



Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Glykogenose Typ I

Grundlagen und Medizinische Aspekte

Prof. Dr. Udo Wendel





VORWORT UND DANKSAGUNG

Liebe Leserinnen und Leser,

vielleicht haben Sie erst vor kurzer Zeit erfahren, dass Ihr Kind an einer Glykogenose Typ I erkrankt ist. Dann liegt sicher eine schwere Zeit hinter Ihnen. Wahrscheinlich waren Sie mit Ihrem Kind in einer Kinderklinik und nach einer Zeit des Wartens und der Unsicherheit wurde Ihnen die Diagnose dieser seltenen, angeborenen Stoffwechselstörung mitgeteilt, von der Sie noch nie zuvor gehört hatten und die Ihr Leben völlig verändert hat. Seien Sie sicher, vielen Familien der Selbsthilfegruppe Glykogenose e.V. ging es vor einiger Zeit genauso.

Vielleicht gehören Sie aber bereits zu den Experten, sind selbst betroffen oder haben in Ihrer Familie einen Betroffenen und kennen sich gut mit der Erkrankung aus. Dann hoffen wir, dass wir auch Ihnen noch manche Hinweise geben können und freuen uns über Kritik und Anregungen.

Die vorliegende Broschüre über Medizinische Aspekte der Glykogenose Typ I ist ein Teil einer Neufassung eines veralteten Ratgebers der Selbsthilfegruppe Glykogenose e.V. Als zweiter Teil schließt sich die bereits 2015 publizierte Broschüre zur Diättherapie an. Ein dritter Teil über Alltagserfahrungen aus Sicht der Patienten und ihrer Familien sowie Fertigkeiten und Techniken zur täglichen Behandlung ist angedacht. Das vollständige Buch ist dann als Ratgeber für Betroffene mit Glykogenose Typ I zu betrachten, dessen Teile sich aufeinander beziehen.

Wir danken herzlich den beiden Autoren der jetzt vorliegenden Teile. Herr Prof. Dr. Udo Wendel erklärt die medizinischen Grundlagen zum Verständnis der Glykogenose Typ I. Herr Prof. Dr. Wendel hat als Stoffwechselspezialist jahrzehntelang Glykogenosepatienten behandelt und steht unserer Selbsthilfegruppe seit ihrer Gründung mit seinem medizinischen Rat und seiner klinischen Erfahrung zur Seite. Wir danken ihm für die Arbeit an diesem Manuskript und besonders für seine engagierte Wegbegleitung. Frau Maike Grotzke-Leweling betreut in der Universitätskinderklinik in Düsseldorf Glykogenosepatienten und ihre Familien und hat die bereits publizierte Broschüre zur Diättherapie verfasst. Herrn Prof. Dr. Eberhard Mönch danken wir für die Durchsicht und Kommentierung einzelner Kapitel des Manuskripts. Frau Priv.-Doz. Dr. Sarah Grünert hat das Manuskripts des „Medizinischen Teils“ vollständig durchgesehen und durch ihre wesentlichen Verbesserungsvorschläge bereichert.

Die Behandlung der Glykogenose Typ I besteht unverändert in einer diätetischen Therapie. Das ist eine Herausforderung, der sich die Patienten täglich stellen müssen. Dass viele Betroffene sich heute normal entwickeln und erwachsen werden, verdanken wir den Medizinern, die sich dieser seltenen Krankheit in der Forschung und Behandlung gewidmet haben.



Einiges hat sich in den letzten Jahren geändert. Man hat gelernt, wie Begleiterkrankungen und Komplikationen kontrolliert und behandelt werden müssen. Europäische Leitlinien zur Therapie der Glykogenose Typ I sind 2002 publiziert worden, die amerikanischen Empfehlungen sind im November 2014 aktualisiert worden. Das Bemühen um die erwachsenen Patienten hat zugenommen, muss aber sicher noch vielerorts verbessert werden. Und nicht zuletzt besteht Hoffnung, dass in Zukunft die Glykogenose Typ I auch mit anderen Methoden behandelt werden kann.

Dieses Buch erhebt nicht den Anspruch einer wissenschaftlichen Publikation. Mit diesem Buch möchten wir Sie und Ihr Kind begleiten. Wir möchten Ihnen die Krankheit und die Behandlung verständlich erklären und Sie an unserer Erfahrung teilhaben lassen. Wenn Sie Fragen haben, scheuen Sie sich nicht, uns anzurufen. Wir beraten Sie gern!

Für die SHG Glykogenose e.V.

Ute Stachelhaus-Theimer

Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe Glykogenose e.V. zur Glykogenose Typ I

Koordinatorin Glykogenose Typ I: Ute Stachelhaus-Theimer
Telefon: 0234/431592
E-Mail: stachelhaus@glykogenose.de

Geschäftsführung: Teresa Heiser
Am Römerberg 33e
55270 Essenheim
Telefon: 06136/9149911
E-Mail: shg@glykogenose.de



INHALTSVERZEICHNIS

KAPITEL 1: Grundlagen – Krankheitsentstehung

Glykogenosen – warum heißen sie so?	8
Die normale Blutzuckerregulation	9
Die Bildung von Blutzucker aus Leberglykogen	11
Die Spaltung von Glukose-6-Phosphat durch Glukose-6-Phosphatase	14
Bei der GSD I ist die Spaltung von Glukose-6-Phosphat gestört	14
Biochemische Konsequenzen der genetischen Störung – die Chemie ist gestört	15
Schritte zur Vermeidung einer vermehrten Laktatbildung	16
Bei der GSD I kann auch kein Blutzucker aus Muskeleiweiß und Fettgewebe gebildet werden	17
Das Krankheitsbild der GSD I	17
Diagnostik der GSD Ia und GSD Ib	18
Besonderheiten der GSD Ib – die Abwehrschwäche	19
Häufigkeit der GSD I	20
Ursache der GSD I	21
Vererbung nach dem autosomal-rezessiven Prinzip	21
GSD I und Kinderwunsch	22
Kinderwunsch bei Patienten mit GSD I	23
Genetische Beratung	25

KAPITEL 2: Behandlung

Die Diätbehandlung der GSD I	26
Medizinische Maßnahmen und medikamentöse Behandlung bei GSD Ia und GSD Ib	28
Durchführung von Impfungen	28
Behandlung zur Senkung erhöhter Harnsäurespiegel	28
Behandlung mit alkalisierenden Puffersubstanzen	28
Einnahme von Kalzium und Vitamin D	28
Medikamentöse Behandlung erhöhter Blutfettspiegel	29
Behandlung mit ACE-Hemmern	29
Einnahme von empfängnisverhütenden Medikamenten	29
Durchführung einer Lebertransplantation bei der GSD Ia	30
Heilung der GSD Ia durch Gentherapie	30



Maßnahmen und medikamentöse Behandlung bei GSD Ib	31
Allgemeine Maßnahmen bei und gegen bakterielle Infektionen	31
Behandlung mit Cotrimoxazol	32
Behandlung mit G-CSF	32
Einnahme von Vitamin E	33
Zusätzliche Möglichkeiten der Behandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung	33
KAPITEL 3: Notfälle und besondere Situationen	
Hypoglykämie (Unterzuckerung)	34
Stoffwechsellentgleisung mit schwerer Laktazidose	35
Magen-Darmerkrankungen mit Durchfall und Erbrechen – was ist zu tun?	35
1. Bereitung einer Reisflocken-Maltodextrin-Mischung	36
2. Berechnung der Förderrate einer Maltodextrin-Lösung für einen kontinuierlichen Magentropf tagsüber	37
Maßnahmen bei Operationen	38
Notwendigkeit zum Tragen eines Notfallausweises	38
Empfehlungen zu Maßnahmen bei besonderen Situationen im häuslichen Umfeld	39
Maßnahmen bei akuten Erkrankungen	39
Wann wird die Vorstellung in einer Klinik erforderlich?	39
KAPITEL 4: Krankheitsverlauf und erforderliche Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen	
Krankheitsverlauf	41
Auffällige Laborbefunde, Komplikationen und Spätschäden bei GSD Ia und GSD Ib	42
Auffällige Laborbefunde	43
Erhöhte Harnsäurekonzentrationen	43
Erhöhte Blutfettwerte	43
Erhöhte Blutlaktatkonzentrationen	43
Komplikationen	43
Unterzuckerungen (Hypoglykämien)	43
Wachstum und Entwicklung	44
Bauchschmerzen und Neigung zu Durchfall	44
Pankreatitis	44
Harn- und Nierensteine	44
Polyzystische Ovarien (Zysten in den Eierstöcken)	44



Langzeitkomplikationen/Spätschäden	45
Leberadenome	45
Störungen der Nierenfunktion	45
Verminderte Knochendichte – Osteopenie	45
Zusätzliche Komplikationen bei GSD Ib	46
Komplikationen	46
Neigung zu bakteriellen Infektionen	46
Chronische Entzündungen im Mund	46
Schmerzhafte Geschwüre (Aphthen) am After	46
Entzündungswerte in den Laborbefunden	47
Weitere Komplikationen	47
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn-ähnliche Erkrankung)	47
Regelmäßige Untersuchungen während der Behandlung	48
Lebersonographie	48
Knochendichtemessung	48
Laboruntersuchungen	48
Transition – Vorbereitung der Jugendlichen auf die medizinische Betreuung als Erwachsene	49
KAPITEL 5: Krankheitsverlauf und erforderliche Untersuchungen bei Erwachsenen	
Die Therapie ist an die Bedingungen des Erwachsenenlebens anzupassen	52
Vergleich der drei Möglichkeiten der nächtlichen Behandlung	52
Langzeitkomplikationen an den Organen	54
Leberadenome – Problem der bösartigen Entartung	54
Störungen der Nierenfunktion	55
Verminderte Knochendichte / Osteopenie – Osteoporose	56
Zusätzliche Komplikationen bei GSD Ib	56
Therapieüberwachung – Monitoring	56
Stoffwechseleinstellung	56
Diätmonitoring	57
Organmonitoring	57
Monitoring der bösartigen Transformation von Leberadenomen	57
Monitoring der Nierenschädigung	57
Osteoporosemonitoring	57



Reproduktion und Schwangerschaften	57
Schwangerschaftsverhütung	57
Schwangerschaften	58
Was ist vor und während einer Schwangerschaft zu beachten und zu erwarten?	58
Glossar und Literatur	
Glossar (alphabetisch)	60
Literatur	64
Anhang	
Anleitung zur Umrechnung der Blutzuckerkonzentration (mg/dl und mmol/l)	65
Europäischer Vorschlag für ein regelmäßiges Check-up bei Patienten mit GSD Ib (aus dem Jahre 2002)	65
Europäischer Vorschlag für das Vorgehen bei einer Behandlung mit G-CSF bei Patienten mit GSD Ib (aus dem Jahre 2002)	66
Amerikanischer Vorschlag für das Vorgehen bei einer Behandlung mit G-CSF bei Patienten mit GSD Ib (aus dem Jahre 2014)	67
Handlungsanweisung für den Notfall	68
Notfallausweis	70



KAPITEL 1: GRUNDLAGEN – KRANKHEITSENTSTEHUNG

Glykogenosen – warum heißen sie so?

Die Glykogenose Typ I (abgekürzt GSD I) ist eine seltene angeborene Störung im Kohlenhydratstoffwechsel. Die Abkürzung GSD I bezieht sich auf „glycogen storage disease“, die englische Bezeichnung dieser Krankheit. Der Name Glykogenose = Glykogenspeicherkrankheit kommt daher, dass bei dieser Stoffwechselkrankheit die Leber vermehrt Glykogen speichert. Die Krankheit wird auch manchmal nach dem Pathologen von Gierke benannt, der sie 1929 erstmals beschrieb. Es gibt zwei Typen von GSD I: die GSD Ia und die GSD Ib. Die GSD Ib wird im Englischen als GSD I non-a bezeichnet.

Der Name Glykogenspeicherkrankheit zeigt nicht das eigentliche Problem bei dieser Krankheit an. Es ist nämlich nicht die Glykogenspeicherung in der Leber, sondern eine gestörte Blutzuckerregulation, die zu den typischen Krankheitszeichen führt. Bei der GSD I liegt eine erbliche Störung in demjenigen Teil des Kohlenhydratstoffwechsels vor, der für die Aufrechterhaltung ausreichend hoher Blutzuckerspiegel zwischen den Mahlzeiten und während des nächtlichen Fastens verantwortlich ist.

VERTIEFENDE INFORMATION

Außer den Glykogenosen GSD Ia und GSD Ib gibt es noch eine Anzahl weiterer Leberglykogenosen, jeweils mit Speicherung von Glykogen in der Leber und jede verursacht durch eine eigene erbliche Stoffwechselstörung. Die wichtigsten aus der Gruppe der Leberglykogenosen sind die GSD III (Cori-Krankheit), GSD IV (Andersen-Krankheit), GSD VI (Hers-Krankheit) und GSD IX (Phosphorylasekinase-Mangel).

Des Weiteren gibt es mit der GSD II (Pompe-Krankheit) eine Glykogenoseform, bei der Glykogen in den sog. Lysosomen der Zellen verschiedener Muskelgruppen (Herzmuskel, Atemmuskulatur, Skelettmuskulatur) abgelagert wird.

Bei einer dritten Gruppe, den Muskelglykogenosen, wird Glykogen in der Skelettmuskulatur abgelagert. Die wichtigste ist die GSD V (McArdle-Krankheit).

Um die GSD I zu verstehen, sollte man sich zunächst die normale Blutzuckerregulation ansehen.



Die normale Blutzuckerregulation

Die Regulation des Blutzuckers (der Blutglukose) ist normalerweise darauf ausgerichtet, dass keine Hypoglykämien (Unterzuckerungen) auftreten. Hypoglykämien sind ungewöhnlich niedrige Blutzuckerspiegel – unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) – die für das Gehirn gefährlich werden können.

Der Blutzucker ist der wichtigste Energielieferant für das Gehirn und durch den Blutkreislauf wird dem Gehirn ständig Glukose zugeführt. Ein ausreichend hoher Blutzuckerspiegel ist für das regelrechte Funktionieren des Gehirns unerlässlich. Sinkt der Blutzuckerspiegel in einen gefährlich tiefen Bereich (unter 50 mg/dl = 2,8 mmol/l) ab, so kann es zu hypoglykämischen Symptomen kommen. Solche Symptome sind Schwitzen, Herzjagen, Blässe, Heißhunger, Kopfschmerzen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Sprach- und Sehstörungen, Aggressivität und im schlimmsten Falle Bewusstlosigkeit und Krampfanfälle. Bei länger anhaltender Hypoglykämie kann es zu bleibenden Schäden am Gehirn kommen.

Aufgrund eines fein regulierten Prozesses liegen normalerweise jederzeit ausreichend hohe Blutzuckerspiegel vor. Einerseits sorgt dieser Prozess dafür, dass nach einer Mahlzeit der Blutzucker nicht zu hoch ansteigt. Andererseits verhindert er, dass in Zeiten ohne Mahlzeit, wenn keine Kohlenhydrate aufgenommen werden, der Blutzuckerspiegel gefährlich tief absinkt. Denn während solcher Nüchternzeiten ohne Nahrungsaufnahme kann der Organismus selbst Glukose bilden, und zwar aus dem in der Leber gespeicherten Kohlenhydrat **Glykogen**. Dieser Vorgang wird **endogene (= körpereigene) Glukosebildung** genannt. Das bedeutet: **Bildung von Glukose aus dem in der Leber gespeicherten Glykogen**.

Im Folgenden ist in Abbildung 1 die Blutzuckerregulation über die 24 Stunden eines Tages dargestellt. Obwohl die Kohlenhydrataufnahme nicht gleichmäßig über den Tag verteilt stattfindet, sondern stoßweise in 3-5 Mahlzeiten, schwankt der Blutzuckerspiegel in seiner Höhe nur relativ wenig. Im Nüchternzustand schwankt er zwischen 70 (3,9 mmol/l) und 90 mg/dl (5,0 mmol/l), nach einer Mahlzeit kann er bei gesunden Kindern und Jugendlichen bis auf 125 mg/dl (6,9 mmol/l) ansteigen.

Als Folge des Blutzuckeranstiegs nach einer Mahlzeit wird vermehrt das Hormon **Insulin** aus der Bauchspeicheldrüse in das Blut abgegeben, wodurch der Blutzuckerspiegel gesenkt wird. Das geschieht dadurch, dass Insulin die Aufnahme der Glukose aus dem Blut in verschiedene Organe verstärkt. Ein großer Teil der Blutglukose wird dabei in der Leber an **Glykogen** chemisch gebunden und auf diese Weise gespeichert. Man kann das Glykogen daher als **Speicher-kohlenhydrat** bezeichnen.



Sobald etwa zwei Stunden nach einer Mahlzeit der Blutzucker droht, zu tief abzusinken, wird die Abgabe von **Insulin** aus der Bauchspeicheldrüse beendet und stattdessen wird das Hormon **Glukagon** – ebenfalls aus der Bauchspeicheldrüse – in das Blut abgegeben. Glukagon hat die genau entgegengesetzte Wirkung von Insulin. Es sorgt dafür, dass schnell die Bildung von Glukose aus dem **Leberglykogen** in Gang kommt und dass der Blutzucker dadurch wieder ansteigt, bzw. sich auf einer konstanten Höhe einstellt. Alle diese Vorgänge sind in Abbildung 1 illustriert.

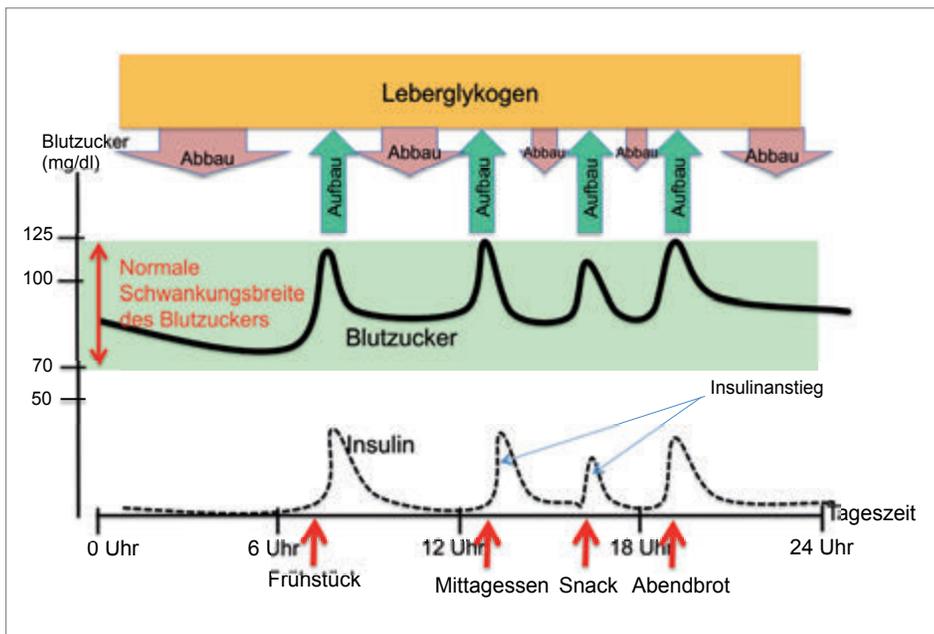


Abbildung 1: Die Regulation des Blutzuckers (der Blutglukose) über 24 Stunden

Die Schwankungsbreite des Blutzuckerspiegels liegt üblicherweise zwischen den Grenzwerten von 70 und 125 mg/dl. Eine Mahlzeit mit sehr kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln würde zu einem Blutzuckeranstieg über den Grenzwert von 125 mg/dl führen, die fehlende Kohlenhydratzufuhr bei Hunger oder ein gesteigerter Blutzuckerverbrauch (z. B. beim Sport) würde demgegenüber zu einem Blutzuckerabfall unter den Grenzwert von 70 mg/dl führen. Dafür, dass das nicht geschieht, sondern dass trotz starker Variation von Kohlenhydratzufuhr und Kohlenhydratverbrauch die normale Schwankungsbreite des Blutzuckers eingehalten wird, sorgen hormonelle Regulationsmaßnahmen, in erster Linie durch die Hormone Insulin und Glukagon. Vermittelt durch den Insulinanstieg wird Blutglukose nach einer Mahlzeit in der Leber als Glykogen gespeichert (= Aufbau) und im Nüchternzustand vermittelt durch Glukagon wird Blutglukose aus dem Glykogen durch den Vorgang der **endogenen (körpereigenen) Glukosebildung** wieder freigesetzt (= Abbau).

Bei länger andauernder Hypoglykämie werden weitere, den Blutzucker steigernde, sog. gegenregulatorische Hormone ins Blut ausgeschüttet, die dafür sorgen, dass Blutzucker auch aus Muskulatur und Fettgewebe gewonnen wird.

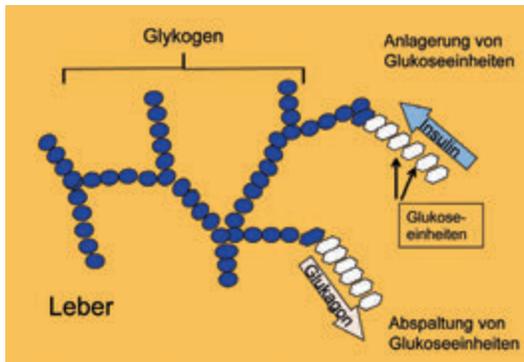


Abbildung 3:
Speicherung und Freisetzung von Glukose in der Leber

Verlängerung und Verkürzung der Enden des Glykogen-Moleküls durch Anlagerung und Abspaltung der Glukoseeinheiten unter der Wirkung von Insulin (> Verlängerung) und Glukagon (> Verkürzung).

