

# Vorlesung Pädiatrie

## Diagnostik und Therapie bei Angeborenen Stoffwechselerkrankungen

November 2008

Prof.Dr.med.habil.Jörg Seidel

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
SRH Wald-Klinikum Gera

Joerg.Seidel@wkg.srh.de

# Gliederung

- Diagnostik von Stoffwechselerkrankungen
  - Neugeborenenenscreening
  - Selektives Stoffwechselscreening
- Phenylketonurie (PKU)
  - Modell
  - Diätetische Therapie

# Eine Frage am Anfang



# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

Metabolit 1

# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

Metabolit 1



# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

Metabolit 1



```
graph TD; A[Metabolit 1] --> B[Metabolit 2]
```



Metabolit 2

# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

Metabolit 1



Metabolit 2

Enzymdefekt

Metabolit 1

# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

Metabolit 1



Metabolit 2

Enzymdefekt

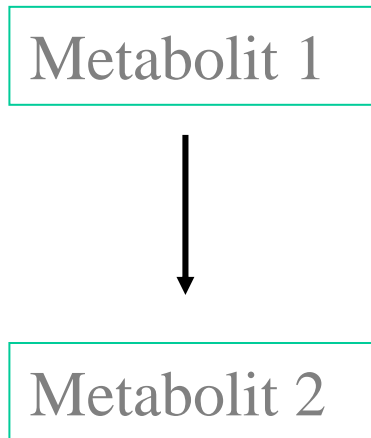
Metabolit 1



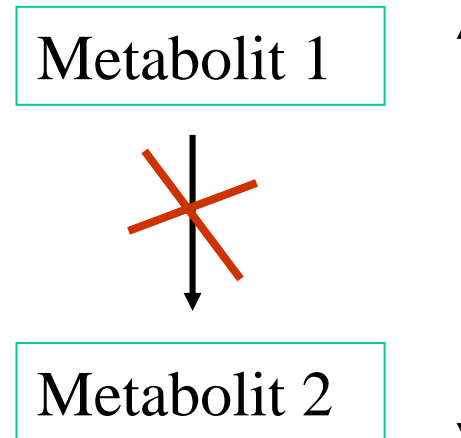
Metabolit 2

# Intermediär-Stoffwechsel

Normal



Enzymdefekt



# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

Metabolit 1



Metabolit 2

Enzymdefekt

Metabolit 1



Metabolit 2



FOLGEN

# Intermediär-Stoffwechsel

Normal

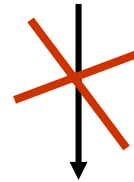
Metabolit 1



Metabolit 2

Enzymdefekt

Metabolit 1



Metabolit 2



FOLGEN

- Substratakkumulation
- Substratmangel
- Alternative Abbauwege
- Hemmung von Stoffwechselwegen

# Ansatzpunkte der Therapie

- Akkumulation pathologischer Metabolite
  - Toxische Wirkung
  - Hemmung von Stoffwechselwegen
- Energiemangel
  - Atmungskettendefekte /  
Mitochondriale Stoffwechselstörungen
- Progrediente Speicherung von Abbauprodukten
  - Lysosomale Speichererkrankungen
  - Peroxisomenerkrankungen

# Ansatzpunkte der Therapie

- Akkumulation pathologischer Metabolite
  - Toxische Wirkung
  - Hemmung von Stoffwechselwegen
- Energiemangel
  - Atmungskettendefekte /  
Mitochondriale Stoffwechselstörungen
- Progrediente Speicherung von Abbauprodukten
  - Lysosomale Speichererkrankungen
  - Peroxisomenerkrankungen

# Ansatzpunkte der Therapie

- Akkumulation pathologischer Metabolite
  - Toxische Wirkung
  - Hemmung von Stoffwechselwegen
- Energiemangel
  - Atmungskettendefekte /  
Mitochondriale Stoffwechselstörungen
- Progrediente Speicherung von Abbauprodukten
  - Lysosomale Speichererkrankungen
  - Peroxisomenerkrankungen

# MANIFESTATION

**Neugeborenen- /  
Säuglingsalter**

**Unspezifische Sepsis-  
ähnliche Symptome**

- Trinkschwäche
- Lethargie/Koma
- Cerebrale Anfälle

# MANIFESTATION

```
graph TD; A[MANIFESTATION] --> B[Neugeborenen- / Säuglingsalter]; A --> C[> 1. Lebensjahr]; B --> D[Unspezifische Sepsis-ähnliche Symptome<br/>•Trinkschwäche<br/>•Lethargie/Koma<br/>•Cerebrale Anfälle];
```

