

veränderter Form vorliegen. Störungen der Glukoneogenese oder der Glykolyse einschließlich des Galaktose- bzw. Fruktosestoffwechsels führen nicht zur Anreicherung von Glykogen.

Das klinische Erscheinungsbild der verschiedenen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels ist sehr unterschiedlich, wobei die Symptome sowohl harmlos als auch letal sein können. Im Unterschied zu Störungen des Fettstoffwechsels, den Mukopolysaccharidosen und anderen Speicherkrankheiten sind diätetische Maßnahmen Grundlage einer effektiven Therapie. Alle Gene, die für Defekte im Kohlenhydratmetabolismus verantwortlich sind, wurden bereits kloniert und es wurden mehrere Mutationen identifiziert. Kenntnisse der molekularen Grundlagen dieser Erkrankungen helfen bei der Diagnosestellung und dem Krankheitsmanagement. So ist bei einigen dieser Stoffwechselstörungen eine Enzymsubstitution oder eine Substratreduktion möglich und in Studien werden gentherapeutische Ansätze untersucht.

Ursprünglich wurden die Glykogenosen numerisch in der Reihenfolge der Entdeckung des verantwortlichen Enzymdefektes benannt. Die Klassifikation kann aber auch anhand der betroffenen Organe (Leber, Muskel und/oder Herz) und der klinischen Manifestation vorgenommen werden und diese Einteilung wird im vorliegenden Kapitel angewandt (Tab. 433e-1). Die Inzidenz aller Glykogenosen beträgt etwa eine auf 20.000 Lebendgeburten und die meisten Formen werden autosomal rezessiv vererbt. Der Phosphoglyzeratkinase-Mangel, eine

Form des hepatischen Phosphorylasekinase-Mangels, und der LAMP2-Mangel (Lysosomal-associated Membrane Protein 2) sind X-chromosomal vererbte Krankheiten. In der Kindheit treten am häufigsten der Glukose-6-Phosphatase-Mangel (Typ I), der Mangel der lysosomalen sauren α -Glukosidase (Typ II), der Mangel des Debranching-Enzyms (Typ III) und der Mangel der hepatischen Phosphorylasekinase (Typ IX) auf. Die häufigste Glykogenose des Erwachsenenalters ist der Myophosphorylase-Mangel (Typ V oder McArdle-Syndrom).

AUSGEWÄHLTE HEPATISCHE GLYKOGENOSEN

■ ERKRANKUNGEN MIT HEPATOMEGALIE UND HYPOGLYKÄMIE

Typ-I-Glykogenose (Glukose-6-Phosphatase-Mangel oder Translokasemangel, von-Gierke-Krankheit)

Die Glykogenspeicherkrankheit vom Typ I ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung mit einem Mangel von Glukose-6-Phosphatase in Leber, Nieren und intestinaler Schleimhaut. Sie kann in zwei Subtypen unterteilt werden: Typ Ia mit einem Defekt des Enzyms Glukose-6-Phosphatase und Typ Ib mit einem Defekt der Translokase, die Glukose-6-Phosphat durch die mikrosomale Membran transportiert. Beide Defekte führen in der Leber zu einer inadäquaten Umwandlung von Glukose-6-Phosphat zu Glukose und dadurch zu einer erhöhten Anfälligkeit für Nüchternhypoglykämien.

TABELLE 433e-1 Merkmale der Glykogenosen sowie der Störungen des Galaktose- und Fruktosestoffwechsels

| Typ | Auslösender Defekt | Klinische Merkmale | Bemerkungen |
|--|---|---|--|
| Hepatische Glykogenosen | | | |
| <i>Erkrankungen mit Hepatomegalie und Hypoglykämie</i> | | | |
| Ia/von Gierke | Glukose-6-Phosphatase | Wachstumsverzögerung, Hepatomegalie, Nierenvergrößerung, Hypoglykämie, erhöhte Laktat-, Cholesteroll-, Triglyzerid- und Harnsäurewerte | Häufig; schwere Hypoglykämie Spätkomplikationen im Erwachsenenalter (Leberadenome, Leberkarzinom, Niereninsuffizienz) |
| Ib | Glukose-6-Phosphat-Translokase | Wie Typ Ia, zusätzlich Neutropenie und Funktionsstörungen der neutrophilen Granulozyten | Ungefähr 10 % der Typ-I-Glykogenosen |
| IIIa/Cori oder Forbes | Debranching-Enzym in Leber und Muskulatur | Kindheit: Hepatomegalie, Wachstumsverzögerung, Muskelschwäche, Hypoglykämie, Hyperlipidämie, erhöhte Transaminasen, Besserung der Lebersymptome mit zunehmendem Alter Erwachsenenalter: Muskelatrophie und -schwäche, Beginn im 3.–4. Lebensjahrzehnt, teilweise Präsentation mit Kardiomyopathie, Leberzirrhose, progredientes Lebersversagen | Relativ häufig; mittelschwer ausgeprägte Hypoglykämien Auftreten von Leberzirrhose und Leberkarzinom ist möglich |
| IIIb | Debranching-Enzym in der Leber (normale Enzymaktivität in der Muskulatur) | Lebersymptome ähnlich wie Typ IIIa, keine muskulären Symptome | Etwa 15 % der Typ-III-Glykogenosen |
| VI/Hers | Hepatische Phosphorylase | Hepatomegalie, variable Hypoglykämie, Hyperlipidämie, Ketose, Besserung der Symptome mit zunehmendem Alter | Selten; „benigne“ Glykogenose, obwohl auch schwere Fälle auftreten |
| IX/Phosphorylasekinasemangel | Hepatische Phosphorylasekinase, α -Untereinheit | Wie Typ VI | Häufig; X-chromosomal erblich. In der Regel leichter Verlauf als autosomale Formen, klinische Variabilität innerhalb und zwischen den Subtypen, schwere Fälle kommen vor |
| 0/Glykogensynthasemangel | Glykogensynthase | Nüchternhypoglykämie und Ketose, nach Glukosezufuhr erhöhte Laktat- und Blutzuckerwerte, keine Hepatomegalie | Verminderte Glykogenspeicher |
| XI/Fanconi-Bickel | Glukosetransporter 2 | Gedeihstörung, Kleinwuchs, hypophosphatämische Rachitis, metabolische Azidose, Hepatomegalie, Dysfunktion der proximalen Nierentubuli, beeinträchtigte Glukose- und Galaktosestoffwechsellung | Selten; in 70 % sind die Patienten blutsverwandt |
| <i>Erkrankungen mit Leberzirrhose</i> | | | |
| IV/Andersen | Branching-Enzym | Gedeihstörung, Hypotonie, Hepatomegalie, Splenomegalie, progrediente Leberzirrhose und Lebersversagen (Tod tritt meist vor dem 5. Lebensjahr ein), selten Verläufe ohne Progredienz | Eine der selteneren Glykogenosen; weitere neuromuskuläre Varianten existieren |

