

**Aus dem Klinikum Am Steinenberg Reutlingen  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Perinatal- und Stoffwechselzentrum  
Chefarzt: Professor Dr. F. K. Trefz  
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)**

**Wertigkeit der 3-Hydroxybutyrat-Messung im Blut mittels Streifentest bei  
angeborenen Organoazidurien**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Clemens Friedrich Domeyer  
aus  
Arlesheim**

**2003**

**Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen**  
**1. Berichterstatter: Professor Dr. F. K. Trefz**  
**2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Elmlinger**

*Meinen Eltern*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>Diagnostik und Therapiekontrolle der Organoazidurien</b>	<b>2</b>
<b>Isovalerianazidämie</b>	<b>4</b>
<b>Propionazidämie</b>	<b>6</b>
<b>Methylmalonazidämie</b>	<b>10</b>
<b>Ketonkörper</b>	<b>13</b>
<b>Messung von Ketonkörpern</b>	<b>14</b>
<b><u>AUFGABENSTELLUNGEN UND ZIELE</u></b>	<b>16</b>
<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>17</b>
<b>Geräte</b>	<b>17</b>
<b>Verbrauchsmaterialien</b>	<b>17</b>
<b>Beschreibung des Precision Xtra™</b>	<b>18</b>
<b>Untersuchung von Patienten mit IVA, PA und MMA</b>	<b>19</b>
<b>Bestimmung eines Befindlichkeitsscores</b>	<b>21</b>
<b>Übersicht über die untersuchten Patienten</b>	<b>22</b>
Patienten mit IVA	22
Patienten mit PA	23
Patienten mit MMA	28
<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>32</b>
Patienten mit IVA	32
Patienten mit PA	36
Patienten mit MMA	50
<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>61</b>

## Inhaltsverzeichnis

---

<b>Anwendung eines enzymatischen Testes auf 3-Hydroxybutyrat bei Isovalerianazidämie, Propionazidämie und Methylmalonazidämie</b>	<b>62</b>
<b>Zur Genauigkeit des Testsystems</b>	<b>63</b>
<b>Durchführbarkeit der Studie</b>	<b>64</b>
<b>Praktikabilität des Testgerätes</b>	<b>65</b>
<b>Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>66</b>
Normalwerte der Ketonkörper	66
Werte der Patienten	68
<b><u>SCHLUSSFOLGERUNG</u></b>	<b><u>73</u></b>
<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>74</u></b>
<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>76</u></b>
<b><u>ANHANG</u></b>	<b><u>93</u></b>
<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b><u>95</u></b>
<b><u>LEBENS LAUF</u></b>	<b><u>96</u></b>



## **EINLEITUNG**

Organoazidopathien sind autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselstörungen. Es findet sich eine für die jeweilige Krankheit typische Anhäufung von charakteristischen Metaboliten im Blut (Organoazidämie) und/oder im Urin (Organoazidurie).

Die Isovalerianazidämie und die angeborenen Störungen des Propionsäurestoffwechsels wie die Propionazidämie und die Methylmalonazidämie bilden die größte Gruppe der in der Kinderheilkunde relevanten Organoazidurien(101). Während die Häufigkeit der Organoazidopathien insgesamt mit ca. 1:15.000 der Lebendgeburten angegeben wird, ist sie bei den einzelnen Krankheiten deutlich niedriger und liegt im Falle von Methylmalonazidämie und Propionazidämie vermutlich jeweils in einem Bereich von 1:35.000 – 1:70.000 (107).

Die Therapie besteht im Allgemeinen in einer diätetischen Restriktion der jeweiligen Substrate und einer medikamentösen Aktivierung von alternativen Stoffwechselwegen. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen wie der Phenylketonurie und dem Diabetes mellitus, bei denen mit dem Phenylalaninspiegel bzw. mit Blutzucker und HbA<sub>1C</sub> Parameter zur Verfügung stehen, an denen sich der Therapieerfolg direkt messen lässt, ist ein Therapie-Monitoring bei Isovalerianazidämie, Methylmalonazidämie und Propionazidämie schwierig, da vergleichbar gute Parameter fehlen.

Mit der Einführung neuer Techniken in der Diagnostik der Organoazidopathien hat sich das Outcome dieser Krankheiten deutlich gebessert. Durch Einsatz der Tandemmassenspektrometrie ist die Erkennung zahlreicher Organoazidopathien im Rahmen eines erweiterten Screenings bereits im Neugeborenenalter möglich(162). Noch immer finden sich jedoch vor allem bei Patienten mit Methylmalonazidämie und Propionazidämie Entwicklungsdefizite mit intellektueller Retardierung auch im späteren Alter(94,130). Bezüglich der somatischen Entwicklung finden sich ebenfalls Defizite. So sind ein vermehrtes Auftreten von Kleinwuchs(145,146) und neurologischen Symptomen(75,94) beschrieben.

Eine Verbesserung des Monitorings dieser Krankheiten könnte neben einer Optimierung der diätetischen Einstellung auch zur Vermeidung und besseren Erkennung metabolischer Entgleisungen beitragen. Metabolische Entgleisungen sind speziell im Kindes- und Jugendalter die häufigste Komplikation. Die Notwendigkeit stationärer Aufenthalte könnte so reduziert und das Outcome verbessert werden.

### **Diagnostik und Therapiekontrolle der Organoazidurien**

Die Diagnostik der Organoazidurien erfolgt primär durch Nachweis der entsprechenden pathognomonischen Metabolite im Urin oder Blut der Patienten. Methode der Wahl hierzu ist heute die GLC (Gas-Liquid Chromatography) oder die GLC-MS (Gas-Liquid Chromatography in Verbindung mit Massenspektroskopie). Weitere Möglichkeiten ergeben sich durch die Anwendung der Tandemmassenspektrometrie (MS-MS)(15). Der Einsatz dieser Verfahren hat die diagnostischen Möglichkeiten bei stoffwechselbedingten Krankheiten stark erweitert. So wurde die Isovalerianazidämie erst durch Anwendung der GC-MS entdeckt(121). Durch die Fortschritte in der Diagnostik ist es mittlerweile möglich, bei entsprechendem Verdacht die Diagnose bereits pränatal zu stellen(44,122). Eine genauere Spezifizierung der Diagnose kann z.B. durch molekularbiologische Untersuchungen an Fibroblastenkulturen erreicht werden. Dies ist insbesondere bei der Methylmalonazidämie aufgrund der bei den verschiedenen Varianten unterschiedlichen Prognose und Therapie von Bedeutung.

Neben diesen speziellen Untersuchungen nehmen konventionelle Laboruntersuchungen wie Blutgasanalyse, Blutbild, sowie die Bestimmung von Ammoniak, Lactat, Glukose und Ketonkörpern vor allem bei akuter Manifestation der Krankheiten einen wichtigen Platz ein. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Parameter, die zum Monitoring von Isovalerianazidämie, Methylmalonazidämie und Propionazidämie eingesetzt werden.

Die eiweißreduzierte Diät, gegebenenfalls als „halbsynthetische“ Diät mit Gabe entsprechender Aminosäurengemische, stellt eine wichtige Säule in der Behandlung der beschriebenen Krankheiten dar. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer exakten Therapiekontrolle. Eine zu hohe Proteinzufuhr mit konsekutivem Anstieg der toxischen Metabolite bis hin zur metabolischen Entgleisung muss ebenso vermieden werden wie ein gerade im Kindesalter sehr schwerwiegender Eiweißmangel.

Parameter	Bedeutung	Vorteil	Nachteil	Verwendung
Ammoniak (Blut)	Eine Hemmung des Harnstoffzyklus durch Isovaleriansäure bzw. Propionsäure oder deren Metaboliten kann bei metabolischer Entgleisung zu Hyperammonämie führen.	Kann im Routinelabor der Klinik in der Regel rasch bestimmt werden.	Erfordert venöse Blutentnahme, ist nur bei schlechter Stoffwechsellage erhöht.	Akutparameter
Blutgasanalyse (Kapillarblut)	Akkumulation von Isovalerian-, Propion- und Methylmalonsäure, sowie anderen organischen Säuren wie Ketonkörper führen zur Verschiebung der Blutgase.	Als 'Point of Care-Messung' oder im Routinelabor schnell und einfach durchführbar; vor allem wertvoll bei akuter Entgleisung.	Bei metabolischer Entgleisung kurzfristig erhöht, sonst keine Aussagekraft.	Akutparameter
Ketonkörper, semiquantitativ (Urin)	Eine Hemmung des Citratzyklus bzw. der oxidativen Phosphorylierung durch Isovaleriansäure, Propionsäure und Methylmalonsäure und deren Metaboliten sowie Fettabbau führt zur Ketose.	Leichte Bestimmung mittels Teststreifen auch durch die Eltern. Hilfe bei Vermeidung kataboler Zustände. Geringe Kosten.	Uringewinnung vor allem bei Dehydratation und im Kleinkindesalter nicht immer einfach. Semiquantitativer Test, ungenau.	Kurzzeitparameter
Metabolite (Urin)/(Blut)	Messung von Isovaleriansäure, Propionsäure und Methylmalonsäure und deren Metaboliten.	Aussage auch bei stabiler Stoffwechsellage relevant.	Venöse Blutentnahme, bzw. Gewinnung von Urin notwendig. Spezialisiertes Labor notwendig. Hohe Fluktuation der Werte.	Kurz- und Langzeitparameter
C5 bzw. C3/C16-Quotient (Trockenblut)	Bestimmung des Quotienten der C3 und C16 Acylcarnitine aus Trockenblut bei PA und MMA bzw. des C5 Acylcarnitins bei IVA.	Probenentnahme durch die Eltern möglich. Probe lässt sich leicht verschicken.	Parameter häufig erst in der Folge einer metabolischen Entgleisung erhöht. Ergebnis wird durch Versand der Proben verzögert.	Langzeitparameter
Ungradzahlige Fettsäuren (Erythrozyten)	Hohe Propionyl-CoA Spiegel führen zu verstärkter Synthese ungradzahliger Fettsäuren. (Nur bei PA und MMA anwendbar).	Geringe Fluktuation.	Aufwendige Messung in spezialisierten Zentren. Keine Aussage über momentanen Zustand des Patienten.	Langzeitparameter

**Tabelle 1. Übersicht über die wichtigsten Laborparameter bei IVA, PA und MMA zur Beurteilung der Stoffwechselsituation(26,56,75,95,123,145,151).**

Der klinische Verlauf spiegelt sich häufig nur schlecht in den Ergebnissen der direkten Messung der typischen Metabolite wieder(142,156). Als weitere Möglichkeit zur Kontrolle der Patienten wird bei Patienten mit Propionazidämie und Methylmalonazidämie die Messung ungradzahliger Fettsäuren in Erythrozytenmembranen durchgeführt(26). Die Bestimmung des Quotienten von Propionylcarnitin/Palmitoylcarnitin (C3/C16) aus Trockenblut hat sich als nützlich erwiesen(57). Die letztgenannte Methode hat den Vorteil, dass die nötige kapilläre Blutabnahme auch zu Hause durch die Eltern durchgeführt werden kann. Alle Methoden setzen jedoch ein entsprechend spezialisiertes Labor voraus und benötigen eine gewisse Zeit.

Sowohl bei Isovalerianazidämie als auch bei Propionazidämie und Methylmalonazidämie kommt es im Rahmen von Entgleisungen oder nach Belastung mit Eiweiß zum Auftreten von Ketonkörpern in Blut und Urin. In ausgeprägten Fällen führt dies bis zur Ketoazidose. Bislang werden Ketonkörper meist durch einen einfachen aber unspezifischen semiquantitativen Streifentest des Urins auf Ketonkörper nachgewiesen.

Bei den beschriebenen Krankheiten müssen metabolische Entgleisungen so früh als möglich erkannt werden. Ideal wäre es, wenn insbesondere den Eltern neben der genauen Beobachtung ihres Kindes eine weitere Hilfe zur Einschätzung und Objektivierung des Zustandes an die Hand gegeben werden könnte. Ob die Messung des 3-Hydroxybutyrates diesbezüglich eine Möglichkeit darstellt, soll in dieser Arbeit untersucht werden. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die untersuchten Organoazidurien sowie über die Ketonkörper und deren Nachweis gegeben werden.