Neugeborenen- /  
Säuglingsalter

**> 1. Lebensjahr**

Unspezifische Sepsis-  
ähnliche Symptome

- Trinkschwäche
- Lethargie/Koma
- Cerebrale Anfälle

# MANIFESTATION

Neugeborenen- /  
Säuglingsalter

> 1. Lebensjahr

Unspezifische Sepsis-  
ähnliche Symptome

- Trinkschwäche
- Lethargie/Koma
- Cerebrale Anfälle

Akut oder intermittierend verlaufend

- Cerebrale Symptome
  - **Enzephalopathie / „Leigh-Syndrom“**
- Hepatische Symptome
  - **Hepatopathie / Leberversagen**
- Muskuläre Symptome
  - **Myopathie/ Rhabdomyolyse**
- Komplexe Symptomatik
  - **Enzephalo-Hepatopathie / „Reye-like Syndrom“**

# Diagnostik von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

```
graph TD; A[Diagnostik von angeborenen Stoffwechselerkrankungen] --> B[Neugeborenen-screening]; B --> C[Gesamtpopulation aller Neugeborenen]; C --> D[Pathologische NGS-Fälle];
```

Neugeborenen-  
screening

Gesamtpopulation  
aller Neugeborenen

Pathologische  
NGS-Fälle

# Diagnostik von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

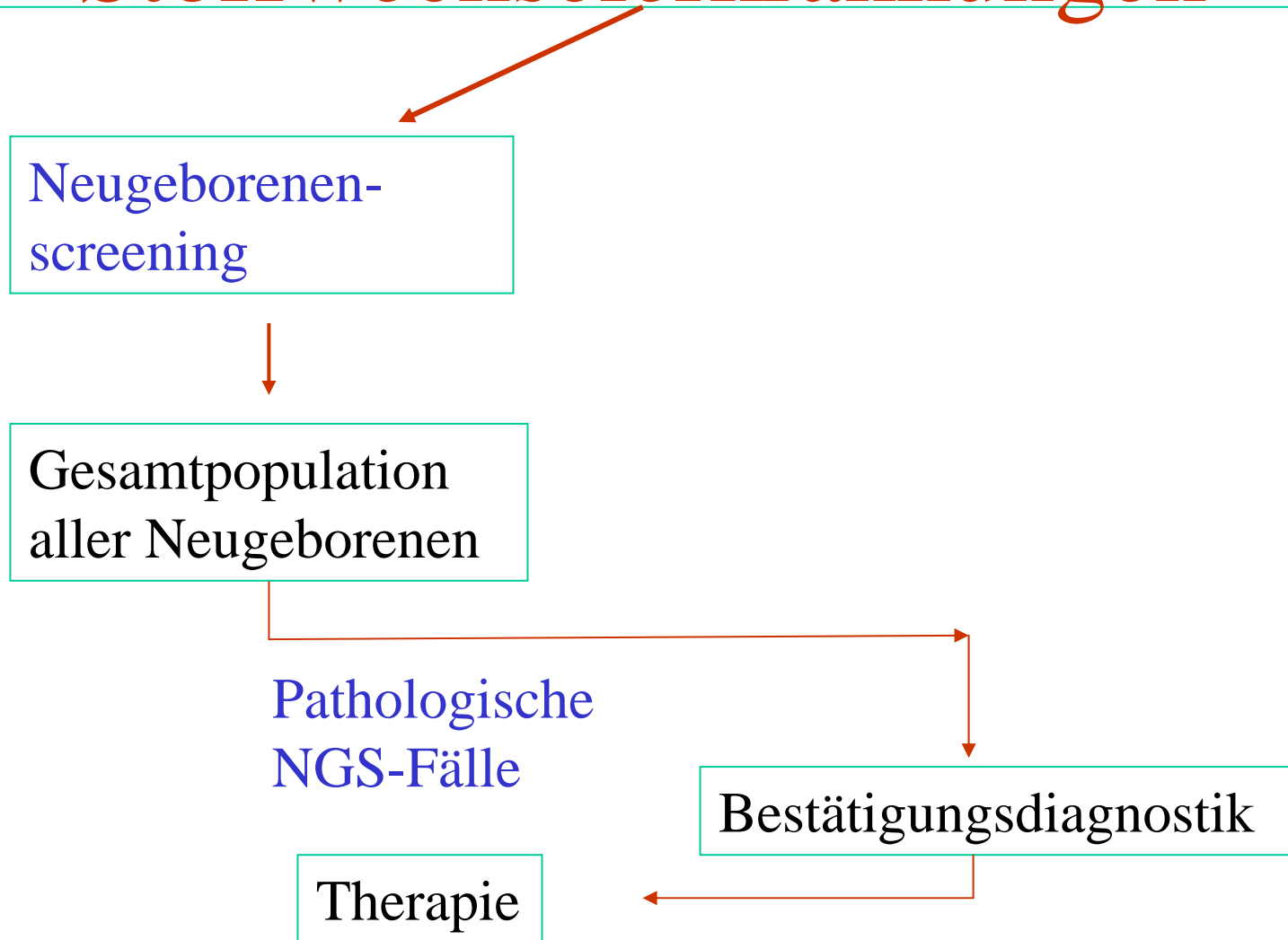
Neugeborenen-  
screening

Gesamtpopulation  
aller Neugeborenen

Pathologische  
NGS-Fälle

Bestätigungsdiagnostik

Therapie



# Diagnostik von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Neugeborenen-  
screening



Gesamtpopulation  
aller Neugeborenen

Pathologische  
NGS-Fälle