In den Leberzellen wird sofort – praktisch noch während der Glukoseabspaltung – an jede Glukoseeinheit ein **Phosphatmolekül (abgekürzt: P)** angehängt. Auf diese Weise entstehen chemische **Glukose-Phosphat-Verbindungen**, die von den Leberzellen direkt für ihre vielfältigen Aufgaben genutzt werden können.

Ein wichtiges Ziel der Freisetzung von Glukose aus Leberglykogen ist aber auch, **freie und nicht an Phosphat gebundene Glukosemoleküle** aus den Leberzellen an das Blut abzugeben, um so die Blutzucker-Konzentration zu erhöhen, bzw. auf einem ausreichend hohen Niveau zu halten. Dazu müssen letztlich in den Leberzellen die erwähnten Glukose-Phosphat-Verbindungen, nämlich **Glukose-6-Phosphat (G-6-P)** in **freie Glukose** und **Phosphat** gespalten werden. Das geschieht in einem abgegrenzten Bereich der Leberzelle, welcher den Namen „**Endoplasmatisches Retikulum**“ trägt. In diesen Zellbereich hinein muss G-6-P durch einen speziellen Transporter (**G-6-P-Transporter**) transportiert werden. Die Spaltung selbst erfolgt dann dort durch das Enzym **Glukose-6-Phosphatase (G-6-Pase)**.

VERTIEFENDE INFORMATION: Enzyme und Transporter

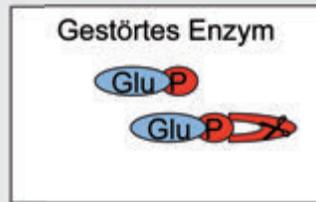
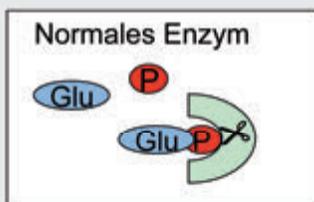
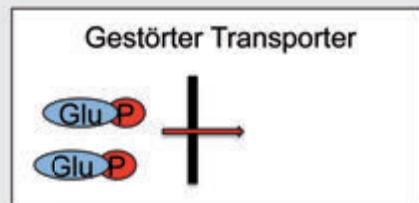
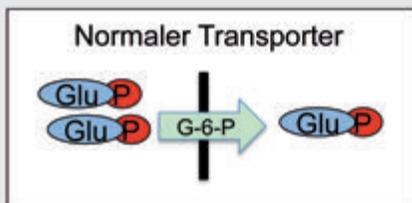
Enzyme sind Proteine (Eiweißkörper), welche die chemischen Reaktionen im Körper ermöglichen und an deren Steuerung beteiligt sind. Sie sind für den **Aufbau und Abbau sowie den ständigen Umbau von Stoffen im Körper und somit für den Stoffwechsel** erforderlich. Ein Enzym kann jeweils nur eine bestimmte chemische Reaktion ermöglichen. Es kann z. B. eine Substanz zerschneiden oder zusammenfügen. **Glukose-6-Phosphatase (G-6-Pase)** ist ein Enzym, welches die Substanz Glukose-6-Phosphat (G-6-P) in Glukose (Glu) und Phosphat (P) zerschneidet.

Bei der GSD Ia ist die Aktivität der G-6-Pase infolge vererbter Mutationen im Gen der G-6-Pase stark vermindert und G-6-P kann nicht in Glu und P zerschnitten werden.

Transporter sind auch Proteine. Sie sind für den Transport jeweils einer bestimmten Substanz oder Substanzgruppe verantwortlich. Sie transportieren die entsprechende Substanz, z. B. innerhalb einer Zelle an denjenigen Ort, an dem sie durch eine chemische Reaktion verändert werden muss.

Der **Glukose-6-Phosphat-Transporter (G-6-P-Transporter)** transportiert innerhalb einer Leberzelle die Substanz G-6-P durch die Membran (Wand) des Endoplasmatischen Retikulums (einen abgegrenzten Teil der Leberzelle) und ermöglicht auf diese Weise, dass sich G-6-P eng an das Enzym G-6-Pase anlagern und gepalnt werden kann.

Bei der GSD Ib ist die Transportfähigkeit des G-6-P-Transporters infolge vererbter Mutationen im Gen des G-6-P-Transporters praktisch aufgehoben und G-6-P kann nicht in das Endoplasmatische Retikulum und somit nicht sehr nahe an die G-6-Pase transportiert werden. Folglich kann G-6-P wie auch bei der GSD Ia nicht in Glu und P zerschnitten werden. Damit ist bei den beiden Formen der GSD I - GSD Ia und GSD Ib – derselbe Stoffwechselschritt, der für die Aufrechterhaltung ausreichend hoher Blutzuckerspiegel zwischen den Mahlzeiten und bei nächtlichen Fastenzeiten verantwortlich ist, gestört.



Die Spaltung von Glukose-6-Phosphat durch Glukose-6-Phosphatase

Bei der Glukose-6-Phosphatase (G-6-Pase) handelt es sich um ein Enzym, welches im **Endoplasmatischen Retikulum, einem abgegrenzten Teil der Leberzelle**, lokalisiert ist. Es spaltet die Glukose-6-Phosphat-Verbindung in freie Glukose und Phosphat. Damit das Enzym diese Spaltung durchführen kann, muss Glukose-6-Phosphat innerhalb der Leberzelle in das Endoplasmatische Retikulum transportiert werden, um so in einen sehr engen Kontakt mit dem Enzym kommen zu können. Der Transport von G-6-P findet mit Hilfe eines speziellen Transportproteins, dem G-6-P-Transporter statt. Nach der Spaltung von G-6-P in Glukose und Phosphat durch das Enzym G-6-Pase kann Glukose aus der Leberzelle ins Blut gelangen und wird zu Blutzucker (siehe Abbildung 4).

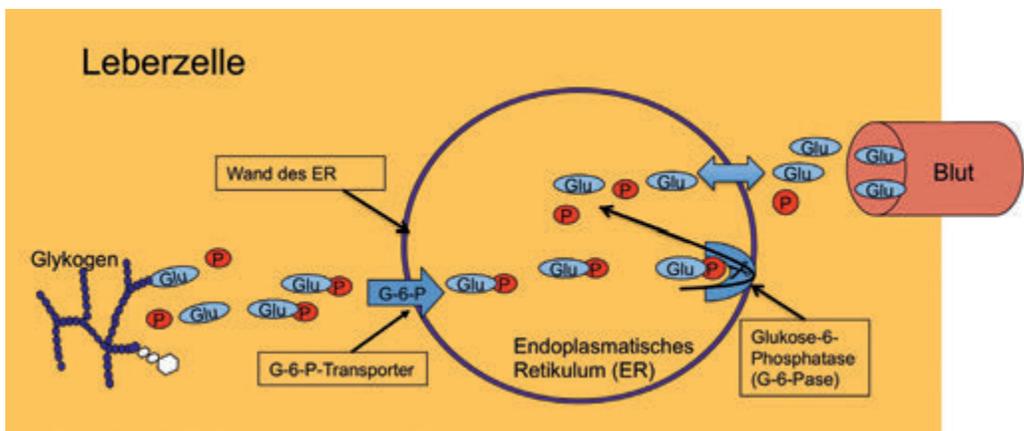


Abbildung 4:

Normaler Transport von G-6-P durch die Wand des Endoplasmatischen Retikulums und anschließend normale Spaltung von G-6-P in Glukose (Glu) und Phosphat (P) bei einer Person ohne GSD I

Nach der Spaltung in Glukose und Phosphat kann Glukose aus der Leberzelle ins Blut gelangen und wird zu Blutzucker. Hinweis: In der Abbildung sind „vor dem Enzym G-6-Pase“ nur Glukose-Phosphat-Moleküle vorhanden. „Nach dem Enzym G-6-Pase“ liegen Glukose und Phosphat getrennt vor.

Bei der GSD I ist die Spaltung von Glukose-6-Phosphat gestört

Bei der GSD Ia führt die genetische Störung zu einem Mangel des Enzyms Glukose-6-Phosphatase selbst, während bei der GSD Ib die genetische Störung die Aktivität des G-6-P-Transporters betrifft. Dadurch ist bei beiden GSD I-Typen die Spaltung von G-6-P in freie Glukose und Phosphat nicht normal möglich. Somit wird keine freie Glukose gebildet, die an das Blut

abgegeben werden kann. Als Folge kommt es schon nach relativ kurzer Zeit nach einer Mahlzeit zu einem raschen Absinken des Blutzuckers mit der Gefahr der Hypoglykämie. Die biochemischen Zusammenhänge sind für Personen mit GSD Ib und für solche mit GSD Ia in Abbildung 5 dargestellt.

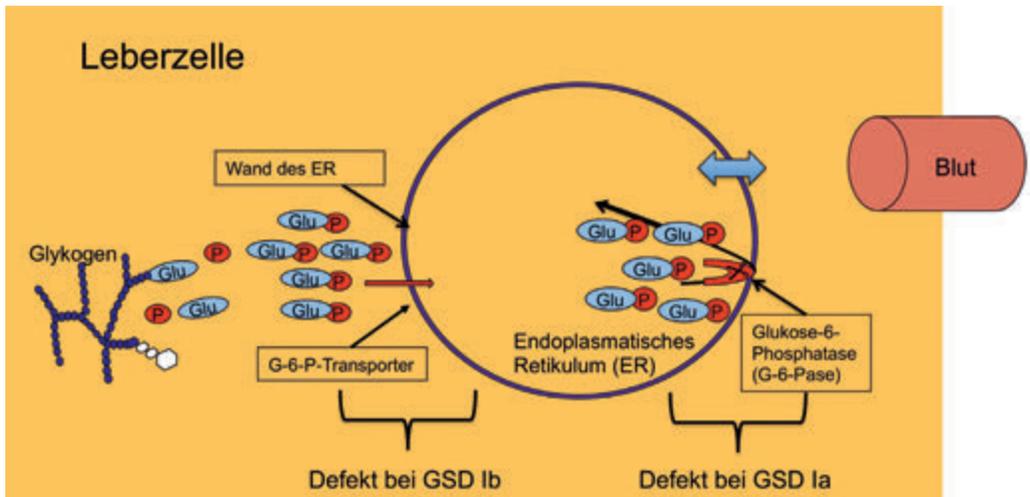


Abbildung 5:

Blockierter Transport von G-6-P und fehlende Spaltung von G-6-P bei Patienten mit GSD Ib bzw. GSD Ia.

Der blockierte Transport aufgrund einer fehlenden Transportfähigkeit des G-6-P-Transporters führt bei der GSD Ib zu einem Stau von G-6-P vor dem Endoplasmatischen Retikulum. Die fehlende Aktivität der G-6-Pase führt bei der GSD Ia zu einem Stau von G-6-P im Endoplasmatischen Retikulum. In beiden Fällen kann letztlich aus dem Leberglykogen keine freie Glukose gebildet werden und der Blutzucker kann nicht ansteigen.

Biochemische Konsequenzen der genetischen Störung – die Chemie ist gestört

Es ist letztlich die fehlende Spaltung von G-6-P, weswegen beim Vorgang der **endogenen Glukosebildung** aus Glykogen keine „freie Glukose“ entstehen kann. Dementsprechend können relativ schnell, sobald die aus einer Mahlzeit stammende Glukose verbraucht ist, Hypoglykämien auftreten. Wie bei Personen ohne GSD I kommt es auch bei Patienten mit GSD Ia oder GSD Ib mit sinkendem Blutzucker zu einem kräftigen **hormonalen Reiz** mit Freisetzung von Glukagon, damit aus Leberglykogen Glukose produziert werden kann. Dabei werden auch bei den Patienten mit GSD I in den Leberzellen vom Ende des Glykogenmoleküls her Glukoseeinheiten abgespalten. Jede Glukoseeinheit wird, wie berichtet, sofort in den Leberzellen an eine Phosphateinheit gebunden, so dass Glukose-6-Phosphat entsteht. Aus



diesem kann aber keine freie Glukose gebildet werden. Stattdessen sucht G-6-P in den Leberzellen einen Ausweg in der Bildung von Laktat (Milchsäure). **Es gilt also: Bildung von Laktat anstatt Bildung von freier Glukose.** Das Laktat gelangt ins Blut. Dadurch wird seine Laktatkonzentration erhöht und das Blut wird „sauer“ (siehe Abbildung 6).

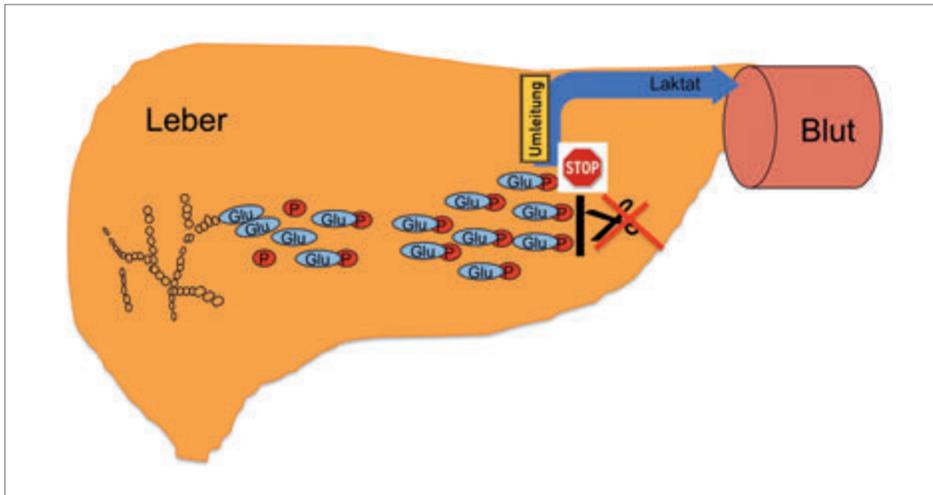


Abbildung 6: Bei blockierter G-6-P-Spaltung wird ein Ausweg über die Laktatbildung gesucht
 Ergebnis: Der Blutzuckerspiegel bleibt tief und die Laktatkonzentration im Blut steigt an.

Schritte zur Vermeidung einer vermehrten Laktatbildung

Zu einer vermehrten Laktatbildung (Laktatproduktion) kommt es bei Patienten mit GSD I also nur bei tiefen Blutzuckerspiegeln, da nur dann der hormonale Reiz zur **endogenen Glukosebildung aus Leberglykogen** besteht und im Rahmen dieses Vorgangs ja anstatt freier Glukose Laktat produziert wird. Das ist auch der Grund dafür, dass bei der GSD I, wenn über einen längeren Zeitraum zu niedrige Blutzuckerspiegel vorherrschen, diese mit einer länger dauernden vermehrten Laktatbildung und einer erhöhten Laktatkonzentration im Blut einhergehen. Wird der Blutzuckerspiegel demgegenüber durch eine geeignete Diätbehandlung, z. B. mit Mahlzeiten, die ausgewogene Mengen geeigneter Kohlenhydrate enthalten, auf einer optimalen Höhe gehalten, bei der es nicht zu einem nennenswerten hormonalen Reiz zur **endogenen Glukosebildung** aus Glykogen kommt, dann unterbleibt auch die gesteigerte Laktatproduktion.



Bei der GSD I kommt es in den Leberzellen auch zu einer vermehrten Bildung von Fettsäuren, Fetten und Cholesterin. Deshalb haben die meisten Patienten eine Hyperlipidämie. Hierunter versteht man erhöhte Fettwerte im Blut. Es besteht auch eine Neigung zu einer erhöhten Harnsäurekonzentration im Blut (Hyperurikämie). Grund dafür ist sowohl eine vermehrte Harnsäurebildung als auch eine gehemmte Harnsäure-Ausscheidung mit dem Urin.

Bei der GSD I kann auch kein Blutzucker aus Muskeleiweiß und Fettgewebe gebildet werden

Bei der Beschreibung der normalen Regulation des Blutzuckers wurde auf S. 10 erwähnt, dass bei länger andauernder Hypoglykämie außer dem Glukagon noch andere Hormone (sog. gegenregulatorische Hormone) ins Blut ausgeschüttet werden. Diese sorgen dafür, dass Blutzucker auch aus Muskulatur und Fettgewebe gewonnen werden kann. Dieser Weg der Glukosebildung wird als **Glukoneogenese (Glukoseneubildung)** bezeichnet.

Es muss hier erwähnt werden, dass bei der GSD I auch dieser Weg der Bildung freier Glukose versperrt ist. Wie schon beim Glykogen als Ausgangssubstanz kann auch aus Muskeleiweiß und Fett aufgrund des Enzym- oder Transporterdefekts der Blutzucker nicht ansteigen. Stattdessen steigt die Laktatkonzentration an.

Das Krankheitsbild der GSD I

Betroffene Kinder sind bei Geburt unauffällig. In einigen Fällen kommt es schon innerhalb weniger Tage nach der Geburt zu Unterzuckerungen. Dann bestehen in der Regel noch keine weiteren Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung.

Am häufigsten werden die betroffenen Kinder aber im Alter von 3-5 Monaten mit einem Krampfanfall aufgrund einer Hypoglykämie bei einem Kinderarzt vorgestellt. Dann fällt auch ein vorgewölbter Bauch auf und der Arzt kann eine stark vergrößerte Leber tasten. Die vergrößerte Leber und auch vergrößerte Nieren sind bei der Ultraschalluntersuchung (Sonographie) des Bauches nachzuweisen. Oft haben die Kinder ein sog. Puppengesicht mit gut gefüllten Pausbäckchen und relativ dünne Arme und Beine, und man kann den Eltern auf der Wachstumskurve zeigen, dass das Längenwachstum in der letzten Zeit leicht zurückgeblieben ist.

Im Verlauf der weiteren Diagnostik, die in der Regel unter stationären Bedingungen in einem Kinderkrankenhaus stattfindet, wird deutlich, dass verschiedene auffällige Laborwerte vorliegen: ganz im Vordergrund stehen Hypoglykämien. Des Weiteren sind die Konzentrationen von



Laktat, die der Fette und der Harnsäure sowie die „Leberwerte“ (Transaminasen) im Blut erhöht. Würde man zu diesem Zeitpunkt mit einer feinen Nadel etwas Lebergewebe entnehmen, so würde man bei der mikroskopischen Untersuchung des Gewebes folgendes sehen: alle Leberzellen (Hepatozyten) sind aufgetrieben und enthalten viel Glykogen und viele Fetttropfchen. Für die Diagnosestellung ist eine solche Leberpunktion aber in aller Regel nicht notwendig.

Wenn man aufgrund der Untersuchungsergebnisse die Verdachtsdiagnose GSD I stellt, so ist zunächst nicht klar, ob es sich um eine GSD Ia oder eine GSD Ib handelt. Bei genauem Erfragen der Krankheitsgeschichte wird aber deutlich, dass die Kinder, welche eine GSD Ib haben, schon öfter Infektionen der oberen Luftwege (Rachen und Ohren) hatten. Im Verlauf der Laboruntersuchungen zeigt sich dann im Blut eine **Neutropenie, eine verminderte Zahl neutrophiler Granulozyten**. Dabei handelt es sich um bestimmte „weiße Blutkörperchen“, die in unserem Körper für die Bekämpfung von bakteriellen Infektionen notwendig sind.

Diagnostik der GSD Ia und GSD Ib

Die Verdachtsdiagnose einer GSD Ia oder einer GSD Ib wird aufgrund des Krankheitsverlaufs, der körperlichen Untersuchung und der Labordaten gestellt. Früher musste die Diagnose dann durch besondere biochemische Untersuchungen in Lebergewebe, welches durch eine Punktion mit einer Nadel gewonnen wurde, gesichert werden. Heute ist für die Diagnosesicherung eine Leberpunktion nicht mehr nötig. Die Diagnose wird durch den Nachweis der krankheitsverursachenden **Mutationen, entweder im Gen für die Glukose-6-Phosphatase oder im Gen für den G-6-P-Transporter**, gestellt. Dafür ist nur eine Blutabnahme erforderlich. Diese sollte unbedingt auch bei den Eltern erfolgen, weil nur dann mit Sicherheit die jeweils krankheitsverursachenden Genmutationen in einer Familie festgestellt werden können.

Noch einmal zur Klarheit: Bei der GSD Ia führt die erbliche Störung zu einer verminderten Aktivität des Enzyms Glukose-6-Phosphatase und bei der GSD Ib zu einer fehlenden Transportfunktion des G-6-P-Transporters.

Die Patienten mit GSD Ia und GSD Ib sind hinsichtlich der Störung in der Blutzuckerregulation nicht voneinander zu unterscheiden. Aber Patienten mit GSD Ib haben zusätzlich ernste Störungen in der Zahl und der Funktion einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen, den **neutrophilen Granulozyten (auch nur Neutrophile genannt)**. Da die Neutrophilen wesentliche Aufgaben bei der Abwehr von Bakterien und bei der Begrenzung von Entzündungen haben, sind Patienten mit GSD Ib wegen ihrer sehr **geringen Neutrophilenzahl** gegenüber bakteriellen Infektionen und Entzündungen sehr anfällig. Wegen dieser Anfälligkeit ist das Krankheitsbild der GSD Ib üblicherweise schwerer als das der GSD Ia.



