

medgen 2015 · 27:268–275  
 DOI 10.1007/s11825-015-0062-2  
 Online publiziert: 28. September 2015  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015



Johannes Zschocke

Sektion für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

# Erbliche Stoffwechselkrankheiten – eine Übersicht

## Einleitung

Welche Krankheiten zu den erblichen Stoffwechselkrankheiten gezählt werden sollten, ist nicht eindeutig geregelt. Wir definieren diese Krankheitsgruppe als angeborene Störungen in der **Biosynthese oder im Abbau von Substanzen innerhalb von Stoffwechselwegen**, welche in der Regel durch spezielle **biochemische Analysen** nachgewiesen werden können und z. T. durch **metabolische Intervention** behandelt werden können.

**Nicht** zu den Stoffwechselkrankheiten im engeren Sinn gehören beispielsweise:

- Störungen von Strukturproteinen oder ihrer Modifikation;
- Störungen von Membrankanälen oder anderen Membranproteinen, sofern sie keine primäre Funktion in einem Stoffwechselweg haben;
- primäre Störungen der intra- oder interzellulären Signaltransduktion, Störungen von Transkriptionsfaktoren;
- primäre Endokrinopathien bzw. Störungen der Hormonbiosynthese.

Erbliche Stoffwechselstörungen sind Multisystemkrankheiten, welche klinisch einen dynamischen (sich verändernden) Verlauf zeigen und vielfach mit einem Risiko für akute Stoffwechselentgleisungen einhergehen. Sie beruhen in der Regel auf dem weitgehenden oder vollständigen Verlust der Funktion eines einzelnen Enzyms und sind meist autosomal rezessiv oder X-chromosomal erblich. Nur in wenigen meist biosynthetischen Stoffwechselwegen finden sich dominant erbliche Krankheiten. Neben Mutationen in enzymkodierenden Genen gibt es zahlreiche genetische Störungen von Cofaktoren und Hilfsproteinen, welche oft für mehrere Enzyme notwendig sind. Abhän-

gig von der biochemischen Funktion der beeinträchtigten Stoffwechselreaktion lassen sich verschiedene Pathomechanismen unterscheiden:

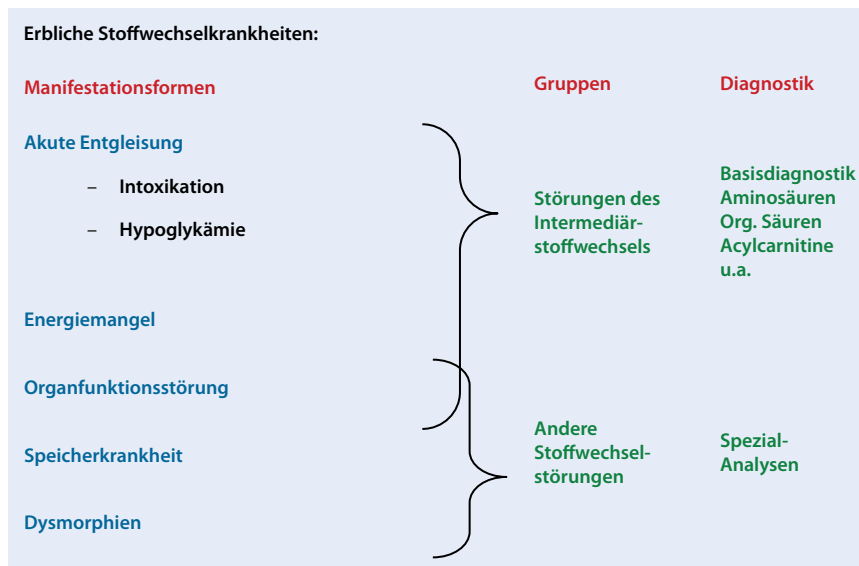
- Aufstau von toxischen Substraten
- Akkumulation von nicht abgebauten Substraten
- Mangel eines Reaktionsproduktes
- Übermäßiger Anfall eines Reaktionsproduktes
- Störung der Energieversorgung

Klinisch und diagnostisch lassen sich die Störungen des Intermediärstoffwechsels von den „anderen Stoffwechselstörungen“ abgrenzen (■ **Abb. 1**).

## Störungen des Intermediärstoffwechsels

Die Störungen des Intermediärstoffwechsels sind klinisch besonders wichtig, da sie sich nicht selten durch akute Stoffwechselkrankheiten entweder im Sinne einer Intoxikation oder eines Energiemangels ma-

nifestieren, durch einfache biochemische Analysen nachweisen lassen und durch spezifische Therapiemaßnahmen oft gut behandelbar sind. Manche Störungen des Intermediärstoffwechsels manifestieren sich auch durch progrediente, behandelbare Organfunktionsstörungen. Eine pränatale Manifestation wird meist nicht beobachtet, da die Stoffwechselstörungen über die Plazenta ausgeglichen werden, und morphologische Auffälligkeiten kommen in aller Regel nicht vor; Ausnahmen sind die Mitochondriopathien, bei denen eine primäre Störung der zellulären Energieversorgung schon vorgeburtlich manifest werden kann. Die zentralen Stoffwechselwege, welche zum Verständnis der Störungen des Intermediärstoffwechsels und der diesbezüglichen **Stoffwechseldiagnostik** relevant sind, sind in ■ **Abb. 2a und b** dargestellt. Die „Basisdiagnostik“ mit Blutzucker, Säure-Basen-Status, Ketonkörper (Urin/Ketostix), Laktat und Ammoniak sowie Lipiden (freie Fettsäuren, ggf. Triglyceride) wird durch die