Bestätigungsdiagnostik

# Diagnostik von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Neugeborenen-  
screening

Selektives Stoffwechsel-  
screening

Gesamtpopulation  
aller Neugeborenen

Pathologische  
NGS-Fälle

Bestätigungsdiagnostik

Therapie

# Diagnostik von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Neugeborenen-  
screening

Selektives Stoffwechsel-  
screening

Gesamtpopulation  
aller Neugeborenen

Selektive Population von  
Patienten mit klinischen und/  
oder biochemischen  
Symptomen

Pathologische  
NGS-Fälle

Bestätigungsdiagnostik

Therapie

# Wie diagnostizieren wir Angeborene Stoffwechselerkrankungen ?

## Neugeborenenenscreening

- Population aller Neugeborenen
- Screening auf behandelbare Erkrankungen
- Präsymptomatisch



Einleitung einer adäquaten Therapie

# Wie diagnostizieren wir Angeborene Stoffwechselerkrankungen ?

## Neugeborenenenscreening

- Population aller Neugeborenen
- Screening auf behandelbare Erkrankungen
- Präsymptomatisch

## Selektives Screening

- Nach Auftreten klinischer Symptome
- Nach pathologischem Neugeborenenenscreening

```
graph TD; A[Neugeborenenenscreening] --> C[Einleitung einer adäquaten Therapie]; B[Selektives Screening] --> C;
```

Einleitung einer adäquaten Therapie

# Kapillarblut-Entnahme

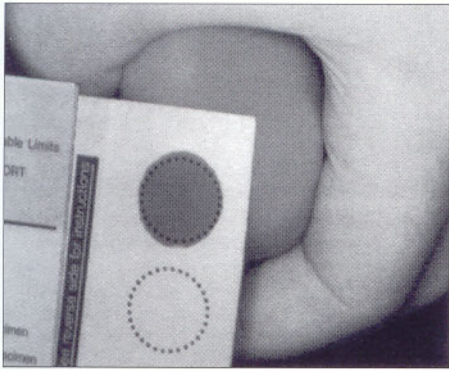
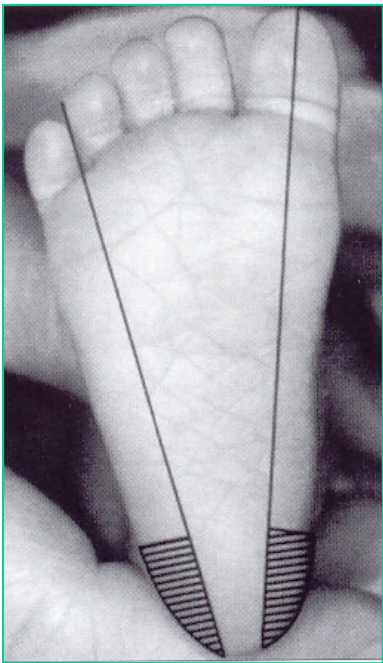