Besonderheiten der GSD Ib – Die Abwehrschwäche

Bei der GSD Ib kommt zur Stoffwechselstörung hinzu, dass eine Art der weißen Blutkörperchen, der Leukozyten, im Blut in zu geringer Zahl vorliegt und ihre Abwehrfunktion gestört ist.

Die Leukozyten sind für die Abwehr von Bakterien wichtig und spielen eine große Rolle bei der Verhinderung und Eingrenzung von bakteriellen Infektionen und Entzündungen. Es gibt unterschiedliche Arten von Leukozyten: die Granulozyten, von denen es wiederum neutrophile, eosinophile und basophile gibt, sowie Lymphozyten und Monozyten. Am wichtigsten für die Abwehr von Bakterien sind die neutrophilen Granulozyten – oft auch nur Neutrophile genannt. Während sich normalerweise in einem Mikroliter Blut etwa 2.000 - 5.000 Neutrophile, bei fieberhaften Erkrankungen sogar sehr viel mehr befinden, ist die Zahl dieser Blutzellen bei Patienten mit GSD Ib stark vermindert: Meistens liegt ihre Zahl bei unter 1.000 pro Mikroliter Blut und die Zahl steigt auch während bakterieller Erkrankungen nicht nennenswert an. Somit besteht eine **Neutropenie**. Der Grund dafür ist, dass die im Knochenmark gebildeten und reifenden Neutrophilen nicht in die Blutbahn gelangen können. Außer dieser Neutropenie sind auch wichtige Abwehrfunktionen der Neutrophilen und auch einer weiteren Art weißer Blutkörperchen, der Monozyten, deutlich gestört. Die Anfälligkeit gegenüber Infektionen und Erkrankungen mit Viren (z. B. Erkältung, Grippe) ist bei Patienten mit GSD Ib nicht größer als in der umgebenden Bevölkerung.

Bakterielle Infektionen, die besonders häufig vorkommen, betreffen die oberen Luftwege (Hals-Nasen-Ohren-Bereich, Mittelohrentzündung) und die Lungen (Lungenentzündungen), sowie die Haut (Entzündungen von Haut und Unterhautgewebe). Sehr lästig und schmerzhaft sind Entzündungen im Bereich der Mundhöhle und des Zahnfleisches sowie in der Umgebung des Afters. An diesen Stellen kommt es häufig und wiederholt zur Ausbildung von schmerzhaften Geschwüren (Aphthen).

Eine weitere, oft vorkommende Komplikation ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (auch Morbus Crohn genannt) in einem ungewöhnlich frühen Alter. Diese Erkrankung des Darms tritt bei Personen ohne GSD Ib in der Regel erst ab dem Jugendalter und im Erwachsenenalter auf. Mit ziemlicher Sicherheit ist auch diese bei Patienten mit GSD Ib schon in jungen Jahren anzutreffende Komplikation auf die Abwehrschwäche gegenüber Bakterien zurückzuführen.



Häufigkeit der GSD I

Die GSD Ia und GSD Ib sind sehr seltene erbliche Stoffwechselkrankheiten. Schätzungsweise hat in Deutschland etwa eines von 50.000 gleichaltrigen Kindern eine GSD I. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen.

Die Verteilung der GSD Ia und der GSD Ib ist folgendermaßen: von 100 Patienten, die an einer GSD I leiden, haben zwischen 80 und 85 eine GSD Ia und zwischen 15 und 20 eine GSD Ib.

Ursache der GSD I

Vererbung nach dem autosomal-rezessiven Prinzip

Die GSD I wird vererbt, d. h. sie ist im Erbgut eines Menschen festgelegt. Im Erbgut des Menschen sind etwa 30.000 Erbanlagen vorhanden. Die **Erbanlagen** werden auch **Gene** genannt. Die Gene sind **Baupläne für Proteine** des Körpers. Auch das Enzym Glukose-6-Phosphatase und der Glukose-6-Phosphat-Transporter sind Proteine, für die es jeweils einen einzigartigen Bauplan, d. h. ein Gen, gibt.

Im menschlichen Organismus sind die meisten Erbanlagen, also fast jedes Gen doppelt vorhanden. Ein Gen stammt vom Vater und das andere von der Mutter. Auch das Gen für die Bildung des Enzyms G-6-Pase und für die Bildung des G-6-P-Transporters ist jeweils doppelt vorhanden. Es kommt vor, dass bei einem Menschen eine Veränderung in einem der beiden Gene für das Enzym oder den Transporter vorliegt. Veränderungen in genetischen Bauplänen werden **Mutationen** genannt. Solange nur eines der beiden Gene für das Enzym oder den Transporter verändert (mutiert) ist, kommt es nicht zur GSD Ia oder Ib. Der Körper bildet weiterhin die G-6-Pase oder den G-6-P-Transporter nach dem Bauplan des zweiten nicht-mutierten Gens. Das ist zum Beispiel bei den Eltern eines Kindes mit GSD Ia oder Ib der Fall. Sie sind beide **Anlageträger** für die GSD Ia oder Ib, haben aber selbst keine GSD Ia oder Ib. Deshalb können Eltern vor der Geburt ihres Kindes mit GSD Ia oder Ib auch nicht wissen, dass sie die GSD Ia oder Ib übertragen. Erst wenn beide Baupläne für die Bildung des Enzyms oder den Transporter eine Mutation aufweisen, wird kein wirksames Enzym oder kein wirksamer Transporter mehr gebildet, und es kommt zum Krankheitsbild der GSD Ia oder Ib.

Die GSD Ia und Ib werden nach dem **autosomal-rezessiven Prinzip** vererbt.



Abbildung 7: Darstellung der in den folgenden Abbildungen benutzten Symbole am Beispiel der GSD Ia

Die rote Hälfte der mittleren Figur symbolisiert ein verändertes (mutiertes) G-6-Pase-Gen und die grüne Hälfte ein nicht-mutiertes Gen. Ein Mensch mit nur einem mutierten Gen wird als Anlageträger bezeichnet, er trägt die Anlage zur GSD Ia in sich, er hat aber – wegen des zweiten, nicht-mutierten Gens – keine GSD Ia. Nur wenn beide Gene für die Bildung der G-6-Pase mutiert sind, wird kein funktionierendes Enzym mehr gebildet und es kommt zur Störung der Glukosebildung aus Leberglykogen. Ein Mensch mit zwei mutierten Genen (vollständig rot) leidet an der GSD Ia. Ein Mensch mit zwei nicht-mutierten Genen (vollständig grün) ist kein Anlageträger und hat auch keine GSD Ia.

Eine Mutation in der Erbanlage für die G-6-Pase (oder den Transporter) ist bei einem Menschen nicht erst vor kurzem entstanden, sondern schon vor sehr vielen Generationen. Seitdem wurde sie von einer Generation auf die nächste unerkannt weitergegeben (siehe Abbildung 11). Da die Stoffwechselstörung in den Erbanlagen festgelegt ist, bleibt sie zeitlebens bestehen. **Sie wächst sich nicht aus!**

Das Gen für die G-6-Pase liegt auf dem Chromosom 17 (von insgesamt 23 verschiedenen Chromosomen). Man kennt sehr viele verschiedene Mutationen in diesem Gen, die alle zu einer GSD Ia führen. Das Gen für den G-6-P-Transporter liegt auf dem Chromosom 11. Auch für dieses Gen sind viele verschiedene Mutationen bekannt, die alle zu einer GSD Ib führen.



GSD I und Kinderwunsch

Hat ein Paar bereits ein Kind mit GSD Ia (oder GSD Ib), dann tragen der Vater und die Mutter als Anlageträger je ein nicht-mutiertes und ein mutiertes Gen. Bei der Zeugung eines Kindes erhält dieses von jedem Elternteil nach dem Zufallsprinzip je ein Gen für das Enzym G-6-Pase. Somit sind wie die Abbildung 8 verdeutlicht vier Genkombinationen möglich.

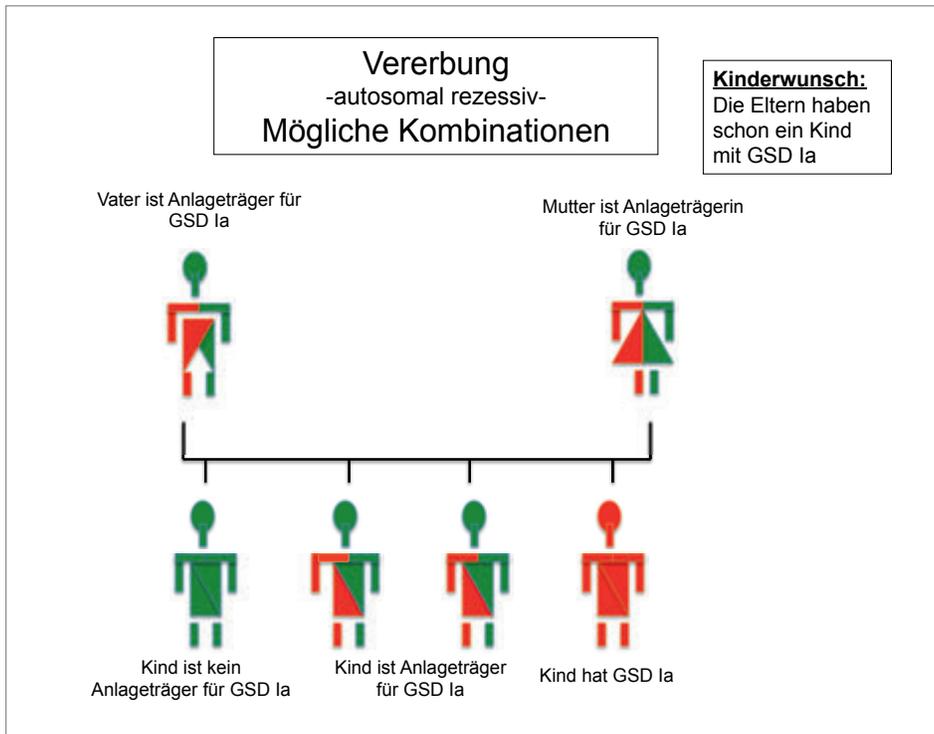


Abbildung 8: Vererbungsschema der GSD Ia

Bei der Zeugung eines Kindes gibt es theoretisch drei Möglichkeiten. Wenn das Kind bei der Zeugung von jedem Elternteil das mutierte Gen erhält, ist die Funktion des G-6-Pase-Enzyms gestört und es hat eine GSD I. Wenn das Kind bei der Zeugung nur von einem Elternteil – Vater oder Mutter – das mutierte Gen erhält, ist es Anlageträger. Wenn das Kind bei der Zeugung von keinem Elternteil das mutierte Gen erhält, ist es auch kein Anlageträger. Demnach ist mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit ein Kind ebenfalls Anlageträger (rot und grün). Mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 25% hat ein Kind keine (ganz grün) oder zwei mutierte Erbanlagen (ganz rot).

Nur bei einer von drei möglichen Kombinationen hat das Kind eine GSD Ia, und zwar genau dann, wenn es zwei mutierte Gene – eines vom Vater und eines von der Mutter – bekommt. Da also nur eine von vier möglichen Kombinationen zur GSD Ia führt, ist die Wahrscheinlichkeit,

dass ein weiteres Kind dieses Elternpaares eine GSD Ia haben wird, gleich 1:4 oder 25 %. Dies gilt für jedes gezeugte Kind neu, da stets nach dem Zufallsprinzip jeweils ein Gen der Mutter (mutiert oder nicht-mutiert) und eines vom Vater (mutiert oder nicht-mutiert) zusammentreffen.

Kinderwunsch bei Patienten mit GSD I

Besteht Kinderwunsch bei einem Paar, von dem ein Partner eine GSD Ia hat, so ist hinsichtlich der Vererbung der GSD Ia bei der Zeugung eines Kindes mit den in Abbildungen 9 und 10 dargestellten Kombinationen zu rechnen.

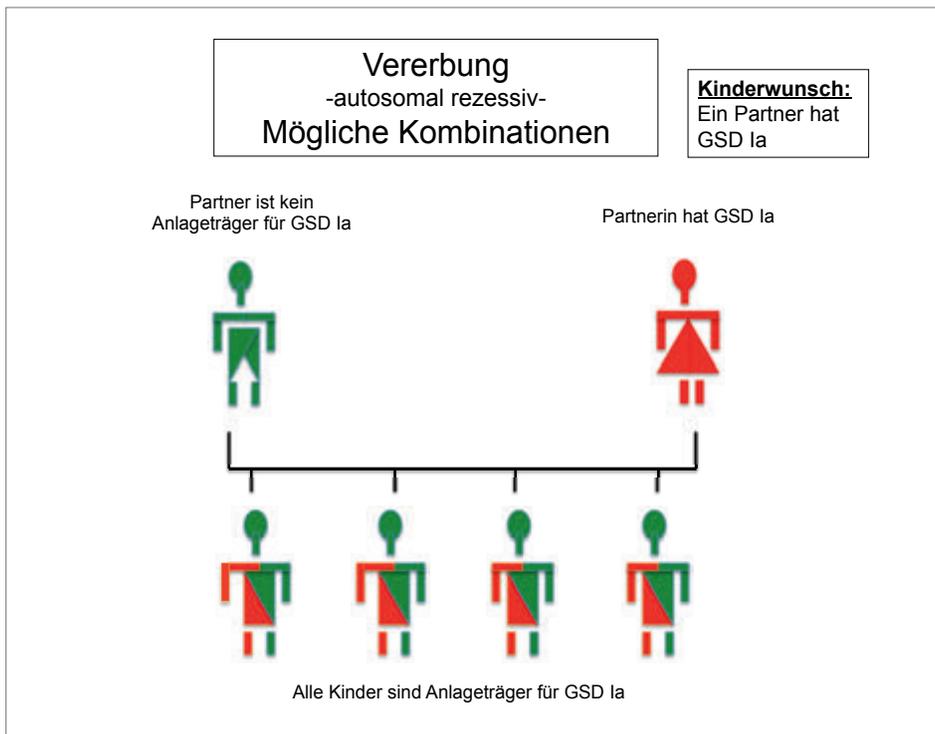


Abbildung 9:

In dieser Abbildung hat die Partnerin eine GSD Ia und der Partner ist kein Anlageträger für GSD Ia. Bei der Zeugung eines Kindes gibt es theoretisch nur eine Möglichkeit. Jedes Kind, welches aus dieser Verbindung hervorgeht, kann bei der Zeugung von Seiten des Partners nur ein nicht-mutiertes Gen und von Seiten der Partnerin nur ein mutiertes Gen erhalten. Alle Kinder sind demnach Anlageträger (rot und grün) für die GSD Ia. In keinem Fall wird das Kind eine GSD Ia haben. Wenn der Partner eine GSD Ia hat und die Partnerin keine, sind auch aus dieser Verbindung alle Kinder Anlageträger.

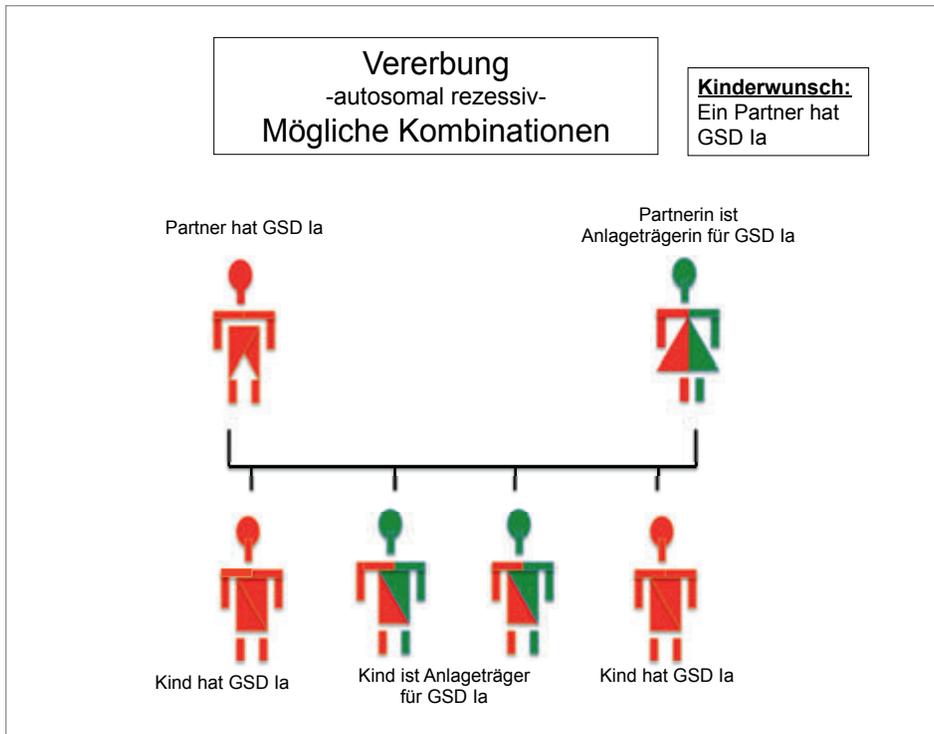


Abbildung 10:

In dieser Abbildung hat der Partner eine GSD Ia und die Partnerin ist Anlageträgerin für GSD Ia. Bei der Zeugung eines Kindes gibt es theoretisch nur zwei Möglichkeiten. Jedes in dieser Beziehung gezeugte Kind erhält vom Partner ein mutiertes Gen. Wenn ein Kind bei der Zeugung von der Partnerin das mutierte Gen erhält, hat es GSD Ia. Wenn ein Kind demgegenüber von der Partnerin das nicht-mutierte Gen erhält ist es ein Anlageträger. Demnach ist mit einer jeweils 50%igen Wahrscheinlichkeit ein Kind Anlageträger (rot und grün) oder es hat die GSD Ia (ganz rot). Ob ein Partner wirklich ein Anlageträger ist, kann nur durch eine molekulargenetische Untersuchung (Mutationsanalyse) des G-6-Pase-Gens – eine spezielle Laboruntersuchung im Blut – bewiesen oder ausgeschlossen werden.

Abbildung 11 soll verdeutlichen warum ein Vater und eine Mutter Anlageträger für GSD Ia sind. Man kann sehen, dass Vater und Mutter ihre Anlagen wiederum von ihren Eltern, diese von den Großeltern und so weiter geerbt haben. Das zeigt, dass es in einer Familie seit vielen Generationen (nicht zu erkennende) Anlageträger geben kann ohne dass dies zu einer Stoffwechselstörung führt, die in irgendeiner Form als Krankheit erscheint. Die Tatsache, dass ein Kind eine GSD Ia hat, ist durch beide Familien gleichermaßen „verursacht“.

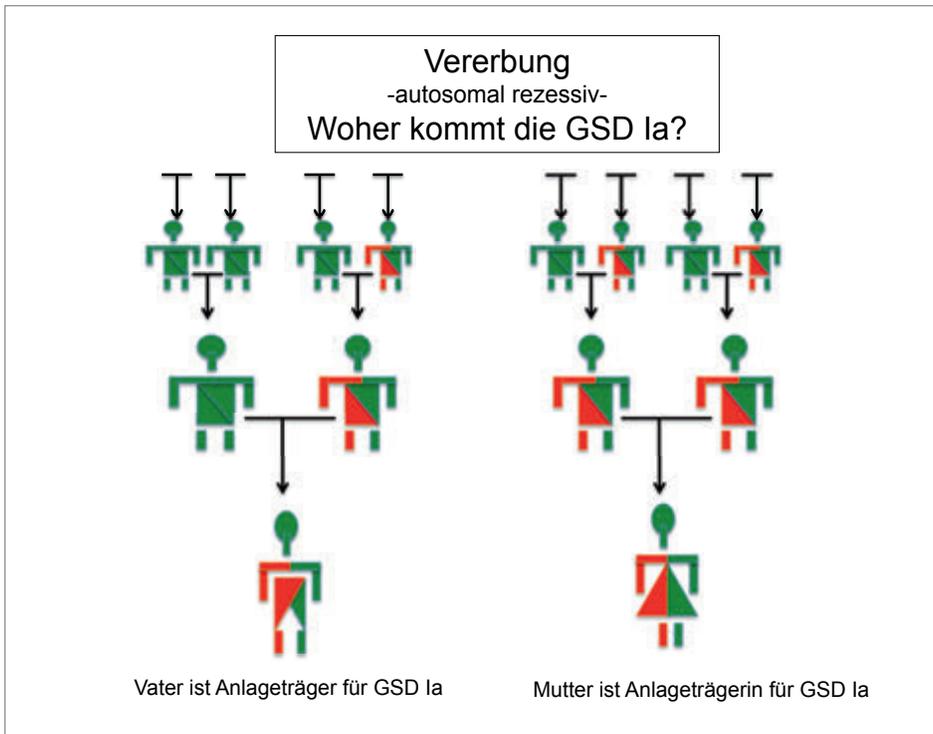


Abbildung 11:

Die Abbildung zeigt, dass es in einer Familie seit vielen Generationen (unerkannte) Anlageträger geben kann, ohne dass dies zu einer Stoffwechselstörung führt.

