics of α 1-antitrypsin deficiency. *Ann Allergy* 72: 105–121
- Chappell S, Hadzic N, Stockley R et al. (2008) A polymorphism of the alpha1-antitrypsin gene represents a risk factor for liver disease. *Hepatology* 47: 127–132
- Doherty DG, Donaldson PI, Whitehouse DB et al. (1990) HLA-phenotypes and gene polymorphisms in juvenile liver disease associated with α 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 12: 218–223

- Gadek JE, Hunninghake GW, Zimmerman RL, Crystal RG (1980) Regulation of release of alveolar macrophage-derived neutrophil chemotactic factor. *Am Rev Respir Dis* 121: 723–733
- Hunninghake GW, Gadek JE, Fales HM, Crystal RG (1980) Human alveolar macrophage-derived chemotactic factor for neutrophils: stimuli and partial characterization. *J Clin Invest* 66: 473–483
- Lai EC, Kao FF, Law ML, Woo SLC (1983) Assignment of the α 1-antitrypsin gene and sequence-related gene to human chromosome 14 by molecular hybridization. *Am J Hum Genet* 35: 385–392
- Mowat AP (1994) Alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ): features of liver involvement in childhood. *Acta Paediatr* 393 (Suppl): 13–17
- Pan S, Huang L, McPherson J et al. (2009) Single nucleotide polymorphism-mediated translational suppression of endoplasmic reticulum mannosidase I modifies the onset of end-stage liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 50: 275–281
- Perlmutter DH (1991) The cellular basis for liver injury in α 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 13: 172–185
- Pittschieler K (1994) Heterozygotes and liver involvement. *Acta Paediatr* 393 (Suppl): 21–23
- Rabin M, Watson M, Kidd V et al. (1986) Regional location of α , chymotrypsin and α , α -antitrypsin genes on human chromosome 14. *Somat Cell Mol Genet* 12: 209–214
- Sifers RN, Finegold MJ, Wood SLC (1992) Molecular biology and genetics of α 1-antitrypsin deficiency. *Semin Liver Dis* 12: 301–310
- Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E et al. (2010) Therapeutic efficacy of α -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res* 11: 136
- Sveger T (1976) Liver disease in α 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants. *N Engl J Med* 294: 1316–1321
- Sveger T (1984) Prospective study of children with α 1-antitrypsin deficiency. Eight-year-old follow up. *J Pediatr* 104: 91–94
- Sveger T (1988) The natural history of liver disease in α 1-antitrypsin deficient children. *Acta Paediatr Scand* 77: 847–851
- Sveger T (1994) Screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr* 393 (Suppl): 18–20
- Sveger T, Eriksson S (1995) The liver in adolescents with α 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology* 22: 514–517
- Sveger T, Thelin T (1981) Four-year-old children with α 1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr Scand* 70: 171–176
- Wu Y, Whitman I, Molmenti E et al. (1994) A lag in intracellular degradation of mutant alpha 1-antitrypsin correlates with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 9014–9018

Literatur zu Abschn. 17.2

- Berry GT, Segal S, Gitzelmann R (2011) Disorders of galactose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den, Walter JH (eds) *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*, 5th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Bosch AM (2006) Classical galactosaemia revisited. *J Inher Metab Dis* 29: 516–525
- Chen YT (2001) Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1521–1551
- Chou JY, Raben N (eds) (2002) *Glycogen storage diseases*. *Curr Mol Med* 2: 1–227
- Cox TM (2002) The genetic consequences of our sweet tooth. *Nat Rev Genet* 3: 481–487
- Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D et al. (2005) Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inher Metab Dis* 28: 153–162