**Abb. 1** ▲ Manifestationsformen und Diagnostik der erblichen Stoffwechselkrankheiten

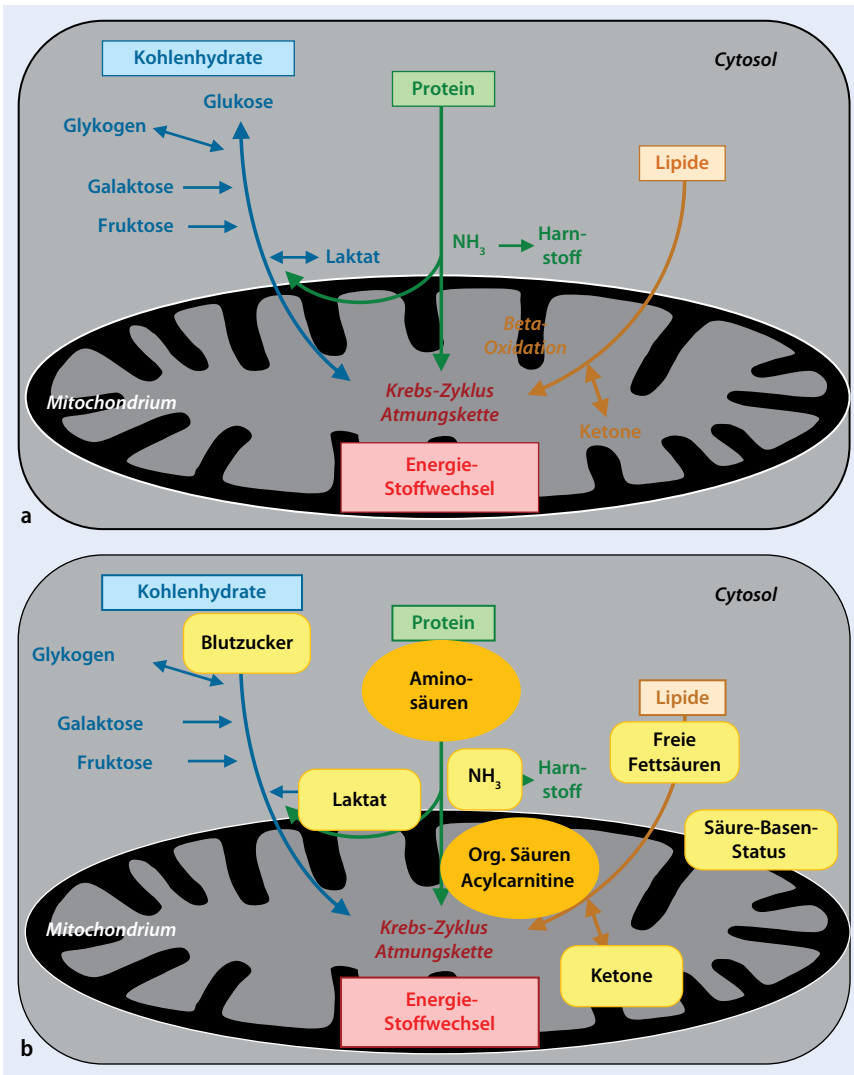


Abb. 2 ▲ a Intermediärstoffwechsel. b Stoffwechseldiagnostik im engeren Sinn

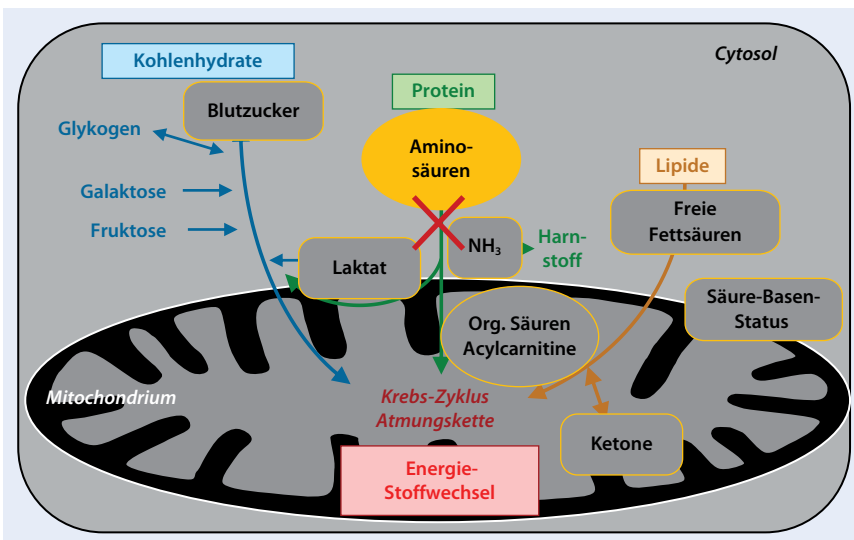


Abb. 3 ▲ Aminoazidopathien

Analyse der Aminosäuren im Plasma (bei manchen Fragestellungen auch im Urin), der organischen Säuren im Urin sowie der Acylcarnitine in einer Trockenblutkarte (getrockneter Blutstropfen auf Filterpapier) ergänzt. Mit diesen Untersuchungen lassen sich die meisten wichtigen Störungen des Intermediärstoffwechsels auch in der akuten Situation rasch eingrenzen, was für die richtige Therapie zentral wichtig ist. Bei einzelnen Krankheitsgruppen wie den Störungen des Galaktosestoffwechsels sind Spezialanalysen notwendig. Molekulargenetische Analysen dienen bei den Störungen des Intermediärstoffwechsels meist nur noch der Diagnosebestätigung, welche sich aus dem klinischen Bild und dem genauen Metabolitenmuster ergibt. Die wichtigsten Störungen des Intermediärstoffwechsels werden im Neugeborenen-Screening über die Analyse der Acylcarnitine und Aminosäuren erfasst. Die primären mitochondrialen Krankheiten können akute Entgleisungen im Sinne von akuten Funktionsstörungen, insbesondere stark energieabhängiger Organe, verursachen. Das diagnostische Vorgehen ist komplex; eine Exomsequenzierung mit gezielter Auswertung mitochondrial relevanter Gene gewinnt eine zunehmende diagnostische Bedeutung.

Die **Aminoazidopathien** (■ Abb. 3) sind Störungen im Abbau speziell der essenziellen Aminosäuren, welcher über mehr oder weniger lange Reaktionswege im Zytosol stattfindet. Durch Desaminierung entstehen organische Säuren, welche meist rasch zu CoA-Estern aktiviert und in den Mitochondrien vollständig oxidiert werden; der Aminostickstoff wird zur Entgiftung in den Harnstoffzyklus eingeschleust. Die Aminoazidopathien verursachen (wie die Störungen des Galaktose- und Fruktosestoffwechsels) klinische Symptome meist über eine spezifische Toxizität bestimmter Metaboliten, die sich aufgrund des Enzymdefekts anstauen. Einige Aminoazidopathien (wie z. B. die Histidinämie) bleiben asymptomatisch, da die sich anstauenden Produkte nicht toxisch sind. Der mitochondriale Energiestoffwechsel ist in der Regel nicht beeinträchtigt, deswegen treten akute Entgleisungen nur bei wenigen Krankheiten auf; Laktat, Ammoniak, Blutzucker und Säure-Basen-Status sind meist unauffällig.

lig. Die Diagnose erfolgt durch die Quantifizierung der Aminosäuren im Plasma bzw. über den Nachweis bestimmter Abbauprodukte durch die Analyse der organischen Säuren im Urin. Aminoazidopathien lassen sich meist durch eine Spezialdiät mit stark reduzierter Zufuhr der im Abbau gestörten Aminosäure behandeln. Bei attenuierten Formen mancher Aminoazidopathien (z. B. der Phenylketonurie) kann eine vorhandene enzymatische Restaktivität durch Gabe des Cofaktors gesteigert werden. Bei der Tyrosinämie Typ 1 wird pharmakologisch (durch Nitison/NTBC) ein früher liegender Reaktionsschritt gehemmt und dadurch der Aufstau hoch toxischer Reaktionsprodukte verringert.