Genetische Beratung

Bei Fragen zur Vererbung der GSD I, z. B. bei Kinderwunsch von Anlageträgern sowie von Frauen und Männern mit GSD I, ist eine genetische Beratung zu empfehlen. Dazu gehört z. B. auch die Klärung der Frage, welcher Verwandte in einer Familie mit GSD I ein Anlageträger ist. In Deutschland erfolgt die genetische Beratung nach Voranmeldung durch Ärzte für Humangenetik in Humangenetischen Instituten (z. B. an einer Universität) oder in Humangenetischen Praxen.



KAPITEL 2: BEHANDLUNG

Die Diätbehandlung der GSD I

Die einzige Möglichkeit, die schädlichen Folgen der Stoffwechselstörung für einen Patienten mit GSD I möglichst gering zu halten, ist die Durchführung einer geeigneten Diätbehandlung. Das **vorrangige Behandlungsziel** besteht darin, Hypoglykämien, aber auch schon „zu niedrige“ Blutzuckerspiegel – unter 75 - 80 mg/dl – zu vermeiden, um den Abbau von Leberglykogen zu verhindern und somit dafür zu sorgen, dass auch der Laktatspiegel im Blut nicht wesentlich über den üblichen Bereich ansteigt. Auf diese Weise gelingt es auch, die Entstehung von Komplikationen und schweren Krankheitserscheinungen an verschiedenen Organen so gut wie möglich zu verhindern.

Das Grundprinzip der Diät besteht in der regelmäßigen Aufnahme von Kohlenhydraten. Dem Organismus müssen tagsüber und nachts ständig genügend große Mengen an geeigneten Kohlenhydraten zugeführt werden, aber auch nicht zu große. Bei zu wenig Kohlenhydraten würde der Blutzucker zu niedrig liegen und Blutlaktat würde ansteigen, und es besteht die Gefahr von Hypoglykämien. Zu viele Kohlenhydrate auf einmal würden unter dem Einfluss eines hohen Insulinspiegels die Bildung und Speicherung von Glykogen in der Leber fördern, was aber bei Patienten mit GSD I sinnlos wäre, da bei Ihnen das in der Leber gespeicherte Glykogen ja für die Blutzuckerregulation nicht genutzt werden kann und nur zu einer Lebervergrößerung führen würde. Für die einzelnen Mahlzeiten bedarf es also jeweils genau kalkulierter Kohlenhydratmengen. Für die Diätgestaltung ist auch die Kenntnis der blutzuckersteigernden Wirkung der verschiedenen Kohlenhydrate äußerst wichtig.

Zum Erreichen möglichst konstanter und wenig schwankender Blutzuckerspiegel zwischen 80 und 120 mg/dl (4,4 - 6,7 mmol/l) – besser zwischen 80 und 100 mg/dl – gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten:

1. Die Zufuhr von Kohlenhydraten mittels kontinuierlicher pumpengesteuerter Magentropfinfusion. Diese wird häufig nachts angewendet und manchmal auch bei Erkrankungen mit Appetitlosigkeit und Erbrechen.
2. Die regelmäßige Aufnahme von Mahlzeiten, deren Zusammensetzung eine möglichst langsame blutzuckersteigernde Wirkung der verwendeten Kohlenhydrate zulässt. Für solche Mahlzeiten kommen fast nur stärkehaltige Nahrungsmittel und kaum Zucker in Frage. Von den stärkehaltigen Nahrungsmitteln sollten solche mit einer möglichst langsamen blutzuckersteigernden Wirkung (z. B. Vollkornprodukte) verwendet werden. Eine weitere für die Diätbehandlung wichtige Kohlenhydratquelle stellt „rohe“ (= ungekochte) Stärke



dar. Bei dieser ist die blutzuckersteigernde Wirkung aufgrund einer zusätzlich verzögerten Verdauung im Darm besonders langsam und der Blutzuckerspiegel kann über einen längeren Zeitraum stabilisiert werden. Durch Zumischen von ungekochter Stärke zu den Mahlzeiten lässt sich dieser „Depoteffekt“ gezielt ausnutzen, um den Blutzuckerspiegel zu glätten und die Abstände zwischen den Mahlzeiten zu verlängern. Eine noch langsamer wirkende Stärke mit einem noch stärkeren Depoteffekt ist Glykosade®, eine industriell modifizierte Maisstärke. Durch Glykosade® lässt sich der Blutzuckerspiegel über einen Zeitraum von mehr als 6-7 Stunden auf einer Höhe von 80 bis 100 mg/dl stabilisieren, so dass sie für die nächtliche Behandlung in jedem Alter – auch schon im Kindesalter – als geeignet erscheint.

Durch diese Beschreibung wird deutlich, dass für die Planung und Durchführung einer optimalen Diätbehandlung zunächst die Familie und später der Patient über gute Kenntnisse zu den verschiedenen Kohlenhydraten und deren blutzuckersteigernde Wirkung verfügen müssen. Die individuelle Diätgestaltung anhand eines Diätplans, der auch für die Ausgewogenheit der Nährstoffe einschließlich Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente sorgt, ist mit Hilfe von Spezialisten in einem Stoffwechselzentrum vorzunehmen, regelmäßig zu überprüfen und ggf. zu korrigieren. Bei der Diätplanung sind Belastungen durch Arbeit, Sport, und individuelle Besonderheiten zu berücksichtigen. Es kann auch erforderlich sein, die Diät bei akuten Infekten oder Magen-Darm-Erkrankungen vorübergehend umzustellen.

Alles Wichtige für eine erfolgreiche Diättherapie bei Glykogenose Typ I ist in der Broschüre „Glykogenose Typ I – Diättherapie“ zusammengestellt. Dort werden auf den Seiten 6 - 9 in einer „Kohlenhydratkunde“ die wichtigsten Kohlenhydrate vorgestellt, die bei der Diätplanung berücksichtigt werden müssen. Auf den Seiten 9 und 10 werden Fruktose und Saccharose (Haushaltszucker/Kristallzucker) sowie Galaktose und Milchzucker (in Milchprodukten) als Kohlenhydrate beschrieben, die nur in sehr begrenzten Mengen gegessen werden sollten. Die Gründe: bei der GSD I kann aus Fruktose und Galaktose kein Blutzucker gebildet werden, stattdessen wird Laktat (Milchsäure) gebildet. Die Laktatkonzentration im Blut sollte aber nicht zu hoch ansteigen.

Auf Seite 23 der Broschüre zur Diättherapie ist zu lesen, dass zu den Lebensmitteln, die aufgrund dieser Empfehlung nur in beschränkten Mengen verzehrt werden können, Milchprodukte (Käse und Joghurt), Obst und Gemüse gehören. Da Milchprodukte wichtige Lieferanten für Kalzium sind und Obst und Gemüse für eine Reihe von Vitaminen, ist damit zu rechnen, dass eine dermaßen eingeschränkte Ernährung Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente in zu geringen Mengen enthält. Um Mängel zu vermeiden, empfiehlt es sich dringend, Multivitamin- und Mineralstoff-Präparate zu verordnen. Die infrage kommenden Präparate und ihre Dosierung finden bei der Erstellung des Diätplans Berücksichtigung.



Medizinische Maßnahmen und medikamentöse Behandlung bei GSD Ia und GSD Ib

Eine wirksame Behandlung ohne eine Spezialdiät, die für Patienten mit GSD Ia und GSD Ib im Wesentlichen gleich ist, gibt es nicht. Aber jeder Patient benötigt zusätzlich wegen verschiedener Labor- und Organbefunde auch Medikamente.

Durchführung von Impfungen

Es spricht überhaupt nichts dagegen, alle Impfungen wie sie bei Personen ohne GSD I empfohlen werden, durchzuführen.

Behandlung zur Senkung erhöhter Harnsäurespiegel

Viele Patienten zeigen, obwohl sie sich gut an die GSD-I-Diät halten, erhöhte Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie). Am besten lassen sich diese durch tägliche Einnahme von Allopurinol senken. Solange die Harnsäure nur leicht erhöht ist, kann man auf Allopurinol verzichten. Ist der Spiegel jedoch deutlich erhöht, so muss Allopurinol eingesetzt werden, um eine schmerzhafte Gichtkrankung oder eine Nierenschädigung durch die Harnsäure zu vermeiden.

Behandlung mit alkalisierenden Puffersubstanzen

Einigen Patienten wird die tägliche Einnahme von Citrat verordnet. Es soll den Urin alkalisieren, um so die Neigung zur Harnsteinbildung zu vermindern.

Einnahme von Kalzium und Vitamin D

Es wurde bereits erwähnt, dass GSD I-Patienten wegen ihrer milchprodukt-, obst- und gemüsearmen Ernährung in der Regel Multivitamin- und Mineralstoff-Präparate einnehmen. Da die Ernährung aber besonders arm an Kalzium und Vitamin D ist, werden vom behandelnden Arzt oftmals zusätzlich Kalzium und Vitamin D zur täglichen Einnahme verordnet. Dadurch soll versucht werden, die Entstehung einer verminderten Knochendichte (Osteopenie) günstig zu beeinflussen.



Medikamentöse Behandlung erhöhter Blutfettspiegel

Erhöhte Blutfett- und Cholesterinspiegel (Hyperlipidämie) finden sich fast immer auch bei Patienten, die sich sehr gut an ihre GSD I-Diät halten. Sie brauchen in der Regel keine fett-(lipid)senkenden Medikamente. Meistens werden solche Medikamente erst dann verordnet, wenn die Blutfettwerte extrem hoch sind, weil dann die Gefahr besteht, dass es zu einer akuten Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsen-Entzündung) kommt. Diese verläuft sehr schwer und ist lebensbedrohlich. Bei zu hohen Blutfettwerten muss allerdings immer in erster Linie versucht werden, durch Intensivierung und Verbesserung der Diät die Senkung der Fettspiegel zu erreichen.

Behandlung mit ACE-Hemmern

Aus den Behandlungsergebnissen bei Patienten mit Diabetes weiß man, dass das Fortschreiten einer Nierenschädigung durch die Verwendung von sog. ACE-Hemmern günstig beeinflusst werden kann. Die Anfangsphase der Nierenschädigung wird bei der GSD I, wie auch beim Diabetes, durch eine vermehrte Mikroalbuminurie nachgewiesen. Das ist eine erhöhte Ausscheidung von bestimmten Proteinen im Urin. Ohne dass eine solche besteht, braucht der ACE-Hemmer nicht verordnet zu werden. Besteht gleichzeitig eine Blutdruckerhöhung, so wird meistens zum Schutz der Niere ein blutdrucksenkendes Medikament verordnet.

Einnahme von empfängnisverhütenden Medikamenten

Siehe hierzu Kapitel 5, Reproduktion und Schwangerschaften. Es ist schon hier darauf hinzuweisen, dass zur Schwangerschaftsverhütung nur eine „Östrogen-freie Pille“ verschrieben werden sollte. Allerdings ist dabei unbedingt zu berücksichtigen, dass diese „sogenannte Minipille“ für die Empfängnisverhütung deutlich weniger sicher ist, als die üblicherweise verschriebene „Pille“, die auch Östrogene enthält. Auf alle Fälle ist zur Empfängnisverhütung dringend der gleichzeitige Gebrauch von Kondomen zu empfehlen.



Durchführung einer Lebertransplantation bei der GSD Ia

Bei der GSD Ia wurde schon bei etwa 100 Kindern und Erwachsenen eine Lebertransplantation vorgenommen. Fast ausschließlich wurde sie nur dann durchgeführt, wenn sich in der Leber eines Patienten Adenome entwickelt hatten, für die anhand sehr sorgfältig erhobener Untersuchungsbefunde demnächst eine bösartige Entartung zu einem Leberzellkarzinom (Leberkrebs) zu erwarten war. **Eine solche Entartung kommt im Kindesalter nicht vor!** Nur äußerst selten wurden als Grund für eine Transplantation unzureichende Ergebnisse mit der Diät-Behandlung angeführt.

Nach einer Lebertransplantation (Ersatz der ganzen Leber eines Patienten durch eine geeignete Leber eines Verstorbenen, der keine GSD I hatte) verschwindet die Stoffwechselstörung – die Störung der Blutzuckerregulation – vollkommen. Die pathologischen Laborwerte im Blut für Laktat, Harnsäure und Fette normalisieren sich und eine GSD I-Diät ist nicht mehr erforderlich. Allerdings gelingt durch eine Lebertransplantation keine vollständige Heilung von der GSD Ia.

In der Regel werden die Anstrengungen und Belastungen, die die Stoffwechseleinstellung bei der GSD I mit sich bringt, nicht als Gründe für eine Lebertransplantation anerkannt. Das hat mehrere Gründe: 1. ist die Zahl geeigneter Spenderorgane gering, 2. müssen auch nach der Transplantation lebenslang immunsuppressive Medikamente zur Vermeidung einer Abstoßung der transplantierten Leber regelmäßig und sehr zuverlässig eingenommen werden und 3. ist speziell bei der GSD I nicht auszuschließen, dass es nach einer Transplantation zu einer schweren Nierenerkrankung kommt.

Heilung der GSD Ia durch Gentherapie

In letzter Zeit sind Forschungsarbeiten zur Heilung der GSD Ia durch Gentherapie vorangekommen. Bei der Gentherapie muss das fehlerfreie Gen für die Glukose-6-Phosphatase, welches im Labor hergestellt wird, durch bestimmte, für den Menschen ungefährliche Viren in die Zellen der Leber und der Niere eingeschleust werden. Dadurch soll eine längerdauernde Korrektur des Stoffwechsels in den verschiedenen Organen erreicht werden. Nachdem die notwendigen Untersuchungen mit positivem Ergebnis bisher an verschiedenen Tierarten durchgeführt wurden, müssen nun Untersuchungen am Menschen folgen. Wann die Gentherapie für Patienten mit GSD Ia schließlich „routinemäßig“ einsatzbereit sein wird, ist nicht genau vorherzusagen.



Maßnahmen und medikamentöse Behandlung bei GSD Ib

Allgemeine Maßnahmen bei und gegen bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen kommen bei Patienten mit GSD Ib häufiger vor als bei Patienten mit GSD Ia und bei Personen ohne Glykogenose. Es ist auch zu erwarten, dass der Körper schlechter mit den Infektionen fertig wird und dass häufiger Antibiotika eingesetzt werden müssen. Es ist nicht bewiesen, dass die häufig bei einer allgemeinen Krankheitsanfälligkeit angewendeten Hausmittel und homöopathischen Substanzen wie Echinacin, Symbiflor und andere die Neigung der GSD Ib-Patienten zu Infektionen und Entzündungen vermindern.

Patienten mit GSD Ib sollten sehr genau beobachten, wie oft sie eine Infektion haben. Es hat sich als sehr hilfreich erwiesen, einen Kalender zu führen, in dem die Beschwerden und die Zeiten einer Antibiotika-Behandlung (auch welche Antibiotika) vermerkt werden. Dafür wurde von Europäischen Experten eine Liste für ein regelmäßiges Check-up erarbeitet. Diese befindet sich im Anhang.

Es ist eindringlich darauf hinzuweisen, dass bei Patienten mit GSD Ib auf das Anlegen einer PEG (Perkutane endoskopische Gastrostomie) wenn irgend möglich, verzichtet wird. Die Gefahr, dass es an der PEG-Eintrittsstelle am Bauch zu schweren (auch lebensgefährlichen) bakteriellen Infektionen kommt, ist sehr groß. Wenn bei Patienten mit GSD Ib die Behandlung mit dem „nächtliche Magentropf“ oder die Ernährung mit einer speziellen Sondennahrung erforderlich ist, sollte diese über eine Nasensonde erfolgen.

Zur Bekämpfung einer häufig vorkommenden chronischen und schmerzhaften Entzündung des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut ist eine sorgfältige Mundhygiene wichtig. Diese umfasst im Wesentlichen die Zahnpflege, die vor allem aus dem Zähneputzen (2-3 x am Tag je ca. 2 Minuten) besteht, so dass Karies und Zahnfleischentzündungen vermieden werden. Unterstützend können Zahnpflegekaugummis und/oder Mundwässer wirken. Es ist auch besonders auf eine ausreichende Linderung der durch Aphthen (Geschwüre) verursachten Schmerzen zu achten. Die Schmerzen und besonders die Angst vor Schmerzen beim Essen können dazu führen, dass die Nahrungsaufnahme nur noch durch eine Sonde und als Sondennahrung möglich ist.



Behandlung mit Cotrimoxazol

Während die vorsorgliche Behandlung zur Vermeidung von Infektionen und Entzündungen mit den üblicherweise verwendeten Antibiotika nicht durchgeführt werden soll und darf, kann die ebenfalls antibiotisch wirkende Substanz Cotrimoxazol prophylaktisch angewendet durchaus nützlich sein. Das sollte aber für jeden Patienten individuell entschieden werden.

Behandlung mit G-CSF

Wenn ein Patient mit GSD Ib sehr stark unter den häufigen Infektionen, den schmerzhaften Geschwüren im Mund und um den After herum oder einer ausgeprägten Entzündung des Zahnfleisches leidet, oder wenn er sehr lästige Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn) oder im Laborbefund ständig extrem hohe „Entzündungszeichen“ aufweist, dann sollte dringend überlegt werden, ob nicht der Zeitpunkt für eine Behandlung mit G-CSF (Abkürzung für Granulozyten-C(K)olonie-stimulierender Faktor) gekommen ist.

G-CSF ist ein Stoff, der dafür sorgt, dass sich die neutrophilen Granulozyten im Knochenmark vermehrt bilden und vermehrt aus dem Knochenmark in das Blut abgegeben werden. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten steigt – wenn auch nur relativ gering – an und die Funktion der neu im Blut erscheinenden Granulozyten ist – wenn auch nur gering – besser. Der erwartete Effekt nach Beginn einer G-CSF-Behandlung ist, dass die Häufigkeit schwerer bakterieller Infektionen abnimmt und auch die sehr schmerzhaften Geschwüre (Aphthen) im Mund und um den After herum heilen und seltener als vorher wiederauftreten. Auch die Symptome einer chronisch-entzündliche Darmerkrankung bessern sich meistens. Insgesamt fühlen sich die Kinder besser. Eine strenge Indikation dafür, wann die Substanz G-CSF eingesetzt werden sollte, gibt es bisher nicht. Die Substanz wird in einer vom Arzt verordneten Dosis täglich oder alle zwei Tage subkutan (unter die Haut) injiziert. Die Wirksamkeit des G-CSF sollte durch regelmäßige Kontrollen des Blutbildes (alle zwei bis drei Monate mit Zählung der Granulozyten im Mikroskop in einem Blutausschrieb) erfolgen.

In Deutschland stehen zwei G-CSF-Präparate zur Verfügung. Diese sind Granocyte® und Neupogen®. Der Beginn der G-CSF-Behandlung sollte mit allen an der Behandlung Beteiligten sehr sorgfältig besprochen werden. Das ist besonders wichtig, weil das G-CSF zu Hause durch den Patienten selbst oder Angehörige in das Unterhautgewebe (subkutan) gespritzt werden muss. Welche Voruntersuchungen erforderlich sind, welche Dosis wie oft gespritzt werden muss, welche regelmäßigen körperlichen und Laboruntersuchungen unter der Behandlung erforderlich sind, darüber gibt es Vorschläge, die von Europäischen und Amerikanischen Spezialisten erarbeitet wurden. Diese Vorschläge sollten unbedingt berücksichtigt werden, um in



Zukunft mehr Gewissheit über die richtige Behandlung mit dieser Substanz zu bekommen. Es ist besonders darauf hinzuweisen, dass vor Behandlungsbeginn mit G-CSF das Knochenmark (mittels Knochenmarkpunktion!) untersucht werden muss, um eine erbliche Besonderheit zu erkennen, bei der unter G-CSF ein erhöhtes Risiko zur Entstehung einer bösartigen Blutkrankheit (Leukämie) besteht. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass während der Behandlung Probleme durch eine Vergrößerung der Milz entstehen können und dass es häufig zu Knochenmerzen kommt.

Die G-CSF-Therapie sollte immer mit der niedrigst-möglichen Dosis durchgeführt werden, die gerade ausreicht, um die Neutrophilenzahl auf 500/ μ l anzuheben. Eine einmal begonnene G-CSF-Behandlung sollte kontinuierlich fortgeführt werden. Auf keinen Fall darf man erwarten, dass durch die G-CSF-Behandlung in Zukunft ganz auf Antibiotika verzichtet werden kann, allenfalls kann die Behandlung mit Antibiotika seltener notwendig werden.

Ein internationaler Vorschlag zur Behandlung mit G-CSF findet sich im Anhang dieses Buches.

Einnahme von Vitamin E

Es kann auch geprüft werden, ob durch die Einnahme von Vitamin E ein gewisser Anstieg der Neutrophilenzahl und eine gewisse Besserung der Entzündungszeichen zu erreichen ist.

Zusätzliche Möglichkeiten der Behandlung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung

Für manche GSD Ib-Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung sollte unbedingt überlegt werden, ob nicht auch zusätzlich die üblicherweise bei M.Crohn-Patienten ohne GSD Ib angewendete Behandlung in Frage kommt. Das muss dann sorgfältig mit gastroenterologischen Spezialisten besprochen werden. Bei der Behandlung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung werden z. B. monoklonale Antikörper gegen den sog. Tumornekrosefaktor α (=TNF-Blocker) erfolgreich eingesetzt. Ausmaß und Verlauf der Darmerkrankung lassen sich auch durch die Messung der Substanz Calprotectin im Stuhl verfolgen.