- Bundesministerium für Gesundheit (2011) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das Gendiagnostikgesetz (GenDG) Bundesanzeiger 40: 1013. http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningrichtlinie_NGS_2011_BAnz.pdf. Zugriffen: 18. April 2012
- Jaeken J, Matthijs G, Carchon H, Schaftingen E van (2004) Defects of N-glycan synthesis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1601–1623
- Kim SY, Jun HS, Mead PA, Mansfield BC, Chou JY (2008) Neutrophil stress and apoptosis underlie myeloid dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood* 111: 5704–5711
- Labruno P (2002) Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1): S53–S55
- Lee PJ (2002) Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1): S46–S49
- Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1): S10–S99
- Morava E, Lefeber D (eds) (2011) CDG – an update. *J Inher Metab Dis* 34: 847–939
- Panaro F, Andorno E, Basile G et al. (2004) Simultaneous liver-kidney transplantation for glycogen storage disease type IA (von Gierke's disease). *Transplant Proc* 36: 1483–1484
- Rake JP, Visser G, Labruno P et al. (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 161 (Suppl 1): S20–S34
- Santer R, Rischewski J, Weihe von M et al. (2005) The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat* 25: 594
- Schweitzer-Krantz S (2003) Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosaemia. *Eur J Pediatr* 162 (Suppl 1): S50–S53
- Steinmann B, Santer R, Berghe G van den (2011) Disorders of fructose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den, Walter JH (eds) *Inborn metabolic diseases – diagnosis and treatment*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM et al. (2011) The adult galactosemic phenotype. *J Inher Metab Dis* 34: 165–171
- Literatur zu Abschn. 17.3**
- Brewer GJ, Askari FK (2005) Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol* 42 (Suppl 1): S13–S21
- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW (1993) The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 5: 327–337
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al. (2003) Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 23: 139–142
- Lee VD, Northup PG, Berg CL (2006) Resolution of decompensated cirrhosis from Wilson's disease with zinc monotherapy: a potential therapeutic option? *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1069–1071
- Mueller T, Schafer H, Rodeck B et al. (1999) Familial clustering of infantile cirrhosis in Northern Germany: a clue to the etiology of idiopathic copper toxicosis. *J Pediatr* 135 (2 Pt 1): 189–196
- Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R (2010) Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 52: 1948–1956
- Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L et al. (1999) A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28: 186–190
- Literatur zu Abschn. 17.4**
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T (2002) Penetrance of 845G–A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 359: 211–218
- Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ et al. (2003) Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 361: 669–673
- Fleming RE, Britton RS (2006) Iron imports. VI. HFE and regulation of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290: G590–G594
- Franchini M, Veneri D (2005) Hereditary hemochromatosis. *Hematology* 10(2): 145–149
- Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, Rogiers X, Ganschow R (2006) Neonatal hemochromatosis: long-term experience with favorable outcome. *Pediatrics* 118: 2060–2065
- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S et al. (1999) A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 341: 718–724
- Pan X, Kelly S, Melin-Aldana H, Malladi P, Whittington PF (2010) Novel mechanism of fetal hepatocyte injury in congenital alloimmune hepatitis involves the terminal complement cascade. *Hepatology* 51: 2061–2068
- Rand EB, Karpen SJ, Kelly S et al. (2009) Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 155: 566–567
- Rodrigues F, Kallas M, Nash R et al. (2005) Neonatal hemochromatosis – medical treatment vs. transplantation: the king's experience. *Liver Transpl* 11: 1417–1424
- Wallace DF, Subramaniam VN (2007) Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol* 13: 4690–4698
- Whittington PF, Malladi P (2005) Neonatal hemochromatosis: is it an allo-immune disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40: 544–549
- Wood MJ, Powell LW, Ramm GA (2008) Environmental and genetic modifiers of the progression to fibrosis and cirrhosis in hemochromatosis. *Blood* 111: 4456–4462
- Literatur zu Abschn. 17.5**
- Ahmed I (2002) Childhood porphyrias. *Mayo Clin Proc* 77: 825–836
- Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL et al. (2005) Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 142: 439–450
- Kauppinen R (2005) Porphyrias. *Lancet* 365: 241–252
- Literatur zu Abschn. 17.6**
- Halvorsen S, Kvittingen EA, Flatmark A (1988) Outcome of therapy of hereditary tyrosinemia. *Acta Paediatr Jpn* 30: 425–428
- Harms E, Roscher A, Grueters A et al. (2002) Neue Screening-Richtlinien. *Monatsschr Kinderheilkd* 150: 1424–1440
- Kvittingen EA (1991) Tyrosinaemia type I – an update. *J Inher Metab Dis* 14: 554–562
- Laberge C (1969) Hereditary tyrosinemia in a French Canadian isolate. *Am J Hum Genet* 21: 36–45
- Laberge C, Grenier A, Valet JP, Morissette J (1990) Fumarylacetoacetase measurement as a mass-screening procedure for hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 47: 325–328
- Lindblad B, Lindstedt S, Steen G (1977) On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 4641–4645

- Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B (1992) Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase [see comments]. *Lancet* 340: 813–817
- Mitchell G, Larochelle J, Lambert M et al. (1990) Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 322: 432–437
- Mitchell GA, Lambert M, Tanguay RM (1995) Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1077–1106
- Paradis K, Weber A, Seidman EG et al. (1990) Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: the Quebec experience. *Am J Hum Genet* 47: 338–342
- Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, Larochelle J, Tanguay RM (1998) Different clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I) in patients with identical genotypes. *Mol Genet Metab* 64: 119–125
- Sima AA, Kennedy JC, Blakeslee D, Robertson DM (1981) Experimental porphyric neuropathy: a preliminary report. *Can J Neurol Sci* 8: 105–113

Literatur zu Abschn. 17.7

- Beck M (2001) Variable clinical presentation in lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 24 (Suppl 2): 47–51; discussion: 45–46
- Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C (2010) Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am* 57: 123–145
- Desnick RJ (2004) Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 27: 385–410
- Ellinwood NM, Vite CH, Haskins ME (2004) Treatment of lysosomal storage disorders: cell therapy and gene therapy. *J Inherit Metab Dis* 27: 411–415
- Guo Y, He W, Boer AM et al. (1995) Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 18: 717–722
- Krivit W (2004) Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol* 26: 119–132
- Malatack JJ, Consolini DM, Bayever E (2003) The status of hematopoietic stem cell transplantation in lysosomal storage disease. *Pediatr Neurol* 29: 391–403
- Marsden D, Levy H (2010) Newborn screening of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 56: 1071–1079
- Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M et al. (2010) Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology (Bethesda)*. 25: 102–115
- Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E (2009) Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 123: 1191–1207
- Vom Dahl S, Mengel E (2010) Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24: 619–628
- Weibel TD, Brady RO (2001) Systematic approach to the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 7: 190–199
- Wenger DA, Coppola S, Liu SL (2003) Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol* 60: 322–328
- Balistreri WF (1999) Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 28: 145–172
- Bove KE, Heubi JU, Balistreri WF, Setchel KD (2004) Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review. *Pediatr Dev Pathol* 7: 315–334
- Clayton PT (2001) Applications of mass spectrometry in the study of inborn errors of metabolism. *J Inh Metab Dis* 24: 139–150
- Setchel KD, Heubi JU, Bove KE et al. (2003) Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 124: 217–232
- Rand EB, Karpen SJ, Kelly S et al. (2009) Treatment of neonatal hemochromatosis with exchange transfusion and intravenous immunoglobulin. *J Pediatr* 155: 568–571
- Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M et al. (2009) Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 137: 1310–1320