Tabelle 433e-1 (Fortsetzung)

| Typ | Auslösender Defekt | Klinische Merkmale | Bemerkungen |
|--|---|---|--|
| Muskuläre Glykogenosen | | | |
| <i>Erkrankungen mit gestörter Energiebereitstellung in der Muskelzelle</i> | | | |
| V/McArdle | Muskelposphorylase | Verringerte muskuläre Belastbarkeit, Muskelkrämpfe, Myoglobinurie nach muskulärer Belastung, CK-Erhöpfung, Second-wind-Phänomen | Häufig; männliches Geschlecht bevorzugt |
| VII/Tarui | Phosphofruktokinase, M-Untereinheit | Wie Typ V, zusätzlich kompensierte Hämolyse, Myalgie | Hohe Prävalenz bei Aschkenasim-Juden und Japanern |
| Phosphoglyzeratkinase-Mangel | Phosphoglyzeratkinase | Wie Typ V, zusätzlich hämolytische Anämie und ZNS-Störungen | Selten; X-chromosomal erblich |
| Phosphoglyzeratmutase-Mangel | Phosphoglyzeratmutase, M-Untereinheit | Wie Typ V | Selten; die meisten Patienten sind Afroamerikaner |
| Laktatdehydrogenase-Mangel | Laktatdehydrogenase, M-Untereinheit | Wie Typ V, zusätzlich erythematöse Hauteffloreszenzen und Uterusrigidität mit Geburtsschwierigkeiten | Selten |
| Fruktose-1,6-Bisphosphataldolase-A-Mangel | Fruktose-1,6-Bisphosphataldolase A | Wie Typ V, zusätzlich hämolytische Anämie | Selten |
| Pyruvatkinase-Mangel | Pyruvatkinase, M-Isoenzym | Muskelkrämpfe und/oder Muskelschwäche | Selten |
| Mangel der muskulären Phosphorylasekinase | Muskelspezifische Phosphorylasekinase | Wie Typ V, Muskelschwäche und -atrophie können auftreten | Selten; autosomal rezessiv vererbt |
| β -Enolase-Mangel | Muskuläre β -Enolase | Intoleranz von körperlicher Belastung | Selten |
| <i>Erkrankungen mit progredienter Myopathie der Skelettmuskulatur und/oder Kardiomyopathie</i> | | | |
| II/Pompe | Lysosomale saure α -Glukosidase | Infantile Form: Hypotonie, Muskelschwäche, Kardiomegalie, Herzinsuffizienz mit frühzeitigem Tod Juvenile und Erwachsenenform: progressive Schwäche der Skelettmuskulatur mit Atrophie, starker Befall der proximalen Rumpf- und Atemmuskulatur | Häufig; bei der infantilen Form nur sehr geringe bzw. keine Restaktivität des Enzyms, bei der Erwachsenenform noch Restaktivität nachweisbar |
| PRKAG2-Mangel | AMP-aktivierte Gamma-2-Protein-kinase | Schwere Kardiomyopathie und frühes Herzversagen (9–55 Jahre). Die kongenitale Form mit hypertropher Kardiomyopathie und Wolff-Parkinson-White-Syndrom verläuft rasch letal | Sehr selten, autosomal dominant |
| Danon-Krankheit | Lysosomal-associated membrane protein 2 (LAMP2) | Schwere Kardiomyopathie und frühes Herzversagen (8–15 Jahre) | Sehr selten, X-chromosomal |
| Erkrankungen des Galaktosestoffwechsels | | | |
| Galaktosämie mit Uridyltransferase-Mangel | Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase | Erbrechen, Hepatomegalie, Ikterus, Katarakt, Aminoazidurie, Gedeihstörung | Langzeitkomplikationen existieren trotz frühzeitiger Diagnosestellung und Therapie |
| Galaktokinase-Mangel | Galaktokinase | Katarakt | Benigne |
| Uridindiphosphat-Galaktose-4-Epimerase-Mangel | Uridindiphosphat-Galaktose-4-Epimerase | Ähnlich dem Transferase-Mangel, zusätzlich Hypotonie und Innenohrschwerhörigkeit | Benigne Formen existieren |
| Erkrankungen des Fruktosestoffwechsels | | | |
| Essenzielle Fruktosurie | Fruktokinase | Asymptomatisch, Urinuntersuchung auf reduzierende Substanzen positiv | Benigne, autosomal rezessiv |
| Hereditäre Fruktoseintoleranz | Fruktose-1,6-Bisphosphataldolase B | Erbrechen, Lethargie, Gedeihstörung, Lebersversagen, Abneigung gegen Süßes, Symptomschwere abhängig von Alter/Menge der Zuckeraufnahme | Gute Prognose bei frühzeitiger Diagnosestellung und konsequenter Fruktoserestriktion, autosomal rezessiv |
| Fruktose-1,6-Diphosphatase-Mangel | Fruktose-1,6-Diphosphatase | Episodische Hypoglykämie, Lakatazidose und Ketoazidose nach Krankheiten, Hepatomegalie | Gute Prognose, Vermeidung von Fasten |

Abkürzungen: CK = Kreatinkinase; M = Muskel; ZNS = Zentralnervensystem.