Abb. 8. Korrekte Probe

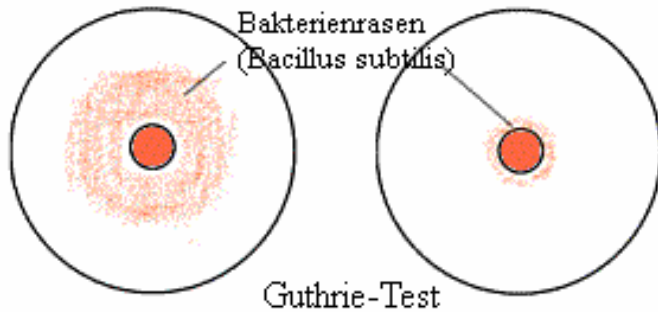


# Neugeborenenenscreening

Deutschland seit 1963

Inzidenz: 1:6.600

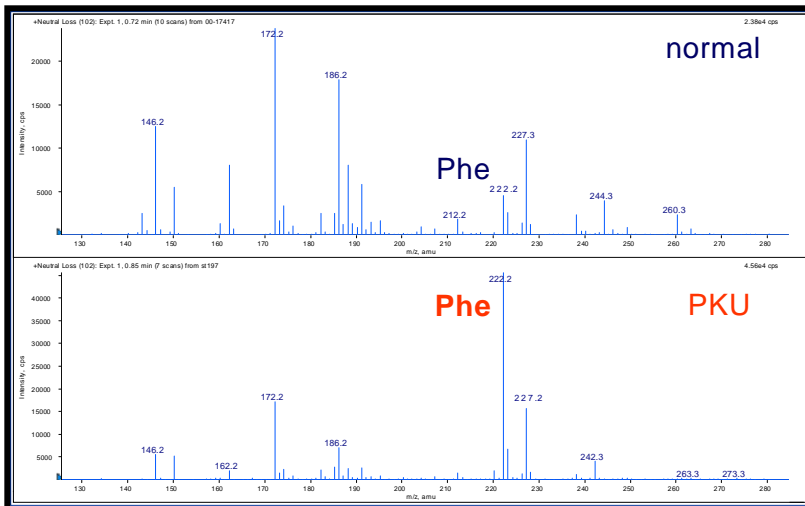
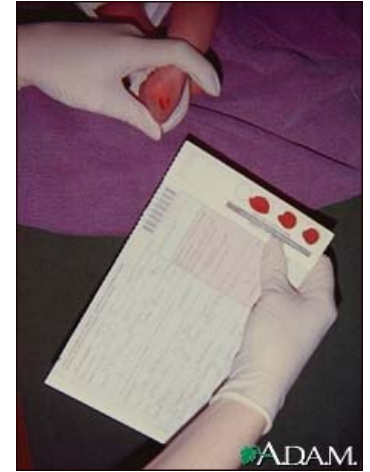
Früher