Literatur zu Abschn. 17.9

- Arias IM (1962) Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J Clin Invest* 41: 2233–2245
- Bellodi-Privato M, Aubert D, Pichard V et al. (2005) Successful gene therapy of the Gunn rat by in vivo neonatal hepatic gene transfer using murine oncoretroviral vectors. *Hepatology* 42: 431–438
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. (1995) The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333: 1171–1175
- Clarenburg R, Kao CC (1973) Shared and separate pathways for biliary excretion of bilirubin and BSP in rats. *Am J Physiol* 225: 192–200
- Crigler JF Jr, Najjar VA (1952) Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 10: 169–180
- Dennerly PA (2005) Metalloporphyrins for the treatment of neonatal jaundice. *Curr Opin Pediatr* 17: 167–169
- Dimmock D, Brunetti-Pierri N, Palmer DJ, Beaudet AL, Ng P (2011) Correction of hyperbilirubinemia in Gunn rats using clinically relevant low doses of helper-dependent adenoviral vectors. *Hum Gene Ther* 22: 483–488
- Fox IJ, Chowdhury JR, Kaufman SS et al. (1998) Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 338: 1422–1426
- Galbraith RA, Drummond GS, Kappas A (1992) Suppression of bilirubin production in the Crigler-Najjar type I syndrome: studies with the heme oxygenase inhibitor tin-mesoporphyrin. *Pediatrics* 89: 175–182
- Gallagher TF Jr, Mueller MN, Kappas A (1966) Estrogen pharmacology. IV. Studies of the structural basis for estrogen-induced impairment of liver function. *Medicine (Baltimore)* 45: 471–479
- Knopke B, Vermehren J, Grothues D et al. (2011) Auxiliary liver transplantation in a child with Crigler-Najjar syndrome type I. *Transpl Int* 24: 40
- Kren BT, Parashar B, Bandyopadhyay P et al. (1999) Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10349–10354
- Lysy PA, Najimi M, Stephenne X et al. (2008) Liver cell transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I: update and perspectives. *World J Gastroenterol* 14: 3464–3470
- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A et al. (1999) Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr* 134: 441–446
- Okolicsanyi L, Ghidini O, Orlando R et al. (1978) An evaluation of bilirubin kinetics with respect to the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Clin Sci Mol Med* 54: 539–547

Literatur zu Abschn. 17.8

- Balistreri WF (1999) Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 28: 145–172