**Organoazidopathien** (▣ Abb. 4; [9, 10]) sind Störungen im mitochondrialen Abbau von Coenzym-A-aktivierten Karbonsäuren, die über die Analyse der organischen Säuren im Urin oder der Acylcarnitine im Trockenblutkärtchen nachweisbar sind. Im Gegensatz zu den Aminoazidopathien ist bei den Organoazidopathien auch der mitochondriale Energiestoffwechsel beeinträchtigt, was sich u. a. in den oft erhöhten Laktatwerten zeigt. In der Stoffwechselbasisdiagnostik zeigen sich neben einer deutlichen metabolischen Azidose oft auch eine Erniedrigung des Blutzuckers, eine Hyperammonämie und ein positiver Ketostix. Die klassischen Organoazidopathien manifestieren sich in der Mehrzahl der Fälle schon in der Neugeborenenperiode durch eine metabolische Azidose und ZNS-Störungen mit Lethargie, Trinkschwäche, rezidivierendem Erbrechen, Dehydratation und Störungen des Muskeltonus. Die Therapie besteht in der Akutsituation in einer Umkehrung der katabolen Stoffwechsellaage und einer strengen Proteinkarenz. Langfristig ist eine proteinreduzierte Diät einzuhalten. Nicht betroffene Aminosäuren werden substituiert, ebenso Vitamine, Spurenelemente und Carnitin. Wichtige Krankheiten sind die Glutarazidurie, Isovalerialanazidurie, Propionazidurie und Methylmalonazidurie.

In der Gruppe der **Harnstoffzyklusstörungen** (▣ Abb. 5; [9, 10]) werden meist alle erblichen Störungen in der Entgiftung des im Aminosäureabbau entstehenden Ammoniaks ( $\text{NH}_3$ ) zusam-

medgen 2015 · 27:268–275 DOI 10.1007/s11825-015-0062-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

J. Zschocke

## Erbliche Stoffwechselkrankheiten – eine Übersicht

### Zusammenfassung

Klinisches Bild, Diagnose und Therapie der erblichen Stoffwechselkrankheiten lassen sich am besten aus den spezifischen betroffenen Stoffwechselwegen ableiten, welche durch die einzelne, meist enzymatische Störung betroffen sind. Dabei lassen sich die Störungen des Intermediärstoffwechsels, welche den Stoffwechsel der Aminosäuren, Kohlenhydrate und Fettsäuren sowie den mitochondrialen Energiestoffwechsel betreffen, von anderen Stoffwechselstörungen abgrenzen. Die Intermediärstoffwechselstörungen zeigen meist eine Manifestation erst nach der Geburt, nicht selten akute Stoffwechsellentgleisungen, und können oft durch metabolische Interventionen behandelt werden. Sie werden durch die üblichen klinisch-chemischen Basisuntersuchungen und einige selek-

tive Screeninganalysen erfasst, die allgemein unter dem Begriff „Stoffwechseldiagnostik“ subsumiert werden. Die anderen Stoffwechselkrankheiten verursachen sehr unterschiedliche, oft für den betroffenen Stoffwechselweg typische klinische Symptome und können vielfach durch Screeningtests nachgewiesen werden, die spezifisch angefordert werden müssen. Die verschiedenen Krankheitsgruppen mit den wichtigsten einzelnen Störungen werden in dem vorliegenden Artikel zusammenfassend dargestellt.

### Schlüsselwörter

Angeborene Stoffwechselkrankheiten · Differenzialdiagnose · Intermediärstoffwechsel · Stoffwechseldiagnostik · Screening

## Inherited Metabolic Diseases: An Overview

### Abstract

Clinical presentation, diagnosis, and treatment of inherited metabolic diseases are best understood with regard to the metabolic pathway that contains the deficient enzymatic reaction. Disorders of intermediary metabolism (amino acids, carbohydrates, fatty acids, and mitochondrial energy metabolism) often show acute manifestations, are recognized by standard metabolic tests, and are sometimes amenable to specific metabolic intervention. Other metabolic disorders cause very variable

clinical presentations and may be diagnosed through specific metabolic screening tests. This manuscript summarizes the clinical features of inherited metabolic diseases in the individual pathways and provides references for more detailed information.

### Keywords

Inherited metabolic diseases · Inborn errors of metabolism · Intermediary metabolism · Metabolic tests · Screening

mengefasst. Klinisch im Vordergrund stehen akute oder chronische neurologische oder enzephalopathische Störungen aufgrund der Neurotoxizität des Ammoniaks. Harnstoffzyklusstörungen können sich in allen Lebensaltern manifestieren; wichtige Auslöser sind neben der Neugeborenenperiode (ab dem zweiten Lebensstag) speziell alle Situationen mit kataboler Stoffwechsellaage und erhöhtem Proteinabbau beispielsweise im Rahmen von fieberhaften Krankheiten oder postoperativ. Zentrale Laboruntersuchung ist die (ggf. notfallmäßige) Bestimmung von  $\text{NH}_3$ , welche zur Basisdiagnostik bei allen Patienten mit unklarer Enzephalopathie bzw. verändertem Bewusstseinszustand und bei allen Neugeborenen mit „Verdacht auf Sepsis“ gehören sollte. Hin-

zu kommt die (ggf. notfallmäßige) Bestimmung der Aminosäuren in Plasma und Urin sowie die Bestimmung der organischen Säuren und der Orotsäure im Urin. Die Akutbehandlung der Hyperammonämie beinhaltet den sofortigen Stopp der Proteinzufuhr, die Umkehr einer katabolen Stoffwechsellaage durch hochkalorische Infusionen, die Unterstützung des Harnstoffzyklus durch Gabe von Arginin sowie die zusätzliche medikamentöse Entgiftung von Ammoniak mittels Natriumbenzoat oder -phenylbutyrat. Bei sehr hohen Ammoniakwerten ist eine extrakorporale Entgiftung notwendig. Die Langzeitbehandlung besteht in einer streng eiweißreduzierten Diät sowie der Gabe von entgiftenden bzw. unterstützenden Medikamenten. Die wichtigste Störung des