KAPITEL 3: NOTFÄLLE UND BESONDERE SITUATIONEN

Hypoglykämie (Unterzuckerung)

Kommt es zu einer Hypoglykämie – laut Definition liegt der Blutzuckerspiegel dann unterhalb von 60 mg/dl (3,3 mmol/l) – so besteht die Gefahr, dass dem Gehirn nicht genug Glukose zur Verfügung steht. Es handelt sich um eine kritische Situation, die lebensbedrohlich werden kann, wenn sie nicht sofort behandelt wird und der Blutzucker noch weiter absinkt.

Ursachen für eine Unterzuckerung können eine zu geringe Kohlenhydratmenge in einer Mahlzeit, eine verspätet eingenommene Mahlzeit, vermehrte Bewegung und körperliche Anstrengung, akute Erkrankungen sowie Magen-Darm-Erkrankungen mit Erbrechen und Durchfall sein. Die Symptome bei Unterzuckerung können vielfältig sein, wie Schwitzen, Herzjagen, Blässe, Zittern, Hungergefühl, Schwindel und „weiche Knie“. Bei weiter abfallendem Blutzuckerspiegel kann es zu Übelkeit und Kopfschmerzen kommen, zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Sprach- und Sehstörungen, Aggressivität und im schlimmsten Falle zu Bewusstlosigkeit und Krampfanfall. Aber nicht in jedem Falle von Hypoglykämie zeigt der Patient auch die bekannten Symptome. Während einer Hypoglykämie, auch leichteren Ausmaßes, benötigt der Körper sofort Glukose, damit der Blutzucker wieder ansteigen kann und die gefährliche Situation beseitigt wird.

Im Gegensatz zu Diabetikern, bei denen gefährliche Hypoglykämien im Rahmen der Insulinbehandlung durch Injektion des blutzuckersteigernden Hormons Glukagon behoben werden können (dieses kann sogar von nichtärztlichem Personal – so auch von den betreuenden Personen zu Hause – intramuskulär gespritzt werden), hilft Glukagon bei Patienten mit GSD I nicht! Glukagon scheidet somit als Notfallmedikament aus! Auch zuckerhaltige Limonade oder Fruchtsäfte sind bei Patienten mit GSD I im Gegensatz zur Behandlung hypoglykämischer Diabetiker nicht geeignet. **Bei der GSD I lassen sich Hypoglykämien nur durch das sofortige Verabreichen von Traubenzucker oder einer Maltodextrin-Lösung bekämpfen!** Bei Vorhandensein hypoglykämischer Symptome gilt zudem immer: »erst essen, dann messen«.

Traubenzucker oder Maltodextrin-Lösung sollten schon bei den ersten Anzeichen einer Hypoglykämie gegeben werden. Die Mengen richten sich nach der Größe des Patienten und der Tiefe des Blutzuckerspiegels. Bei Schulkindern sind meistens 10-15 g Traubenzucker (2-3 Dextro-Energy Würfel-Täfelchen) oder 10 - 15 g Maltodextrin in Wasser oder Tee gelöst ausreichend. Kleinkinder benötigen etwa die Hälfte dieser Mengen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen sollten 25 - 30 g Traubenzucker (5 Dextro-Energy Würfel-Täfelchen) oder 25 - 30 g Malto-



dextrin in Wasser oder Tee gelöst gegeben werden. Kommt es zu Hypoglykämien im Rahmen einer Erkrankung mit Erbrechen, so sollten die Kohlenhydrate vorsichtig und ggf. wiederholt in kleineren Portionen verabreicht werden. **Bei Bewusstlosigkeit und bei einem Krampfanfall muss Glukose dringendst durch eine intravenöse Injektion** verabreicht werden, was in der Regel nur durch einen **Notarzt** erfolgen kann.

Sollte einmal nachts bei kontinuierlicher pumpengesteuerter Magentropfinfusion eine Hypoglykämie auftreten, so kommt als Ursache dafür meistens eine technische Störung (z. B. Defekt an der Ernährungspumpe, abgeknickte Leitung, Lösung einer Schlauchverbindung) infrage. Man muss dann sofort die kontinuierliche Kohlenhydratzufuhr in den Magen wieder in Gang bringen. Zu allererst müssen aber 10 - 15 g Glukose oder Maltodextrin in Wasser gelöst durch die Sonde gegeben werden. Nächtliche Hypoglykämien können auch durch ein verspätetes Essen oder als verzögerte Reaktion auf eine starke körperliche Belastung, z. B. während einer Fahrradtour am Nachmittag/Abend auftreten.

Stoffwechsellentgleisung mit schwerer Laktazidose

In Zeiten mit schon länger bestehenden tiefen Blutzuckerspiegeln, die aber nicht zu den bekannten Symptomen einer Hypoglykämie führten, kann es innerhalb weniger Tage zu einem starken Anstieg der Laktatkonzentration im Blut kommen. Die Patienten können Symptome der Übersäuerung (Azidose) in Form einer beschleunigten und vertieften Atmung zeigen. Treten zusätzlich noch echte Hypoglykämien auf, so entsteht eine sehr gefährliche Situation, die stationär und intensiv mit intravenösen Infusionen behandelt werden muss. Solche Stoffwechsellentgleisungen sind immer Ausdruck einer sehr schlechten Stoffwechsellentstellung über einen längeren Zeitraum und können vollständig vermieden werden. Damit sie in Zukunft nicht wieder vorkommen, sollten der Patient bzw. die ihn betreuenden Personen erneut geschult und in der richtigen Behandlung trainiert werden.

Magen-Darmerkrankungen mit Durchfall und Erbrechen – was ist zu tun?

In einer Situation, in der ein Patient Durchfall oder Erbrechen hat, kann es sein, dass eine ausreichende Zufuhr von Kohlenhydraten und Flüssigkeit nicht mehr gewährleistet ist. Es besteht die Gefahr, dass der Blutzucker sinkt. Solange der Patient noch kleinere Mengen isst oder trinkt, können ihm leicht verdauliche Kohlenhydrate angeboten werden. Dies können z. B. Salzstangen, leicht geröstetes Weißbrot oder eine fettarme Nudelsuppe sein. Zusätzlich sollte der Patient mit ausreichend Flüssigkeit versorgt werden. Eine Alternative zum Essen



bietet eine Mischung aus Reisflocken und Maltodextrin. Diese Mischung kann entweder in kleinen Schlucken getrunken oder sondiert werden. Das Mischungsverhältnis und die Berechnung der benötigten Menge sind unten aufgeführt. Falls diese Mischung auch als Dauer Sondierung nicht vertragen wird, kann auch tagsüber ein reiner Maltodextrin-Magentropf verwendet werden. Entscheidend bei der Behandlung eines Magen-Darm-Infekts ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers im Abstand von 1 - 2 Stunden. Wenn es nicht möglich ist, unter der oben genannten Therapie den Blutzucker in einem Bereich um 100 mg/dl (5,5 mmol/l) zu halten, sollte der Patient in das nächst gelegene Krankenhaus oder in das betreuende Stoffwechselzentrum gebracht werden. Dort kann gegebenenfalls mit einer intravenösen Glukose-Infusionsbehandlung begonnen werden.

Es folgen Anleitungen zur Bereitung einer geeigneten „**flüssigen Ernährung**“ bei einer Magen-Darmerkrankung.

1. Bereitung einer Reisflocken-Maltodextrin-Mischung

(Hinweis: KH ist die Abkürzung für Kohlenhydrate)

Für 100 ml benötigt man:

5 g Reisflocken + 22 g Maltodextrin

› mit abgekochtem Wasser auf 100ml auffüllen

= 25g KH

Für 40 ml benötigt man:

2 g Reisflocken + 9 g Maltodextrin

› mit abgekochtem Wasser auf 40 ml auffüllen

= 10g KH

›› schluckweise trinken

›› sondieren (ggf. muss die Wassermenge erhöht werden)

Wieviel muss in einer Stunde getrunken oder sondiert werden?

Dem aktuellen Tagesplan entnimmt man die benötigte **KH-Menge für 1 Stunde** und berechnet damit die erforderliche Menge, indem man den KH-Bedarf pro Stunde mit 100 multipliziert und dann durch den KH-Gehalt in 100ml der Reisflocken-Maltodextrin-Mischung teilt.



Beispiel: Laut Tagesplan werden in 2 Stunden 28 g KH benötigt.
In 1 Stunde sind also 14 g KH erforderlich.

100 ml Reisflocken-Maltodextrin-Mischung enthalten 25 g KH

Rechenweg: $\frac{14 \times 100}{25} = 56$

56 ml der Mischung enthalten 14 g KH und diese müssen in 1 Stunde gegeben/getrunken werden.

2. Berechnung der Förderrate einer Maltodextrin-Lösung für einen kontinuierlichen Magentropf tagsüber

Dem aktuellen Tagesplan entnimmt man die Förderrate des nächtlichen Magentropfs. Diese Förderrate reicht in der Regel tagsüber nicht aus, so dass die empfohlene nächtliche Zufuhr um ca. ein Viertel erhöht werden muss. Daraus ergibt sich eine um ein Viertel höhere Förderate der Ernährungspumpe!

Rechenweg: 1. Schritt: $\frac{\text{nächtliche Förderrate (ml/h)}}{4} = \frac{1}{4} \text{ Förderrate (ml/h)}$

2. Schritt: $\frac{1}{4} \text{ Förderrate (ml/h)} + \text{nächtliche Förderrate (ml/h)} = \text{Förderrate tagsüber (ml/h)}$

Beispiel: Nächtliche Förderrate = 28 ml/h

1. Schritt: $\frac{28 \text{ (ml/h)}}{4} = 7 \text{ (ml/h)}$

2. Schritt: $7 \text{ (ml/h)} + 28 \text{ (ml/h)} = 35 \text{ (ml/h)}$

Die Pumpe muss tagsüber mit 35 ml/h laufen.



Maßnahmen bei Operationen

Operationen sind nicht häufiger erforderlich als bei Kindern/Menschen ohne GSD I. Sollte eine Operation anstehen, so muss diese immer gut geplant und vorbereitet werden. Der Anästhesist ist bei der Patientenaufklärung unbedingt darauf hinzuweisen, dass eine GSD I vorliegt und dass er sich unbedingt mit dem „Stoffwechselteam“ über das richtige Vorgehen vor, während und nach der Operation bespricht. Am besten ist es, wenn die Operation in der Klinik stattfindet, in der sich auch das „Stoffwechselteam“ des Patienten befindet.

6 - 12 Stunden vor Narkosebeginn darf keine Nahrung mehr zugeführt werden. Durch eine intravenöse Glukoseinfusion ist der Blutzuckerspiegel ab 6 - 12 Stunden vor der geplanten Operation auf optimaler Höhe (um 100 mg/dl) zu halten. Während der Operation muss der Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Der Patient sollte mindestens zwei Intravenöse Zugänge erhalten, von denen einer ausschließlich zur Sicherstellung der Glukoseinfusion genutzt wird. Wegen der Gefahr einer Laktazidose (Übersäuerung mit Laktat) sollte keine „Ringer-Laktat-Infusionslösung“ verwendet werden. Durch die intravenöse Glukoseinfusion in der geeigneten Höhe lassen sich jegliche Stoffwechsellentgleisungen vermeiden. **Diese Infusion darf zu keinem Zeitpunkt unterbrochen werden!** Das gesamte Team während der Operation muss wissen, dass auch nur eine kurzfristige Unterbrechung der Glukoseinfusion (z. B. bei der Verlegung des Patienten aus dem OP auf die Station) zu schwerster Unterzuckerung führen kann. Im übrigen braucht man keine Befürchtungen zu haben, dass Patienten mit GSD I Operationen schlechter verkraften als wenn keine GSD I vorliegt.

Notwendigkeit zum Tragen eines Notfallausweises

Jeder Patient mit einer GSD I sollte immer einen Notfall-Ausweis bei sich tragen, aus dem hervorgeht,

- a) dass er eine Glykogenose Typ I hat
- b) welche Gefahren (am vordringlichsten Hypoglykämien) wann drohen
- c) welche Maßnahmen in Notfällen zu erfolgen haben
- d) welche Kontaktdaten das betreuende Stoffwechselzentrum hat

Der Notfallausweis enthält somit alle wichtigen Informationen über die zu ergreifenden Notfallmaßnahmen bei Unterzuckerungen, wenn sie außerhalb der häuslichen Umgebung auftreten. In dem Notfallausweis muss ein **Notarzt eindeutig darauf hingewiesen werden**,



dass bei dem Patienten mit GSD I (abweichend von einem Diabetiker) **die Injektion von Glukagon nicht hilft**, sondern dass er sofort eine **hochprozentigen Glukose-Lösung** intravenös verabreichen muss.

Ein Notfallausweis der SHG Glykogenose Deutschland e.V. findet sich zum Downloaden auf der SHG-Homepage. Er muss vom Stoffwechselteam ausgefüllt werden!

Empfehlungen zu Maßnahmen bei besonderen Situationen im häuslichen Umfeld

Maßnahmen bei akuten Erkrankungen

Bei jeder akuten Erkrankung ist es wichtig, den Zeitpunkt zu erkennen, ab dem ein Patient nicht mehr zu Hause behandelt werden kann, sondern in einer Klinik vorgestellt werden muss.

Zu Beginn einer Erkrankung sollte die Ernährung nach einem vorbereiteten und zu Hause befindlichen Plan für akute Erkrankungen erfolgen.

Sollte wegen Appetitlosigkeit oder Erbrechen die Ernährung mit den üblichen Mahlzeiten nicht möglich sein, dann kann man auf eine nach Plan zubereitete „flüssige Ernährung“ mit ausreichenden Mengen an Kohlenhydraten und am besten über eine Magensonde verabreicht, übergehen. Zu Vorschlägen für eine „flüssige Ernährung“ s. oben. Durch wiederholte Überprüfung des Blutzuckers – er sollte um 100 mg/dl liegen – lässt sich feststellen, ob diese Ernährung ausreicht.

Wann wird die Vorstellung in einer Klinik erforderlich?

Erbricht der Patient im Rahmen einer Erkrankung häufig oder sieht man, dass trotz der „flüssigen Ernährung“ die Blutzuckerspiegel nicht auf der gewünschten Höhe zu halten sind, so sollte der Patient umgehend in einer Klinik vorgestellt werden. Kommt es gar im Rahmen einer schweren Hypoglykämie zu Bewusstseinsstörung und Krampfanfall, so muss dem Patienten schnellst möglich Glukose intravenös verabreicht werden. **Dafür ist umgehend der Notarzt zu rufen! Dieser ist dann unbedingt darauf aufmerksam zu machen, dass Glukagon – im Gegensatz zur Hypoglykämie bei Diabetikern – bei diesem Patienten mit GSD I nicht wirkt!** Anschließend muss der Patient in die Klinik gebracht werden.



Für den Fall, dass ein Patient in einer Klinik vorgestellt werden muss, sollte man dem diensthabenden Arzt einen Brief mit wichtigen Daten zum Krankheitsverlauf und besonders zur Behandlung des Patienten vorlegen können. Ein solcher von Zeit zu Zeit aktualisierter Brief sollte ebenso wie der Notfallausweis vom „Stoffwechselteam“ erstellt, bzw. ausgefüllt werden. Aus einem solchen Brief sollte dann auch hervorgehen, wieviel Glukose einem Patienten in einer intravenösen Infusion zugeführt werden muss, damit der Blutzuckerspiegel auf der Höhe um 100 mg/dl sicher stabilisiert wird, um letztlich jegliche gefährliche Hypoglykämie oder Stoffwechsellentgleisung zu vermeiden. Denn man muss immer daran denken, dass nicht jeder Arzt in einem Krankenhaus auch ein Stoffwechselspezialist ist und weiß, was für einen Patienten mit GSD I das Richtige ist. Für Auslandsreisen empfiehlt es sich, diesen Brief, insbesondere aber den Notfallausweis auch in englischer Sprache mit sich zu führen.



KAPITEL 4: KRANKHEITSVERLAUF UND ERFORDERLICHE UNTERSUCHUNGEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Krankheitsverlauf

Das zentrale Problem bei der GSD I ist die gestörte Blutzuckerregulation und das **wichtigste Behandlungsziel** besteht darin, Hypoglykämien, aber auch schon „zu niedrige“ Blutzuckerspiegel (z. B. unter 75 - 80 mg/dl) möglichst zu vermeiden. Durch die Anwendung einer blutzuckerstabilisierenden Diättherapie (s. Broschüre Diättherapie) lassen sich auch sekundäre Stoffwechseleränderungen, die ab dem Jugendalter zu Krankheitserscheinungen in verschiedenen Organen, so in der Leber, den Nieren, dem Skelettsystem und den Eierstöcken (Ovarien) führen können, in ihrer Entstehung deutlich verzögern und in ihrer Ausprägung verringern. Trotz frühzeitigem Behandlungsbeginn und gutem Behandlungserfolg mit rund-um-die-Uhr guten Blutzuckerspiegeln lassen sich solche Krankheitserscheinungen, die auch als **Langzeitkomplikationen oder Spätschäden** bezeichnet werden, nicht vollständig vermeiden. Es spricht aber vieles dafür, dass, ähnlich wie beim Diabetes, auch bei der GSD I bei guter Umsetzung der Therapieempfehlungen Langzeitkomplikationen erst verzögert und weniger schwer auftreten. In diesem Sinne ist erst bei Jugendlichen und ganz überwiegend bei Erwachsenen mit typischen Spätschäden an Leber und Nieren, an Skelettsystem und Eierstöcken zu rechnen.

Man kann also davon ausgehen, dass Kinder mit GSD I noch frei von Organschäden sind, dass diese aber ab dem Teenager-Alter nachweisbar werden. Das war nicht immer so: Vor Mitte der 1970er Jahre waren ernste Komplikationen wie Wachstumsstörungen, extreme Lebervergrößerung und Leberadenome, Gicht, Nierenkrankheit, und Pankreatitis schon bei Kindern die Regel. Aber der Krankheitsverlauf hat sich zunächst durch Einführung der kontinuierlichen nächtlichen Kohlenhydratzufuhr per Magensonde, später durch die Anwendung von „roher“ ungekochter Stärke tagsüber und nachts und seit kurzem durch die nächtliche Verwendung von Glykosade® ganz erheblich verbessert.

Von diesen Behandlungsverbesserungen profitieren die Kinder mit GSD Ib nur hinsichtlich ihrer Stoffwechselproblematik, hier allerdings in gleicher Weise wie Kinder mit GSD Ia. Bei beiden Typen ist ja auch die Stoffwechselstörung die gleiche. Aber Kinder mit GSD Ib haben zusätzlich eine schwere Störung der neutrophilen Granulozyten und eine Abwehrschwäche gegenüber bakteriellen Infektionen und können daher von Geburt an in ihrem Gesundheitszustand erheblich beeinträchtigt sein. Schon als Kleinkinder haben sie häufig bakterielle Infektionen und Entzündungen in verschiedenen Körperregionen sowie schmerzhafte Entzündungen im Mund und am After und sie können schon ungewöhnlich früh eine chronisch entzündliche Darmerkrankung entwickeln.



Im Folgenden sollen zunächst die auffälligen Laborbefunde, Komplikationen und Organschäden beschrieben werden, die bei Kindern und Jugendlichen mit GSD Ia und GSD Ib vorkommen, die sich also auf den gemeinsamen Stoffwechseldefekt beziehen.

Auffällige Laborbefunde, Komplikationen und Spätschäden bei GSD Ia und GSD Ib

Auffällige Laborbefunde

Erhöhte Harnsäurekonzentrationen (Hyperurikämie)

Erhöhte Blutfettwerte (Hyperlipidämie)

Erhöhte Blutlaktatkonzentrationen (Hyperlaktatämie)

Neigung zu Anämie („Blutarmut“)

Komplikationen

Leichte und schwere Unterzuckerungen (Hypoglykämien), letztere mit Bewusstseinsverlust und Krampfanfall

Verzögertes Wachstum und verzögerte Pubertätsentwicklung

Bauchschmerzen und Neigung zu Durchfall

Pankreatitis (akute Bauchspeicheldrüsenentzündung)

Harn- und Nierensteine

Polyzystische Ovarien (Zysten in den Eierstöcken)

Langzeitkomplikationen/Spätschäden

Leberadenome

Störungen der Nierenfunktion

Verminderte Knochendichte – Osteopenie



Auffällige Laborbefunde

Trotz einer guten Stoffwechseleinstellung können erhöhte Harnsäurekonzentrationen (Hyperurikämie), erhöhte Fettwerte (Hyperlipidämie) und z. T. auch erhöhte Laktatkonzentrationen im Blut bestehen bleiben, sowie Zeichen der Anämie vorliegen.

Erhöhte Harnsäurekonzentrationen: Harnsäure in leicht bis mäßig erhöhten Konzentrationen macht in der Kindheit sicher keine Probleme. Bestehen aber über einen längeren Zeitraum hohe Harnsäurespiegel, dann kann es später zu Gicht und einer Nierenschädigung kommen. Es können auch Nierensteine auftreten. In der Regel gelingt es, den erhöhten Harnsäurespiegel im Blut mit dem Medikament Allopurinol in den normalen Bereich zu senken (s. Kapitel 2).