## Guthrie Test

Bakterieller  
Hemmtest

5. LT



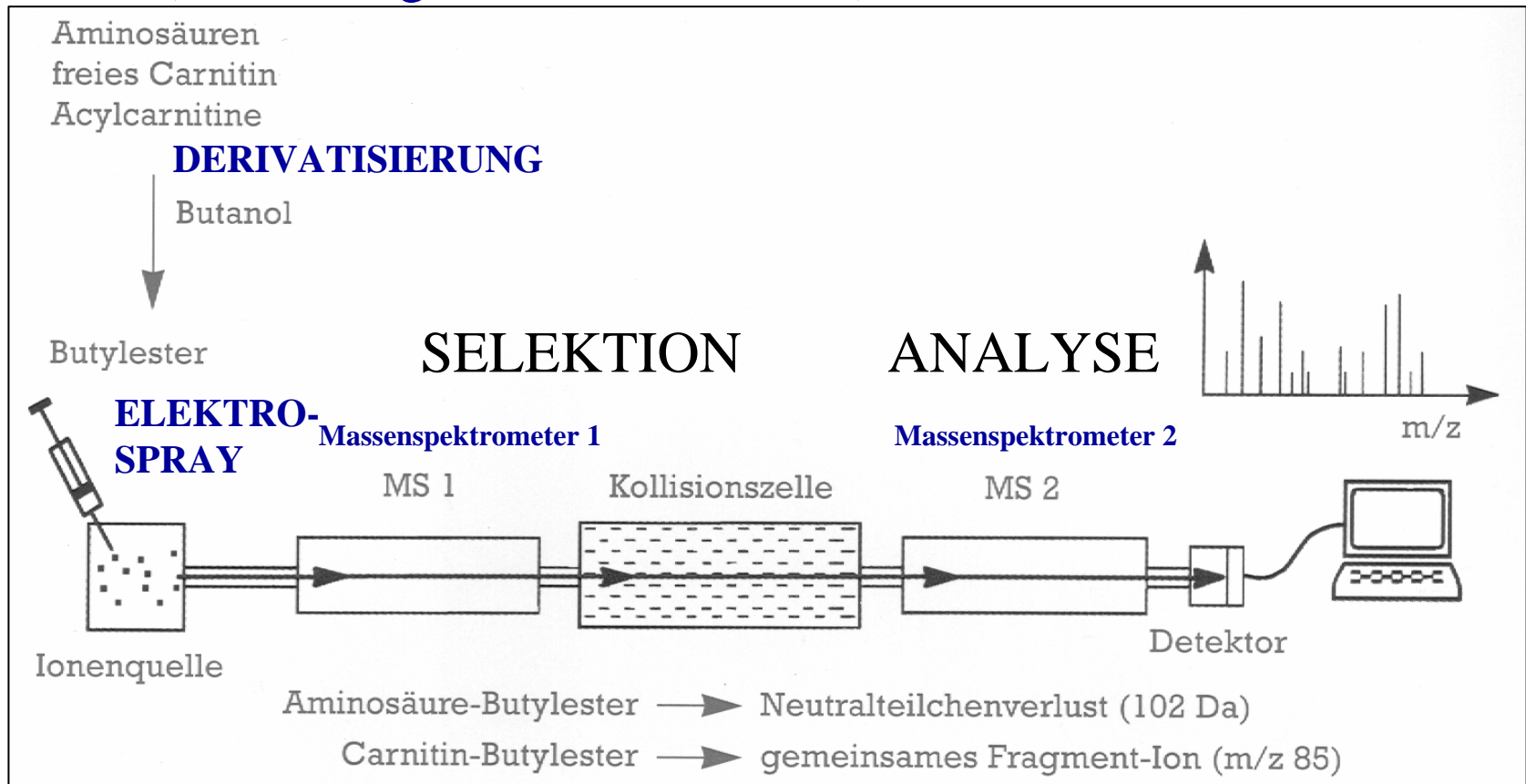
## Tandem-Massenspektrometrie (TMS)

Phe –Peak und  
Verhältnis von Phenylalanin zu Tyrosin,  
keine Eiweißbelastung vor Blutabnahme nötig  
Blutentnahme 3. LT

Heute

# Prinzip der Tandem-Massenspektrometrie (TMS)

(In Thüringen seit 01.11.2001)



# Selektives Stoffwechselscreening

## Basisdiagnostik

### Blut

- Säure-Basen-Status / pH, BE, Bikarbonat
- Anionenlücke /  $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{aktuelles Bikarbonat})$ ;  $\text{N} < 20$
- Glukose, **Laktat** (Pyruvat)
- Freie Fettsäuren, Ketokörper (Betahydroxybutyrat)
- Ammoniak ( $\text{NH}_3$ )
- **Aminosäuren**

### Urin

- Organische Säuren
- Ketokörper, **Laktat**
- Orotsäure (bei Hyperammonämie)

**Trockenblutkarte auf Acylcarnitine und freies Carnitin**

# Therapie von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

## - Diätetische Therapie

→ Reduktion pathologischer Metabolite durch Verminderung von Substrat vor dem Enzymdefekt

- Aminosäurestoffwechselstörungen und Organoazidopathien  
z.B. PKU und Propionacidämie (PA)

- Harnstoffzyklusstörungen / z.B. Ornithin-Transcarbamylase-  
(OTC)-Mangel

- Kohlenhydratstoffwechselstörungen  
z.B. Galaktosämie und Glykogenose Typ 1

- Vitamine als Co-Enzyme

- Enzymersatztherapie / ERT bei Speichererkrankungen

- Mb. Gaucher, Mb. Fabry, MPS-1,...

- Substrathemmung

bei Mb. Gaucher, Mb. Niemann Pick Typ C (Zavesca®)

# Therapie von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

## - Diätetische Therapie

→ Reduktion pathologischer Metabolite durch Verminderung von Substrat vor dem Enzymdefekt

- Aminosäurestoffwechselstörungen und Organoazidopathien  
z.B. PKU und Propionacidämie (PA)

- Harnstoffzyklusstörungen / z.B. OTC-Mangel

- Kohlenhydratstoffwechselstörungen  
z.B. Galaktosämie und Glykogenose Typ 1

## - Vitamine als Co-Enzyme (Vit B1, B6, B12..., )

- Enzymersatztherapie / ERT bei Speichererkrankungen

- Mb. Gaucher, Mb. Fabry, MPS-1,...