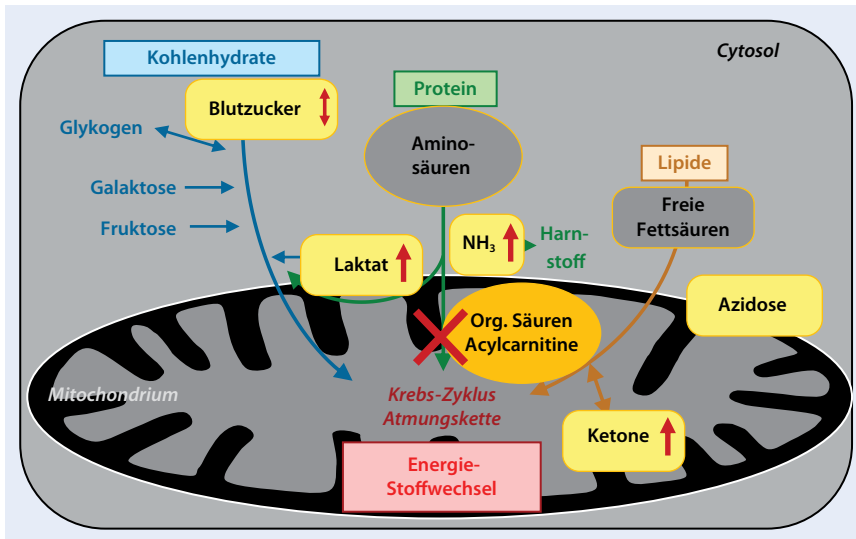


Abb. 4 ▲ Organozidopathien

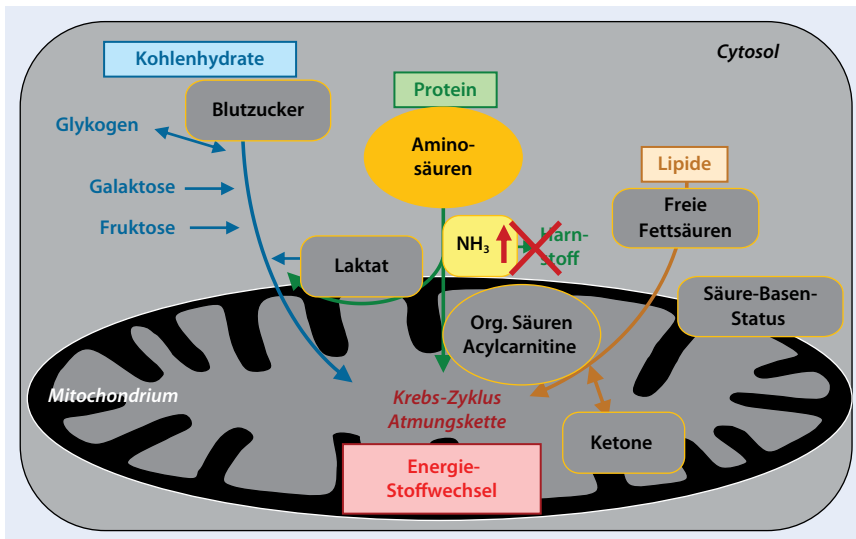


Abb. 5 ▲ Harnstoffzyklusstörungen

Harnstoffzyklus ist der X-chromosomale Ornithin-Transcarbamylase-(OTC-) Mangel, welcher insbesondere bei heterozygoten Mädchen und Frauen zu chronisch-rezidivierenden neurologischen Auffälligkeiten und ggf. auch im Erwachsenenalter zur akuten Stoffwechsellage mit Hirnödemen und Tod führen kann.

Patienten mit **Störungen im Stoffwechsel von Galaktose oder Fruktose** (Abb. 6; [12]) entwickeln klinische Symptome erst nach Aufnahme von Laktose (Milchzucker = Galaktose-Glukose-Disaccharid, z. B. Milch und Milchprodukte) bzw. Fruktose oder Saccharose (Kochzucker = Fruktose-Glukose-Disaccharid) in

der Nahrung. Die bei der klassischen Galaktosämie bzw. der hereditären Fruktoseintoleranz akkumulierenden Leitmetaboliten Galaktose-1-Phosphat bzw. Fruktose-1-Phosphat sind insbesondere für Leber, Nieren und Gehirn toxisch. Dementsprechend sind die klinischen Leitbefunde die Leber- und Nierenfunktionsstörung mit den entsprechenden Laborbefunden. Blutzucker und Laktatwerte sind allenfalls sekundär verändert. Gastrointestinale Funktionsstörungen gehören nicht zum Symptomspektrum der Störungen des Galaktose- oder Fruktosestoffwechsels, sondern werden durch Störungen der intestinalen Disaccharidspaltung oder der Kohlenhydratresorption verursacht.

Bei den **Glykogenosen und Störungen der Glukoneogenese** (Abb. 7; [12]) steht metabolisch die Hypoglykämie nach relativ kurzen Perioden ohne Nahrungsaufnahme (im Kleinkindalter 4–8 h nach einer Mahlzeit) im Vordergrund. Daneben finden sich bei den Glykogenosen klinische Zeichen einer pathologischen Glykogenspeicherung (z. B. isolierte Hepatomegalie) und entsprechende Organfunktionsstörungen (z. B. Hepatopathie, Kardiomyopathie, Myopathie). Laktat als wichtiger Ausgangspunkt der Glukoneogenese ist häufig erhöht, daneben finden sich ggf. stark erhöhte Triglyceride und Ketonkörper als Ausdruck der starken Fettsäuremobilisierung. Die wichtigsten Krankheiten sind der Morbus von Gierke (Glykogenose Typ I, Leitbefund Hypoglykämien und Hepatomegalie).

Auch bei den **Störungen der Fettsäureoxidation und Ketogenese** (Abb. 8; [6, 13]) steht meist die Hypoglykämie metabolisch im Vordergrund, hier allerdings verbunden mit niedrigen bzw. nicht ausreichend erhöhten Konzentrationen der Ketone in Urin und Blut. Klassische Manifestation ist eine akute Unterzuckerung mit Krampfanfällen und Koma > 8–12 h nach der letzten Mahlzeit, speziell während kataboler Stoffwechsellagen wie fieberhaften Krankheiten oder ggf. postoperativ. Störungen der Oxidation langkettiger Fettsäuren können darüber hinaus eine schwere neonatale Laktatazidose mit Kardiomyopathie und Hepatopathie ähnlich einem Atmungskettendefekt auslösen; attenuierte Formen verursachen chronische muskuläre Störungen (Muskelschwäche, Schmerzen, rezidivierende Rhabdomyolyse, akute oder chronische Kardiomyopathie u. a.). Die Diagnose wird durch die Analyse der Acylcarnitine gestellt; die meisten Krankheiten dieser Gruppe werden im Neugeborenen-Screening erfasst. Die Therapie der häufigsten Fettsäureoxidationsstörung, des MCAD-Mangels (medium chain acyl-CoA dehydrogenase), erfolgt einfach und effektiv durch Vermeidung von Fasten. Die Behandlung der langkettigen Fettsäureoxidationsstörungen ist aufgrund des beeinträchtigten Energiestoffwechsels komplexer.