Klinisches Bild und Laborbefunde Patienten mit einer Typ-I-Glykogenose können schon während der Neonatalzeit Hypoglykämien und Laktatazidosen entwickeln, häufiger jedoch manifestiert sich die Erkrankung im Alter von drei bis vier Monaten mit einer Hepatomegalie. Hypoglykämien, hypoglykämische Krampfanfälle und Laktatazidosen können bereits nach kurzer Fastenzeit auftreten. Diese Kinder haben häufig ein puppenartiges Gesicht mit dicken Wangen, relativ dünne Extremitäten, Minderwuchs und ein durch die ausgeprägte Hepatomegalie vorgewölbtes Abdomen. Die Nieren sind vergrößert, Herz und Milz weisen jedoch normale Größenverhältnisse auf. Die Hepatozyten sind durch Glykogen- und Fettablagerungen mit großen Lipidvakuolen aufgebläht. Trotz der Hepatomegalie sind die Leberenzyme normal oder nur leicht erhöht. Infolge gestörter Thrombozy-

tenaggregations- und -adhäsionsprozesse ist die Blutungszeit verlängert und es treten leicht Hämatome und Nasenbluten auf. Es bestehen außerdem eine Hyperurikämie sowie eine Hyperlipidämie mit einer Erhöhung von Triglyzeriden, LDL-Cholesterin und Phospholipiden. Patienten mit einer Glykogenose vom Typ Ib leiden zusätzlich an einer Neutropenie und einer eingeschränkten Funktion der neutrophilen Granulozyten, was zu rezidivierenden bakteriellen Infektionen und zur Entstehung von oralen sowie intestinalen Ulzerationen führt. Patienten mit einer Typ-I-Glykogenose leiden oft unter einer intermittierenden Diarrhö, die mit dem Alter stärker werden kann und beim Typ Ib überwiegend auf dem durch Entzündung verursachten Verlust der Barrierefunktion der Darmschleimhaut beruht.

Langzeitkomplikationen Durch die lange bestehende Hyperurikämie entwickeln betroffene Individuen im Pubertätsalter normalerweise Gicht. Häufig tritt die Pubertät verspätet ein. Bei fast allen Frauen liegen sonografisch Hinweise auf polyzystische Ovarien vor, wohingegen weitere klinische Merkmale des polyzystischen Ovarialsyndroms wie Akne oder Hirsutismus jedoch fehlen. Es gibt mehrere Berichte über erfolgreiche Schwangerschaften bei Patientinnen mit Typ-I-Glykogenose, sodass die Fertilität nicht eingeschränkt zu sein scheint. Beschrieben sind starke Menstruationsblutungen bis hin zu lebensbedrohlichen Menorrhagien. Durch die Lipidstoffwechselstörung steigt das Pankreatitisrisiko, und Patienten mit Typ-I-Glykogenose haben außerdem ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei erwachsenen Patienten treten häufig Frakturen auf und es finden sich röntgenologische Anzeichen einer Osteopenie/Osteoporose. Präpubertäre Patienten weisen einen stark reduzierten Knochenmineralgehalt des Radius auf. In seltenen Fällen kommt es zu einer pulmonalarteriellen Hypertonie. Im 2. und 3. Lebensjahrzehnt entwickeln die meisten Patienten mit Typ-I-Glykogenosen hepatische Adenome, die einbluten können und in einigen Fällen maligne entarten. Nierenerkrankungen gehören zu den schwerwiegenden Spätkomplikationen und fast alle Patienten über 20 Jahre weisen eine Proteinurie auf. Oft sind außerdem eine Hypertonie, Nierensteine, eine Nephrokalzinose und eine veränderte Kreatinin-Clearance nachweisbar. Zu den Laborbefunden gehören erhöhte Serumspiegel von Laktat, Triglyzeriden, Cholesterin und Harnsäure. Die Nierenfunktion kann sich in einigen Fällen bis hin zum Nierenversagen verschlechtern, was letztendlich eine Dialysetherapie und/oder eine Nierentransplantation erforderlich macht.

Diagnostik Der Verdacht auf das Vorliegen einer Typ-I-Glykogenose ergibt sich aus dem klinischen Bild sowie anhand der erhöhten Laktat- und Lipidwerte. Die nicht invasive Diagnosesicherung erfolgt bei den meisten Patienten mit Typ-Ia- und Typ-Ib-Glykogenose durch eine Mutationsanalyse. Bevor die Sequenzierung der für die Glukose-6-Phosphatase und die Glukose-6-Phosphatranslokase kodierenden Gene möglich war, konnte die eindeutige Diagnose nur durch eine Leberbiopsie gestellt werden.