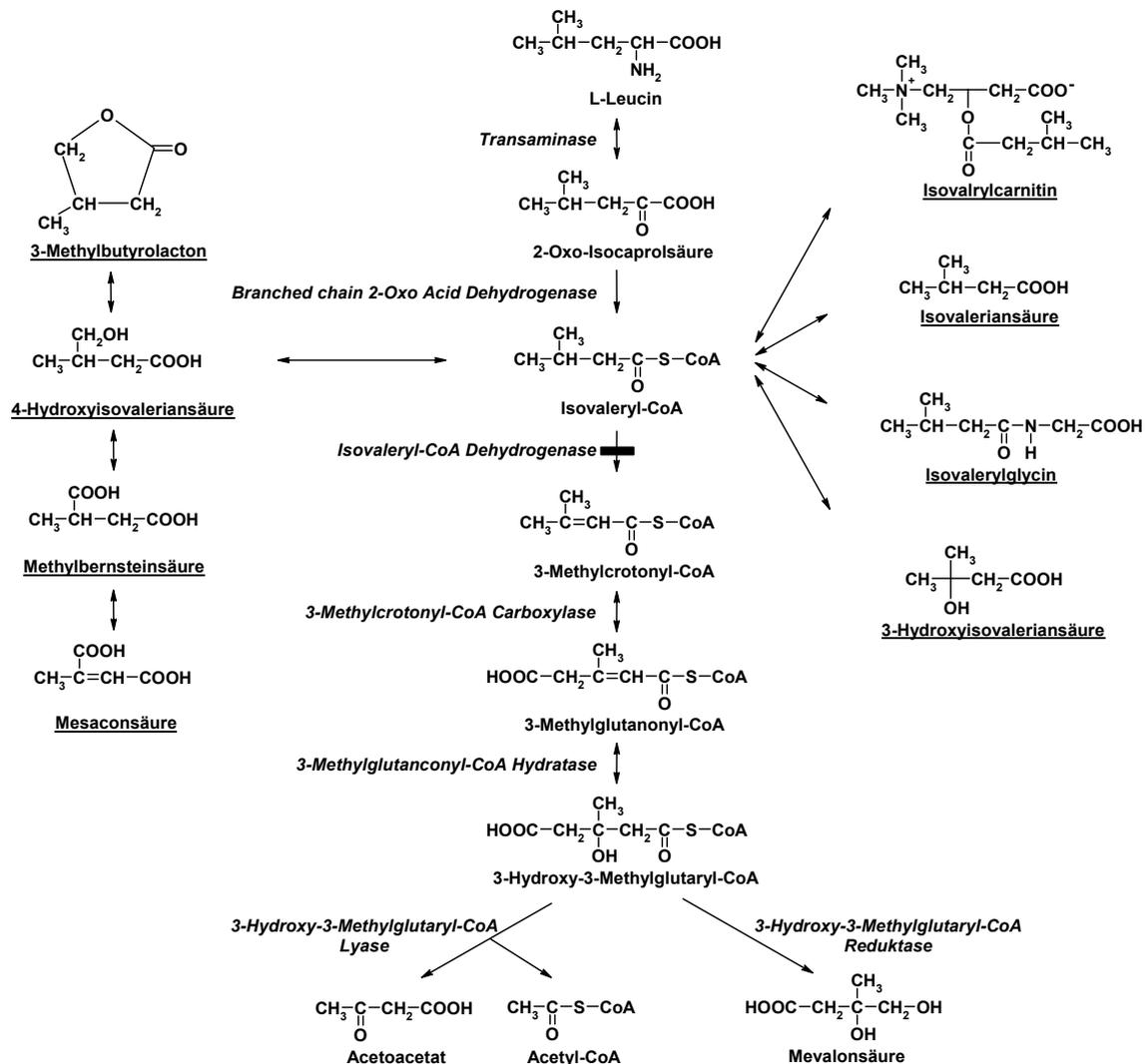
### **Isovalerianazidämie**

Die Isovalerianazidämie (McKusick 243500) wurde 1966 erstmalig beschrieben(134). Es handelt sich um eine Störung im Leucinmetabolismus, der eine Funktionsstörung der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase zugrunde liegt(110).

Die Umwandlung von Isovaleryl-CoA zu 3-Methylcrotonyl-CoA ist gestört. Das betroffene Gen ist auf Chromosom 15q14-q15 lokalisiert(61). Neben der Isovaleriansäure finden sich Isovalerylglycin(135) und 3-Hydroxyisovaleriansäure(136) als

## Einleitung

typische Metabolite. Zahlreiche weitere Metabolite sind beschrieben(33,45,71,72,73,74,143).



**Abbildung 1. Leucinmetabolismus und Enzymdefekt bei Isovalerianazidämie (Isoleucyl-CoA-Dehydrogenase, —). Bei Isovalerianazidämie im Urin auftretende Metabolite sind unterstrichen.**

Eine Manifestation in den ersten 14 Lebenstagen mit schwerer metabolischer Azidose, Ketose, Erbrechen und Koma bezeichnet man als akute neonatale Form(93). Bei späterer Manifestation spricht man von der chronisch intermittierenden Form der Krankheit. Wird die akute neonatale Manifestation überlebt, entspricht der Verlauf der chronisch intermittierenden Form. Es kommt wiederholt zu metabolischen Entgleisungen mit Nahrungsverweigerung, Erbrechen, metabolischer Azidose, Ketose(34,153) und Lethargie(18). Als weitere Komplikationen sind Hyper-

## **Einleitung**

---

ammonämie(27,37), Panzytopenie(52), Hypokalziämie, Hirnödem sowie cerebrale Blutungen(37) beobachtet worden. Typisch ist ein an Schweißfüße erinnernder Körpergeruch, welcher vor allem bei akuten Stoffwechsellentgleisungen auftritt und von einer Akkumulation der Isovaleriansäure herrührt. Zu Entgleisungen kommt es vor allem im Rahmen von Infekten, insbesondere der oberen Luftwege, oder in Folge unkontrollierter Proteinaufnahme(18). Die Häufigkeit dieser Anfälle ist im Kleinkindesalter am höchsten und nimmt dann mit zunehmendem Alter ab. Die Prognose der chronisch intermittierenden Form ist gut(34). Entwicklungsverzögerungen mit leichter bis schwerer geistiger Retardierung werden jedoch beschrieben(18).

Im Falle einer Entgleisung besteht die Therapie in der Gabe von Glukoseinfusionen, um einem Katabolismus körpereigener Proteine entgegenzuwirken. Außerdem wird die Leucinzufuhr durch Beschränkung der Eiweißaufnahme begrenzt.

Durch Gabe von Carnitin(32,69,114,147) und Glycin(62,148,161) kann die Ausscheidung der entsprechenden Metabolite des Isovaleryl-CoA gesteigert werden.

Auch bei klinisch stabilen Patienten wird die Gabe von Glycin oder Carnitin empfohlen(38). Kontrovers diskutiert wird die gleichzeitige Gabe beider Substanzen als Dauertherapie(11,100). Carnitinmängel infolge einer vermehrten Ausscheidung wurden beobachtet(22). Neben einer eiweißbilanzierten Diät mit Einschränkung der Leucinzufuhr ist es wichtig, durch ausreichende Nahrungszufuhr einem Abbau körpereigenen Eiweißes entgegenzuwirken, da dieser unter Umständen stärker ins Gewicht fällt als die Leucinaufnahme durch die Nahrung(86).

Der Grund für die im Rahmen von metabolischen Belastungen auftretende Ketoazidose ist noch nicht abschließend geklärt. Als mögliche Ursache wird eine Hemmung des Citratzyklus durch Isovaleriansäure (9) sowie eine Störung der oxidativen Phosphorylierung durch Isovaleriansäure angenommen(18).

## **Propionazidämie**

Die Propionazidämie (McKusick 232000, 232050) wurde 1961 erstmalig beschrieben(24,96). Aufgrund des erhöhten Glycins wurde die Krankheit zunächst als idiopathische Hyperglycinämie bezeichnet. Die Beschreibung eines Patienten mit erhöhten Konzentrationen von Propionsäure und ungradzahligen Fettsäuren im Serum ließ einen Defekt der Propionyl-CoA Carboxylase vermuten(46). Dieser konnte später

## **Einleitung**

---

in verschiedenen Zellen nachgewiesen werden(39,47). Die Propionyl-CoA Carboxylase besteht aus nicht identischen Untereinheiten ( $\alpha$  und  $\beta$ ). Die Genloci finden sich auf Chromosom 13q32 ( $\alpha$ -Kette) und Chromosom 3q13.3-q22 ( $\beta$ -Kette)(67). Mutationen an beiden Genen werden beschrieben.

Durch die Funktionsstörung der Propionyl-CoA Carboxylase kommt es bei der Propionazidämie zu einer Störung im Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren (Isoleucin, Leucin und Valin(133)) sowie der Aminosäuren Methionin(55) und Threonin(84). Außerdem werden ungradzahlige Fettsäuren(139) und die Seitenketten des Cholesterins(30,129) zu Propionyl-CoA abgebaut. Da bei Propionazidämie Propionyl-CoA nicht zu Methylmalonyl-CoA carboxyliert werden kann, kommt es zur Anhäufung typischer Metabolite (siehe Abbildung 2), die einerseits toxische Wirkungen zeigen, andererseits für die Diagnostik der Krankheit genutzt werden. Neben erhöhten Konzentrationen von Propionyl-CoA selbst finden sich bei Patienten mit Propionazidämie im Serum bzw. Urin erhöhte Konzentrationen von Propionsäure, Glycin, 2-Methyl-3-Oxobuttersäure, n-Propionylglycin sowie weitere Verbindungen(144), wobei Propionyl-Carnitin, 3-Hydroxypropionat, 2-Methyl-3-Oxovaleriansäure und Methylcitrat die diagnostisch wichtigsten Metabolite darstellen(75).

Propionyl-CoA ist außerdem Ausgangssubstanz der Synthese ungradzahliger Fettsäuren, welche sich bei Patienten mit Propionazidämie in erhöhter Konzentration zum Beispiel in der Zellwand der Erythrozyten nachweisen lassen(127).

Die Propionazidämie kann kurz nach der Geburt manifest werden (early onset)(95), oder auch erst nach Monaten bis Jahren (late onset)(105). Insgesamt gibt es eine große Spannbreite von sehr schweren bis zu symptomlosen Verläufen mit normaler Entwicklung(157).



## Einleitung

---

Bei klinischer Manifestation der Propionazidämie finden sich unspezifische Symptome wie Nahrungsverweigerung, Gewichtsverlust, Dehydratation und zum Teil ausgeprägtes Erbrechen. Teilweise wurden Patienten unter dem Verdacht einer Pylorusstenose operiert(24,51). Weitere Zeichen sind Lethargie bis hin zum Koma, sowie Hepatomegalie und cerebrale Krämpfe(156). Laborchemisch findet sich häufig eine metabolische Azidose, Ketonurie, Hyperammonämie, erhöhte Laktatwerte im Blut sowie Leuko- und Thrombozytopenien(75). Werden die Patienten in diesen Fällen nicht behandelt, so verschlechtert sich ihr Zustand vor allem in der Neonatalzeit rasch bis hin zum Tod.

Im weiteren Krankheitsverlauf finden sich bei den Patienten immer wieder metabolische Entgleisungen im Rahmen von Obstipation, in der Folge von interkurrenten Infekten, oder nach übermäßiger Proteinaufnahme. Zuweilen treten Entgleisungen jedoch auch ohne ersichtlichen Auslöser auf(156). Trinkschwäche bzw. Essstörungen sind bei den Patienten häufig so ausgeprägt, dass die Nahrung über eine Sonde zugeführt werden muss(76,95,146). Auch Hauterscheinungen in Form von schuppigen bzw. nässenden Erythemen, besonders im Gesichts- und Windelbereich, bzw. psoriaforme Läsionen gehören zum Krankheitsbild(13). Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen(23), Immunschwäche(92,109), Kardiomyopathie(81), Pankreatitis(19) und Myelinisierungsstörungen(8) werden ebenfalls beobachtet.

Die Therapie bei akuter metabolischer Engleisung besteht in Gabe von Glukose, um einem katabolen Zustand entgegenzuwirken. Die Proteinzufuhr wird vorübergehend eingestellt. Die Korrektur einer metabolischen Azidose kann durch Gabe von Bicarbonat unterstützt werden. Die Gabe von L-Carnitin hat sich als günstig erwiesen(113). In extremen Fällen, insbesondere bei ausgeprägter Hyperammonämie, kann eine Entfernung toxischer Metabolite durch Peritonealdialyse(40) oder besser noch Hämofiltration(111,126) notwendig sein.

Die Dauertherapie besteht in einer eiweißreduzierten Diät, in welcher insbesondere die Vorläufer der Propionsäure vermindert sind. Dies kann durch Beschränkung der Aufnahme natürlicher Proteine bei gleichzeitiger Zufuhr spezieller Isoleucin-, Valin-, Methionin- und Threoninfreier Aminosäuregemische erreicht werden. Mangelzuständen an Vitaminen oder Spurenelementen sollte durch Gabe entsprechender Präparate entgegengewirkt werden. Nahrungskarenz verstärkt durch Abbau körpereigener

## **Einleitung**

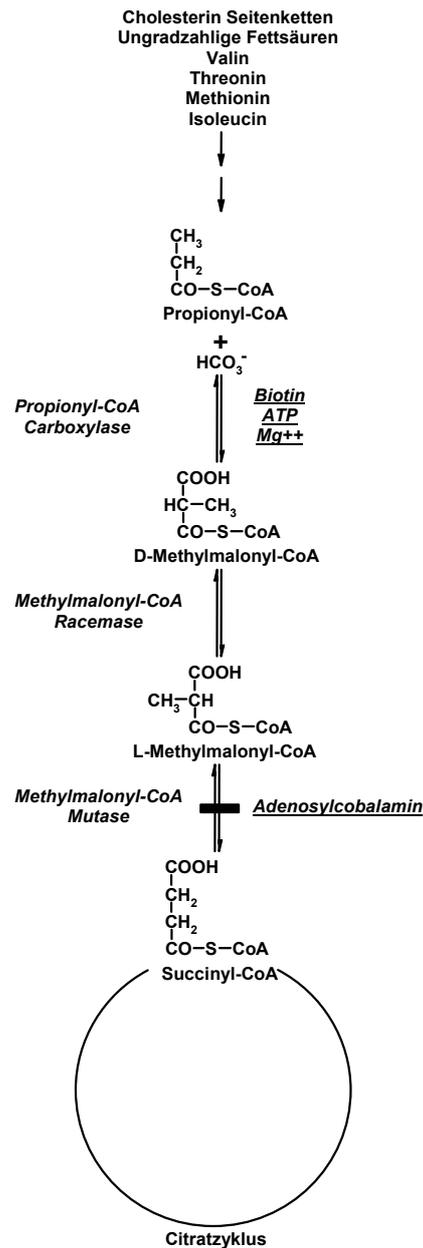
---

Proteine und Freisetzung ungradzahliger Fettsäuren aus dem Fettgewebe die Bildung von Propionsäure und muss verhindert werden(139). Rund 20% der anfallenden Propionsäure wird durch Darmbakterien gebildet(141). Orale Behandlung mit schwer resorbierbaren Antibiotika zur Sarnierung des Darmes wird empfohlen(140). Durch dauerhafte Gabe von L-Carnitin kann die renale Elimination toxischer Metabolite in Form von Carnitin-Estern gesteigert werden(14,21). Gabe von Wachstumshormon kann sich neben einer verbesserten Längenzunahme auch positiv auf die metabolische Stabilität der Patienten auswirken(80).