Als **Mitochondriopathien** im engeren Sinn (Abb. 9) werden genetisch beding-



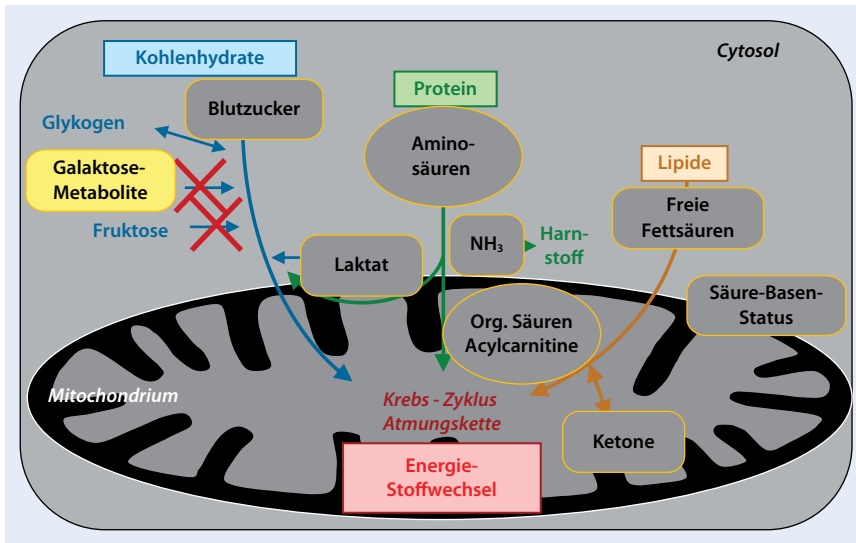


Abb. 6 ▲ Störungen im Stoffwechsel von Galaktose oder Fruktose

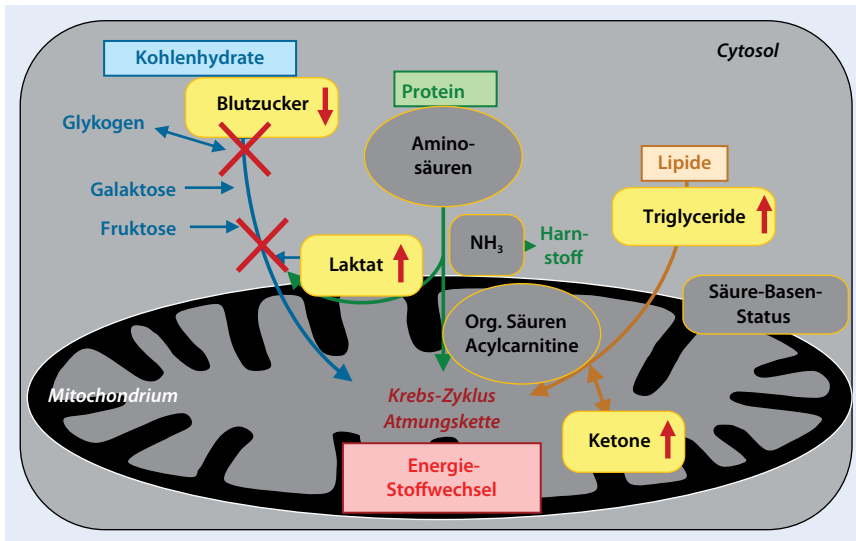


Abb. 7 ▲ Glykogenosen und Störungen der Glukoneogenese

te Störungen der Enzyme bzw. Enzymsysteme verstanden, die direkt in die Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung involviert sind. Betroffene Proteine umfassen u.a. die Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe, Komponenten des mitochondrialen Substratabbaus wie Pyruvat-Dehydrogenase-(PDH-)Komplex und Citratzyklus, mindestens 24 Chaperone für die Assemblierung der Atmungskettenkomplexe, Komponenten der Synthese und Prozessierung der mitochondrialen DNA, RNA sowie der Translation, zahlreiche in die Kofaktorbiosynthese involvierte Proteine, sowie verschiedene andere Komponenten der mitochondrialen Homöostase. Die einzelnen Störungen

überschneiden sich klinisch, pathophysiologisch und genetisch, da manche Proteine bei mehreren Enzymkomplexen mitwirken und die Akkumulation mancher Substanzen eine hemmende Wirkung auf andere Enzyme hat [14].

Klinisch finden sich vielgestaltige Kombinationen von neuromuskulären und anderen Symptomen mit Einbeziehung verschiedener, unabhängiger Organsysteme, teilweise erklärbar durch gewebsspezifische Expression des genetischen Defekts. Der Verlauf ist variabel, jedoch oft rasch progredient. Atmungskettendefekte können sich in jedem Lebensalter manifestieren. Oft ist schon die intrauterine Entwicklung beeinträchtigt, was zu Früh-

geburtlichkeit, schwerer Dystrophie und (zerebralen) Fehlbildungen führen kann. Kleinkinder zeigen oft ein enzephalomyopathisches Krankheitsbild, während beim Erwachsenen Myopathien überwiegen. Die Symptome sind oft progredient, können aber auch über einen längeren Zeitraum statisch sein. Leitbefund der Mitochondriopathien ist die Laktaterhöhung, jedoch schließen auch konstant normale Laktatwerte eine Mitochondriopathie keinesfalls aus. Die Mehrheit der genetischen Mitochondriopathien, speziell im Kindesalter, wird durch nukleäre Mutationen verursacht; die durch mtDNA-Mutationen (maternalen Erbgang) verursachten Krankheitsbilder zeigen häufiger eine chronisch variable Manifestation im Erwachsenenalter. Für die Diagnosestellung ist die Exomsequenzierung von zunehmender Bedeutung. Die therapeutischen Optionen sind beschränkt.