Typ-III-Glykogenose (Debranching-Enzym-Mangel, Grenzdextrinose)

Die Typ-III-Glykogenose weist einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus auf und wird durch einen Mangel an glykogenabbauendem Debranching-Enzym verursacht. Das Debranching-Enzym sowie das Enzym Phosphorylase sind für die vollständige Degradation von Glykogen in Glukosemoleküle verantwortlich. Bei einem Defekt des Debranching-Enzyms kommt es zu einem inkompletten Glykogenabbau mit einer Akkumulation von anomalen Glykogenmetaboliten mit kurzen Außenketten und biochemischer Ähnlichkeit mit Dextrin.

Klinisches Bild und Laborbefunde Mangel an Debranching-Enzym führt zu Hepatomegalie, Hypoglykämie, Minderwuchs, verschiedenen Formen von Myopathien der Skelettmuskulatur und zu Kardiomyopathie. Beim häufigeren *Subtyp IIIa* sind sowohl Leber als auch Muskulatur betroffen, wohingegen beim *Subtyp IIIb*, der bei 15 % der Patienten vorliegt, nur die Leber involviert ist. Bei Kindern treten häufig Hypoglykämien und Hyperlipidämien auf. Im Gegensatz zu den Typ-I-Glykogenosen stehen bei den Typ-III-Glykogenosen eine Nüchternketose und erhöhte Transaminasen im Vordergrund, während die Blutlaktat- und Harnsäurespiegel in der Regel normal sind. Veränderungen der Kreatinkinase (CK) im Serum können auf eine Muskelbeteiligung hinweisen, wobei normale CK-Werte eine muskuläre Beteiligung nicht ausschließen. Bei den meisten Patienten bessert sich die Hepatomegalie im Laufe des Lebens, doch es besteht trotzdem die Gefahr, im späteren Erwachsenenalter eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Leberadenome können auftreten, sind aber seltener als bei der Typ-0-Glykogenose. Ebenfalls möglich sind eine linksventrikuläre Hypertrophie und lebensbedrohliche Arrhythmien. Patienten, die am Typ IIIa leiden, klagen oft in der Kindheit über Muskelschwäche, die sich oft nach dem 3. oder 4. Lebensjahrzehnt noch verschlechtert. Polyzystische Ovarien sind bei der Typ-III-Glykogenose häufig, und manche Patientinnen entwickeln noch weitere Symptome eines polyzystischen Ovarialsyndroms, wie z. B. Hirsutismus und Zyklusunregelmäßigkeiten. Da es

Berichte über erfolgreiche Schwangerschaften gibt, scheint die Fertilität normal zu sein.

Diagnostik Ein Debranching-Enzymmangel kann bei der Typ-IIIa-Glykogenose in der Leber, der Skelettmuskulatur und im Herzen nachgewiesen werden. Beim Subtyp IIIb hingegen ist ein Nachweis des Enzymmangels nur in der Leber möglich. Die Hepatozyten sind durch die Glykogenanreicherung vergrößert und fibrotische Veränderungen in der Leber finden sich bereits früh im Krankheitsverlauf. In der Vergangenheit erforderte die eindeutige Unterscheidung der Subtypen eine Untersuchung der Enzymaktivität in Leber- und Muskelgewebe. Heutzutage sind eine nicht invasive Diagnostik und eine Unterscheidung der Subtypen mittels DNS-Analyse möglich, wobei dies aufgrund der Größe des betroffenen Gens und der vielen familienspezifischen Mutationen schwierig sein kann.

Typ-IX-Glykogenose (hepatischer Phosphorylasekinase-Mangel)

Der Phosphorylasekinase-Mangel verursacht eine heterogene Gruppe von Glykogenosen. Der Phosphorylasekinase-Enzymkomplex besteht aus vier Untereinheiten (α , β , γ und δ), die von verschiedenen Genen (auf dem X-Chromosom sowie auf Autosomen) kodiert und in den Geweben unterschiedlich stark exprimiert werden. Der Phosphorylasekinase-Mangel lässt sich anhand der betroffenen Gene/Untereinheiten, der betroffenen Gewebe und der Vererbungsmodi in verschiedene Subtypen unterteilen. Der häufigste Subtyp und gleichzeitig eine der häufigsten hepatischen Glykogenosen ist der X-chromosomal vererbte Phosphorylasekinase-Mangel. Während in diesem Fall ein Mangel an Phosphorylasekinase auch in Erythrozyten und Leukozyten vorliegt, ist die Enzymaktivität im Muskelgewebe normal. Kinder im Alter von einem bis fünf Jahren fallen typischerweise durch Hepatomegalie und Wachstumsverzögerung auf. Nach einem verzögerten Wachstumsschub in der Pubertät erreichen die Kinder häufig eine normale Körpergröße. Manche Patienten, auch Kinder, können eine Leberfibrose entwickeln. Cholesterin, Triglyzeride und Leberenzyme sind leicht erhöht, wohingegen Laktat- und Harnsäurewerte in der Regel normal sind. Zu den weiteren Krankheitsmerkmalen zählen die Nüchternketose und eine bei der X-chromosomalen Form meist milde Hypoglykämie. Die X-chromosomale Form der Typ-IX-Glykogenose fällt außerdem zunehmend durch eine phänotypische Variabilität auf. Das in der Leber akkumulierte Glykogen (β -Partikel, Rosettenform) ist aufgefächert und weniger kompakt als das Glykogen, das bei den Typ-I- oder Typ-III-Glykogenosen vorliegt. Die Hepatomegalie und die pathologischen Blutwerte normalisieren sich mit fortschreitendem Alter. Die meisten Erwachsenen erreichen eine normale Körpergröße und sind trotz eines dauerhaften Phosphorylasekinase-Mangels praktisch symptomlos. Die Prognose ist gewöhnlich gut, und im Erwachsenenalter weisen die Patienten häufig nur noch eine minimale Hepatomegalie auf. Gelegentlich tritt eine signifikante Ketose auf und manche Patienten entwickeln eine progrediente Lebererkrankung, die bis zur Leberfibrose und zum Leberversagen fortschreiten kann. Für Erwachsene werden daher regelmäßige CT- oder MRT-Kontrollen empfohlen, um Leberkomplikationen frühzeitig zu identifizieren.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und besteht aus häufigen und kohlenhydratreichen Mahlzeiten, die hypoglykämischen Zuständen vorbeugen. Einige Patienten benötigen keine speziellen therapeutischen Maßnahmen. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass frühzeitige Behandlung mit Maisstärke und Protein selbst bei anscheinend stabilen Patienten Langzeitkomplikationen verhindern kann. In Belastungssituationen sollten Ketonkörper und Glukose im Blut bestimmt werden.