Im Krankheitsverlauf kommt es häufig zu schwerwiegenden Infekten(1). Dies mag durch die Hemmung der Granulozytopoese durch Propionsäure mitbestimmt sein(48). Selbst banale Infekte tragen bei Patienten mit Propionazidämie immer das Risiko einer metabolischen Entgleisung in sich(75). Die Spannbreite der Prognose ist groß. Neben normaler körperlicher und psychomotorischer Entwicklung(78) wird über schwere geistige Retardierung berichtet(75). Mit zunehmendem Alter nimmt sowohl die Proteintoleranz als auch die Stabilität des Stoffwechsels zu(75). Insgesamt hat sich die Prognose durch bessere Möglichkeiten in der Diagnostik und Behandlung deutlich gebessert.

## **Methylmalonazidämie**

Der Methylmalonazidämie liegt eine Störung der Methylmalonyl-CoA-Mutase zugrunde. Die gestörte Aktivität dieses Enzyms kann einerseits in einem Fehler des betroffenen Enzyms selbst begründet sein (McKusick 25100), oder in einem Mangel an Cobalamin (Vitamin B12). Cobalamin ist essentieller Cofaktor bei der Umwandlung von L-Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA(41) (siehe Abbildung 3). Es sind sowohl für die Veränderung der Methylmalonyl-CoA-Mutase als auch für die Störung im Cobalaminstoffwechsel verschiedene Gendefekte bekannt. Störungen des Cobalaminstoffwechsels sind im Gegensatz zu den anderen Formen der Methylmalonazidämie in der Regel durch Gabe einer entsprechenden Cobalaminverbindung ursächlich zu behandeln(91). Bei der nicht auf Vitamin B12 ansprechenden Form der Krankheit wird zwischen zwei Typen unterschieden:  $mut^0$ , ohne Aktivität der Methylmalonyl-CoA-Mutase und  $mut^-$ , mit verminderter Aktivität der Methylmalonyl-CoA-Mutase.



**Abbildung 3. Enzymdefekt bei Methylmalonazidämie. (Cofaktoren der enzymabhängigen Reaktionen sind unterstrichen).**

Die erstmalige Beschreibung von Patienten mit Methylmalonazidämie erfolgte 1967(99,128). Das bei der nicht Vitamin B12 abhängigen Form betroffene Gen ist auf Chromosom 6 lokalisiert(68). Im Rahmen dieser Arbeit soll auf die nicht Vitamin B12 abhängige Form der Methylmalonazidämie eingegangen werden.

Sowohl bei der Propionazidämie als auch bei der Methylmalonazidämie handelt es sich um Störungen im Abbaustoffwechsel des Propionyl-CoA. Beide Krankheiten weisen biochemisch viele Gemeinsamkeiten, wie z.B. erhöhte Glycinkonzentrationen(90), auf.

## Einleitung

---

Im Unterschied zur Propionazidämie finden sich bei der Methylmalonazidämie hohe Konzentrationen von Methylmalonsäure in Blut und Urin betroffener Patienten. Die Umwandlung von Propionyl-CoA zu D-Methylmalonyl-CoA ist reversibel, so dass sich bei Methylmalonazidämie neben erhöhten Propionsäurekonzentrationen auch andere typische Metabolite des Propionyl-CoA wie Methylcitrat(4) und 3-Hydroxypropionat(3) im Blut bzw. Urin der Patienten finden.

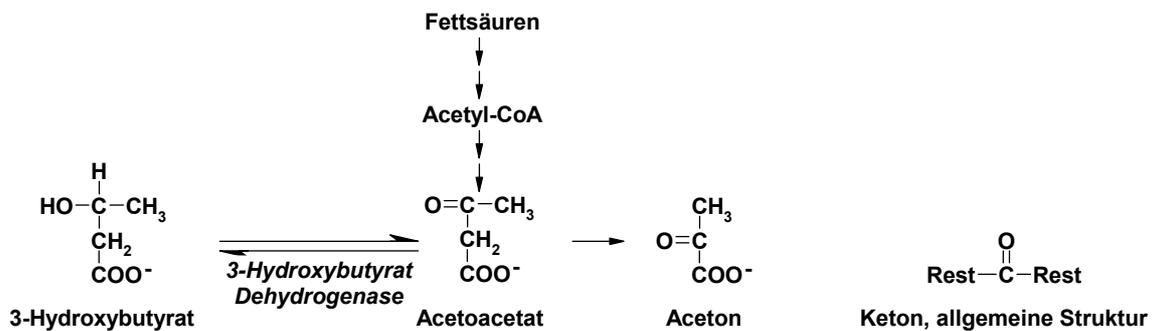
Auch das klinische Bild der Methylmalonazidämie ist – vor allem in Bezug auf die akute Symptomatik - dem der Propionazidämie sehr ähnlich, und der größte Teil der dort beschriebenen Symptome findet sich auch bei der Methylmalonazidämie, so z.B. Gewichtsverlust, Dehydratation, Gedeihstörung, rezidivierendes Erbrechen, Muskelhypotonie sowie Lethargie bis hin zum Koma(82). Laborchemisch lassen sich vor allem im Rahmen metabolischer Entgleisungen metabolische Azidose bzw. Ketoazidose, Hyperammonämie, Anämie sowie Thrombo- und Leukozytopenie beobachten(82).

Bezüglich der Therapie gelten die gleichen Prinzipien wie bei der Propionazidämie. Eiweißbilanzierte Diät mit Reduktion der Aminosäuren, die zu Methylmalonyl-CoA abgebaut werden(119), Gabe von L-Carnitin(112) und Verminderung der Propionsäuresynthese durch Darmbakterien mittels Metronidazol werden empfohlen(85). Gabe von Wachstumshormon kann die Stabilität des Stoffwechsels erhöhen(6,80).

Im Krankheitsverlauf kann es immer wieder zu metabolischen Entgleisungen, vor allem im Rahmen von Infekten, oder aber auch nach übermäßiger Proteinaufnahme, kommen. Infekte können aufgrund einer durch die Krankheit bedingten Immunschwäche schwer verlaufen(160). Wie auch bei anderen Organoazidurien können Hautveränderungen im Sinne einer Acrodermatitis Acidemica auftreten(13,60). Kognitive Beeinträchtigungen und neurologische Auffälligkeiten bis hin zu komplexen Bewegungsstörungen, häufig als Folge metabolischer Dekompensationen, werden beschrieben (94). Im Unterschied zur Propionazidämie kommt es bei Methylmalonazidämie als Spätkomplikation zu einer chronischen Niereninsuffizienz(150). Insgesamt haben Patienten mit mut<sup>0</sup> Form und mit früher Manifestation der Krankheit die schlechteste Prognose(82). Im Ganzen hat sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten jedoch deutlich gebessert(7).

### Ketonkörper

Die wichtigsten Ketonkörper im menschlichen Organismus sind Acetoacetat, 3-Hydroxybutyrat und Aceton. Hierbei ist nur Aceton ein Keton im eigentlichen Sinne.



**Abbildung 4. Beziehung und Struktur der wichtigsten in der Medizin als Ketonkörper bezeichneten Verbindungen und allgemeine Struktur eines echten Ketons.**

Ketonkörper sind bei gesunden Individuen mit ausgeglichener Stoffwechsellage nur in geringer Menge im Blut nachweisbar und unterliegen einer typischen tageszeitabhängigen Rhythmik(49). Physiologischerweise kann es im Hungerzustand(102), nach ausgedehnter körperlicher Belastung(58), in der Schwangerschaft(117) und unter fettreicher Diät(131) zu erhöhten Ketonkörperspiegeln kommen. Außer, wie schon erwähnt, bei Isovalerianazidämie, Propionazidämie und Methylmalonazidämie können Stoffwechsellentgleisungen bei einer Reihe anderer Erkrankungen mit Ketose einhergehen(89). Am häufigsten ist hierbei die diabetische Ketoazidose bei Diabetes mellitus.

Ketonkörper werden im wesentlichen in den Mitochondrien der perivenösen Hepatozyten synthetisiert. Die Ausgangssubstanz für die Ketonkörperbildung ist Acetyl-CoA. Es stammt vorwiegend aus der Oxidation von Fettsäuren. Während 3-Hydroxybutyrat aus Acetoacetat mittels enzymatischer Umsetzung durch die 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase gebildet wird, entsteht Aceton durch spontane Decarboxilierung von Acetoacetat (siehe Abbildung 4).

Bei niedrigen Blutglucosespiegeln kommt den Ketonkörpern eine wichtige Rolle als Energiequelle, insbesondere für das ZNS, zu(103). Die Ketonkörperproduktion steigt

an, wenn nach Verbrauch der Glycogenreserven Glucose nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung gestellt werden kann(88).

Ketonkörper sind wasserlöslich und können die Bluthirnschranke passieren. Herrscht ein Mangel an Glucose, ist das Gehirn auf Ketonkörper als Energiequelle angewiesen. Die Bildung von Ketonkörpern ist so in mehrerer Hinsicht wichtig: Einerseits dienen sie dem ZNS direkt als Brennstoff, andererseits können sie aber auch in zahlreichen anderen peripheren Geweben, vor allem auch im Muskelgewebe, verstoffwechselt werden. Dies hilft, Glukose zu sparen, die dann im ZNS verbraucht werden kann. Acetoacetat und 3-Hydroxybutyrat sind organische Säuren, die den Säure-Basenhaushalt massiv belasten können.

### **Messung von Ketonkörpern**

Ketonkörper wurden als erstes im Urin von Diabetikern gefunden. Hier fiel zunächst das Aceton aufgrund seines charakteristischen Geruches auf(106). Später wurden auch Acetoacetat(50) und 3-Hydroxybutyrat(87) nachgewiesen. Eine der ältesten Methoden zum Nachweis von Ketonkörpern ist die Nitroprussidnatriumreaktion nach Legal(70,116). Sie findet in Form von semiquantitativen Streifentests oder als „Tablettentest“ immer noch Verwendung(118). Mit der Nitroprussidnatriumreaktion lassen sich nur Acetoacetat und Aceton, nicht aber 3-Hydroxybutyrat, nachweisen. Bei ausgeglichener Stoffwechsellage und unbeeinträchtigtem Leberstoffwechsel liegen Acetoacetat und 3-Hydroxybutyrat in der Regel im Verhältnis eins zu eins vor(49). Unter metabolischem Stress ändert sich dieses Verhältnis jedoch, und 3-Hydroxybutyrat wird zum dominierenden Ketonkörper (siehe auch Abbildung 22, Seite 66). Diesem Vorgang liegt eine Änderung des mitochondrialen Redoxpotentials in der Leber zugrunde(104). Aufgrund dieser Tatsache kann eine Bestimmung der Ketonkörper wie die Nitroprussidnatriumreaktion, welche 3-Hydroxybutyrat unberücksichtigt lässt, zu falschen Ergebnissen führen. Sie wird z.B. in der Überwachung der diabetischen Ketoazidose nur noch bedingt empfohlen(118).

Bei der Bestimmung nach Tanayama werden sowohl Acetoacetat als auch 3-Hydroxybutyrat in Aceton umgewandelt. Anschließend wird die Acetonkonzentration kolorimetrisch gemessen(137). Gegenüber diesen indirekten Verfahren bietet die direkte enzymatische Messung von Acetoacetat und 3-Hydroxybutyrat deutliche Vorteile, vor

## **Einleitung**

---

allem in Bezug auf die Spezifität der Messung(155). Die Bestimmung der verschiedenen Ketonkörper mittels Gaschromatographie(77) bzw. Massenspektrometrie(79) ist möglich, erfordert aber einen hohen technischen Aufwand.

Mittlerweile sind im Handel drei Tests auf 3-Hydroxybutyrat verfügbar, welche auf enzymatischen Methoden basieren und keine aufwendige Bearbeitung der Probe mehr voraussetzen. Die Messungen können direkt am Patienten, oder auch durch den Patienten selbst, vorgenommen werden (20,29,83). Für eines dieser Geräte (Precision Xtra™, Abbott Laboratories, Medisense Products Inc.) liegen inzwischen drei veröffentlichte Studien zur Evaluation vor(20,25,149).