- Substrathemmung

bei Mb. Gaucher, Mb. Niemann Pick Typ C (Zavesca®)

- Genterapie noch nicht im Zulassungsstatus

# Therapie von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

## - Diätetische Therapie

→ Reduktion pathologischer Metabolite durch Verminderung von Substrat vor dem Enzymdefekt

- Aminosäurestoffwechselstörungen und Organoazidopathien  
z.B. PKU und Propionacidämie (PA)

- Harnstoffzyklusstörungen / z.B. OTC-Mangel

- Kohlenhydratstoffwechselstörungen  
z.B. Galaktosämie und Glykogenose Typ 1

- Vitamine als Co-Enzyme

## - Enzymersatztherapie / ERT bei Speichererkrankungen

- Mb. Gaucher, Mb. Fabry, MPS-1,...

## - Substrathemmung

bei Mb. Gaucher, Mb. Niemann Pick Typ C (Zavesca®)

- Genterapie noch nicht im Zulassungsstatus

# Therapie von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

- **Diätetische Therapie**
  - Reduktion pathologischer Metabolite durch Verminderung von Substrat vor dem Enzymdefekt
  - Aminosäurestoffwechselstörungen und Organoazidopathien  
z.B. PKU und Propionacidämie (PA)
  - Harnstoffzyklusstörungen / z.B. OTC-Mangel
  - Kohlenhydratstoffwechselstörungen  
z.B. Galaktosämie und Glykogenose Typ 1
- **Vitamine als Co-Enzyme**
- **Enzymersatztherapie / ERT bei Speichererkrankungen**
  - Mb. Gaucher, Mb. Fabry, MPS-1,...
- **Substrathemmung**
  - bei Mb. Gaucher, Mb. Niemann Pick Typ C (Miglustat - Zavesca®)
- **Gentherapie** noch nicht im Zulassungsstatus

# Therapie von angeborenen Stoffwechselerkrankungen

## - Diätetische Therapie

→ Reduktion pathologischer Metabolite durch Verminderung von Substrat vor dem Enzymdefekt

- Aminosäurestoffwechselstörungen und Organoazidopathien  
z.B. PKU und Propionacidämie (PA)

- Harnstoffzyklusstörungen / z.B. OTC-Mangel

- Kohlenhydratstoffwechselstörungen  
z.B. Galaktosämie und Glykogenose Typ 1

- Vitamine als Co-Enzyme

- Enzymersatztherapie / ERT bei Speichererkrankungen

- Mb. Gaucher, Mb. Fabry, MPS-1,...