Zu den weiteren Subtypen der Typ-IX-Glykogenosen zählen eine autosomal rezessiv vererbte Form des Phosphorylasekinase-Mangels in Muskel und Leber sowie eine autosomal rezessive Form des rein hepatischen Phosphorylasekinase-Mangels, bei dem sich oft eine Leberzirrhose entwickelt. Außerdem gibt es einen muskelspezifischen Phosphorylasekinase-Mangel, der bei körperlicher Anstrengung Krämpfe und Myoglobinurien verursacht. Der herzspezifische Phosphorylasekinase-Mangel verläuft aufgrund der massiven Glykogeneinlagerungen in das Myokard bereits in der Kindheit letal. In diesem Fall ist der Phosphorylasekinase-Mangel möglicherweise eine sekundäre Erscheinung, da ein Teil dieser Patienten Mutationen im PRKAG2-Gen aufweist.

Weitere hepatische Glykogenosen mit Hepatomegalie und Hypoglykämie

Hierzu gehören der hepatische Phosphorylasemangel (Hers-Krankheit, Typ VI) und die hepatische Typ-XI-Glykogenose, die mit einem renalen Fanconi-Syndrom einhergeht. Patienten mit Typ-VI-Glykogenose weisen oft eine Wachstumsverzögerung, eine Hyperlipidämie und eine Hyperketonämie sowie eine Hepatomegalie und eine Hypoglykämie auf. Manche Patienten haben einen günstigen klinischen Verlauf. Die Typ-X-Glykogenose ist durch Defekte der Glukosetransporter 2 (GLUT 2) bedingt, die den Transport von Glukose und Galaktose in und aus den Hepatozyten, pankreatischen Zellen und durch die basolaterale Membran von intestinalen und renalen Epithelzellen erleichtern. Das Krankheitsbild ist durch eine renale Dysfunktion im proximalen Tubulus, einen gestörten Glukose- und Galaktosemetabolismus sowie durch eine Glykogenanreicherung in Leber und Niere charakterisiert.

AUSGEWÄHLTE MUSKULÄRE GLYKOGENOSEN**■ STÖRUNGEN MIT BEEINTRÄCHTIGUNG DER MUSKELENERGIEBEREITSTELLUNG****Typ-V-Glykogenose (muskulärer Phosphorylase-Mangel, McArdle-Krankheit)**

Die Typ-V-Glykogenosen sind autosomal rezessiv vererbte Störungen, die durch einen Phosphorylase-Mangel des Muskels verursacht werden. Die McArdle-Krankheit ist der Prototyp einer Störung der Energiebereitstellung im Muskel, da der Enzymdefekt die ATP-Generierung aus Glykogen beeinträchtigt und zu einer Glykogenanreicherung führt.

Klinisches Bild und Laborbefunde Symptome entwickeln sich meist erst im Erwachsenenalter und treten als Verminderung der körperlichen Belastbarkeit, verbunden mit Muskelkrämpfen, in Erscheinung. Diese Symptome werden durch zwei Formen von körperlicher Aktivität hervorgerufen: (1) durch kurzzeitige körperliche Anstrengung mit hohem Kraftaufwand, wie Sprinten oder das Tragen schwerer Lasten, und (2) durch leichtere, dafür aber länger anhaltende körperliche Aktivität wie Treppensteigen oder bergauf gehen. Moderate Übungen wie Laufen in der Ebene können viele Patienten über eine relativ lange Periode ohne muskuläre Symptome ausüben. Die Patienten weisen oft das Second-wind-Phänomen auf, bei dem eine körperliche Anstrengung nach kurzer Unterbrechung wieder schmerzfrei fortgesetzt werden kann. Während bei den meisten Patienten bei körperlicher Betätigung episodische Muskelschmerzen und Krämpfe auftreten, klagen 35 % über Dauerschmerzen, die den Schlaf und andere körperliche Aktivitäten nachhaltig stören. Mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten beobachten nach körperlicher Belastung dunkelrot gefärbten Urin, was auf durch Rhabdomyolyse verursachte Myoglobinurie zurückzuführen ist. Schwere Formen der Rhabdomyolyse können zum Nierenversagen führen. Klinische Heterogenität ist ungewöhnlich, doch es wurden Fälle berichtet, in denen Symptome erst im 8. Lebensjahrzehnt auftraten. Hypotonie, allgemeine Muskelschwäche und progressive respiratorische Insuffizienz, die oft tödlich verläuft, können jedoch auch schon im jungen Alter vorkommen.

Obwohl die kardiale Beteiligung kein fester Bestandteil des muskulären Phosphorylasemangels ist, wurde bei einem erwachsenen Patienten mit Typ-V-Glykogenose eine hypertrophe Kardiomyopathie nachgewiesen. In seltenen Fällen stellen sich in der Elektromyografie (EMG) Veränderungen ähnlich einer entzündlichen Myopathie dar, sodass die Erkrankung mit einer Polymyositis verwechselt werden kann. Bei diesen Patienten besteht die Gefahr einer Statin-induzierten Myopathie und Rhabdomyolyse.