## **AUFGABENSTELLUNGEN UND ZIELE**

Die hier vorgestellte Studie hat das Ziel zu überprüfen, inwieweit die Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates im Blut mittels eines Streifentestes, in Verbindung mit der Bestimmung des Acylcarnitinstatus' mittels Tandemmassenspektroskopie aus Trockenblut, eine Aussage über die Qualität der diätetischen und medikamentösen Einstellung eines Patienten mit einer Organoazidämie zulässt.

### **Fragestellungen:**

Welche Veränderungen der genannten Parameter ergeben sich bei klinischer Verschlechterung eines Patienten?

Lässt sich die Gefahr einer Stoffwechsellage hierdurch voraussehen?

Welche Fluktuationen weisen diese Parameter bei nicht dekompenzierter Stoffwechsellage auf?

Wie ist die Aussagekraft dieser Parameter in den verschiedenen Altersstufen?

Wie praktikabel ist ein solches Monitoring?

-von Seiten der Eltern / der Patienten?

-von methodischer Seite?

Eignen sich diese Parameter dazu, eine Optimierung der Behandlung (z.B. Diätanpassung, Dosisänderung der Medikamente) zu objektivieren?

# **MATERIAL UND METHODEN**

## **Geräte**

Die Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates wurde mit folgendem Gerät durchgeführt:

Precision Xtra™, Abbott Laboratories, Medisense Products Inc. Bedford, MA 01730 USA. Vertrieb durch Abbott GmbH Diagnostika Medisense Produkte, 65205 Wiesbaden, BRD.

Die Probenentnahme erfolgte mittels Stechhilfe, Softclix®, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.

Die Bestimmung der Acylcarnitine wurde nach der bei Klupsch beschriebenen Methode(56) unter Verwendung folgender Geräte durchgeführt:

Tandem-Massen-Spektrometer Perkin Elmer Sciex API 365, PerkinElmer Analytical Instruments, Shelton, CT 06484-4794 USA.

Autosampler, Perkin Elmer Typ 200, PerkinElmer Analytical Instruments, Shelton, CT 06484-4794 USA.

Binäre Pumpe, Perkin Elmer Typ 200, PerkinElmer Analytical Instruments, Shelton, CT 06484-4794 USA.

2-Kanal Degasser, Perkin Elmer Typ 200, PerkinElmer Analytical Instruments, Shelton, CT 06484-4794 USA.

## **Verbrauchsmaterialien**

Medisense Precision Xtra™  $\beta$ -Keton-Elektroden, Medisense UK Limited, Vertrieb durch Abbott GmbH Diagnostika Medisense Produkte, 65205 Wiesbaden, BRD.

## **Material und Methoden**

---

Die Blutproben zur Bestimmung der Acylcarnitine wurden auf Trockenblutkarten aufgetragen: Filtrierpapier der Sorte 2992, 70x120 mm, Firma Schleicher & Schuell, Dassel, Deutschland.

### **Beschreibung des Precision Xtra™**

Bei dem Gerät handelt es sich um einen 79g schweren tragbaren Sensor zur Bestimmung von Glucose und 3-Hydroxybutyrat im Blut (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5. Das kombinierte Blutglukose- und Blutketonmessgerät Precision Xtra™ (Quelle: Byrne, A. et al. 2000).**

Durch enzymatische Umsetzung von 3-Hydroxybutyrat aus dem Blut, mittels der in den Teststreifen enthaltenen Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (*Pseudomonas* sp.), wird über Koppelung an weitere Reaktionsschritte ein elektrischer Strom erzeugt, welcher von der 3-Hydroxybutyratkonzentration abhängig ist und im Sensor gemessen wird. Das Probevolumen beträgt 5,0µl. Die Testdauer beträgt 30 Sekunden. Der Testbereich reicht von 0,0 bis 6,0 mmol/l. Bei der Probe kann es sich sowohl um eine Kapillarblutprobe

## **Material und Methoden**

---

als auch um eine Probe aus venösem Vollblut handeln. Proben aus venösem Vollblut werden mit Lithium-Heparinat oder EDTA-Röhrchen entnommen und müssen innerhalb von 30 Minuten verwendet werden. Das Gerät verfügt über einen Speicher für bis zu 450 Ergebnisse. Die gespeicherten Ergebnisse können mittels Adapterstecker und mit Hilfe des Computerprogramms Precision Link™ Version 2.2 (Abbott GmbH Diagnostika Medisense Produkte, 65205 Wiesbaden, BRD) ausgelesen und im PC weiterverarbeitet werden.

### **Untersuchung von Patienten mit IVA, PA und MMA**

Es erklärten sich 11 Patienten und ihre Eltern bereit, an der Studie teilzunehmen. Bei vier der Patienten war eine MMA, bei fünf der Patienten eine PA und bei zwei der Patienten eine IVA diagnostiziert worden. Die Eltern wurden über Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen der Studie aufgeklärt. Sie gaben eine schriftliche Einverständniserklärung. Das Protokoll der klinischen Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt. Es erfüllt die Bedingungen der Deklaration von Helsinki von 1975.

Mit den Eltern wurde vereinbart, dass sie in der ersten Zeit wöchentlich, später zweiwöchentlich bei ihren Kindern zur Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates und der Acylcarnitine im Blut eine kapilläre Blutentnahme vornehmen. Die Bestimmung der 3-Hydroxybutyratkonzentration erfolgte mittels Testgerät durch die Eltern selbst. Zur Bestimmung der Acylcarnitine wurde eine Trockenblutkarte zur weiteren Untersuchung ins Labor geschickt. Die Eltern wurden am Entnahmetag mittels strukturierter Telefoninterviews zum Befinden ihrer Kinder befragt. Die Angaben der Eltern wurden in einem standardisierten Fragebogen (siehe Abbildung 6) festgehalten. Die Eltern wurden ferner gebeten, bei Verschlechterung des klinischen Zustandes die Konzentration des 3-Hydroxybutyrates zu bestimmen. Die kapilläre Blutabnahme erfolgte nach Möglichkeit vor den Mahlzeiten und vor der Gabe von Carnitin.

## Material und Methoden

### Telefonischer Patientenfragebogen

Patient: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Einschätzung des Allgemeinzustandes	gut <input type="radio"/>	mittel <input type="radio"/>	schlecht <input type="radio"/>
Körpertemperatur	normal: ? 37,4 <input type="radio"/>	37,4<x<38,5 <input type="radio"/>	?38,5 <input type="radio"/>
Erbrechen	nicht <input type="radio"/>	wenig <input type="radio"/>	häufig <input type="radio"/>
Infektzeichen	keine <input type="radio"/>	wenig <input type="radio"/>	viel <input type="radio"/>
Hautveränderungen (Ekzeme)	keine <input type="radio"/>	leicht <input type="radio"/>	stark <input type="radio"/>
Stühle	normal <input type="radio"/>	Obstipation <input type="radio"/>	Diarrhöe <input type="radio"/>
Nahrungsaufnahme	alles <input type="radio"/>	wenig / Eiweißreduktion <input type="radio"/>	nichts <input type="radio"/>
Gewicht	Zunahme <input type="radio"/>	keine Veränderung <input type="radio"/>	Abnahme <input type="radio"/>
Krankenhaus	nein <input type="radio"/>		ja <input type="radio"/>
Stoffwechseldekompensation	nein <input type="radio"/>		ja <input type="radio"/>
<u>Bei Infekten/Dekompensationen:</u> Seit wann? welche Symptome? welche Medikation? Antibiotikagabe?			
<u>Bei Krankenhausaufenthalt:</u> Warum? seit wann? Therapie			
<u>Bei schlechtem Allgemeinzustand:</u> Auffälligkeiten:			
<u>Entwicklungsfortschritte:</u> Welche?			
<u>Sonstiges:</u>			
Seit dem letzten Anruf Besonderheiten (Infekte, Krankenhausaufenthalte)? Wann? Dauer?			
<b>Medikamente:</b>	<b>Name:</b>	<b>Dosierung:</b>	<b>Dauer:</b>
Antibiotika:			
Biocarn:			
Sonstiges:			
<b>Ernährung:</b>			
AS-Mischung (OS2, IMTV2, Leu-AM 2)	<input type="text"/>		g / Tag
nat. Eiweiß	<input type="text"/>		g / Tag
Kalorienmenge	<input type="text"/>		Cal. / Tag
Besonderheiten			
3-Hydroxybutyrat (mmol/l) :			

Score :

Abbildung 6. Telefonischer Patientenfragebogen (nach Klupsch, B. 2001).

### **Bestimmung eines Befindlichkeitsscores**

Zur standardisierten Beurteilung der Befindlichkeit der Patienten wurde eine Einstufung mittels eines Scoresystems vorgenommen. Die Einstufung erfolgte entsprechend der Auswertung der einzelnen telefonischen Patientenfragebögen. Scoresystem und telefonischer Fragebogen wurden von B. Klupsch im Rahmen ihrer Dissertation entwickelt(56).

Zur Beurteilung des Befindens wurden folgende Scorewerte vergeben:

#### **Score 1: gesund**

Wurde vergeben, wenn der Patient keinen Infekt oder sonstige Beeinträchtigungen wie Erbrechen, extreme Müdigkeit oder Appetitlosigkeit hatte.

#### **Score 1,5: fraglich gesund**

Wurde vergeben, wenn der Patient unter Beeinträchtigungen wie z.B. einmaligem Erbrechen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit litt und/oder ein Verhalten zeigte, welches vom Normalzustand abwich. Hier konnte nicht sicher beurteilt werden, ob der Patient gesund oder krank war.

#### **Score 2,5: Zustand nach Erkrankung**

Wurde vom ersten bis zum fünften Tag nach überwundenem Infekt bzw. metabolischer Entgleisung vergeben.

#### **Score 3: leicht krank**

Wurde vergeben, wenn der Patient an Infekten oder Erbrechen litt, dies aber nicht als schwerwiegend beurteilt wurde.

#### **Score 4: krank**

Wurde vergeben, wenn der Patient massiv an Infekten erkrankt war und/oder eine Stoffwechselentgleisung hatte, die eine Krankenhausaufnahme notwendig machte.

### **Übersicht über die untersuchten Patienten**

Eine Übersicht über die wichtigsten Daten der Patienten gibt Tabelle 3 im Anhang.

#### **Patienten mit IVA**

##### **Patientin 1**

Zu Beginn der Studie sieben Jahre und zwei Monate alte Patientin. Die Eltern sind deutscher Herkunft und viertgradig miteinander verwandt. Die Patientin wurde in der 38. SSW spontan geboren. Die Mutter litt während der letzten beiden Schwangerschaftsmonate an einem leichten, nicht insulinpflichtigen Schwangerschaftsdiabetes. Geburtsgewicht 3260g, Länge 50 cm, Kopfumfang 34 cm, Apgar 10/10. Am neunten Lebenstag wurde das zunächst unauffällige Kind mit Trinkschwäche, Hypoglykämie und Apathie aufgenommen. Am 14. Lebenstag wurde aufgrund einer erhöhten Ausscheidung von Isovaleriansäure im Urin die Diagnose Isovalerianazidämie gestellt.

Bis zu Beginn der Studie war die Patientin elfmal in stationärer Behandlung gewesen. Die psychomotorische Entwicklung verläuft altersgemäß. Kurz vor Beginn der Studie konnte im Kramer Test mit 108 ein gut im Durchschnitt liegender IQ ermittelt werden. Zu Beginn der Studie lag sie von Höhe und Gewicht knapp unterhalb der 90. Perzentile. Die Patientin bekommt eine eiweißeingeschränkte Diät mit 1,4g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,8 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (Leu-AM 2, Firma SHS) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei gleichbleibender Kalorienzahl für zwei Tage auf die Hälfte reduziert. Die Patientin bekommt als ständige Medikation Carnitin und Glycin.

Die Compliance der Eltern ist sehr gut.

##### **Patient 2**

Zu Beginn der Studie ein Jahr und acht Monate alter Patient. Die Eltern sind deutscher Herkunft und viertgradig miteinander verwandt. Der Patient wurde in der 39. SSW spontan geboren. Geburtsgewicht 4250g, Länge 54cm, Kopfumfang 37cm, Apgar 8/10/10. Wegen Hypertrophie, Hypoglykämien bis zum dritten Lebenstag und

## **Material und Methoden**

---

Hypocalzämie sowie einer positiven Anamnese der Mutter wurde von einer diabetischen Fetopathie ausgegangen. Da die Schwester des Jungen an Isovalerialanazidämie erkrankt ist, war bereits eine pränatale Diagnostik durchgeführt worden, die auch bei dem Patienten den dringenden Verdacht auf eine Isovalerialanazidämie ergeben hatte. Mittels Messung der Acylcarnitine im Serum konnte diese Verdachtsdiagnose bereits wenige Tage nach Geburt gesichert werden. Bis zu Beginn der Studie war der Patient lediglich dreimal in stationärer Behandlung gewesen. Die psychomotorische Entwicklung verläuft altersgemäß. Zu Beginn der Studie lag er von der Höhe und dem Gewicht oberhalb der 50. Perzentile.

Der Patient bekommt eine eiweißeingeschränkte Diät mit 1,7g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 1,0g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäuregemisches (Leu-AM 2, Firma SHS) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei gleichbleibender Kalorienzahl für zwei Tage auf die Hälfte reduziert. Als ständige Medikation bekommt der Junge Carnitin und Glycin.

Die Compliance der Eltern ist sehr gut.