### Andere Stoffwechselstörungen

Die meisten „anderen“ Stoffwechselstörungen, welche also nicht den Intermediärstoffwechsel betreffen, manifestieren sich nicht als akute Entgleisungen und werden auch in der üblichen „Stoffwechseldiagnostik“ nicht erfasst. Dies muss bei der Bewertung entsprechender Befunde berücksichtigt werden. Manche Krankheitsgruppen definieren sich aus der Zellorganelle, in welcher die betroffene Stoffwechselreaktion stattfindet oder die insgesamt in verschiedenen Funktionen gestört ist. Für die meisten Stoffwechselgruppen gibt es Screeningverfahren, welche verschiedene (meist nicht alle) Krankheiten der gleichen Gruppe erfassen und eine genaue Verdachtsdiagnose zulassen (■ Tab. 1). Die molekulargenetische Panel- oder Exomanalyse gewinnt eine zunehmende diagnostische Bedeutung und wird z. B. für die primäre Diagnosestellung bei den Sphingolipidosen und anderen lysosomalen Krankheiten die Enzymanalyse als Primäruntersuchung der ersten Wahl verdrängen.

Bei den **lysosomalen Krankheiten** [4, 8] handelt es sich um genetische Störungen verschiedener Enzyme, welche im sauren Milieu der Lysosomen (pH 5) unterschiedliche kleinere bis sehr große Moleküle abbauen. Störungen führen zur

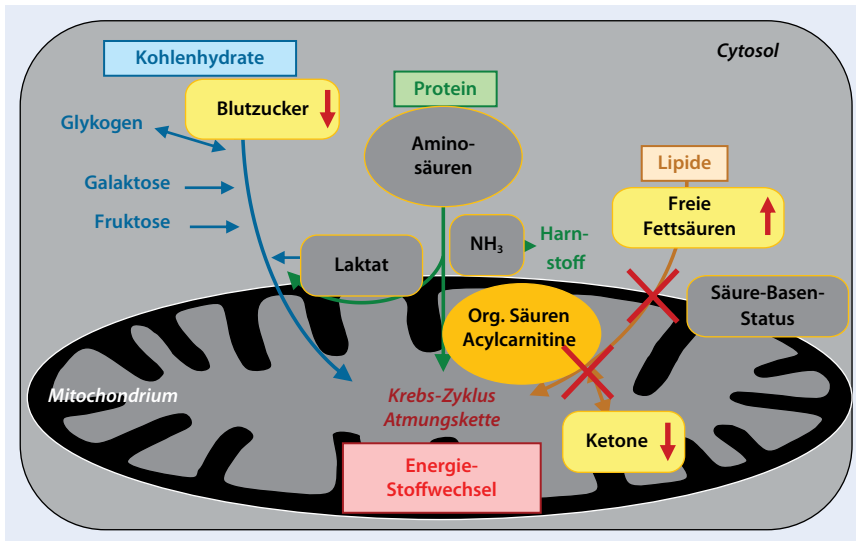


Abb. 8 ▲ Störungen der Fettsäureoxidation und Ketogenese

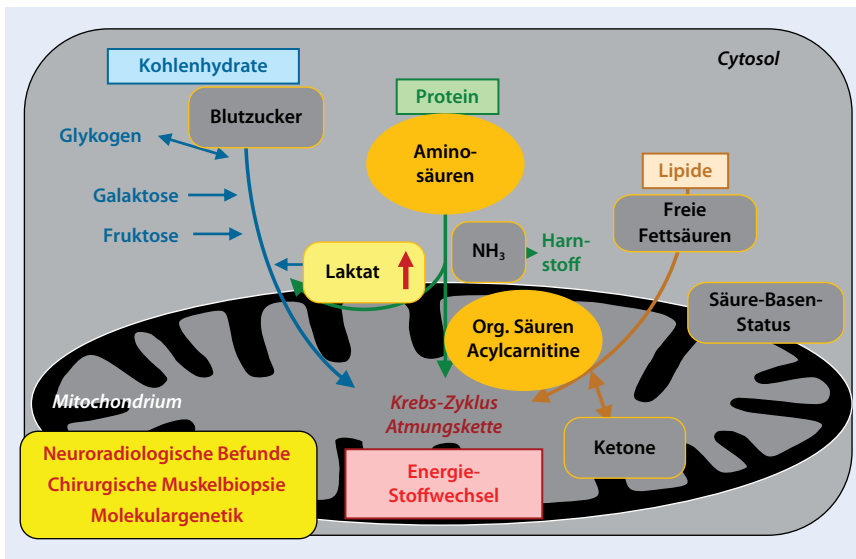


Abb. 9 ▲ Mitochondriopathien

intrazellulären Akkumulation der spezifischen Substrate und einer chronisch progredienten Funktionsstörung der betroffenen Zellsysteme und Organe. Eine spezifische Behandlung verschiedener lysosomaler Krankheiten ist u.a. über eine Enzymersatztherapie (nicht im Gehirn wirksam) oder eine Stammzelltransplantation (muss präsymptomatisch erfolgen) möglich, ansonsten ist die Behandlung meist nur symptomatisch.

**Mukopolysaccharidosen (MPS)** sind Störungen im Abbau der Glykosaminoglykane, d. h. der modifizierten Polysaccharidketten, welche an ein Proteinskelett geheftet als Proteoglykane die Grund-

substanz der extrazellulären Matrix bilden. Die klinischen Merkmale der MPS sind bei den einzelnen Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägt bzw. können z. T. ganz fehlen; sie umfassen chronisch progrediente Organomegalie bzw. Organfunktionsstörungen (Herz, Cornea), „Vergrößerung“ der Gesichtszüge, Skelettveränderungen (Dysostosis multiplex) sowie meist eine fortschreitende Entwicklungsstörung mit Verlust erworbener Fähigkeiten. Die meisten MPS können zuverlässig über die Analyse der Glykosaminglykane im Urin (möglichst durch Elektrophorese) nachgewiesen werden.

**Oligosaccharidosen** sind Störungen im Abbau der komplexen Kohlenhydratseitenketten von glykosylierten Proteinen (Glykoproteinen), welche klinisch z. T. den Mukopolysaccharidosen ähneln, aber insgesamt seltener sind. Sie werden über die Analyse der Oligosaccharide im Urin erfasst.