Die Serumwerte der Kreatinkinase (CK) sind für gewöhnlich im Ruhezustand erhöht und steigen nach körperlicher Aktivität weiter an. In gleicher Weise kommt es nach körperlicher Betätigung zu einem Anstieg von Ammoniak, Inosin, Hypoxanthin und Harnsäure. Die Erhöhung dieser Blutwerte lässt sich auf ein beschleunigtes Recycling muskulärer Purinnukleotide bei inadäquater ATP-Bildung zurückführen. Bei körperlicher Anstrengung wird zu wenig NADH produziert.

Diagnostik Bei einer Typ-V-Glykogenose bleibt im Ischämiebelastungstest ein Anstieg der Laktatwerte im Serum aus. Stattdessen kann eine starke Erhöhung der Ammoniakwerte gemessen werden, was den Verdacht auf eine gestörte Umwandlung von Glykogen oder Glu-

kose in Laktat nahelegt. Dies ist jedoch nicht spezifisch für die Typ-V-Glykogenosen, sondern ergibt sich auch bei anderen Störungen der Glykolyse oder der Glykogenolyse, wie beim Mangel von muskelspezifischer Phosphofruktokinase oder von Debranching-Enzym (wenn der Belastungstest nach einer Fastenperiode durchgeführt wird). Der typische Abfall der Herzfrequenz während des Second-wind-Phänomens kann mit einem Fahrradergometer-Test nachgewiesen werden. Eine definitive Diagnosestellung ist durch Bestimmung der Enzymaktivität in der Muskulatur oder durch Mutationsanalyse des Myophosphorylasegens möglich.

■ ERKRANKUNGEN MIT PROGRESSIVER MYOPATHIE DER SKELETTMUSKULATUR UND/ODER KARDIOMYOPATHIE**Typ-II-Glykogenose (Mangel an saurer α -1,4-Glukosidase, Pompe-Krankheit)**

Die Typ-II-Glykogenose ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel der lysosomalen sauren α -1,4-Glukosidase bedingt ist. Dieses Enzym ist in den Lysosomen für die Degradation von Glykogen verantwortlich. Im Unterschied zu den vorher beschriebenen Erkrankungen, bei denen sich das Glykogen im Zytoplasma anreichert, tritt bei den Typ-II-Glykogenosen eine Speicherung in den Lysosomen auf.

Klinisches Bild und Laborbefunde Die Erkrankung ist durch sehr variable Phänotypen gekennzeichnet, die alle mit einer Myopathie einhergehen, sich aber hinsichtlich des Manifestationsalters, der zusätzlichen Organbeteiligung und des klinischen Schweregrades unterscheiden. Die schwerste Verlaufsform beginnt im Neugeborenenalter. Es kommt zur Kardiomegalie, Hypotonie und Tod im ersten Lebensjahr. Bei der Geburt erscheinen die Säuglinge gesund, doch in den ersten Lebenswochen entwickeln sich generalisierte Muskelschwäche, Trinkschwäche, Makroglossie, Hepatomegalie und eine durch hypertrophe Kardiomyopathie bedingte kongestive Herzinsuffizienz.

Die juvenile Spätform der Typ-II-Glykogenose ist durch Manifestationen an der Skelettmuskulatur ohne oder mit nur minimaler Herzbeteiligung charakterisiert und verläuft langsam progredient. Wenn das Manifestationsalter früh genug ist, finden sich häufig eine Verzögerung der motorischen Entwicklung und Schwierigkeiten beim Laufen. Es folgen Schluckbeschwerden, eine Schwäche der proximalen Muskulatur und schließlich auch die Einbeziehung der Atemmuskulatur. Diese Form kann vor Ende des zweiten Lebensjahrzehnts zum Tode führen.

Die Erwachsenenform der Typ-II-Glykogenose verläuft als langsam progrediente Myopathie ohne kardiale Beteiligung. Sie manifestiert sich zwischen der zweiten und siebten Lebensdekade. Das klinische Bild wird durch eine langsam progrediente Schwäche der proximalen Muskeln und der Rumpfmuskulatur geprägt. Die Muskeln des Beckengürtels, die paraspinale Muskulatur und das Zwerchfell sind häufig schwer betroffen. Zu den respiratorischen Symptomen zählen Ateminsuffizienz mit Somnolenz, morgendlichem Kopfschmerz, Orthopnoe und Belastungsdyspnoe. In seltenen Fällen treten diese Symptome als Erstmanifestation der Erkrankung auf. Bei Patienten mit Pompe-Krankheit wurden Basilararterienaneurysmen und eine Dilatation der Aorta ascendens beobachtet. Inzwischen werden auch Ptose, Zungenschwäche, gastrointestinale Dysmotilität und Inkontinenz aufgrund eines unzureichenden Sphinktertonus zum klinischen Spektrum gezählt. Im fortgeschrittenen Stadium müssen die Patienten oft beatmet werden und sind auf eine Gehhilfe oder einen Rollstuhl angewiesen.