### **Patienten mit PA**

#### **Patient 3**

Zu Beginn der Studie 20 Jahre und sechs Monate alter Patient. Die Eltern sind türkischer Herkunft. Die Mutter des Vaters ist die Großmutter der Mutter. Der Patient wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in der 40. SSW spontan geboren. Geburtsgewicht 4120 g, Länge 50 cm, Apgar 9/9/10. Ein Geschwisterkind des Patienten war an Propionazidämie verstorben. Bei dem Patienten wurde die Diagnose einer Propionazidämie bereits intrauterin mittels Amniozentese gestellt. Trotz sofortiger Verlegung in ein Stoffwechselzentrum kam es in den ersten Tagen zu einer katabolen Stoffwechselentgleisung.

Motorisch findet sich bei dem Patienten eine leichte Hypotonie. Intellektuell ist er deutlich retardiert. Im Alter von 15 Jahren zeigte sich bei einer kernspintomographischen Untersuchung des Schädels eine Hirnatrophie. Der Patient ist schwerhörig und mit Hörgeräten versorgt. Seit dem 12. Lebensjahr leidet er unter einer Osteoporose. Bis zu seinem 18. Lebensjahr entgleiste er sehr häufig. Insgesamt weist

## Material und Methoden

---

seine Krankengeschichte über 74 Krankenhausaufenthalte auf. Der Patient arbeitet in einer Behindertenwerkstatt und wohnt bei seinen Eltern.

Wegen einer ausgeprägten Essstörung wurde der Patient, der erst im Alter von drei Jahren erstmals Nahrung mit dem Löffel zu sich nahm, bis zum fünften Lebensjahr regelmäßig und bis zum siebten Lebensjahr nach Bedarf über eine Magensonde ernährt. Im Studienzeitraum war die Nahrungsaufnahme unproblematisch. Er bekommt eine eiweißreduzierte Diät mit 0,65 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,22 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (OS 2- Proteinsuppl. Ile-, Met-, Val-frei, Firma Milupa) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei gleichbleibender Kalorienzahl für zwei Tage auf die Hälfte reduziert.

Die Compliance der Eltern ist nicht immer optimal.

### Patientin 4

Zu Beginn der Studie 13 Jahre und zwei Monate alte Patientin. Die Eltern sind deutscher Herkunft. Vater und Mutter sind nicht miteinander verwandt. Die Patientin wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in der 38. SSW spontan geboren. Geburtsgewicht 3210 g, Länge 50 cm, Kopfumfang 35 cm, Apgar 9/10/10. Am dritten Lebenstag fiel sie durch Trinkschwäche, Erbrechen und Ketoazidose auf. Nachdem sie in der fünften Lebenswoche erneut entgleiste, wurde aufgrund des Nachweises von typischen Metaboliten im Urin die Diagnose Propionazidämie gestellt. Die psychomotorische Entwicklung verlief verzögert. Bei der Patientin findet sich eine erhebliche Hörminderung. Die Patientin litt wiederholt an teilweise schweren ekzematösen Hautveränderungen. Mit neun Jahren wurde bei der minderwüchsigen Patientin mit einer Wachstumshormonbehandlung begonnen. Seit Beginn der Wachstumshormonbehandlung traten bei der Patientin keine Entgleisungen mehr auf und der Hautbefund besserte sich deutlich. Zu Beginn der Studie lag sie von der Höhe knapp unterhalb der 3. Perzentile, mit dem Gewicht zwischen der 25. und 10. Perzentile. Die Patientin besucht die sechste Klasse einer Förderschule. Bei einer gegen Ende der Studie durchgeführten testpsychologischen Untersuchung erreichte die Patientin im HAWIK-III-Test einen Gesamt-IQ von 77.

## **Material und Methoden**

---

Die Ernährung erfolgt eiweißarm mit 1,2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,5 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (IMTV-AM 2. Ile-, Met-, Thr, Val-freies AS-Pulver, Firma SHS) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes reduziert bzw. ausgesetzt. Die Diät wird weitgehend von den Eltern bestimmt.

Die Compliance der Eltern ist gut.

### **Patientin 5**

Zu Beginn der Studie fünf Jahre und neun Monate alte Patientin. Die Eltern sind deutscher Herkunft und nicht miteinander verwandt. Die Patientin wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in der 40. SSW spontan geboren. Geburtsgewicht 4090 g, Länge 56 cm, Apgar 8/9/9.

In den ersten Lebenswochen fiel sie durch Trinkschwächen und ein stark vermehrtes Schlafbedürfnis auf. In der sechsten Lebenswoche kam es zu massivem Erbrechen und einem hyperammonämischen Koma. Daraufhin Diagnose einer Propionazidämie, welche später mittels Untersuchung einer Fibroblastenkultur enzymatisch gesichert werden konnte.

Bis zum Alter von dreieinhalb Jahren lag die Patientin mit ihrer Länge auf der dritten Perzentile. Mit dem Gewicht lag sie im Bereich der 50. Perzentile. Zu Beginn der Studie lag sie mit der Höhe zwischen der 10.- und 25.-, mit dem Gewicht auf der 50. Perzentile. Die Patientin leidet an einer an Taubheit grenzenden Innenohrschwerhörigkeit und ist mit Hörgeräten versorgt. Im ersten Lebensjahr hatte sie zwei Fieberkrämpfe und einen grand mal Anfall im fieberfreien Zustand.

Die psychomotorische Entwicklung verläuft verzögert. Motorisch macht sie gute Fortschritte. Zu Beginn der Studie fand sich eine mäßiggradige allgemeine Muskelhypotonie. Die sprachliche und intellektuelle Entwicklung ist deutlich retardiert. Abgesehen von der Neugeborenenzeit musste die Patientin bis zu Beginn der Studie fünfmal stationär behandelt werden.

Morgens und nachts erfolgt die Nahrungszufuhr über eine nasogastrale Sonde, die restlichen Mahlzeiten nimmt die Patientin meist oral zu sich.

Sie bekommt 1,6 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 1,2 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (OS 2-

## **Material und Methoden**

---

Proteinsuppl. Ile-, Met-, Val-frei, Firma Milupa) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei gleichbleibender Kalorienzahl für zwei Tage ausgesetzt.

Die Compliance der Eltern ist sehr gut.

### **Patient 6**

Zu Beginn der Studie neun Jahre und sieben Monate alter Patient. Die Eltern sind beide türkischer Herkunft. Vater und Mutter sind drittgradig miteinander verwandt. Schwangerschaftsverlauf und Geburt waren unauffällig. Geburtsgewicht 2935g, Länge 50cm. Da drei Geschwister des Patienten bereits an PA verstorben waren, wurde die Erkrankung des Patienten dank gezielter Untersuchungen bereits am dritten Lebenstag diagnostiziert. Eine genaue molekulargenetische Typisierung des Stoffwechseldefektes liegt bislang noch nicht vor.

Die frühe Kindheit des Patienten war durch häufige Infekte und Krankenhausaufenthalte gekennzeichnet. Insgesamt war er bis zu seinem siebten Lebensjahr mehrere Jahre in der Klinik. Bei dem Jungen besteht eine geistige Retardierung. Es finden sich eine allgemeine muskuläre Hypotonie und Störungen der Feinmotorik. Er besucht eine Körperbehindertenschule.

Im Alter von acht Jahren wurde bei dem damals kleinwüchsigen Patienten mit einer Wachstumshormontherapie begonnen. Die Körperhöhe lag zu Beginn der Studie im Bereich der 25. Perzentile. Bei dem Patienten liegt eine APC Resistenz und eine Prothrombinmutation vor. Aufgrund multipler Thrombosen und einer Lungenembolie im Alter von sechs Jahren wird der Patient mit Markumar behandelt. Zur besseren Therapiemöglichkeit bei Stoffwechsellentgleisungen wurde zunächst ein venöser Port, im Alter von sieben Jahren zusätzlich eine PEG gelegt. Der Patient wächst zweisprachig auf. Er spricht Türkisch recht flüssig, Deutsch stotternd. Immer wieder zeigt der Patient depressiv gefärbte Phasen, in welchen er auf die Mutter träumerisch und abwesend wirkt.

Die Ernährung erfolgt eiweißarm mit 1,0g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,68g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (IMTV-AM 2. Ile-, Met-, Thr, Val-freies AS-Pulver, Firma SHS) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei

## Material und Methoden

---

leicht erhöhter Kalorienzahl für zwei Tage ausgesetzt. Anschließend zwei Tage Reduktion des natürlichen Eiweißes um die Hälfte.

Die Compliance der Eltern ist gut.

### Patientin 7

Zu Beginn der Studie fünf Jahre und zehn Monate alte Patientin. Die Eltern sind deutscher Herkunft und nicht miteinander verwandt. Die Patientin wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf spontan zum Termin entbunden. Geburtsgewicht 4200 g, Länge 53 cm, Apgar 10/10.

Am vierten Lebenstag fiel sie durch Trinkschwächen auf, trübte zusehends ein und entwickelte ein hyperammonämisches Koma. Daraufhin Diagnose einer Propionazidämie bei Ausscheidung typischer Metabolite im Urin.

Die Patientin musste häufig wegen metabolischer Entgleisungen stationär aufgenommen werden, da fast jeder Infekt zu einer Stoffwechselentgleisung führte.

Im Alter von dreieinhalb Jahren wurde aufgrund einer ausgeprägten Essproblematik eine PEG gelegt. Im Alter von viereinhalb Jahren wurde ein venöser Port gelegt, um Stoffwechselentgleisungen besser beherrschen zu können. Stoffwechselentgleisungen gehen bei der Patientin häufig mit Erythemen im Gesicht und ekzematösen Veränderungen im Anogenitalbereich einher. Die psychomotorische Entwicklung verläuft verzögert. Die Patientin leidet unter einer beiderseitigen mittelgradigen pancochleären Innenohrschwerhörigkeit. Es finden sich komplexe Defizite in der Sprachentwicklung, in die sämtliche Sprachebenen einbezogen sind. Die Patientin besucht vormittags einen Förderkindergarten.

Zu Beginn der Studie lag sie mit der Höhe zwischen der 25.- und 50.-, mit dem Gewicht auf der 97. Perzentile.

Die Nahrungszufuhr erfolgt meist über die PEG, die Patientin nimmt nur wenig oral zu sich. Sie erbricht relativ häufig.

Sie bekommt 1,5 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,85 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäuregemisches (IMTV-AM 2. Ile-, Met-, Thr, Val-freies AS-Pulver, Firma SHS) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei

## **Material und Methoden**

---

gleichbleibender Kalorienzahl auf 0,4 g pro kg Körpergewicht reduziert. Die Eltern sind mit der Situation überfordert.

### **Patienten mit MMA**

#### **Patientin 8**

Zu Beginn der Studie sieben Jahre und vier Monate alte Patientin. Die Eltern sind türkischer Herkunft. Vater und Mutter sind Vetter und Cousine ersten Grades. Die Patientin wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in der 40. SSW spontan geboren. Geburtsgewicht 2935g, Länge 50cm, Kopfumfang 34cm, Apgar 9/10/10. Am dritten Lebenstag fiel sie durch ein blaues Hautkolorit, eine ausgesprochene Trinkschwäche, eine trockene Haut sowie eine Azidose auf. Daraufhin Diagnose einer Methylmalonazidurie, welche später mittels enzymatischer Untersuchung einer Fibroblastenkultur als mut<sup>0</sup>-Form des Apoenzyms Methylmalonyl CoA-Mutase genauer bestimmt werden konnte.

Die psychomotorische Entwicklung verlief deutlich verzögert. Wegen einer ausgeprägten Essstörung wurde sie im Alter von zwei Jahren mit einer PEG versorgt. Mit sechseinhalb Jahren erkrankte sie an rezidivierenden Pankreatitiden. Bei der Patientin besteht ein Minderwuchs. Zu Beginn der Studie lag sie von der Höhe knapp unterhalb der dritten Perzentile, mit dem Gewicht in der 75. Perzentile. Die Patientin besucht die erste Klasse einer Körperbehindertenschule.

Die Nahrungsaufnahme erfolgt praktisch ausschließlich über die PEG, da die Patientin oral fast nichts zu sich nimmt. Sie bekommt 1,6g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 1,0g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (OS 2- Proteinsuppl. Ile-, Met-, Val-frei, Firma Milupa) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei gleichbleibender Kalorienzahl für zwei Tage ausgesetzt.

Die Compliance der Eltern ist gut.

#### **Patientin 9**

Zu Beginn der Studie zehn Jahre und vier Monate alte Patientin. Die Eltern sind deutscher Herkunft und nicht miteinander verwandt. Die Patientin wurde nach

## **Material und Methoden**

---

unauffälligem Schwangerschaftsverlauf zum Termin per Kaiserschnitt entbunden. Geburtsgewicht 3160 g, Länge 50 cm, Apgar 10.

In den ersten Lebenstagen fiel sie durch Trinkschwächen auf. Am sechsten Lebenstag kam es zu Erbrechen, Dehydratation, Apathie, Hyperventilation, tonisch-klonischen Spasmen und einem hyperammonämischen Koma, welches mittels Peritonealdialyse behandelt wurde. Daraufhin Diagnose einer Methylmalonazidurie, welche später mittels enzymatischer Untersuchung einer Fibroblastenkultur als mut<sup>0</sup>-Form des Defektes des Apoenzyms Methylmalonyl CoA-Mutase genauer spezifiziert werden konnte.