Die **Sphingolipidosen** sind Störungen im Abbau von Membranlipiden, speziell des Nervengewebes. Dementsprechend manifestieren sie sich meist primär im zentralen und peripheren Nervensystem; daneben werden Sphingolipide oft im retikuloendothelialen System und anderen Organen gespeichert. Klinisch im Vordergrund steht meist die Stagnation und Regression der Entwicklung mit progredienten neurologischen Auffälligkeiten (Epilepsie, Ataxie, Spastik, Blindheit, „kirschroter Makulafleck“). Bei manchen Formen findet sich eine Hepatosplenomegalie, Dysmorphien und Skelettdeformitäten liegen meist nicht vor. Die Sphingolipidspeicherung lässt sich oft lichtmikroskopisch in Lymphozyten oder im Knochenmark nachweisen, die Diagnose wird molekulargenetisch oder durch Enzymanalysen bestätigt. Beim M. Gaucher wird ein schwerer „neuronopathischer“ Typ II vom häufigeren attenuierten „nicht neuronopathischen“ Typ I unterschieden, der u. a. durch Splenomegalie, Anämie und Knochenschmerzen bei normaler Intelligenz gekennzeichnet ist. Der M. Fabry unterscheidet sich sowohl im Erbgang (X-chromosomal, Frauen symptomatisch) als auch klinisch (u. a. intermittierende Schmerzen und Parästhesien in Fingern und Zehen, Angiokeratome der Haut, normale Intelligenz) von den anderen lysosomalen Krankheiten.

Die **neuronalen Ceroidlipofuscinosen** zählen zu den häufigsten neurometabolischen Störungen. Klinische Hauptmerkmale sind Epilepsie und rascher Sehverlust neben einer Stagnation und Regression der Entwicklung sowie Bewegungsstörungen und progredienten neurologischen Symptomen. Als Ursache sind Mutationen in aktuell 13 verschiedenen Genen bekannt. Die Therapie ist symptomatisch.

Die klinischen Merkmale bei **peroxisomalen Krankheiten** [1] sind vielfältig und umfassen u. a. neurologische Störungen

Tab. 1 Selektive biochemische Screeningverfahren

Verfahren	Krankheitsgruppe
Aminosäuren im Plasma (Urin) Organische Säuren im Urin Acylcarnitine in der Trockenblutkarte	Störungen des Intermediärstoffwechsels
Glykosaminoglykane, Oligosaccharide im Urin	Verschiedene lysosomale Krankheiten
Überlangkettige Fettsäuren, Phytansäure, Pristansäure im Plasma; Plasmalogene in Erythrozyten	Peroxisomale Krankheiten
Sterolanalyse im Serum	Sterolbiosynthesestörungen
Purine und Pyrimidine im Urin	Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels
Transferrinelektrophorese im Serum	Erbliche Glykosylierungsstörungen (CDG)
Porphyrine im Urin, Stuhl, Blut	Porphyrien

gen (Enzephalopathie, Hypotonie, Epilepsie, Taubheit), Skelettanomalien (speziell proximal kurze Extremitäten, epiphysäre Verkalkungen), Augenanomalien (Retinopathie, Katarakt, Blindheit), kraniofaziale Dysmorphien (schwere Formen) und Leberfunktionsstörungen (neonatale Hepatitis, Hepatomegalie, Cholestase, Zirrhose). Die Diagnostik beinhaltet u. a. die Analyse der überlangkettigen Fettsäuren (VLCFA, erhöht als Ausdruck einer gestörten peroxisomalen  $\beta$ -Oxidation), der Phytansäure und der Plasmalogene (verringert als Ausdruck einer gestörten Etherlipid-Biosynthese). Zu den peroxisomalen Krankheiten gehören u. a. das Zellweger-Syndrom, die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie sowie die rhizomele Chondrodysplasia punctata.

Erbliche **Störungen der Sterolbiosynthese** [7, 17] manifestieren sich klinisch typischerweise als konnatale Multisystemerkrankungen mit fazialen Dysmorphien und variablen Skelettdysplasien; sie sollten auch bei ungeklärten Aborten mit fetaler Dysmorphie in Betracht gezogen werden. Eine Sterolanalyse im Serum ist als Screeningtest möglich. Zu den Sterolbiosynthesestörungen gehören u. a. die Chondrodysplasia punctata Conradi Hünemann sowie das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS).

Erbliche **Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels** [2, 3] verursachen abhängig von der gestörten Stoffwechselreaktion renale (Nierensteine, Niereninsuffizienz), neurologische (psychomotorische Entwicklungsstörung, Epilepsie, Bewegungsstörungen), muskuläre (Muskelkrämpfe, Muskelschwund), hämatolo-

gische (Anämie, Immundefekte) oder skelettale (Gicht, Minderwuchs) Symptome. Die Diagnose erfolgt primär über die Analyse der Purine und Pyrimidine im Urin.

Die **Porphyrien** [15] als erbliche Störungen eines stark regulierten biosynthetischen Stoffwechselweges sind im Gegensatz zu den meisten anderen Stoffwechselkrankheiten oft autosomal dominant erblich. Klinische Symptome entstehen entweder durch den Aufstau der neurotoxischen 5-Aminolävulinsäure bzw. des Porphobilinogens aus den ersten Reaktionsschritten oder durch die Ablagerung von fotoreaktiven Porphyrinen nach dem Schluss des Tetrapyrrolrings. Dementsprechend unterscheidet man:

- eine neuropathische Manifestation mit meist akuten Bauchkoliken und gastrointestinalen Symptomen, Gliederschmerzen, Sympathikusüberaktivität (Tachykardie, Bluthochdruck, Tremor), Elektrolytstörungen und neurologischen Auffälligkeiten, typisch bei der akuten intermittierenden Porphyrie;
- dermatologische Manifestationen entweder als erosive Photodermatose z. B. bei der Porphyria cutanea tarda oder mit akuter schmerzhafter Photosensitivität z. B. bei der erythropoetischen Protoporphyrurie.

Die biochemische Diagnose erfolgt über spezifische Porphyrinanalysen in Urin, Stuhl und Erythrozyten; für die neuropathischen Porphyrien gibt es einen Screeningtest auf Porphobilinogen im Urin (Hoesch-Test, Watson-Schwartz-Test). Die Therapie erfolgt bei den neuropathischen Porphyrien durch Vermeidung der

Auslöser sowie akut durch Hemmung der Hämbiosynthese mittels Hämarginat, bei den fotosensitiven Porphyrien u. a. durch vollständigen Sonnenschutz.