Erhöhte Blutfettwerte: Mäßig erhöhte Blutfettwerte (Triglyceride) sind trotz optimaler Behandlung fast immer vorhanden und machen keine Probleme. Aber sie können bei schlechter Stoffwechseleinstellung auf sehr hohe Werte ansteigen, mit der Gefahr, dass sich dadurch eine akute Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsenentzündung) entwickelt. Die Pankreatitis ist eine sehr schwere und lebensbedrohliche Komplikation. Sie muss unbedingt vermieden werden. Bei Blutfettwerten von unter 1000 mg/dl ist das Auftreten einer Pankreatitis kaum zu befürchten.

Erhöhte Blutlaktatkonzentrationen: Leicht erhöhte Blutlaktatwerte sind nicht unbedingt schädlich. Von manchen Stoffwechselteams werden sie sogar durch die Behandlung angestrebt, weil ein erhöhtes Blutlaktat das Gehirn bei Hypoglykämien in gewisser Weise schützen könnte. Wird ein erhöhtes Blutlaktat angestrebt, so muss es durch bestimmte Mengen an Fruktose und besonders Laktose (letztere in Milch und Milchprodukten) in der Nahrung kontrolliert erzeugt werden (s. Broschüre „Diättherapie“, S. 9-10). Ein Laktat, welches ja bei der GSD I infolge zu tiefer Blutzuckerspiegel entsteht, ist aber nicht erwünscht. An der Notwendigkeit hoher Blutzuckerwerte konstant zwischen 75 (besser 80) und 100 mg/dl ist nicht zu rütteln.

Komplikationen

Unterzuckerungen (Hypoglykämien): Auch bei guter Stoffwechseleinstellung können jederzeit, besonders aber bei akuten Erkrankungen Hypoglykämien vorkommen. Was bei Hypoglykämien zu machen ist, ist in Kapitel 3 beschrieben. Es gilt, dass wegen der Gefahr der Hirnschädigung jede noch so leichte Hypoglykämie sofort behandelt werden muss. Besondere Vorsicht ist geboten, dass Hypoglykämien, z. B. nachts, nicht unbeobachtet bleiben und



sich bis zur Bewusstlosigkeit mit Kramfanfall verschlimmern. Solche schweren Hypoglykämien können eine bleibende Schädigung des Gehirns mit Intelligenzminderung zur Folge haben.

Wachstum und Entwicklung: Wachstum und Entwicklung der Kinder und später die Pubertätsentwicklung dürften bei durchgehend guter Stoffwechseleinstellung nicht wesentlich beeinträchtigt sein.

Bauchschmerzen und Neigung zu Durchfall: Bei der GSD Ia handelt es sich in der Regel um funktionelle Beschwerden, wahrscheinlich aufgrund der Ernährung mit reichlich Maltodextrin oder ungekochter Stärke. Entzündliche Veränderungen der Darmwand, wie sie bei der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung bei der GSD Ib vorkommen, sind aber nicht vorhanden. Bei der GSD Ia tritt die chronisch-entzündliche Darmerkrankung nicht gehäuft auf. Demgegenüber muss bei der GSD Ib bei solchen Beschwerden immer an eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung gedacht werden und entsprechende Untersuchungen sind erforderlich.

Pankreatitis: Bei Blutfettwerten (Triglyceridwerten) über 1000 mg/dl ist das Auftreten einer akuten Pankreatitis (einer sehr schweren und lebensbedrohlichen Komplikation) nicht sicher auszuschließen.

Harn- und Nierensteine: Harn- und Nierensteine kommen bei der heutigen Behandlungsweise praktisch nicht mehr vor. Das setzt voraus, dass der Blutspiegel der Harnsäure immer gut kontrolliert wird. In den meisten Fällen erfolgt das durch das Medikament Allopurinol. Auch kann die Einnahme von Citrat erforderlich sein.

Polyzystische Ovarien (Zysten in den Eierstöcken): Diese Komplikation wurde bisher selten bei Jugendlichen und jungen Frauen mit GSD I beobachtet. Es handelt sich dabei um Zysten (kleine Hohlräume) in den Eierstöcken. Die Zysten können mit erhöhten Blutspiegeln von Androgenen (männlichen Hormonen) einhergehen. Die Zysten lassen sich durch Ultraschalluntersuchung der Eierstöcke während einer Untersuchung beim Frauenarzt darstellen. Sollten die Zysten mit Symptomen, z.B. mit Störungen der monatlichen Regelblutung verbunden sein, können diese vom Frauenarzt behandelt werden. Die Fertilität (Fähigkeit, Kinder zu bekommen) scheint durch die polyzystischen Ovarien nicht beeinträchtigt zu sein.



Langzeitkomplikationen/Spätschäden

Leberadenome: In der Regel werden Leberadenome (gutartige Lebertumore) durch eine Ultraschalluntersuchung (Sonographie) der Leber festgestellt. Leberadenome treten noch nicht in der Kindheit auf, ab dem Jugendalter muss man aber mit diesen im Prinzip gutartigen Veränderungen in der Leber rechnen. Man geht davon aus, dass die Entstehung von Adenomen eng mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung zusammenhängt. Neuere Studien zeigen, dass es bei Patienten mit einer guten Stoffwechseleinstellung seltener zur Bildung von Leberadenomen kommt, und dass sich in Einzelfällen bereits entstandene Adenome in ihrer Größe wieder zurückbilden können, wenn langfristig eine ausgezeichnete Stoffwechseleinstellung erreicht werden kann. Die Ursache für die Bildung von Leberadenomen ist bisher nicht richtig bekannt. Wurde bei einem Jugendlichen erstmals ein Leberadenom festgestellt, so sollten regelmäßige Ultraschalluntersuchungen erfolgen, um das Wachstum und die Bildung weiterer Adenome zu beobachten. In jedem Falle sollte das Auftreten von Adenomen auch Anlass sein, die Stoffwechseleinstellung zu überprüfen und ggf. kurz- und langfristig zu verbessern. Bei bis zu 10% der Adenom-Patienten kann später auf dem Boden der Adenome ein Leberzellkarzinom (Leberkrebs) entstehen.

Störungen der Nierenfunktion: Ähnlich wie beim Diabetes kommt es auch bei der GSD I mit dem Alter zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Die Ursachen für die Veränderung an den Nieren im Sinne einer sog. Glomerulosklerose sind bisher nicht vollständig bekannt. Ein Teil der Problematik dürfte zum einen auf die Glykogenablagerung in den Nierenzellen, zum anderen auf vielfältige Funktionseinschränkungen verschiedener Nierenzellen zurückzuführen sein. Die Nierenveränderungen sind zunächst schleichend und werden nicht bemerkt. Eine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die schließlich zum Nierenversagen führen kann, kommt erst bei Erwachsenen vor. Die Veränderungen an den Nieren beginnen wahrscheinlich schon im Kindesalter. Es kann durchaus sein, dass die Nierenschädigung geringer ist, wenn die Stoffwechseleinstellung langfristig immer gut war. In jedem Falle muss die schleichend voranschreitende Nierenstörung sorgfältig kontrolliert werden. Das geschieht durch regelmäßige Untersuchung des Urins auf eine sog. Mikroalbuminurie sowie durch regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks. Das sind übrigens dieselben Beobachtungs-Maßnahmen wie auch beim Diabetes.

Verminderte Knochendichte – Osteopenie: Dies ist eine Komplikation, die erst im Jugend- und Erwachsenenalter vorkommt. Es sind sicher mehrere Faktoren dafür verantwortlich. Man weiß, dass sich bei schlechter Stoffwechseleinstellung mit langfristig „zu tiefen“ Blutzucker- und „zu hohen“ Laktatwerten in der Kindheit diese Komplikation stärker ausbildet, als wenn die Stoffwechseleinstellung der Kinder sehr gut ist. Von großer Bedeutung dürfte dabei ein über einen langen Zeitraum erhöhter Laktat Spiegel sein, der das Wachstum hemmen und die



Kalzium-Ausscheidung im Urin fördern kann. Am besten lässt sich diese Komplikation so gering wie möglich halten (eventuell auch sehr lange vermeiden) wenn jederzeit auf eine gute Stoffwechseleinstellung, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D (Einnahme von Kalzium und Vitamin D, Einnahme von Citrat, s. Kapitel 2) und intensive Bewegung und körperliche Betätigung (Sport) geachtet wird.

Zusätzliche Komplikationen bei GSD Ib

Komplikationen

Wiederholte bakterielle Infektionen der oberen Luftwege (Hals-Nasen-Ohren-Bereich), der Lungen, der Haut und des Unterhautgewebes

Chronische Entzündungen im Mund mit schmerzhaften Geschwüren (Aphthen), chronische Entzündung des Zahnfleisches mit Gewebsvermehrung, aufgesprungene Lippen

Schmerzhafte Geschwüre (Aphthen) am After

Ausgeprägte Laborbefunde als Hinweis für chronische Entzündungen

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (auch mit Zeichen der Anämie)

Neigung zu bakteriellen Infektionen: Aufgrund der ständig vorhandenen Neutropenie und Funktionsstörung der Granulozyten ist die Abwehr gegenüber Bakterien beeinträchtigt und es besteht eine starke Neigung zu bakteriellen Infektionen und zu einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Die Infektionen können in allen Körperregionen vorkommen, als Atemwegsinfektionen, eitrige Entzündungen der Haut, Entzündungen des Zahnfleisches, eitrige Abszesse und flächige Entzündungen tiefer Gewebe, Infektionen des Magen-Darm-Trakts und der Harnwege. Auch eine Sepsis (Überschwemmung des Körpers mit Bakterien) kann vorkommen.

Chronische Entzündungen im Mund: Fast immer und schon früh ist das Zahnfleisch chronisch entzündet, geschwollen und schmerzhaft. Außerdem können von Zeit zu Zeit im Mund sehr schmerzhaft Geschwüre (Aphthen) auftreten, die das Essen erheblich erschweren und manchmal die Nahrungsaufnahme ganz unmöglich machen. Eine gute Mund- und Zahnhygiene und die Behandlung mit G-CSF können zu einer deutlichen Besserung führen.

Schmerzhafte Geschwüre (Aphthen) am After: Sehr schmerzhaft Geschwüre können auch am After auftreten. Durch lokale Behandlung mit Salben etc. sowie durch Behandlung mit G-CSF kann es zu einer deutlichen Besserung kommen.



Entzündungswerte in den Laborbefunden: Fast immer sind viele Laborwerte, die auf Entzündungen hinweisen, stark verändert. In diesem Rahmen können insbesondere die Immunglobuline im Blut stark erhöht sein.

Weitere Komplikationen: In der wissenschaftlichen Literatur wurden in Einzelfällen weitere Komplikationen wie Rheumatisches Fieber mit Herzklappenveränderungen oder eine chronische Nierenerkrankung (Amyloidose) als Folge wiederholter und starker Entzündungen erwähnt.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn-ähnliche Erkrankung): Ein großer Teil der Patienten mit GSD Ib leidet an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Diese ist in ihrer Symptomatik nicht von der Darmerkrankung, die üblicherweise als chronisch-entzündliche Darmerkrankung – Morbus Crohn – bezeichnet wird, zu unterscheiden. Sie tritt aber bei Patienten mit GSD Ib infolge der Neutropenie auf und auch deutlich früher (innerhalb der ersten 10 Lebensjahre) als der übliche Morbus Crohn (um die Pubertät und danach). Die chronisch-entzündliche Darmerkrankung ist eine zu Rückfällen neigende Entzündung des Magen-Darm-Trakts. In jedem Fall liegt eine typische Entzündung des Darms vor, die immer durch mikroskopische Untersuchung von sehr kleinen aus dem Darm entnommenen Gewebstücken gesichert werden muss.

Wenn also ein Patient mit GSD Ib über hartnäckige Bauchschmerzen und schleimig-weiche Stühle oder sogar blutige Durchfälle klagt, dann muss eine umfangreiche Untersuchung des Magen-Darm-Trakts erfolgen. Diese umfasst eine Ultraschall- und Röntgenuntersuchung, eine Darmspiegelung mit Gewebentnahme und die mikroskopische Untersuchung des entnommenen Gewebes. Ohne dass bei einem Patienten die chronisch-entzündliche Darmerkrankung in den erwähnten Untersuchungen nachgewiesen wurde, kann man nicht von dieser Komplikation sprechen.

Alle in der Fachliteratur beschriebenen Patienten mit einer nachgewiesenen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hatten auch chronische Bauchschmerzen, Mundaphthen und Zahnfleischentzündungen sowie meist auch Abszesse und Entzündungen am After. Z. T. bestand der Hinweis auf eine Darmeinengung durch Narbenbildung (Zeichen eines Darmverschlusses), die operiert werden musste. Bei einem großen Teil der Patienten mit gesicherter chronisch-entzündlicher Darmerkrankung trat diese schon sehr früh, vor dem 10. Lebensjahr auf.

Die chronisch-entzündliche Darmerkrankung erfordert eine umfangreiche Spezialbehandlung. Es sollte auch G-CSF zur Behandlung eingesetzt werden, da sich bei den Betroffenen die Mund-Darm-After-Symptomatik durch G-CSF sehr häufig bessert.



Regelmäßige Untersuchungen während der Behandlung

Um sicherzustellen, dass durch die Behandlung die bestmöglichen Resultate erzielt werden, sollten die Patienten regelmäßig körperlich untersucht werden und eine Reihe von Laboruntersuchungen sind erforderlich.

Bei der körperlichen Untersuchung geht es in erster Linie darum, zu überprüfen, ob Wachstum, Gewichtszunahme und die allgemeine Entwicklung im normalen Rahmen ablaufen und um die Beurteilung der Lebergröße. Im ersten Jahr nach Behandlungsbeginn sollte ein Kind mit GSD I, dessen Wachstum bis zur Diagnosestellung leicht zurückgeblieben ist, im Längenwachstum aufholen und bei einer guten Behandlung dann weiter normal wachsen. Es ist darauf zu achten, dass bei einer guten Behandlung langfristig eine Neigung zu Übergewicht besteht. Körperlänge und -gewicht werden in die altersentsprechenden Wachstums- und Gewichtskurven eingetragen. Anhand der Kurven werden Abweichungen gut sichtbar und können mit den Eltern und Patienten besprochen werden. Eine anerkannte Methode, um die Größen-Gewichtsbeziehung eines Menschen zu beurteilen, ist die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI). Im Teenager-Alter muss dann auch die Pubertätsentwicklung beurteilt werden, die oftmals ein wenig verzögert ablaufen kann. Zur Untersuchung gehört immer auch eine Blutdruckmessung.

Lebersonographie: Einmal im Jahr sollte die Leber durch eine Ultraschalluntersuchung (Sonographie) des Oberbauches beurteilt werden. Dabei geht es um die Feststellung der Lebergröße, was mit dieser Methode recht genau möglich ist. Es geht auch darum, in der Leber Abweichungen aufzuspüren, die Leberadenomen entsprechen können. Bei der sonografischen Untersuchung sind auch die Nieren zu beurteilen. Diese sind in der Regel leicht vergrößert.

Knochendichtemessung: Etwa ab dem 12. Lebensjahr sollte die Mineralisierung des Skeletts in Form einer Knochendichtemessung alle 3 - 5 Jahre untersucht werden.

Laboruntersuchungen: Folgende Laboruntersuchungen sind in viertel- bis halbjährlichen Abständen durchzuführen:

- Im Blut:**
1. Messung des Blutzuckertagesprofils
 2. Bestimmung der Lebertransaminasen (GOT, GPT).
 3. Untersuchung des Blutbildes – Besteht eine Anämie?
 4. Bestimmung der Harnsäure.
 5. Bestimmung der „Fettwerte“ (Triglyceride, Cholesterin).
 6. Messung von Laktat
 7. Messung des Säure-Basen Status



- Im Urin:** 8. Bestimmung der Laktatkonzentration (wenn möglich)
9. Bestimmung von Mikroalbumin

Um das Ausmaß einer Nierenschädigung abschätzen zu können, sollte auch ab dem 10. Lebensjahr in zweijährlichen Abständen die Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

Trotz guter Behandlung lassen sich bei der GSD I manche Laborwerte nicht normalisieren. Die folgenden Werte sind anzustreben:

Im Blut:

1. Blutzucker:	vor den Mahlzeiten über 75 mg/dl, nachts 85 –100 mg/dl
2. Lebertransaminasen:	normal
3. Blutbild:	keine Anämie
4. Harnsäure:	normal bis leicht erhöht
5. Fette:	Triglyceride – leicht bis mäßig erhöht; Cholesterin – leicht erhöht
6. Blutlaktat:	normal bis leicht erhöht (2–3 mmol/l)
7. Säure-Basen-Status:	ausgeglichen

Im Urin:

8. Laktat im Urin:	unter 0,06 mmol/mmol Kreatinin
9. Mikroalbumin im Urin:	normal

Transition – Vorbereitung der Jugendlichen auf die medizinische Betreuung als Erwachsene

In der Regel endet die Betreuung chronisch kranker Jugendlicher durch den Kinder- und Jugendarzt mit 18 Jahren. Danach müssen die Patienten in die Erwachsenenmedizin (Allgemeinarzt, Internist, Gastroenterologe, Endokrinologe) überwechseln. Ein solcher Wechsel ist auch verbunden mit Veränderungen der bestehenden Denk- und Verhaltensmuster in der Familie – **vom Versorgt-Werden durch die Eltern zum Sich-Selbst-Versorgen**. Während bei Kindern und Jugendlichen letztlich die Eltern oder Betreuer für die optimale Diätbehand-



lung und die begleitenden medizinischen Maßnahmen verantwortlich sind, wird erwartet, dass der erwachsene Patient die Diätbehandlung und die aktive Mitarbeit bei der kontinuierlichen medizinischen Überwachung von Behandlung und Krankheitsverlauf selbständig und kompetent umsetzen kann. Auf die Rolle eines selbständig handelnden Erwachsenen soll der Jugendliche im Rahmen der Transition vorbereitet werden.

Unter dem Begriff Transition versteht man den geplanten, strukturierten und vom pädiatrischen Stoffwechselteam begleiteten Übergang des jugendlichen Patienten aus der Behandlung des Kinder- und Jugendarztes in die des Erwachsenenmediziners. Für chronisch kranke Jugendliche ist dieser Übergang mit besonderen Herausforderungen verbunden. Er fällt in eine ohnehin schon schwierige Lebensphase der ausklingenden Pubertät, der Berufsfindung, der Ausbildung, der Gewinnung von zunehmender Autonomie und „Abnabelung“ von Eltern und Elternhaus. Therapieabbrüche und Qualitätseinbußen bei der Behandlung mit Folgeproblemen sind in dieser Phase sehr häufig.

Die Transition ist als dynamischer Prozess zu verstehen, an dem der Patient und die Eltern, die Mitglieder des pädiatrischen Behandlungsteams (Ärzte, Diätassistenten, Pflegepersonal, Psychologen) und Erwachsenenmediziner beteiligt sind, der sich über den gesamten Zeitraum des Teenager- und Jugendalters erstreckt und der sich nicht nur auf die reine passive Übergabe (Transfer) des Patienten an die Erwachsenenmedizin beschränkt. Während der Transition besteht die Hauptaufgabe des pädiatrischen Stoffwechselteams darin, den kontinuierlichen Übergang der Behandlungsverantwortung von den Eltern auf die jugendlichen Patienten zu bahnen. Ziel der erfolgreichen Transition ist es, durch Vermittlung von notwendigem Wissen und von notwendigen Fertigkeiten den Patienten zu einem selbständigen und selbstsicheren Umgang mit der eigenen chronischen Krankheit zu befähigen. Dieses Ziel kann nur erreicht werden, wenn der Transitionsprozess strukturiert und nach einem Plan erfolgt. Bisher wurden in Deutschland aber noch keine Transitionsprogramme in die Betreuung jugendlicher Stoffwechselkranke aufgenommen. Solche müssten in Zukunft entwickelt werden.

In einem geplanten und aktiv begleiteten Transitionsprozess sollte der Patient optimal auf die drei folgenden Lebensbereiche eines GSD I-Patienten vorbereitet werden:

- **Den eigenverantwortlichen Umgang mit der Krankheit**
(hier geht es um Kenntnisse und Fertigkeiten zu Krankheit und Behandlung)
- **Das Leben als Erwachsener mit einer chronischen Krankheit**
(hier geht es um Zukunftspläne, Ausbildung, Beruf, Partnerschaft, Schwangerschaft, Familienplanung, Recht und Soziales)
- **Den eigenständigen Umgang mit dem Gesundheitssystem**
(hier geht es um Kenntnisse über das Gesundheitssystem, Terminabsprachen, Sprechen für sich selbst und Äußerung eigener Bedürfnisse, Rezepte, Zuzahlungen)



Für die erfolgreiche Transition bei einer Reihe anderer chronischer Krankheiten hat sich herausgestellt, dass beides, sowohl die jeweils krankheitsbezogene Aufklärung und individuelle Beratung durch das Behandlungsteam als auch eine krankheitsbezogene und krankheitsübergreifende Gruppenschulung für Jugendliche sehr wichtig ist. Dementsprechend soll für die Transition bei der GSD I einerseits ein Schulungsprogramm über Kenntnisse und Fertigkeiten zu Krankheit und Behandlung der GSD I entwickelt werden und andererseits sollten bereits vorhandene krankheitsübergreifende Schulungsprogramme genutzt werden. Ein solches ist z. B. „Fit für den Wechsel“. Es ist speziell für junge Menschen zwischen 15 und 24 Jahren und deren Familien (Eltern) gedacht ist. Dabei werden Jugendlichen in Workshops die spezifischen Kenntnisse und Kompetenzen vermittelt, die sie für das Erwachsenwerden mit einer chronischen Krankheit und den Arztwechsel benötigen und auch ihre Selbstsicherheit und Selbstwirksamkeit erhöhen. Da das Selbständigwerden nur mit Unterstützung der Eltern gut gelingen kann, wurde eine begleitende Elternschulung konzipiert, in der diese das nötige Hintergrundwissen erhalten und adäquate Handlungsstrategien diskutieren können. Darüber hinaus werden die Schulungen durch die äußerst hilfreiche interaktive Internetseite [www. between-kompas.de](http://www.between-kompas.de) unterstützt.