Aufgrund enormer Essprobleme wurde im Alter von drei Jahren eine PEG angelegt. Im Alter von acht Jahren wurde bei der Patientin mit einer Wachstumshormontherapie begonnen. Sie war immer weiter von der dritten Perzentile nach unten abgewichen und lag zu Beginn der Wachstumshormontherapie 7 cm unterhalb der dritten Perzentile. Zu Beginn der Studie lag sie mit der Länge 4 cm unter der dritten Perzentile und mit 11 Jahren auf der dritten Perzentile. Mit dem Gewicht lag sie zu Beginn der Studie im Bereich der 25. Perzentile.

Die psychomotorische Entwicklung verläuft altersentsprechend. Zu Beginn der Studie besuchte die Patientin die dritte Klasse einer Grundschule. Als Folge der Nierenschädigung bei Methylmalonazidurie leidet die Patientin an einer chronischen Niereninsuffizienz und einer arteriellen Hypertonie mit beginnender hypertropher Cardiomyopathie.

Die Patientin nimmt gewöhnlich ca. ein Drittel der Nahrung oral zu sich, den Rest bekommt sie über die PEG zugeführt.

Sie bekommt 1,2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,9 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (IMTV-AM 2. Ile-, Met-, Thr, Val-freies AS-Pulver, Firma SHS) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des Eiweißes bei gleichbleibender Kalorienzahl reduziert.

Die Compliance der Eltern ist gut.

### **Patient 10**

Zu Beginn der Studie fünf Jahre und drei Monate alter Patient. Die Eltern sind beide türkischer Herkunft. Vater und Mutter sind Cousin und Cousine. Der Schwangerschaftsverlauf war unauffällig. Der Patient wurde in der 39.

## **Material und Methoden**

---

Schwangerschaftswoche per Sectio entbunden. Geburtsgewicht 3060g, Länge 47 cm. Kopfumfang 36,5 cm, Apgar 8/9/10. Der Patient fiel bereits in den ersten Lebenstagen durch Trinkschwäche auf und wurde am fünften Lebenstag bei ausgeprägtem Gewichtsverlust, Hyperbilirubinämie und metabolischer Azidose mit dem Verdacht auf Neugeborenenensepsis in die Kinderklinik aufgenommen. Aufgrund typischer Metabolitenausscheidung im Urin wurde am 11. Lebenstag die Diagnose Methylmalonazidurie gestellt, welche später mittels enzymatischer Untersuchung einer Fibroblastenkultur als mut<sup>0</sup>-Form des Defektes des Apoenzyms Methylmalonyl CoA-Mutase genauer spezifiziert werden konnte.

In der Säuglingszeit bestand bei dem Patienten eine Anämie. Bis zu Beginn der Studie war der Patient insgesamt 24-mal stationär im Krankenhaus gewesen. Mehrmals kam es im Rahmen von Stoffwechselentgleisungen zu schweren Hypoglykämien.

Der Patient zeigt eine schwere psychomotorische Retardierung. Im Alter von zwei Jahren entsprach sein Entwicklungsstand ungefähr demjenigen eines 12-13 Monate alten Kindes. Das Laufen erlernte er im Alter von drei Jahren. Die Sprachentwicklung ist schlecht. Er sprach zu Beginn der Studie lediglich wenige türkische Worte.

Im Alter von knapp vier Jahren fanden sich in einer kernspintomographischen Untersuchung des Schädels drei größere Arachnoidalzysten. Dieser Fehlbildung könnte eine Zweiterkrankung zugrunde liegen, da auch die schwere psychomotorische Retardierung nicht allein durch die Methylmalonazidämie zu erklären ist.

Der Patient ist minderwüchsig. Zu Beginn der Studie lag die Körperhöhe ca. 12 cm unter der dritten Percentile. Das Körpergewicht lag im Bereich der dritten Percentile.

Der Patient wurde lediglich als Neugeborenes über eine Sonde ernährt. Die Ernährung erfolgt eiweißarm mit 1,5g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon ca. 0,8g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäuregemisches (OS 2- Proteinsuppl. Ile-, Met-, Val-frei, Firma Milupa) zugeführt. Bei häufigem Erbrechen wird die Gabe des natürlichen Eiweißes bei gleicher Kalorienzahl für zwei Tage ausgesetzt. Anschließend zwei Tage Reduktion des natürlichen Eiweißes um die Hälfte.

Die Compliance der Eltern ist gut.

### Patient 11

Zu Beginn der Studie 13 Jahre und acht Monate alter Patient. Die Eltern sind türkischer Herkunft. Vater und Mutter sind Cousin und Cousine ersten Grades. Der Patient wurde nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf in der 40. SSW spontan geboren. Geburtsgewicht 3400 g, Länge 53 cm, Kopfumfang 35,5 cm, Apgar 9/10/10. Nach einem freien Intervall von 15 Stunden entwickelte der Patient eine schwere metabolische Azidose. Im Urin fand sich eine pathologisch hohe Ausscheidung von Methylmalonsäure, im Blut ein erhöhter Ammoniakspiegel. In der dritten Lebenswoche wurde die Diagnose einer Methylmalonazidurie gestellt, welche später mittels enzymatischer Untersuchung einer Fibroblastenkultur als mut<sup>0</sup>-Form des Defektes des Apoenzyms Methylmalonyl CoA-Mutase genauer spezifiziert werden konnte.

Seit dem 7. Lebensjahr fiel bei dem Patienten eine Gangstörung auf, welche sich nach einer als Masern gedeuteten Infektion im Alter von neun Jahren im Sinne einer spastischen Diplegie verschlechterte. Der Patient leidet an einer heterozygoten beta-Thalassämie, einem allergischen Asthma bronchiale und einer chronischen Niereninsuffizienz.

Geistig finden sich bei ihm nur geringe Defizite. Er besuchte zunächst eine Schule zum Erlernen der deutschen Sprache und wurde im Alter von sieben Jahren in der Regelschule eingeschult. Er mußte bisher eine Klasse wiederholen und besuchte zu Beginn der Studie die fünfte Klasse einer Hauptschule.

Bei dem Patienten besteht ein Minderwuchs. Zu Beginn der Studie lag er von der Höhe 4 cm unterhalb der dritte Perzentile, mit dem Gewicht knapp unterhalb der 25. Perzentile.

Der Patient wurde lediglich als Säugling und Kleinkind im Rahmen von Entgleisungen sondiert. Er zeigt ein gutes Essverhalten. Er bekommt 0,95 g Eiweiß pro kg Körpergewicht, davon 0,43 g – 0,45 g pro kg Körpergewicht natürliches Eiweiß. Die Differenz wird in Form eines Aminosäurengemisches (OS 2- Proteinsuppl. Ile-, Met-, Val-frei, Firma Milupa) zugeführt.

Die Compliance der Eltern ist gut.

# ERGEBNISSE

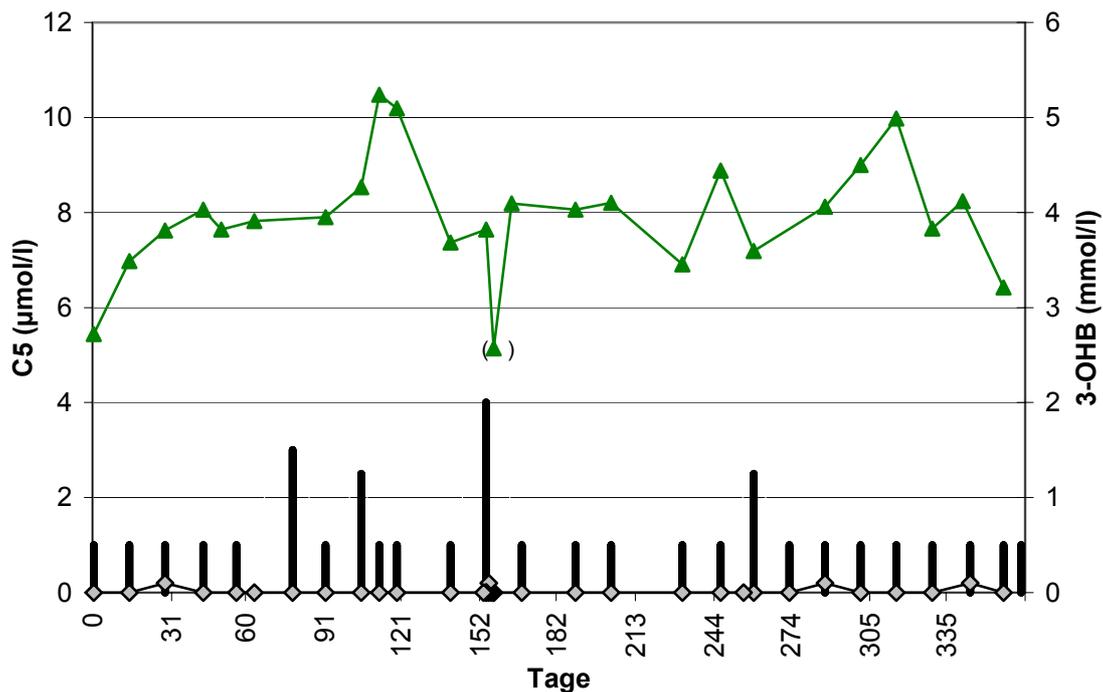
## Patienten mit IVA

### Patientin 1

Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 365 Tagen insgesamt 34 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 25 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 26-mal bestimmt.

### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- |              |   |
|--------------|---|
| Tag 29:      | Leichtes Halsweh und Schnupfen.   |
| Tag 78:      | Bei gutem Allgemeinzustand leicht verschleimt; klares Sekret aus der Nase.  |
| Tag 101:     | Leichter Infekt mit Fieber, leicht verschleimt, leichter Ausschlag an Gesäß und Bauch.                                      |
| Tag 142-151: | Fieberhafter Infekt der oberen Luftwege, antibiotisch behandelt.  |
| Tag 152:     | Erneut fieberhafter Infekt.   |
| Tag 153:     | Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Eiweißreduktion.  |
| Tag 157-159: | Stationäre Aufnahme bei fieberhaftem Infekt der oberen Luftwege. Keine Anzeichen einer metabolischen Dekompensation.        |
| Tag 172-178: | Leichter Infekt der oberen Luftwege mit Husten. Inhalation mit Pulmicort.   |
| Tag 206-207: | Fieberhafter Infekt der oberen Luftwege mit Husten.   |
| Tag 231:     | Haut an den Händen etwas trocken.   |
| Tag 245:     | Impfung gegen FSME und Hepatitis.   |
| Tag 254-256: | Magen-Darm-Infekt mit Erbrechen. An Tag 255 kein Eiweiß zu sich genommen und ca. die Hälfte der vorgesehenen Kalorienmenge. |
| Tag 273-287  | Leichte Pollinosis.   |



**Abbildung 7. Patientin 1: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken) des C5-Acylcarnitins (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute). Ein vermutlich aus venösem Blut gewonnenes Ergebnis ist in Klammern gesetzt.**

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,1 mmol/l und 0,0 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,01 mmol/l. Die Werte des C5-Acylcarnitins schwankten zwischen 10,48 und 5,14. Der Mittelwert lag bei 8,01.

Während der Studienzeit finden sich bei der Patientin sieben Infekte. Bei sechs dieser Infekte - davon ein Magendarminfekt - war aufgrund des leichten Verlaufes weder eine antibiotische Behandlung noch ein stationärer Aufenthalt notwendig. Bei einem der Infekte (Tag 141-159) kam es trotz antibiotischer Behandlung bei anfänglicher Besserung zu einem Rückfall. Die Patientin wurde daraufhin mit hoch fieberhaftem Luftwegsinfekt stationär aufgenommen. Wie auch bei den anderen Infekten während der Studienzeit fand sich auch bei diesem Infekt kein Zeichen einer metabolischen Dekompensation. Bei maximalen 3-Hydroxybutyratkonzentrationen von 0,1 mmol/l fanden sich während der gesamten Studienzeit keine erhöhten Werte dieses Parameters. Am Tag 101 erkrankte sie an einem leichten fieberhaftem Infekt, der von einem Hautausschlag an Gesäß und Bauch begleitet wurde. In der Folge stieg das C5-Acylcarnitin zunächst leicht (Tag 105) und dann auf die höchsten Werte des

## Ergebnisse

---

Studienzeitraumes an (Tage 112 und 119). An Tag 315 fand sich ein vergleichbar hoher Wert, obwohl es dem Kind in diesem Zeitraum klinisch gut ging. Der niedrigste Wert des C5-Acylcarnitins wurde am Tag 157 im Rahmen des stationären Aufenthaltes gemessen. Es ist nicht sicher, ob die Blutabnahme unter gleichen Bedingungen wie bei den Messungen durch die Eltern durchgeführt wurde.

Eine Eiweißreduktion wurde lediglich im Rahmen des einen schwereren Infektes (Tag 153) sowie des Magen-Darm-Infektes (Tag 254-256) durchgeführt. Eine ausreichende Zufuhr von Kohlehydraten konnte stets gewährleistet werden.