Literatur

- Olsson R, Bliding A, Jagenburg R et al. (1988) Gilbert's syndrome – does it exist? A study of the prevalence of symptoms in Gilbert's syndrome. *Acta Med Scand* 224: 485–490
- Regev RH, Stolar O, Raz A, Dolfin T (2002) Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. *J Perinat Med* 30: 185–187
- Roberts RJ, Plaa GL (1967) Effect of phenobarbital on the excretion of an exogenous bilirubin load. *Biochem Pharmacol* 16: 827–835
- Shieh CC, Chang MH, Chen CL (1990) Dubin-Johnson syndrome presenting with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child* 65: 898–899
- Sinaasappel M, Jansen PLM (1991) The differential diagnosis of Crigler-Najjar disease, types 1 and 2, by bile pigment analysis. *Gastroenterol* 100: 783–789
- Veere CN van der, Sinaasappel M, McDonagh AF et al. (1996) Current therapy for Crigler-Najjar Syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology* 24: 311–315
- Wada M, Toh S, Taniguchi K et al. (1998) Mutations in the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) gene, a novel ABC transporter, in patients with hyperbilirubinemia II/Dubin-Johnson syndrome. *Hum Mol Genet* 7: 203–207
- Wegen P van der, Louwen R, Imam AM et al. (2006) Successful treatment of UGT1A1 deficiency in a rat model of Crigler-Najjar disease by intravenous administration of a liver-specific lentiviral vector. *Mol Ther* 13: 374–381
- Literatur zu Abschn. 17.10**
- DiMauro S (2004) Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 1658: 80–88
- D'Souza GG, Weissig V (2004) Approaches to mitochondrial gene therapy. *Curr Gene Ther* 4: 317–328
- Ferrari G, Lamantea E, Donati A et al. (2005) Infantile hepatocerebral syndromes associated with mutations in the mitochondrial DNA polymerase-gamma A. *Brain* 128: 723–731
- Mandel H, Szargel R, Labay V et al. (2001) The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 29: 337–341
- Marriage B, Clandinin MT, Glerum DM (2003) Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J Am Diet Assoc* 103: 1029–1038
- Rogac M, Meznicar M, Zeviani M, Sperl W, Neubauer D (2011) Functional outcome of children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 44: 340–346
- Smeitink JA (2003) Mitochondrial disorders: clinical presentation and diagnostic dilemmas. *J Inherit Metab Dis* 26: 199–207
- Sperl W, Freisinger P, Mayr H, Burgard P (2010) Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/. Zugegriffen: 19. April 2012
- Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizcarra E et al. (2006) MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 38: 570–575
- Zeviani M, Di Donato S (2004) Mitochondrial disorders. *Brain* 127: 2153–2172
- Literatur zu Abschn. 17.11**
- Bachmann C (2003) Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 162: 410–416
- Bachmann C, Batshaw M, Hammond J, Tuchman M, Wilcken B (eds) (2004) New developments in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 81 (Suppl 1): S3–S91
- Brusilow S, Horwich AL (2001) Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1909–1963
- Häberle J, Lindner M, Boddaert N et al. (2012) Guideline for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* (in press)
- Häberle J (2011) Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 170: 21–34
- Morioka D, Kasahara M, Takada Y et al. (2005) Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 11: 1332–1342
- Literatur zu Abschn. 17.12**
- Belay ED, Bresee JS, Holman RC et al. (1997) Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med* 340: 1377–1382
- Bove KE, McAdams AJ, Partin JS, Hug G, Schubert WK (1975) The hepatic lesion in Reye's syndrome. *Gastroenterology* 69: 685–697
- Brown JK, Imam H (1991) Interrelationship of liver and brain with special reference to Reye's syndrome. *J Inherit Metab Dis* 14: 436–458
- Khuroo MoS, Khuroo MeS, Farahat KLC (2004) Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: A meta analysis. *Liver Transplant* 10: 1099–1106
- Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS, SPLIT Research Group (2004) Studies of pediatric liver transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplant* 8: 273–283
- Pinsky PF, Hurwitz ES, Schonberger LB, Gumn WJ (1988) Reye's syndrome and aspirin. Evidence for a dose-response effect. *J Am Med Assoc* 260: 657–661
- Reye RDK, Morgan G, Baral L (1963) Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet* II: 749–751
- Literatur zu Abschn. 17.13**
- Chace DH, Kalas TA, Naylor EW (2003) Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 49: 1797–1817
- Ding Z, Harding CO, Thony B (2004) State-of-the-art 2003 on PKU gene therapy. *Mol Genet Metab* 81: 3–8
- Gregersen N, Bross P, Andresen BS (2004) Genetic defects in fatty acid beta-oxidation and acyl-CoA dehydrogenases. Molecular pathogenesis and genotype-phenotype relationships. *Eur J Biochem* 271: 470–482
- Grosse SD, Khoury MJ, Greene CL, Crider KS, Pollitt RJ (2006) The epidemiology of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an update. *Genet Med* 8: 205–212
- Muntau AC, Roschinger W, Habich M et al. (2002) Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 347: 2122–2132
- Roe CR, Ding J (2001) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 2297–2326
- Scriver CR, Kaufman S (2001) Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1667–1724
- Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R et al (2009) Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: results from a workshop. *J Inherit Metab Dis* 32: 488–497
- Spronsen FJ van, Huijbregts SC, Bosch AM, Leuzzi V (2011) Cognitive, neurophysiological, neurological and psychosocial outcomes in

early-treated PKU-patients: a start toward standardized outcome measurement across development. *Mol Genet Metab* 104 (Suppl): S45–S51

Wilcken B (2010) Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 33: 501–506

Literatur zu Abschn. 17.14

Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S (2003) Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 98: 2485–2490

Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (2011) Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 305(16): 1659–1668

Roberts EA (2002) Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16: 749–765

Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB et al. (2003) Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 143: 500–505

Vairo P, Lenta S, Socha P et al. (2012) Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(4): 700–713