- Substrathemmung

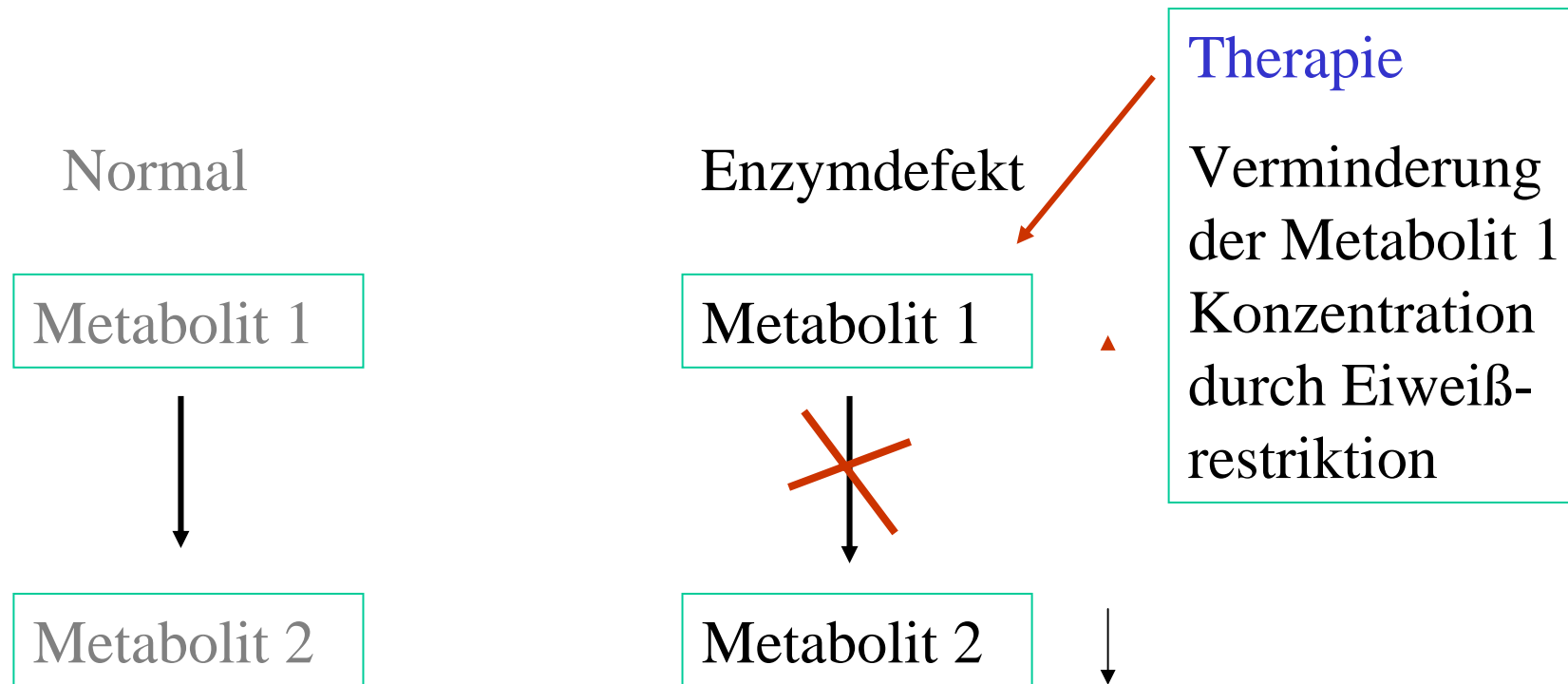
bei Mb. Gaucher, Mb. Niemann Pick Typ C (Zavesca®)

- **Gentherapie** noch nicht im Zulassungsstatus

# Die Antwort ?



# Intermediär-Stoffwechsel



## FOLGEN

- Substrat-Akkumulation (Metabolit 1)
- Substrat-Mangel (Metabolit 2)
- Alternative Abbauwege
- Hemmung von Stoffwechselwegen

# Antwort



Wasser-Eis

# Phenylketonurie (PKU)

# ZNS-Manifestation bei PKU

- Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan  
Leucin, Isoleucin, Valin, Lysin und Histidin

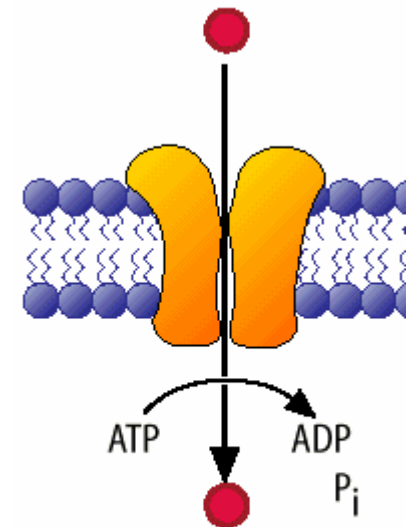
Gemeinsames Carriersystem ZNS

- **PKU:** Verdrängung der AS vom Carriersystem
- Mangel an AS ( bes. Tryptophan ) intracellulär

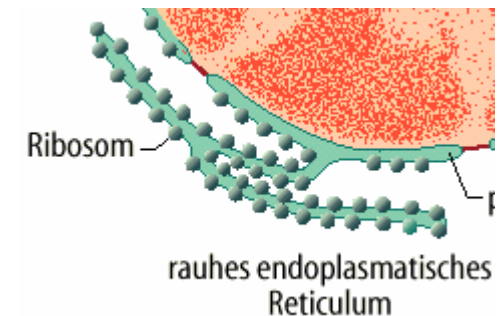


B „Blöd“

- reduzierte intracerebrale Eiweißsynthese,
- Myelinisierungsstörung, Hirnreifeverzögerung
- Psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle
- Verhaltensstörungen