Es soll hier noch einmal festgehalten werden, dass es sinnvoll ist, ab dem Teenager-Alter mit der Transition zu beginnen und dann mit allen Beteiligten gezielt darauf hinzuarbeiten, dass ab dem Alter von 18 Jahren die Weiterbetreuung der jungen Erwachsenen durch die Erwachsenenmedizin erfolgen wird. Im Rahmen der Transition sollten auch unbedingt geeignete Gruppenschulungen und auch Freizeiten für Jugendliche, wenn sie angeboten werden, genutzt werden.



KAPITEL 5: KRANKHEITSVERLAUF UND ERFORDERLICHE UNTERSUCHUNGEN BEI ERWACHSENEN

Auch im Erwachsenenalter sind selbstverständlich eine gute Therapie und ein sorgfältiges Monitoring (Überwachung der Therapie) weiterzuführen. Hauptziel der Behandlung ist auch weiterhin, rund um die Uhr den Blutzucker zwischen 75 und 120 mg/dl (besser zwischen 80 und 100 mg/dl) zu stabilisieren und „zu tiefe“ Blutzuckerspiegel und Unterzuckerungen zu vermeiden. Diese Rund-um-die-Uhr-Einstellung ist von größter Bedeutung, um weiterhin die sekundär gestörten Stoffwechselprozesse, die zu erhöhten Laktat-, Lipid- und Harnsäurespiegeln im Blut sowie zu den verschiedenen Organkomplikationen (Leberadenome, gestörte Nierenfunktion, verminderte Knochendichte, Polyzystische Ovarien) führen, günstig zu beeinflussen.

Die Therapie ist an die Bedingungen des Erwachsenenlebens anzupassen

Bei der individuellen Diätgestaltung sind beim Erwachsenen Wünsche und Vorlieben sowie Anforderungen und Notwendigkeiten, die sich aus beruflicher Tätigkeit und Studium, körperlicher Belastung und Sport (auch Kraftsport), und besonders auch aus dem individuellen Lebensstil ergeben, zugrundezulegen. Für Erwachsene ist tagsüber die geschickte Kombination der Mahlzeiten mit bestimmten Mengen an ungekochter Stärke (oder auch Glykosade®) besonders interessant, um die Abstände zwischen den Mahlzeiten zu verlängern oder trinkbare Mahlzeiten zu bekommen (s. Broschüre Diättherapie, S.24 - 25).

Vergleich der drei Möglichkeiten der nächtlichen Behandlung

Auch nachts dürfte für erwachsene Patienten die Einnahme von roher ungekochter Stärke oder von Glykosade® gegenüber der kontinuierlichen pumpengesteuerten Kohlenhydratzufuhr in den Magen sehr attraktiv sein. Beide Vorgehensweisen haben Vor- und Nachteile. Die Idee, die hinter der Anwendung der kontinuierlichen Magentropfinfusion steht, ist, dass der Patient durchschlafen kann. Demgegenüber muss er mit ungekochter Stärke in der Nacht den Schlaf mindestens einmal unterbrechen. Nicht jeder verträgt Stärke, manchmal führt sie zu Blähungen und Durchfällen. Ein großer Vorteil der ungekochten Stärke scheint allerdings in der Sicherheit der Anwendung und in der Freiheit des Patienten von der „nächtlichen Pumpe“ zu liegen. Denn wie bekannt, kann jede Unterbrechung der kontinuierlichen pumpengesteuerten Kohlenhydratzufuhr (z. B. durch technische Störung) in der Nacht, besonders wenn sie unbeobachtet bleibt, innerhalb kurzer Zeit zu einer schweren lebensbedrohlichen Unterzuckerung



führen. Deshalb muss die pumpengesteuerte Magentropfinfusion auch immer mit einer wirksamen Alarmvorrichtung kombiniert sein. Bezüglich der Wirkung beider Verfahren auf die Blutzucker- und Laktatkonzentrationen gibt es nach den bisherigen Untersuchungen nur leichte, unwesentliche Unterschiede. Insgesamt ließ sich feststellen, dass mit beiden Verfahren eine gute nächtliche Stoffwechseleinstellung erzielt werden kann. Welches Therapieverfahren letztlich im Einzelfall genutzt wird, sollten das Behandlungsteam und der Patient miteinander unter Abwägung verschiedener individueller Gegebenheiten entscheiden. In jedem Falle müssen die Menge der Stärke und die Dosierungsintervalle tagsüber und besonders nachts sehr sorgfältig ausgetestet und regelmäßig überprüft werden, z. T. auch unter stationären Bedingungen im Krankenhaus. Dabei scheint es gerade für Erwachsene sehr vorteilhaft zu sein, in Zukunft öfter die Austestung unter Alltagsbedingungen mit der seit kurzem verfügbaren Methode der **kontinuierlichen Blutzuckermessung** durchführen zu können.

In der letzten Zeit hat sich herausgestellt, dass die Verwendung der **modifizierten Maisstärke Glykosade® gegenüber der rohen ungekochten Stärke** noch weitere deutliche Vorteile bringt (s. Broschüre „Diättherapie“, S. 24 und 25). Neueste Untersuchungen aus Florida haben gezeigt, dass durch Glykosade® im Vergleich zur ungekochten Stärke die Zeit zwischen zwei Mahlzeiten wesentlich, im Mittel von 4,1 auf 7,8 Stunden verlängert werden konnte. Damit kann bei Verwendung von Glykosade® unmittelbar vor dem Zu-Bett-Gehen eventuell auf eine weitere nächtliche Dosis von Glykosade® verzichtet werden und der Patient braucht sich nicht in den frühen Morgenstunden zu wecken. Es hat sich sogar gezeigt, dass mit einer einmaligen und sorgfältig ausgetesteten Menge an Glykosade® vor dem Zu-Bett-Gehen über die Nacht ein stabilerer und schwankungsfreier Blutzuckerspiegel erzielt werden kann als mit der kontinuierlichen Magentropfinfusion. Somit scheint die nächtliche Verwendung von Glykosade® deutliche Vorteile gegenüber den beiden anderen nächtlichen Behandlungsformen zu haben. Aufgrund der bereits vorliegenden Untersuchungsergebnisse aus den USA können auch Jugendliche und Kinder mit ungekochter Stärke oder besser noch mit Glykosade® in der Nacht behandelt werden. Auf diese Weise kann es gelingen, den Patienten und auch die sorgenden Eltern von der lästigen und risikobehafteten „nächtlichen Pumpe“ zu befreien. Derzeit wird in einer groß angelegten internationalen Studie die Wirkung von ungekochter Stärke und Glykosade® noch genauer verglichen. Die Ergebnisse sind zwischen 2017 und 2019 zu erwarten.

Jugendliche und erwachsene Patienten sind auch hinsichtlich der Risiken, Gefahren und Maßnahmen, die ein Jugend- und Erwachsenen-Lebensstil mit sich bringt, aufzuklären und zu beraten. Dazu gehört der Umgang mit abendlichen und nächtlichen z. T. sehr langdauernden Besuchen von Diskotheken und Tanzveranstaltungen, die mit einer äußerst intensiven körperlichen Belastung einhergehen können, sowie mit Alkohol- und Drogenkonsum. Zu Maßnahmen bei Sport und zum Umgang mit Alkohol wird in der Broschüre „Diättherapie“



(S. 29 und 30) Stellung genommen. Hinsichtlich eines Alkohol- oder Drogenkonsums ist dringend darauf hinzuweisen, dass im Rahmen längerer Zeiten ohne Nahrungsaufnahme, wie sie nach Alkohol- oder Drogenkonsum häufiger vorkommen, schwere Hypoglykämien drohen.

Langzeitkomplikationen an den Organen

Im folgenden soll beschrieben werden, wie sich die Langzeitkomplikationen an den verschiedenen Organen, die bereits in Kapitel 4 aufgeführt wurden, bei Erwachsenen weiterentwickeln. Zu den auffälligen Laborbefunden und möglichen Komplikationen, die auch bei optimaler Behandlung vorkommen können, wird auf Kapitel 4 verwiesen. Diese sind bei Erwachsenen nicht anders zu bewerten als bei Kindern und Jugendlichen. Deshalb wird hier auf diese nicht weiter eingegangen.

Leberadenome – Problem der bösartigen Entartung

Leberadenome (gutartige Lebertumore) entstehen meistens zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr und sind insofern nichts Ungewöhnliches. So sollen bis zu zwei Drittel der Patienten über 25 Jahre ein Adenom haben. Adenome können einzeln oder in größerer Zahl auftreten und nehmen nachdem sie erstmals nachgewiesen wurden, meistens weiterhin an Größe oder Zahl zu. In der Regel entstehen durch kleine oder mittelgroße Adenome keine Probleme. Demgegenüber können große Leberadenome benachbarte Organe verdrängen, bzw. einengen, es kann in sie hineinbluten und sie können zu einer Blutarmut (Anämie) führen. Die schwerste Komplikation ist der Übergang (Transformation) eines grundsätzlich gutartigen Adenoms in ein bösartiges Leberzellkarzinom (Leberkrebs).

Man nimmt an, dass das Risiko, ein Karzinom zu entwickeln bei 10 % liegt. Das heißt: bei einem von 10 Patienten mit Leberadenom entsteht irgendwann (der Zeitpunkt ist nicht vorherzusagen) ein Leberzellkarzinom. Ein Karzinom tritt nur in einem bereits vorhandenen Adenom auf; eine direkte Krebsentstehung ohne vorheriges Adenom kommt bei der GSD I in der Regel nicht vor. Es ist sehr wichtig, dafür zu sorgen, dass kein Karzinom entsteht, bzw. dass das Entstehen eines Karzinoms möglichst früh erkannt wird.

Bei jedem Patienten, bei dem ein Leberadenom nachgewiesen wurde, sollte geprüft werden, ob sich die Stoffwechseleinstellung verbessern lässt, da es nicht ausgeschlossen ist, dass unter einer sehr guten Behandlung keine weiteren Adenome auftreten und dass sich sogar bereits entstandene Adenome in ihrer Größe leicht zurückbilden können. Sollte die Schwangerschaftsverhütung mit einer „Pille“ vorgenommen werden, so wird empfohlen, diese abzusetzen (zur Schwangerschaftsverhütung siehe S. 57). Des Weiteren ist es sehr wichtig, die



Vorgänge im Leberadenom sehr sorgfältig mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu kontrollieren. Dazu werden in der Regel Alpha1-Fetoprotein (AFP) und sog. Tumormarker im Blut gemessen, obwohl diese Laboruntersuchungen keineswegs sicher die Entstehung eines Karzinoms anzeigen können. Die am besten geeigneten Untersuchungsmethoden sind die sog. bildgebenden Verfahren. Von diesen ist am wichtigsten die regelmäßig durchzuführende Sonographie (Ultraschalluntersuchung) der Leber. Sobald bei dieser Untersuchung Besonderheiten auffallen, stehen weitere Methoden wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung. Insgesamt gibt es bisher noch zu wenig Kenntnisse darüber, wie sich Adenome im einzelnen weiterentwickeln werden. Deshalb ist bei jedem Patienten die bestmögliche Diagnostik anzuwenden. Sollte sich anhand der sorgfältig erhobenen Untersuchungsbefunde die baldige Entartung eines Adenoms zu einem Leberzellkarzinom ankündigen, wird zu einer Lebertransplantation geraten (zur Lebertransplantation s. Kapitel 2).

Störungen der Nierenfunktion

Bei der Betreuung von Erwachsenen mit GSD I gilt es außer der Leber auch die Nieren ständig sorgfältig zu überwachen. Die Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zu einem vollständigen Versagen der Nieren gilt als die schwerste Langzeitkomplikation bei Erwachsenen mit GSD I.

Die fortschreitende Nierenerkrankung beginnt bereits im Kindesalter, tritt dann aber noch nicht in Erscheinung (s. Kapitel 4). Das erste messbare Zeichen ist der Nachweis einer vermehrten Eiweißausscheidung im Urin, die als Mikroalbuminurie bezeichnet wird. Die Weiterentwicklung der Nierenschädigung macht sich unter anderem in einer zunehmenden Eiweißausscheidung im Urin (die viel stärker ist als eine Mikroalbuminurie) und einer Blutdruckerhöhung bemerkbar. Mit einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion ist zu rechnen und auch damit, dass es ab dem 3. - 5. Lebensjahrzehnt zu einem Nierenversagen kommen kann. Die Dialyse (Blutwäsche) oder die Nierentransplantation sind dann mögliche Behandlungsoptionen.

Es ist also äußerst wichtig, die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen und zu versuchen, den Krankheitsprozess möglichst positiv zu beeinflussen. Deshalb sollte sobald eine Mikroalbuminurie auftritt, eine Behandlung mit sog. ACE-Hemmern begonnen werden (s. Kapitel 3). Später müssen weitere Untersuchungen und Maßnahmen folgen, um die Folgen der Nierenschädigung auszugleichen.



Verminderte Knochendichte / Osteopenie – Osteoporose

Diese Langzeitkomplikation wurde bereits in Kapitel 4 beschrieben. Trotz optimaler Stoffwechseleinstellung und sorgfältiger Beachtung einer optimalen Kalzium- und Vitamin D-Versorgung in Kindheit und Jugend weisen viele Patienten bei Erreichen des Erwachsenenalters Zeichen einer Osteopenie, einer verminderten Knochendichte auf. Diese kann sich mit dem Alter noch in vielen Fällen verstärken, so dass die schwere Form der verminderten Knochendichte, die Osteoporose entsteht. Dann ist auch das Risiko für Knochenbrüche erhöht. Bisher gibt es keine guten Hinweise dafür, wie die Osteopenie/Osteoporose verhindert werden kann. Das wichtigste ist auch weiterhin, auf eine gute Versorgung mit Kalzium und Vitamin D zu achten und sich reichlich sportlich zu betätigen (auch Kraftsport).

Zusätzliche Komplikationen bei GSD Ib

Auf diese Komplikationen wurde ausführlich in Kapitel 4 eingegangen. Für das Erwachsenenalter ergeben sich keine weiteren Aspekte.

Therapieüberwachung – Monitoring

Stoffwechseleinstellung: Die Stoffwechseleinstellung sollte alle 6 - 12 Monate anhand der Ergebnisse einer körperlichen und einer Laboruntersuchung beurteilt werden. Dazu sollte vom Patienten über 1 - 2 mal 24 Stunden zu Hause ein Blutzuckertagesprofil (am besten mit einem Ernährungsprotokoll) erstellt werden. Durch Einsatz der inzwischen verfügbaren **Kontinuierlichen Glukosemessung** kann eine Rund-um-die-Uhr-Messung komplett unter Alltagsbedingungen erfolgen. Manchmal kann es notwendig sein, die Überprüfung und ggf. Korrektur der Stoffwechseleinstellung während eines kurzen stationären Aufenthaltes vorzunehmen.

Bei der Laboruntersuchung sollte außer den üblichen Parametern auch Laktat im Blut und wenn möglich auch in einem zu Hause (nach Anweisung) gesammelten Urin gemessen werden. Im Urin ist die Eiweißausscheidung zu bestimmen, um Aufschluss über das Ausmaß der Nierenschädigung zu erhalten.

Die Laborwerte, die eine gute Stoffwechseleinstellung anzeigen, wurden bereits in Kapitel 4 aufgeführt. Diese gelten auch für Erwachsene. Allerdings darf man nicht mehr erwarten, dass bei Erwachsenen der Urin noch frei von einer größeren Eiweißausscheidung ist und dass somit der in Kapitel 4 aufgeführte Wert: „Mikroalbumin normal“ nicht gilt.



Diätmonitoring: Eine regelmäßige Überprüfung der Diät sollte mindestens jährlich erfolgen. Dazu sollte auch ein Ernährungsprotokoll über 24 Stunden erstellt werden. Bei der Prüfung geht es darum, Defizite und Unausgewogenheiten der Diät, die ja viele Einschränkungen hat, zu vermeiden. Dabei ist besonders auf die Versorgung mit Vitaminen und Spurenelementen zu achten.

Organmonitoring: Jährlich sind Leber und Nieren sonographisch zu untersuchen.

Monitoring der bösartigen Transformation von Leberadenomen: Hierfür ist durch Laborwerte keine Sicherheit zu erreichen. Ein starker Anstieg der Alpha1-Fetoprotein (AFP)-Konzentration kann nur einen ersten Hinweis auf eine bösartige Transformation zum Leberzellkarzinom geben. Für genaue Untersuchungen ist auf bildgebende Verfahren mit Kontrastmittelgabe zurückzugreifen.

Monitoring der Nierenschädigung: Das Ausmaß der Nierenschädigung sollte alle 2 Jahre anhand der Kreatinin-Clearance überprüft werden.

Osteoporosemonitoring: Die Problematik der verminderten Knochendichte rechtfertigt es, dass bei allen erwachsenen Patienten etwa alle 2 - 5 Jahre die Knochendichte in verschiedenen Regionen des Skeletts gemessen wird.

Reproduktion und Schwangerschaften

Aus der wissenschaftlichen Literatur ist bekannt, dass Frauen mit GSD I relativ häufig an Zyklusstörungen leiden. Über das Auftreten von polyzystischen Ovarien ab dem Jugendalter wurde bereits in Kapitel 4 berichtet. Offenbar wird durch polyzystische Ovarien die Fertilität (Fähigkeit zum Kinderkriegen) nicht beeinträchtigt.

Schwangerschaftsverhütung

Wegen der erhöhten Blutfettspiegel (Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie) und des Risikos der Entstehung von Leberadenomen sollten Frauen mit GSD I nur solche hormonellen empfängnisverhütenden Medikamente einnehmen, die kein Östrogen enthalten. Besser wäre es, ganz auf orale Antikonzeptiva zu verzichten. Bei der Verschreibung einer „Pille“ sollte der Arzt / die Ärztin unbedingt darauf hingewiesen werden, dass eine GSD I vorliegt. Selbstverständlich ist die individuell geeignete Verhütungsmethode mit dem Gynäkologen / der Gynäkologin zu besprechen.



Die Anwendung der östrogenfreien „Minipille“ ist eindeutig weniger sicher für die Empfängnisverhütung als die üblicherweise verschriebene „Pille“, die auch Östrogene enthält. In jedem Falle ist zur Empfängnisverhütung dringend der gleichzeitige Gebrauch von Kondomen zu empfehlen.

Bei Frauen mit GSD Ib darf zur Schwangerschaftsverhütung keine intrauterine Spirale eingesetzt werden, da die Gefahr der bakteriellen Infektion bei diesen Frauen sehr groß ist.

Schwangerschaften

Derzeit sind viele Frauen mit GSD I dank der Behandlung in einem so guten Zustand und fühlen sich so wohl, dass sie schwanger werden möchten. In diesem Wunsch kann man sie nur unterstützen, weil es inzwischen mit der wissenschaftlichen Aufarbeitung und Publikation von etwa 100 Schwangerschaften bei Frauen mit GSD Ia und Ib ausreichend Kenntnisse darüber gibt, wie solche Schwangerschaften am besten zu betreuen sind. Um einen optimalen Schwangerschaftsverlauf ohne Schäden für Mutter und Kind zu ermöglichen, sollte bereits vor der Schwangerschaft umfassend beraten werden. Dabei muss über erforderliche Änderungen in der Behandlung und im Monitoring sowie über alle möglichen krankheitsspezifischen Probleme vor, während und nach einer Schwangerschaft gesprochen werden. Während der gesamten Schwangerschaft und auch nach der Entbindung sollte die Patientin interdisziplinär als Risikoschwangere betreut werden. Dabei kommt neben der üblichen Schwangerschaftsüberwachung der Betreuung durch das „Stoffwechselteam“ die größte Bedeutung zu.

Was ist vor und während einer Schwangerschaft zu beachten und zu erwarten?

Besteht ein Schwangerschaftswunsch so sollten die Frauen anderweitig gesund und der Stoffwechsel sollte gut eingestellt sein. Dies ist wichtig, da die Schwangerschaft zu Veränderungen im Körper führt, die bei Frauen mit GSD I zusätzliche Komplikationen hervorrufen können. Erhöhte Östrogenspiegel während der Schwangerschaft können zum Wachstum von Leberadenomen führen, die daher auch während und nach der Schwangerschaft sorgfältig kontrolliert werden müssen. Die Nierenfunktion kann sich verschlechtern. Medikamente schädigen möglicherweise den Fetus und müssen abgesetzt oder umgestellt werden. Dazu zählen Allopurinol, Statine und ACE-Hemmer. Auch eine gesunde und ausgewogene Ernährung ist wichtig. Bei den Kohlenhydraten sollten die schnell resorbierbaren gemieden und langwirksame und vollwertige Produkte bevorzugt werden. Mit geeigneten Nahrungsergänzungsmitteln sollten die in der Diät fehlenden Vitamine und Nährstoffe ersetzt werden.