### Patient 2

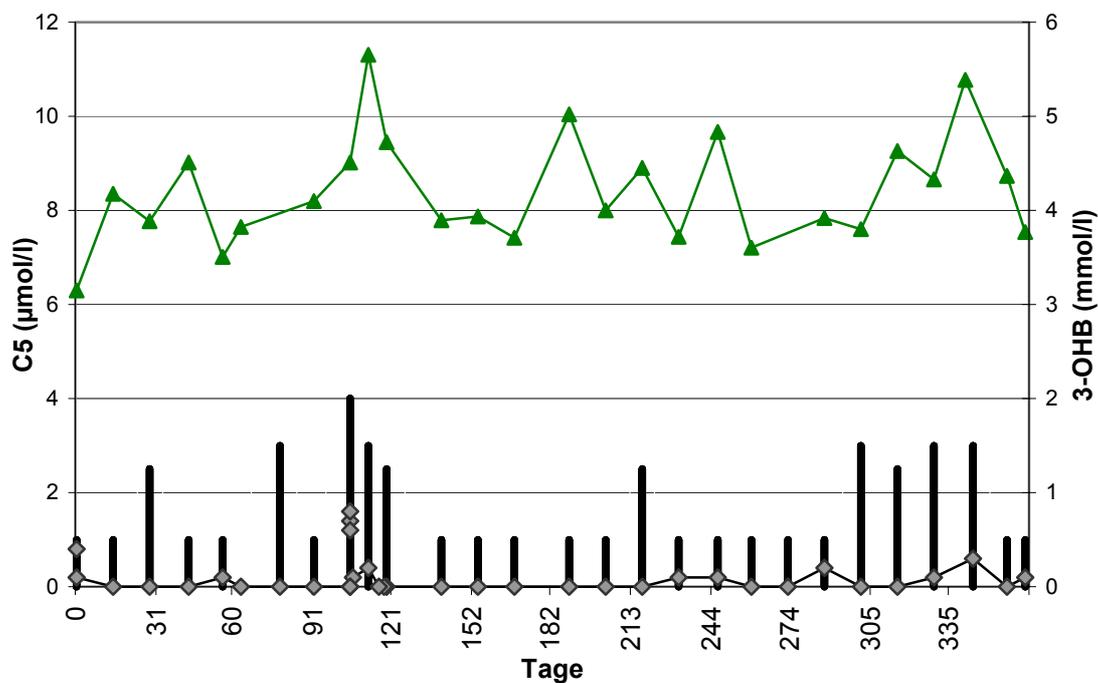
Bei dem Patienten wurden über einen Zeitraum von 365 Tagen insgesamt 36 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 26 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 27-mal bestimmt.

### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- Tag 0: Der Patient hatte am Abend vor der morgendlichen Messung wenig zu sich genommen, da die tägliche Eiweißmenge bereits zum Mittagessen ausgeschöpft gewesen war. Nüchtern wurde mit 0,4 mmol/l ein erhöhtes 3-Hydroxybutyrat gemessen, welches sich nach dem Frühstück normalisierte.
- Tag 22: Mittelohrentzündung mit Fieber. Antibiotische Behandlung.
- Tag 56: Am Abend vor der Messung früher zu Abend gegessen als gewöhnlich.
- Tag 71-78: Leichte Erkältung mit Schnupfen und Husten.
- Tag 101-109: Starke Erkältung mit Fieber, Rhinitis und starkem Husten. Nüchtern 3-Hydroxybutyrat bis 0,8 mmol/l. Normalisierung nach Nahrungszufuhr.
- Tag 110-118: Infekt mit Fieber bis 39°C, teilweise Erbrechen, vorwiegend Schleim. Antibiotische Behandlung, Eiweißreduktion.
- Tag 145: Otitis media, antibiotische Behandlung.
- Tag 211-217: Infekt mit Fieber und Husten, dann Sinusitis. Antibiotische Behandlung.

## Ergebnisse

- Tag 251-254: Infekt mit Erbrechen, Diarrhöe und Fieber bis 38,9°C. Nahrungsaufnahme nahezu nach Plan.
- Tag 281: Leichte Erkältung.
- Tag 287: Am Abend vor der Messung weniger zu Abend gegessen. Nahrungsmenge über den ganzen Tag gerechnet nach Plan.
- Tag 298-308: Leichter Infekt mit Husten.
- Tag 313-314: Leichter Infekt, „Schnupfen“, zu Beginn Temperatur bis 38,5°C.
- Tag 328: Stärkere Erkältung mit Husten und „Schnupfen“, Temperatur bis 37,6°C. Guter Appetit, keine Eiweißrestriktion.
- Tag 342-345: Feinfleckiges Exanthem vor allem im Gesicht. Keine erhöhte Temperatur. Kind ist müde und schlapp.



**Abbildung 8. Patient 2: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken,) des C5-Acylcarnitins (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute).**

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,0 mmol/l und 0,8 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,11 mmol/l. Die Werte des C5 schwankten zwischen 6,3 µmol/l und 11,3 µmol/l. Der Mittelwert lag bei 8,42 µmol/l.

## **Ergebnisse**

---

Während der Studienzeit fanden sich bei dem Patienten 12 Infekte. Keine dieser Erkrankungen war so schwer, dass eine stationäre Aufnahme notwendig wurde.

Zu Beginn der Studie wurde nüchtern mit 0,4 mmol/l ein erhöhter 3-Hydroxybutyratwert gemessen. Zu dieser Zeit lag kein Infekt oder eine sonstige Auffälligkeit vor. Die Mutter berichtete jedoch, dass der Junge am Abend vor der morgendlichen Messung wenig zum Abendessen zu sich genommen hatte, da die auf dem Diätplan vorgesehene Eiweiß- und Kalorienmenge durch ein Versehen bereits durch frühere Mahlzeiten erreicht worden war. Eine Nachmessung nach dem Frühstück ergab dann mit 0,1 mmol/l einen normalen 3-Hydroxybutyratwert.

Am Tag 105 litt der Patient an einer starken Erkältung mit Fieber und starkem Husten. Die Nahrungsaufnahme erfolgte nach Plan. Die Mutter gab an, der Junge habe mit normalem Appetit gegessen. Bei der morgendlichen Messung wurden nüchtern 3-Hydroxybutyratwerte von bis zu 0,8 mmol/l gemessen. Drei Stunden später nach dem Frühstück hatte sich der Wert wieder normalisiert (0,0 mmol/l). Am Tag 112 wurde im Rahmen eines Infektes ein mit 0,2 mmol/l noch normaler, gegenüber den sonstigen Werten des Patienten aber höherer 3-Hydroxybutyratwert gemessen. Am Tag 287 wurde ebenfalls ein 3-Hydroxybutyratwert von 0,2 mmol/l gemessen. Die Mutter berichtete, der Junge habe am Abend vor der Messung weniger als gewöhnlich zu Abend gegessen, da er die im Diätplan vorgesehene Menge an Eiweiß und Kalorien schon vorher fast ausgeschöpft hatte. Am Tag 344 wurde ein 3-Hydroxybutyratwert von 0,3 mmol/l gemessen. Der Junge zeigte zu dieser Zeit ein feinfleckiges Exanthem, vor allem im Gesichtsbereich, und war schlapp und müde. Eine erhöhte Temperatur wurde nicht gemessen, die Nahrungsaufnahme war planmäßig. Beim C5-Acylcarnitin fand sich im Rahmen dieses Geschehens der zweithöchste Wert von 10,8 µmol/l. Im Rahmen der übrigen Infekte wurden keine erhöhten 3-Hydroxybutyratwerte gemessen.

### **Patienten mit PA**

#### **Patient 3**

Bei dem Patienten wurden über einen Zeitraum von 276 Tagen insgesamt 34 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 19 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 22-mal bestimmt.

### Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum:

- Tag 25: Leichte Rhinitis.
- Tag 96: Leichter Husten, wenig Appetit, Urintest auf Keton 3-fach positiv.
- Tag 194: Leicht reduzierter Allgemeinzustand bei Infekt der oberen Luftwege, Urintest auf Ketone 3-fach positiv.
- Tage 263-268: Im Urlaub erkrankt, schlechter Allgemeinzustand, Erbrechen, Diarrhöe, Fieber bis 40°C. Stationäre Aufnahme und Infusionstherapie für zwei Tage.
- Tage 272-276: Stationäre Aufnahme, Müdigkeit, Schlappeheitsgefühl. Ordentlicher Allgemeinzustand, Eiweißreduktion. Urintest auf Ketone 2-fach positiv.

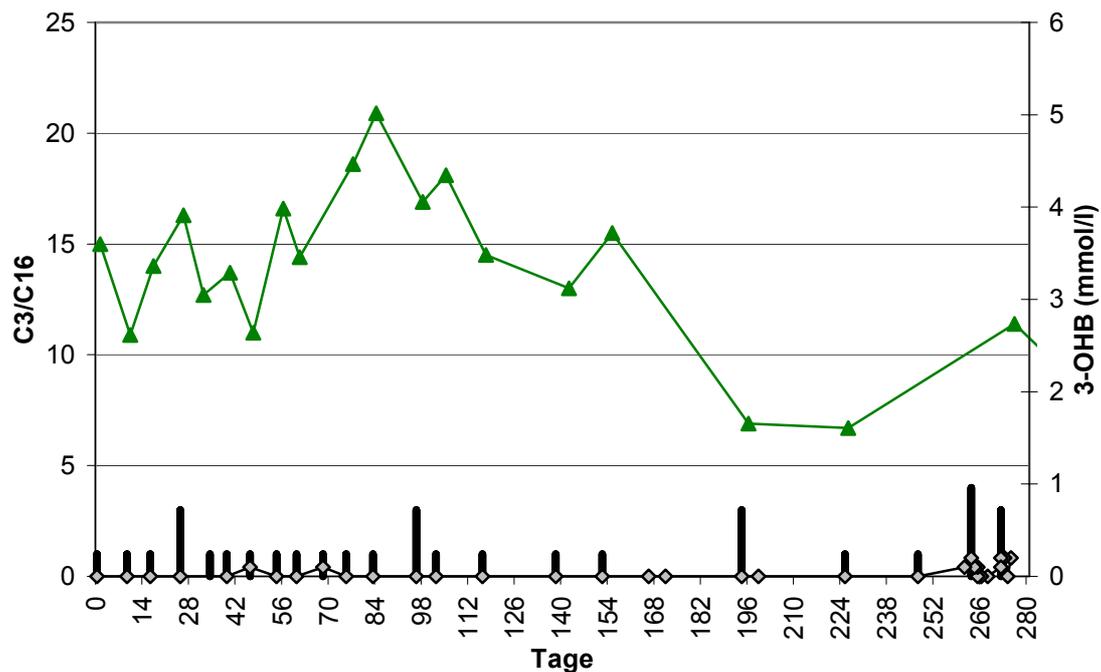


Abbildung 9. Patient 3: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken,) des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute).

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,0 mmol/l und 0,2 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,04 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 20,9 und 6,4. Der Mittelwert lag bei 13,38.

## Ergebnisse

---

Im Studienzeitraum fand sich an Tag 25 bei dem Patienten einmal eine leichte Rhinitis bei ansonsten gutem Allgemeinzustand. Der 3-Hydroxybutyratwert war mit 0,0 mmol/l an diesem Tag normal. Der C3/C16-Quotient war mit 16,3 leicht höher als bei der vorangegangenen (C3/C16: 14) und der folgenden Messung (C3/C16: 12,7). An Tag 96 fand sich ein leichter Husten bei gleichzeitig vermindertem Appetit. Der 3-Hydroxybutyratwert war mit 0,0 mmol/l normal, während die Eltern beim semiquantitativen Test auf Ketone im Urin einen 3-fach positiven Wert bestimmten. Ein Anstieg des C3/C16-Quotienten fand sich nicht. An Tag 194 erkrankte der Patient an einem Infekt der oberen Luftwege. Der Allgemeinzustand war leicht reduziert. Die Eltern bestimmten beim semiquantitativen Test auf Ketone im Urin einen 3-fach positiven Wert. Der 3-Hydroxybutyratwert war mit 0,0 mmol/l normal. Ein Anstieg des C3/C16-Quotienten fand sich nicht.

Am Tag 263 erkrankte der Patient im Urlaub an einem gastrointestinalen Infekt mit Erbrechen, Diarrhöe und Fieber bis 40°C. Er wurde zwei Tage lang stationär mit Infusionstherapie behandelt. Der 3-Hydroxybutyratwert war mit 0,2 mmol/l noch normal, jedoch höher als die gesamten vorherigen Werte. Nach Rückkehr aus dem Urlaub wurde der Patient für vier Tage stationär aufgenommen, da er sich immer noch müde und schlapp fühlte. Seit der Erkrankung im Urlaub hatte er nur eine verminderte Eiweißmenge zu sich genommen. Auch im Rahmen des stationären Aufenthaltes fanden sich mit 0,2 mmol/l noch normale, im Vergleich mit den sonstigen Werten aber leicht höhere Werte des 3-Hydroxybutyrates.

### Patientin 4

Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 450 Tagen insgesamt 30 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 22 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen.

#### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- |              |  |
|--------------|--|
| Tag 16:      | Leichte Erkältung.   |
| Tag 58:      | Leichte Erkältung mit Husten und Rhinitis. Schule wurde besucht. Normale Nahrungsaufnahme. |
| Tag 114-172: | Mykose im Vaginalbereich, keine sonstigen Beschwerden.                                     |
| Tag 228:     | Während eines Schullandheimaufenthaltes einmal erbrochen.                                  |

## Ergebnisse

- Tag 253-280: Familie ist im Urlaub. Die eiweißarme Diät kann nur schlecht eingehalten werden.
- Tag 356-363: Gripptaler Infekt mit Fieber. Patientin hat einmal erbrochen; eiweißreduzierte Kost.
- Tag 450: Leichter trockener Husten.