In den Laboruntersuchungen finden sich häufig erhöhte Werte der Kreatinkinase (CK), der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und der Laktatdehydrogenase (LDH). Der Urinspiegel von Glukosetetrasaccharid (Hex4), einem Abbauprodukt von Glykogen, ist insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf erhöht. Bei Kleinkindern zeigt das Thorax-Röntgenbild eine massive Kardiomegalie, und in der Elektrokardiografie zeigen sich ein High-voltage-QRS-Komplex und ein verkürztes PR-Intervall. In der Muskelbiopsie färbt sich in den Vakuolen Glykogen an. Die saure Muskelphosphatase ist vermutlich als Konsequenz einer kompensatorischen Zunahme der lysosomalen Enzyme erhöht. Im EMG sieht man Veränderungen im Sinne einer Myopathie, die durch vermehrte Reizbarkeit der Muskelfasern und pseudomyotonische Entladungen gekennzeichnet sind. Bei der Erwachsenenform ist die CK nicht immer erhöht, und abhängig vom Ort der Probenentnahme bzw. der Untersuchung können die Muskel-

biopsie oder das EMG ebenfalls normal sein. Deshalb ist es für die Diagnosestellung unumgänglich, die betroffenen Muskeln zu untersuchen.

Diagnostik Die Diagnosestellung erfolgt über den Nachweis des Mangels der sauren α -Glukosidase oder durch Identifizierung zweier pathogener Mutationen in dem für lysosomale α -Glukosidase-kodierenden Gen GAA. Die Enzymaktivität kann in Muskelzellen, in kultivierten Hautfibroblasten oder im Blut gemessen werden. Der Enzymmangel ist bei der infantilen Form normalerweise ausgeprägter. Die frühzeitige Diagnosestellung ist für eine effiziente Therapie entscheidend.

■ GLYKOGENSPEICHERKRANKHEITEN, DIE SICH ALS HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE PRÄSENTIEREN

Ein Mangel an Lysosomal-Associated Membrane Protein 2 (LAMP2), auch als Danon-Krankheit bezeichnet, führt zur Glykogenanreicherung in Herz- und Skelettmuskulatur. Gleiches gilt für einen Mangel der AMP-aktivierten gamma-2-nicht-katalytischen Untereinheit (PRKAG2) der Proteinkinase. Der LAMP2-Mangel wird X-chromosomal vererbt und der PRKAG2-Mangel hat einen autosomal dominanten Erbgang. Bei beiden Krankheiten weisen die Patienten primär eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) auf. Sie lassen sich anhand der elektrophysiologischen Veränderungen, besonders der ventrikulären Präexzitation und der Überleitungsdefekte, von den anderen HCM-Formen unterscheiden, die üblicherweise durch Defekte der für Sarkomer-Proteine kodierenden Gene verursacht werden. Die ersten kardialen Symptome, wie Brustschmerzen, Palpitationen, Synkopen und Herzstillstand, treten bei Patienten mit LAMP2-Mangel im Alter von 8–15 Jahren auf und gehen oft mit einer mentalen Entwicklungsverzögerung einher. Bei Menschen mit PRKAG2-Mangel hingegen liegt das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation bei 33 Jahren, doch einzelne Patienten wurden schon im Alter von neun Jahren symptomatisch. Es gibt eine kongenitale Form des PRKAG2-Mangels, die sich im Kleinkindalter mit einer schweren hypertrophen Kardiomyopathie und Wolff-Parkinson-White-Syndrom manifestiert und rasch tödlich verläuft. Bei diesen Patienten wurden reduzierte Konzentrationen von Phosphorylasekinase nachgewiesen. Die Prognose des LAMP2-Mangels ist schlecht, da die Patienten bereits im frühen Erwachsenenalter eine Herzinsuffizienz im Endstadium entwickeln. Im Gegensatz dazu ist die Kardiomyopathie auf dem Boden von PRKAG2-Mutationen mit einer langen Überlebenszeit vereinbar, obwohl einige Patienten einen Herzschrittmacher und aggressive Kontrolle von Arrhythmien benötigen. Bei Patienten mit PRKAG2-Mangel wurde eine Herzinsuffizienz beschrieben.

BEHANDLUNG: GLYKOGENSPEICHERKRANKHEITEN, DIE SICH ALS HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE PRÄSENTIEREN

Als Präventionsmaßnahme wurde bei LAMP2-Mangel und nicht kongenitalem PRKAG2-Mangel eine Herztransplantation vorgeschlagen.

AUSGEWÄHLTE STÖRUNGEN DES GALAKTOSESTOFFWECHSELS

Die „klassische“ Galaktosämie beruht auf einem Mangel an Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase. Es handelt sich dabei um eine schwere Erkrankung mit frühzeitiger Manifestation. Die Inzidenz dieser Galaktosestoffwechselerkrankung beträgt 1 : 60.000. Normalerweise erhält jedes Neugeborene bis zu 40 % seiner Kalorienmenge in Form von Laktose, die aus Glukose und Galaktose besteht. Bei Mangel an Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase kann das Neugeborene kein Galaktose-1-Phosphat metabolisieren (Abb. 433e-1). Dieses reichert sich in den Parenchymzellen von Nieren, Leber und Gehirn an und führt durch die Zerstörung dieser Zellen zum Funktionsverlust. Nach der ersten Fütterung kommt es beim Säugling oft zu Erbrechen, Diarrhö, Hypotonie, Ikterus und Hepatomegalie. Patienten mit Galaktosämie haben ein erhöhtes Risiko für eine Neugeborenensepsis mit *Escherichia coli*, die der Diagnose der Galaktosämie oft vorausgeht.