Die Behandlungsziele (Blutzucker über 80 mg/dl, Laktat unter 2,2 mmol/l) sollten streng beachtet werden. Auftretende Hypoglykämien sind schnellstens mit Traubenzucker, Maltodextrin und Kohlenhydraten mit einem hohen „glykämischen Index“ zu durchbrechen. Bei heftigem Schwangerschaftserbrechen hat sich die intravenöse Glukoseinfusion oder auch die Anwendung der kontinuierlichen Magentropfinfusion mit Kohlenhydraten über eine Magensonde auch tagsüber bewährt. Durch letztgenannte Maßnahme kann eine stationäre Behandlung während dieser Schwangerschaftsphase vermieden werden. Während der Schwangerschaft, besonders aber im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel steigt infolge des starken Wachstums des Feten der Kohlenhydratbedarf der Schwangeren. Für Kontrollen des Blutzuckerspiegels im gewünschten Bereich sind häufige Blutzuckertests erforderlich.

Während der Zeit der Entbindung ist eine adäquate Glukoseversorgung durch intravenöse Dauertropfinfusion erforderlich, um sowohl Unterzuckerungen als auch einen Laktatanstieg zu vermeiden. Engmaschige Blutzuckermessungen sind durchzuführen. Zur Vermeidung eines gefährlichen Laktatanstiegs sollte auch während der Entbindung eine intensive Schmerzbekämpfung erfolgen. Auch nach der Entbindung sind einige Tage kontrollierende Blutzuckermessungen bei Mutter und Kind erforderlich.



GLOSSAR (ALPHABETISCH)

ACE-Hemmer	Blutdrucksenkendes Medikament
Alpha1-Fetoprotein (AFP)	Protein, welches von Leberkrebszellen gebildet wird
Anästhesist	Narkosearzt
Anlageträger	Mensch, der in einem von zwei Genen für ein bestimmtes Merkmal eine Mutation hat. Er hat somit für ein bestimmtes Merkmal ein mutiertes Gen und ein nicht-mutiertes Gen
Antikonzeptiva, orale	Medikamente, die zur Schwangerschaftsverhütung eingenommen werden („Die Pille“ zur Empfängnisverhütung)
Aphthen	Geschwüre in einer Schleimhaut
Autosomal-rezessive Vererbung	Bei dieser Vererbung kann ein Kind nur dann eine erbliche Krankheit bekommen, wenn beide Eltern Überträger für diese sind
Blutglukose	Blutzucker
Diät	angepasste Ernährung
Disaccharide	Zweifachzucker. Das sind z. B. Saccharose = Kristallzucker/Haushaltszucker und Laktose = Milchzucker
Endogene (körpereigene) Glukosebildung	Bildung von Glukose aus Leberglykogen und Glukoneogenese
Endoplasmatisches Retikulum	Ein abgegrenzter Teil in einer Leberzelle
Enzym	Protein, das als Katalysator chemische Reaktionen ermöglicht
Fertilität	Fähigkeit, Kinder zu bekommen
Fruktose	Fruchtzucker
Galaktose	Schleimzucker
G-CSF	Abkürzung für Granulozyten-C(K)olonie-stimulierender Faktor
Gen	Erbanlage, Bauplan für ein Protein
Glomerulosklerose	Eine Form von schwerer Nierenerkrankung, kann bei Erwachsenen mit GSD I auftreten



Glukoneogenese (Glukoseneubildung)	Bildung von Glukose aus Muskeleiweiß und Fettgewebe
Glukagon	Blutzuckersteigerndes Hormon aus der Bauchspeicheldrüse
Glukose	Traubenzucker (= Dextrose)
Glukose-6-Phosphat-Transporter	Transportiert G-6-P in das Endoplasmatische Retikulum
Glukose-6-Phosphat-Verbindung (G-6-P)	Chemische Verbindung, die sofort bei der Abspaltung der Glukosemoleküle vom Glykogen entsteht
Glukose-6-Phosphatase (G-6-Pase)	Enzym, welches G-6-P in Glukose und Phosphat zerschneidet
Glykogen	Speicherkohlenhydrat bei Mensch und Tier
Glykogenose	Glykogenspeicherkrankheit
Glykosade®	modifizierte Maisstärke mit sehr langsamer und sehr langer blutzuckersteigernder Wirkung
GSD	Abkürzung der englischen Bezeichnung „glycogen storage disease“
Hepatozyten	Leberzellen
Hyperlaktämie	Erhöhte Laktatkonzentration im Blut
Hyperlipidämie	Erhöhte Konzentration von Lipiden (Fetten) im Blut
Hypertriglyceridämie	Erhöhte Konzentration von Fett im Blut
Hyperurikämie	Erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut
Hypoglykämie	Unterzuckerung
Insulin	Hormon zur Senkung des Blutzuckers (fehlt bei Patienten mit Diabetes)
Intravenöse Infusion	Flüssigkeitszufuhr in eine Vene
Kohlenhydrate	Gruppe von energieliefernden Nährstoffen, dazu gehören verschiedene Zucker und Stärke
Laktat	Milchsäure
Laktazidose	Übersäuerung von Blut durch eine sehr hohe Laktatkonzentration
Leberadenome	gutartige Tumoren in der Leber



Leberzellkarzinom	Leberkrebs
Maltodextrin	Künstlich hergestellter Vielfachzucker, enthält nur Glukose-Moleküle
Mikronährstoffe	Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Wasser, Ballaststoffe. Sie liefern keine Energie
Mineralstoffe	z. B. Kalzium, Eisen
Molekulargenetische Untersuchung	Spezialuntersuchung zum Auffinden von Mutationen in Genen, kann meistens in einer Blutprobe erfolgen
Monitoring	Untersuchungen zur Therapieüberwachung
Monosaccharide	Einfachzucker. Das sind z.B. Glukose, Fruktose und Galaktose
Mutation	Veränderung (Fehler) in einem genetischen Bauplan (Gen)
Nährstoffe	Eiweiß, Fett, Kohlenhydrate. Sie liefern Energie.
Nephropathie	Erkrankung der Niere
Neutropenie	Sehr geringe Zahl an neutrophilen Granulozyten im Blut
Neutrophile Granulozyten (Neutrophile)	Eine Art von weißen Blutkörperchen, die für die Abwehr von bakteriellen Infektionen benötigt werden
Oligosaccharide	Mehrfachzucker, z.B. künstlich hergestelltes Maltodextrin, enthält nur Glukosemoleküle
Osteopenie	Mäßig verminderte Knochendichte
Osteoporose	Stark verminderte Knochendichte, z. T. mit erhöhter Knochenbrüchigkeit
Pankreatitis	Entzündung der Bauchspeicheldrüse
Polyzystische Ovarien	Eierstöcke mit vielen Zysten
Polysaccharide (Vielfachzucker)	Der wichtigste für die Ernährung ist Stärke. Sie besteht aus einer sehr langen Kette von Glukosemolekülen.
Reproduktion	Fortpflanzung
Saccharose	Haushaltszucker / Kristallzucker = Disaccharid aus Glukose und Fruktose
Sonographie	Ultraschalluntersuchung



Spurenelemente	Mikronährstoffe, z. B. Jod, Selen
Süßstoff	künstlich hergestellte Süßungsmittel, z. B. Saccharin, Aspartam
Symptome	Anzeichen, klinische Beschwerden
Transition	Übergang der Betreuung chronisch kranker Kinder von der Kinderheilkunde (Pädiatrie) zu der Erwachsenenmedizin (z. B. Internist)
Transporter	Protein, welches jeweils eine bestimmte Substanz durch Barrieren in einer Zelle transportiert
Zuckeraustauschstoff	Süßungsmittel, z. B. Sorbit, Xylit



LITERATUR

Brandstätter M, Roos-Liegmann B (2005) Künstliche Ernährung bei Kindern
1. Auflage, Urban & Fischer, München

D-A-CH (2000) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 1. Auflage Umschau/Braus, Frankfurt/M

Glyko Post - Regelmäßige Publikation von neuen nationalen und internationalen Behandlungsergebnissen und Empfehlungen zur Glykogenose Typ I in den Berichten von den Fachtagungen Glykogenose Typ I bei den Jahrestreffen. Die neuesten Berichte sind in der Glyko Post von Dezember 2015, S. 12 bis S. 21 erschienen

Grotzke M (2002) Ernährungstherapie bei Glykogenose Typ 1. In: Symposia Proceedings, Klinik und Behandlung angeborener Störungen im Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsel in der Pädiatrie (Grotzke/Müller Hrsg.), SPS-Verlag, Heilbronn

Grotzke-Leweling M (2007) Glykogenose Typ 1 – Bilanzierte Kohlenhydratzufuhr Tag und Nacht,
In: diät & information/VDD

Leitlinie Glykogenspeicherkrankheiten der Leber; Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/015. <http://leitlinien.net>

Mönch E, Moses SW (2014) Glycogen storage disease type Ia and Glycogen storage disease type I non-a. In: Inherited Disorders of Carbohydrate Metabolism - Glykogen Storage Diseases and Deficiencies of Monosaccharide Metabolism. S.24-56. Uni-Med Verlag

Müller E (2003) Glykogenose Typ Ia und Typ I non-a. In: Praktische Diätetik in der Pädiatrie (Müller, Hrsg). SPS – Verlag, Heilbronn

Smit GPA (2014) Glykogenosen der Leber. In: Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen (vom Dahl, Lammert, Ullrich, Wendel, Hrsg.) S. 217-226, Springer

Wichtige Literatur in Englisch:

Verschiedene wichtige wissenschaftliche Artikel in Englisch im European Journal of Pediatrics, Volume 161, Supplement 1, October 2002

Froissart R, Piraud M, Boudjeline AM und weitere (2011) Glucose-6-phosphatase deficiency – Review. Orphanet J Rare Dis. 6:27.
Sehr guter zusammenfassender Artikel über alle Aspekte der GSD I.

Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE und weitere (2014) Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 16:e1.
Offizielle amerikanische Leitlinie zu Diagnose und Behandlung der GSD I.



ANHANG

Anleitung zur Umrechnung der Blutzuckerkonzentration (mg/dl und mmol/l)

Von mg/dl in mmol/l:

Blutzuckerkonzentration in mg/dl dividiert durch 18 = Konzentration in mmol/l

Von mmol/l in mg/dl:

Blutzuckerkonzentration in mmol/l multipliziert mit 18 = Konzentration in mg/dl

Europäischer Vorschlag für ein regelmäßiges Check-up bei Patienten mit GSD Ib (aus dem Jahre 2002)

Publiziert in: Visser G und weitere (2002) Consensus guidelines for the management of glycogen storage disease type 1b – European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 161 Suppl 1:S120-123.

Durchführung eines Check-up alle 3-6 Monate

Zusätzlich zum Check-up bei GSD Ia ist Folgendes durchzuführen:

Anamnese: Führen eines Kalenders

- Häufigkeit von Infektionen
- Verwendung von Antibiotika
- Bauchschmerzen, Durchfall?
- Ausmaß der Beschwerden an Mundschleimhaut, Zahnfleisch, um den After

Klinische Untersuchung: Feststellen von Entzündungen im Bereich der Mundhöhle und in der Umgebung des Anus, sichtbare Hautinfektionen

Labor: Blutbild und Neutrophilenzahl, Werte für Entzündungszeichen
Bestimmung von α 1-Antitrypsin im Stuhl

Sonographie: Einmal im Jahr Untersuchung der Milz, Milzgröße?

Außerdem: Bei Patienten mit starken Beschwerden im Bauch / Darm und mit Laborwerten, die auf das Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung hinweisen, sind weitere Spezialuntersuchungen des Darmes vorzunehmen: Röntgenuntersuchungen, Darmspiegelung (Koloskopie mit Gewebsentnahmen).



Europäischer Vorschlag für das Vorgehen bei einer Behandlung mit G-CSF bei Patienten mit GSD Ib (aus dem Jahre 2002)

Publiziert in: Visser G und weitere (2002) Consensus guidelines for the management of glycogen storage disease type 1b – European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 161 Suppl 1:S120-123.

Vor Therapiebeginn

Vollständige Untersuchung einschließlich

- Sonographie der Bauchorgane
- Bestimmung des α -Fetoproteins
- Untersuchung des Knochenmarks (zum Ausschluss der Entwicklung einer Leukämie)
- Koloskopie (Darmspiegelung)
- Messung der Knochendichte

Beginn der Behandlung mit G-CSF

2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ KG subcutan jeden 2. Tag

Im Anschluss zweimal wöchentlich Kontrolle der Neutrophilenzahl im Blut

Angestrebt wird eine Neutrophilenzahl von über 1000/ μl . Das Blutbild sollte später in monatlichen Abständen überwacht werden.

Anpassung der G-CSF Dosis bis zum Erreichen und zur Erhaltung einer Neutrophilenzahl > 1.000/ μl . Wenn erforderlich, Steigerung der G-CSF-Dosis in Schritten von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG /Tag.

Nach Therapiebeginn:

jeden Monat

- Labor : Blutbild, Differentialblutbild

Alle 3 Monate

- Anamnese, Klinische Untersuchung

Alle 6 Monate

- Laboruntersuchungen, α 1- Antitrypsin im Stuhl, α -Fetoprotein im Blut
- Sonographie der Bauchorgane

1mal pro Jahr:

Untersuchung des Knochenmarks, Messung der Knochendichte

Grundsätzlich:

Aufzeichnung von Nebenwirkungen, insbesondere von Knochenschmerzen.



Amerikanischer Vorschlag für das Vorgehen bei einer Behandlung mit G-CSF bei Patienten mit GSD Ib (aus dem Jahre 2014)

Publiziert in: Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE und weitere (2014) *Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 16:e1.*
(Offizielle amerikanische Leitlinie zu Diagnostik und Behandlung der GSD I)

Angestrebt wird eine Behandlung mit der geringsten bei einem Patienten wirksamen G-CSF-Dosis um Vergrößerungen von Milz und Leber sowie Knochenschmerzen zu vermeiden. Da das Risiko der Entwicklung einer Leukämie als gering eingeschätzt wird, wird auf die vorsorgliche Untersuchung des Knochenmarks verzichtet.

Beginn der Behandlung mit G-CSF

0,5 bis 1,0 µg/Kg KG G-CSF subcutan jeden Tag oder jeden 2. Tag

Erhöhung der G-CSF-Dosis stufenweise in 2-wöchentlichen Abständen bis eine Neutrophilenzahl von über 500/µl (zwischen 500 und 1.000/µ, nicht über 1.000/µl) erreicht ist.

Beibehaltung dieser Dosis, jedoch ggf. Dosisanpassung an das zunehmende Körpergewicht. Sorgfältige Untersuchung des Blutbildes (mit Differenzialblutbild) und Kontrolle der Neutrophilenzahl etwa alle ¼ Jahr

Die Untersuchung des Knochenmarks wird nicht gefordert. Ausschluss einer beginnenden Leukämie anhand anamnestischer und klinischer Befunde sowie durch sehr sorgfältige Untersuchung des Blutbildes.



Handlungsanweisung für den Notfall

Name

Vorname

Telefon

Geb. Datum

Straße

PLZ/Wohnort

leidet an einer Glykogenose Typ I.

Bei dieser Stoffwechselkrankheit benötigen die Patienten im Rahmen ihrer Diätbehandlung etwa alle 2-3 Stunden eine Mahlzeit. Bei länger dauernden Abständen zwischen den Mahlzeiten, bei Appetitlosigkeit, Erbrechen oder oft auch nur im Rahmen von fieberhaften Erkrankungen besteht die Gefahr der Unterzuckerung (Hypoglykämie). Leichte Unterzuckerungen kann der Patient selbst behandeln, bei einer schweren Unterzuckerung ist er auf fremde Hilfe angewiesen. **In jedem Fall von Unterzuckerung muss schnell gehandelt werden!**

Leichte Unterzuckerung

Wenn Symptome einer Hypoglykämie, wie Zittern, Schweißausbrüche, Herzklopfen oder Heißhunger auftreten, sollte der Patient umgehend Traubenzucker zu sich nehmen. Zum Beispiel 20 g Traubenzucker (= 4 Plättchen Dextro-Energen) oder den Traubenzucker in 100 ml Wasser aufgelöst trinken. Abwarten bis die Hypoglykämie nach einigen Minuten abklingt.

Schwere Unterzuckerung

Das Risiko, dass sich aus einer leichten eine schwere Unterzuckerung entwickelt, ist groß. Diese kann sich mit einer ungewöhnlich großen Unruhe ankündigen und es folgen Schläfrigkeit und Apathie. Schließlich kommt es zur Bewusstlosigkeit und ein Krampfanfall kann auftreten. Bei einer schweren Unterzuckerung ist der Patient nicht mehr selbst in der Lage, Maßnahmen zu ergreifen und er ist daher auf die Hilfe anderer angewiesen.

Bei einer schweren Unterzuckerung sollte immer der Notarzt informiert werden, der dann Glukose intravenös verabreicht und gegebenenfalls die Einweisung in die Klinik veranlasst.



Tritt eine schwere Unterzuckerung auf, sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden

- verständigen Sie sofort den Notarzt
- geben Sie dem Betroffenen Traubenzucker, bevor dieser bewusstlos wird
- ist der Betroffene bewusstlos, machen Sie die Atemwege frei und bringen Sie den Betroffenen in die stabile Seitenlage.
- versuchen Sie auf keinen Fall, bei Bewusstlosigkeit traubenzuckerhaltige Getränke einzufließen
- **Kein Glukagon injizieren!!!**
Im Gegensatz zu Diabetikern hat Glukagon bei Patienten mit Glykogenose Typ I keine blutzuckersteigernde Wirkung!
- Rasche Rücksprache mit den Angehörigen und mit dem zuständigen Stoffwechsellzentrum

Kontaktdaten des Stoffwechsellzentrums:



Notfallausweis

<p>Zu benachrichtigende Ärzte</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Behandelnde Klinik</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>Persönliche Informationen</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Dieser Patienten-Ausweis ist eine Initiative der Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.</p> <p>Ansprechpartner der Selbsthilfegruppe:</p> <p>Vorname/Nachname _____</p> <p>Telefonnummer _____</p> <p>Mobilnummer _____</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.</p> </div> <div style="text-align: center; background-color: #f9e79f; padding: 10px;"> <p>Patienten-Notfall-Ausweis Glykogenose Typ I – von Gierke –</p> <p>Nachname: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ/Wohnort: _____</p> </div>
--	---	---

<p>Im Notfall benachrichtigen</p> <p>1. Adresse</p> <p>Nachname _____</p> <p>Vorname _____</p> <p>Telefonnummer _____</p> <p>Mobilnummer _____</p> <p>2. Adresse</p> <p>Nachname _____</p> <p>Vorname _____</p> <p>Telefonnummer _____</p> <p>Mobilnummer _____</p>	<p>Allgemeine Informationen</p> <div style="background-color: #fff9c4; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Der Inhaber dieses Notfall-Ausweises leidet unter einer</p> </div> <div style="background-color: #e57373; color: white; text-align: center; padding: 5px;"> <p>Glykogenose Typ I</p> </div> <ul style="list-style-type: none"> Die/der Betroffene ist nicht in der Lage, in Phasen ohne Nahrungsaufnahme den Blutzuckerspiegel im Normbereich zu halten. Die/der Betroffene unterzuckert sofort, in Folge mit schweren Krampfanfällen. Die/der Betroffene kann aus der Leber keine Glucose bereitstellen. <div style="text-align: center; margin-top: 10px;"> <p>Weitere Infos unter: www.glykogenose.de</p> </div>	<div style="background-color: #fff9c4; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Bei Symptomen einer Unterzuckerung, wie</p> <p>kalter Schweiß Müdigkeit Teilnahmslosigkeit Durchfall Erbrechen Nahrungsverweigerung</p> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;"> <p>sofort</p> </div> <div style="background-color: #fff9c4; padding: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> Traubenzucker. Malto Dextrin zuckerhaltige Getränke geben </div> <div style="background-color: #e57373; color: white; text-align: center; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>Kein Glucagon!</p> </div> <div style="background-color: #fff9c4; padding: 10px; margin-top: 5px;"> <p>10% Glucose i. V. anlegen. Bei Krämpfen sind krampflösende Mittel zu verabreichen.</p> </div>
--	--	---



**Impressum:****Herausgeber:**

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V., 2. Auflage

Autor:

Prof. Dr. Udo Wendel

Dieser Diätberater ist zu beziehen über:

Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V.

Am Römerberg 33e, 55270 Essenheim

Internet www.glykogenose.de

E-Mail shg@glykogenose.de

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, Grafiken und Tabellen, der Aufnahme, Verarbeitung, Wiedergabe in elektronischen Medien und die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlages, auch bei auszugsweiser Verarbeitung, unzulässig.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Produktbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenrecht-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Sämtliche Angaben in diesem Werk erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung und Kontrolle ohne Gewähr. Eine Haftung der Autoren oder des Verlages für den Inhalt dieses Werkes ist ausgeschlossen.