Uniport



Aoki K et al: Disaggregation of brain polysomes in young rats. Science 1980

Daniel PM et al : Amino acid precursor of monoamine neurotransmitters and protein metabolism in the brain J Neuropathol Exp Neurol 1986

# Unbehandelte PKU



# Therapie der PKU

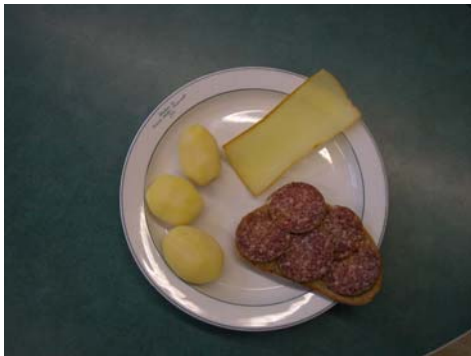
## Strenge Phenylalaninarme Diät

- Eiweißrestriktion
- Ersatz des Fehlenden Eiweißes durch Phenylalaninfreies Aminosäurengemisch
- Supplementation von Mineralien und Spurenelementen (durch Zugabe in AS-Gemische)
- Altersentsprechende Anpassung an Bedarf und Essverhalten

# Phenylalaninarme Diät: Eiweißrestriktion

Beispiel: 300 mg Phenylalanintoleranz / Tag

= 6 g Eiweiß



150g Kartoffeln: 150 mg Phe  
20g Salami: 192 mg Phe  
1 Scheibe Käse: 300 mg Phe

---

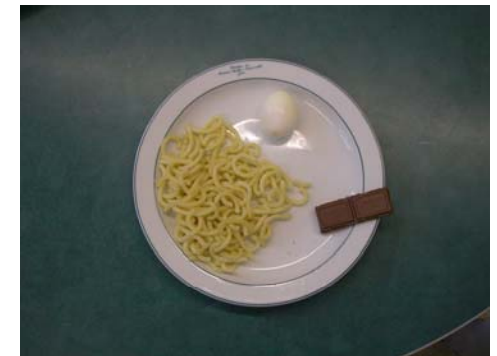
640 mg Phenylalanin



1 Glas Milch: 340 mg Phe  
1 Scheibe Brot: 185 mg Phe

---

530 mg Phenylalanin



1 Portion Nudeln: 300 mg Phe  
2 Stück Schokolade: 60 mg Phe  
1 Ei: 456 mg Phe

---

816 mg Phenylalanin

# Diät bei PKU

## Für Patienten einschneidende Konsequenzen

- Vermeidung eiweißreicher Hauptnahrungsmittel
- Verwendung teurer diätetischer Spezialprodukte
- Unphysiologische Einnahme von reinen Aminosäuren
- Frage nach Unterversorgungen ?

# PKU

- Therapiebeginn so zeitig wie möglich !!!
- Präsymptomatisch
- Detektion über Neugeborenenenscreening
  
- Macht Spätbehandlung bei nicht entdeckten/  
nicht behandelnden Patienten Sinn ?



Vor  
Therapie



Unter  
Therapie

Therapiebeginn mit 13 Jahren

**PARENTAL PKU ASSOCIATION  
ZDOROVA NACIA**

**Асоціація по захисту дітей хворих на фенілкетонурию  
ЗДОРОВА НАЦІЯ**

FUCHIKA STR. 8, APT.211  
KYIV 03035  
UKRAINE

TEL.(38044)248-83-79  
FAX:(38044)238-25-70  
GSM.(38067) 465-67-14  
E-MAIL:PKU@UKRBOX.COM



**Kein Visa !!!**

Dear Dr Siedel,

We deeply appreciate your efforts to help our children. Our Assotiation is the part of the Ukrainian PKU organisation. There are 14 PKU children of age from 1 to 12 in our group. Unfortunately, PKU diagnostics and treatment are very poor in our country. Parents do everything possible to grow their children healthy and mentually full. In spite of great troubles with low-proteine products, we manage with diet well.

Thank you very much for the generous gift for our children. Formula you have presented is very useful.

Thank you for your time and consideration.

Best regards,

Oksana Paskhálnaya, Chairman,  
Elena Sinkevych, Secretary,  
and other parents to PKU children.



A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Oksana Paskhálnaya'.



# PKU

- Häufigste Angeborene Stoffwechselerkrankung 1 : 8. 000
- **Autosomal Rezessiv** erblich (Häufig auch Geschwisterkinder betroffen – 25 % WR)
- Beispiel für wirksame diätetische Therapie