Die Gruppe der **angeborenen Glykosylierungsstörungen** (CDGs) [16] umfasst Störungen einer wachsenden Zahl von Enzymen, die für die Anheftung bzw. den Aufbau von Kohlenhydratseitenketten von Glykoproteinen notwendig sind. Im Vordergrund stehen die mehr als 40 Störungen der N-Glykosylierung, welche ein großes Symptomspektrum in allen Organsystemen verursachen können. Meist verursachen sie eine deutliche psychomotorische Entwicklungsstörung und neurologische Auffälligkeiten; nicht selten finden sich auch funktionelle Auffälligkeiten wie Gerinnungsstörungen, endokrine oder gastrointestinale Störungen sowie ggf. Dysmorphien. Ein biochemisches Screening ist über die Analyse der glykosylierten Isoformen des Transferrins im Serum (isoelektrische Fokussierung) möglich; die Diagnose wird enzymatisch oder molekulargenetisch bestätigt. Die Therapie ist in der Regel symptomatisch. Genetische Störungen der O-Glykosylierung (an die OH-Gruppe von Aminosäuren) wurden als Ursachen von einzelnen schweren neuromuskulären (Multisystem-) Krankheiten identifiziert (z. B. Walker-Warburg Syndrom).

Die **Neurotransmitterstörungen** [5, 11, 18] werden vielfach zu den Stoffwechselkrankheiten gezählt, da sie z. T. über die Analyse von Glukose, Aminosäuren oder Neurotransmittermetaboliten im Liquor diagnostiziert werden können und in Einzelfällen durch Gabe von spezifischen Vitaminen oder Cofaktoren effektiv behandelt werden können. Viele Krankheiten manifestieren sich als frühkindliche epileptische Enzephalopathien; Störungen der Dopaminbiosynthese verursachen oft progrediente extrapyramidale Störungen (intermittierende fokale Dystonie, „hereditäre spastische Diplegie“ bis hin zu schweren [letalen] infantilen Enzephalopathien). Eine Neurotransmitterdiagnostik ist jedoch bei Kindern mit Enzephalopathie nicht automatisch indiziert und bei isolierter geistiger Behinderung bzw. unspezifischen Verhaltensstörungen nicht sinnvoll.

---

## Korrespondenzadresse

---

**Prof. DR. med. J. Zschocke**  
Sektion für Humangenetik  
Medizinische Universität Innsbruck  
Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck  
johannes.zschocke@i-med.ac.at

---

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Zschocke gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Aubourg P, Wanders R (2013) Peroxisomal disorders. *Handb Clin Neurol* 113:1593–1609. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00028-9
- Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J (2014a) Inborn errors of purine metabolism: clinical update and therapies. *J Inherit Metab Dis* 37:669–686. doi:10.1007/s10545-014-9731-6
- Balasubramaniam S, Duley JA, Christodoulou J (2014b) Inborn errors of pyrimidine metabolism: clinical update and therapy. *J Inherit Metab Dis* 37:687–698. doi:10.1007/s10545-014-9742-3
- Beck M (2015) Lysosomale Speicherkrankheiten: Therapeutische Optionen. *Med Genet*. doi:10.1007/s11825-015-0057-z
- van der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, Brilstra EH, Van Maldergem L, Coskun T, Rubio-Gozalbo E, Berger R, de Koning TJ (2013) An update on serine deficiency disorders. *J Inherit Metab Dis* 36:613–619. doi:10.1007/s10545-013-9592-4
- Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, Aoyama Y (2014) Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis* 37:541–551. doi:10.1007/s10545-014-9704-9
- Herman GE, Kratz L (2012) Disorders of sterol synthesis: beyond Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160C:301–321. doi:10.1002/ajmg.c.31340
- Hollak CE, Wijburg FA (2014) Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges. *J Inherit Metab Dis* 37:587–598. doi:10.1007/s10545-014-9718-3
- Kolker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, Zeman J, Dionisi-Vici C, Baric I, Karall D, Augoustides-Savvopoulou P, Aksglaede L, Arnoux JB, Avram P, Baumgartner MR, Blasco-Alonso J, Chabrol B, Chakrapani A, Chapman K, I Saladelafont EC, Couce ML, de Meirleir L, Dobbelaere D, Dvorakova V, Furlan F, Gleich F, Gradowska W, Grunewald S, Jalan A, Haberle J, Haege G, Lachmann R, Laemmle A, Langereis E, de Lonlay P, Martinelli D, Matsumoto S, Muhlhäusen C, de Baulny HO, Ortez C, Pena-Quintana L, Ramadza DP, Rodrigues E, Scholl-Burgi S, Sokal E, Stauffer C, Summar ML, Thompson N, Vara R, Pinera IV, Walter JH, Williams M, Burgard P (2015a) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis*. doi:10.1007/s10545-015-9839-3
- Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, Zeman J, Dionisi-Vici C, Baric I, Karall D, Arnoux JB, Avram P, Baumgartner MR, Blasco-Alonso J, Boy SP, Rasmussen MB, Burgard P, Chabrol B, Chakrapani A, Chapman K, Cortes ISE, Couce ML, de Meirleir L, Dobbelaere D, Furlan F, Gleich F, Gonzalez MJ, Gradowska W, Grunewald S, Honzik T, Horster F, Ioannou H, Jalan A, Haberle J, Haege G, Langereis E, de Lonlay P, Martinelli D, Matsumoto S, Muhlhäusen C, Murphy E, de Baulny HO, Ortez C, Pedron CC, Pintos-Morell G, Pena-Quintana L, Ramadza DP, Rodrigues E, Scholl-Burgi S, Sokal E, Summar ML, Thompson N, Vara R, Pinera IV, Walter JH, Williams M, Lund AM, Cazorla AG (2015b) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis*. doi:10.1007/s10545-015-9840-x
- Marecos C, Ng J, Kurian MA (2014) What is new for monoamine neurotransmitter disorders? *J Inherit Metab Dis* 37:619–626. doi:10.1007/s10545-014-9697-4
- Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T (2010) Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24:607–618. doi:10.1016/j.bpg.2010.07.012
- Olpin SE (2013) Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis* 36:645–658. doi:10.1007/s10545-013-9611-5
- Prokisch H, Sperl W, Meitinger T, Mayr J (2015) Mitochondriopathien – Neue Trends in Diagnostik und Therapie. *Med Genet*. doi:10.1007/s11825-015-0061-3
- Puy H, Gouya L, Deybach JC (2010) Porphyrias. *Lancet* 375:924–937. doi:10.1016/S0140-6736(09)61925-5
- Scott K, Gadowski T, Kozicz T, Morava E (2014) Congenital disorders of glycosylation: new defects and still counting. *J Inherit Metab Dis* 37:609–617. doi:10.1007/s10545-014-9720-9
- Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD (2012) Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160C:285–294. doi:10.1002/ajmg.c.31347
- Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D (2013) The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 36:687–702. doi:10.1007/s10545-013-9618-y

Hier steht eine  
Anzeige.

 Springer