Durch das Neugeborenencreening werden die betroffenen Kinder frühzeitig entdeckt und es kann rechtzeitig mit diätetischen Maßnahmen begonnen werden. Wird eine strikt galaktosefreie Diät eingehalten, so wird die Wachstumsstörung bei diesen Patienten behoben. Re-

nale und hepatische Dysfunktionen können vermieden werden, was die Prognose verbessert. Trotzdem treten im späteren Lebensalter ovarielle Insuffizienzen auf, die sich als primäre oder sekundäre Amenorrhö manifestieren. Außerdem kommt es häufig zu einer verzögerten geistigen Entwicklung mit Lernstörungen, die sich mit zunehmendem Alter weiterhin verschlechtern. 80–90 % der Frauen mit klassischer Galaktosämie haben einen hypergonadotropen Hypogonadismus. Die meisten von ihnen sind infertil, wenn sie das fortpflanzungsfähige Alter erreichen, doch ein kleiner Teil der betroffenen Frauen konnte erfolgreich entbinden. Es gibt mehrere, offenbar protektive Mutationen, vor allem die in der afroamerikanischen Bevölkerung häufigere S135L-Mutation. Verfahren zum Erhalt der Fertilität, wie zum Beispiel die Kryopräservierung, befinden sich noch im experimentellen Stadium. Die meisten Patienten haben außerdem Sprachstörungen und einige weisen eine verminderte Körpergröße mit Beeinträchtigung der motorischen Funktionen und des Gleichgewichtssinns (mit oder ohne Ataxie) auf. Erwachsene, die sich ohne Molkereiprodukte ernähren, können Katarakte, Tremor und eine zu geringe Knochendichte entwickeln. Die Behandlung der Galaktosämie zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen bleibt eine Herausforderung.

Der Mangel an Galaktokinase (Abb. 433e-1) verursacht Katarakte. Der Mangel an Uridin-Diphosphat-Galaktose-4-Epimerase kann gutartig sein, wenn der Enzymmangel auf die Blutzellen beschränkt ist. Eine „klassische“ Galaktosämie entsteht, wenn ein generalisierter Enzymmangel vorliegt.

AUSGEWÄHLTE STÖRUNGEN DES FRUKTOSESTOFFWECHSELS

Der *Fruktokinase-Mangel* oder die essenzielle Fruktosämie ist die Ursache einer benignen Veränderung und wird normalerweise zufällig durch den Nachweis von Fruktose als reduzierende Substanz im Urin entdeckt.

Der *Mangel an Fruktose-1,6-Bisphosphataldolase* (Aldolase B, hereditäre Fruktoseintoleranz) ist eine schwere Erkrankung von Neugeborenen, die auf einem Defekt der Glukoneogenese beruht. Bis zur Ingestion von Fruktose oder Saccharose (Tafelzucker) sind Patienten mit Fruktoseintoleranz asymptomatisch und erscheinen gesund. Nach Aufnahme von Fruktose, meistens in Form von Obst, Furchtsäften oder gesüßten Müsliprodukten, treten klinische Symptome wie Ikterus, Hepatomegalie, Erbrechen, Lethargie, Reizbarkeit und Krämpfe auf. Die Inzidenz der Zöliakie ist bei Patienten mit hereditärer Fruktoseintoleranz höher (> 10 %) als in der Allgemeinbevölkerung (1–3 %). Bei den Laboruntersuchungen fallen eine verlängerte Gerinnungszeit, eine Hypalbuminämie, erhöhte Bilirubinwerte und Transaminasen sowie eine Störung des proximalen Tubulussystems der Niere auf. Wird die Erkrankung nicht erkannt und die Zufuhr von Fruktose fortgesetzt, treten hypoglykämische Episoden auf und es kommt zum progredienten Leber- und Nierenversagen mit letalem Ausgang. Die Therapie beinhaltet die komplette Eliminierung aller Quellen von Saccharose, Fruktose und Sorbitol aus der Nahrung. Durch diese strenge Diät werden die hepatischen und renalen Funktionsstörungen gebessert und eine normale Körpergröße erreicht. Die geistige Entwicklung ist dann für gewöhnlich nicht beeinträchtigt. Im Erwachsenenalter werden die Symptome in der Regel selbst nach Aufnahme von Fruktose milder. Die Langzeitprognose ist gut.

Der *Mangel von Fruktose-1,6-Diphosphatase* führt in der Kindheit zu lebensbedrohlichen Episoden von Azidose, Hypoglykämie, Hyperventilation und Krämpfen bis hin zum Koma. Diese Episoden werden durch fieberhafte Infekte, Gastroenteritiden oder durch Fasten getriggert. Im Laborbefund fallen ein niedriger Blutzuckerspiegel, hohe Laktat- und Harnsäurewerte sowie eine metabolische Azidose auf. Im Gegensatz zur hereditären Fruktoseintoleranz besteht keine Aversion gegen süße Nahrungsmittel und Leber- und Nierenfunktionen sind nicht beeinträchtigt. Die Therapie einer akuten Episode besteht in einer Korrektur der Hypoglykämie und der Azidose mittels Infusionen. Durch Vermeidung von Fastensituationen und durch fruktose- und saccharosefreie Kost wird erneuten akuten Episoden vorgebeugt. Um Hypoglykämien zu verhindern, werden Nahrungsmittel empfohlen, die Kohlenhydrate langsam freisetzen (z. B. Maisstärke). Die Prognose ist gut, da sich Patienten, die die frühe Kindheit überleben, normal entwickeln.

INTERNATIONALE ASPEKTE

Die Glykogenspeicherkrankheiten und andere Erbkrankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels sind zwar selten, wurden aber in den meisten Bevölkerungsgruppen beschrieben. Die Prävalenz der genetischen Mutationen unterscheidet sich zwar zwischen den Völkern verschiedener ethnischer Herkunft, doch die klinischen Bilder ähneln sich bemerkenswert stark und die Behandlungsrichtlinien sind für fast alle Bevölkerungsgruppen gleich. Ein Neugeborenencreening sollte weltweit in Betracht gezogen werden, um den rapid progressiven Verlauf vieler dieser Krankheiten aufzuhalten.