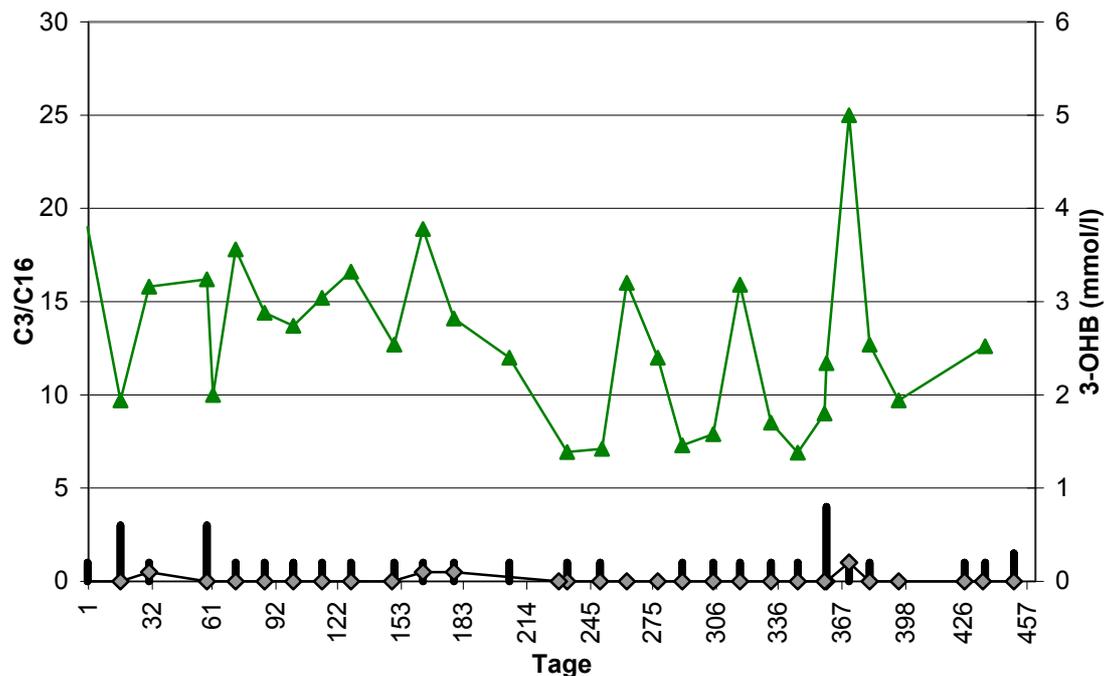


Abbildung 10. Patientin 4: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken) des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute).

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,0 mmol/l und 0,2 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,02 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 25 und 6,9. Der Mittelwert lag bei 12,384.

Die Patientin erkrankte im Studienzeitraum an drei Infekten. Es konnte stets eine ausreichende Kalorienzufuhr gewährleistet werden. Die 3-Hydroxybutyratwerte lagen stets im Normbereich. Der C3/C16-Quotient zeigte relativ häufige Schwankungen. In der Urlaubszeit während der Tage 253-280 findet sich ein Anstieg des C3/C16-Quotienten. Ein weiterer Anstieg des C3/C16-Quotienten findet sich nach dem Infekt am Tag 359. Die diätetische Einstellung der Patientin war während der gesamten Studienzeit eher locker. Die Menge des natürlichen Eiweißes wurde teilweise lediglich

## Ergebnisse

---

abgeschätzt, nicht berechnet. Auf eine ausreichende Kalorienzufuhr wurde stets geachtet.

### Patientin 5

Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 341 Tagen insgesamt 37 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 27 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 36-mal bestimmt.

### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- Tag 1-3: Stationär im Krankenhaus wegen metabolischer Entgleisung bei Obstipation und anhaltendem Erbrechen, Ernährung über Sonde, Eiweißreduktion.
- Tag 6-9: Schlechter AZ, häufig erbrochen, auch nach Mahlzeit, Obstipation. Patientin ist berührungsempfindlich. Eiweißreduktion. Nahrung ausschließlich über die Sonde.
- Tag 10-11: AZ gut. Sieht noch etwas blass aus. Eiweißreduktion, Nahrung ausschließlich über Sonde bekommen.
- Tag 19: Entgleisung bei starker Obstipation. Mehrmals erbrochen, mäßiger AZ, schuppige Hautveränderung um die Augen herum.
- Tag 21-27: Husten, Fieber bis 39°C, Obstipation bei normaler Diät, vorwiegend sondiert.
- Tag 35: Guter AZ, Rhinitis, noch leichter Husten, „wunde“ Stellen im Analbereich. Mundwinkel-Rhagaden.
- Tag 109: Allgemeinzustand mäßig, einmal erbrochen, Rhinitis mit gelblichem Sekret, Eiweißreduktion.
- Tag 116: Rhinitis mit gelblichem Sekret, Hautkolorit blaß.
- Tag 157-158: Eiweißreduktion wegen Erbrechen.
- Tag 173: Einmal gespuckt, Eiweißreduktion.
- Tag 184: Einmaliges Fieber, keine sonstigen Infektzeichen, Eiweißreduktion, kein Kindergartenbesuch.
- Tag 205-210: Familie ist im Urlaub, dort teilweise gespuckt, Obstipation.

## Ergebnisse

---

- Tag 225: Obstipation, ausschließlich sondiert; Patientin musste beim Sondieren würgen.
- Tag 281: Patientin ging es schlecht, immer wieder erbrochen, Obstipation, leichter Hautausschlag. Nahrung sondiert, Eiweißreduktion, hat wenig bei sich behalten. Rhinitis seit einer Woche.
- Tag 283: AZ besser, nicht mehr erbrochen. Nahrung sondiert, Eiweißreduktion.
- Tag 316: Obstipation, Patientin ist müde und blass, Rhinitis mit gelblichem Sekret.
- Tag 318-323: Patientin habe plötzlich erbrochen, außerdem Obstipation. Ansonsten keine Beeinträchtigung, Eiweißreduktion.

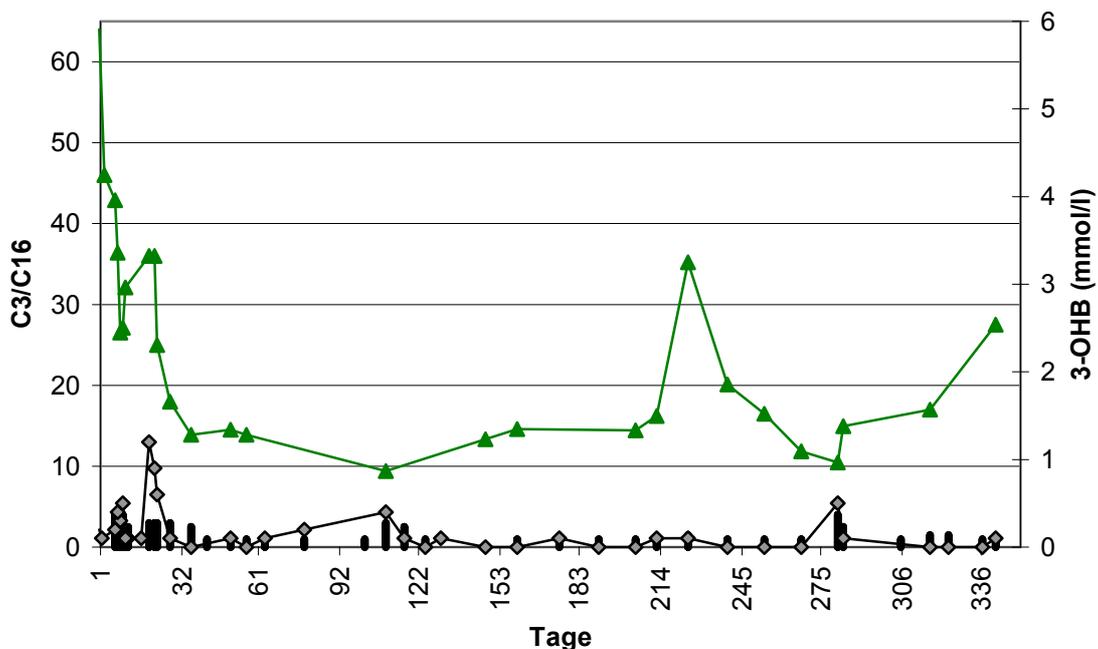


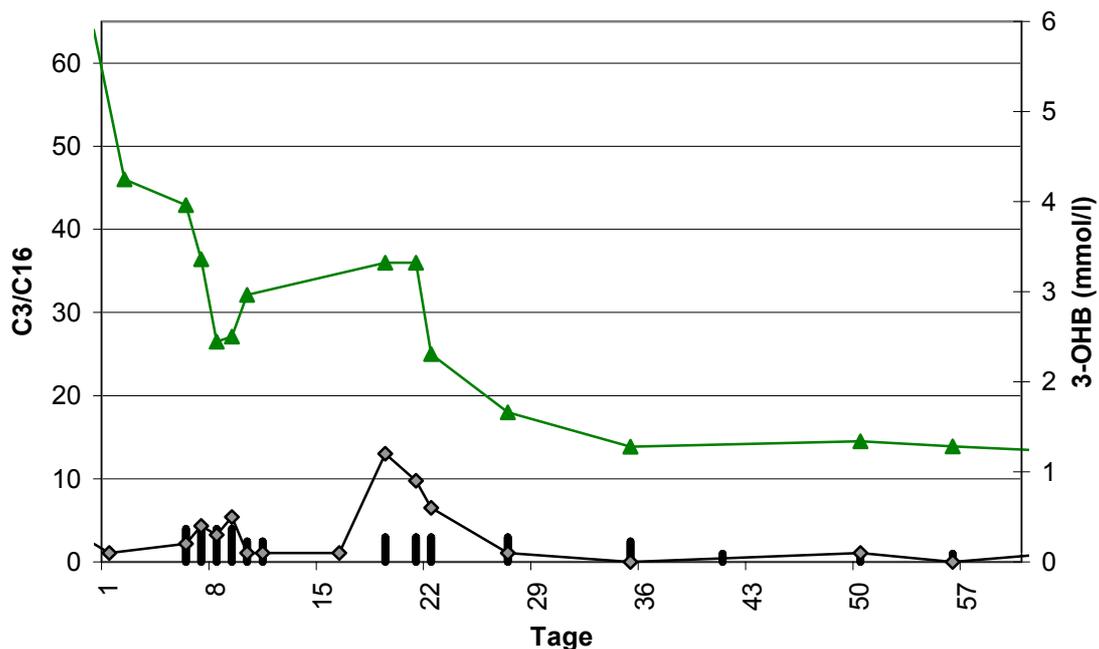
Abbildung 11. Patientin 5: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken) des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute).

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 1,2 mmol/l und 0,0 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,18 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 6,4 und 9,39. Der Mittelwert lag bei 24,22.

## Ergebnisse

Zu Beginn der Studie befand sich die Patientin wegen einer metabolischen Entgleisung im Rahmen eines Magendarminfektes in stationärer Behandlung. In diesem Rahmen wurde der höchste Wert für den C3/C16-Quotienten gemessen. Drei Tage nach Entlassung aus dem Krankenhaus kam es zu häufigem Erbrechen auch nach den Mahlzeiten und Anstieg des 3-Hydroxybutyrates auf Werte bis 0,5 mmol/l. Die Patientin litt unter starker Obstipation. Am Tag 19 kam es erneut zu einer metabolischen Entgleisung, welche jedoch keiner stationären Behandlung bedurfte. Hier wurde bei einer ambulanten Vorstellung in der Kinderklinik mit 1,2 mmol/l der höchste 3-Hydroxybutyratwert während der Studienzeit gemessen. Auch an den Tagen 21 und 22 wurden mit 0,9 mmol/l und 0,6 mmol/l noch erhöhte 3-Hydroxybutyratwerte gemessen. Der C3/C16-Quotient stieg erneut an. Anschließend entwickelte sie einen fieberhaften Infekt der oberen Luftwege. Zur besseren Übersicht sind im untenstehenden Diagramm die Werte der ersten 60 Tage des Beobachtungszeitraumes noch einmal vergrößert dargestellt.



**Abbildung 12. Patientin 5: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken) des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute) während der ersten 60 Tage des Beobachtungszeitraumes.**

Zwischen den Tagen 41 bis 101 ging es ihr vom Befinden her gut, für das 3-Hydroxybutyrat fanden sich normale Werte, die Werte des C3/C16-Quotienten waren niedrig. Am Tag 109 fand sich nach einmaligem Erbrechen ein mit 0,4 mmol/l leicht

## Ergebnisse

---

erhöhter 3-Hydroxybutyratwert. Die Patientin litt zu diesem Zeitpunkt außerdem an einer Rhinitis.

In der Zeit zwischen den Tagen 124 und 212 lagen die 3-Hydroxybutyratwerte im Normbereich. Die Werte des C3/C16-Quotienten waren niedrig. In dieser Zeit erbrach die Patientin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (157-158) und an einem Tag (173). An einem weiteren Tag hatte sie einmalig Fieber ohne weitere Infektzeichen, sie bekam zu diesen Zeitpunkten jeweils eiweißreduzierte Diät. Zu den genannten Zeitpunkten wurden leider keine Messungen durchgeführt. Am Tag 224 wurde mit 35,2 ein relativ hoher Wert des C3/C16-Quotienten gemessen, die Patientin litt zu diesem Zeitpunkt wieder unter starker Obstipation und wurde ausschließlich sondiert. Sie musste beim Sondieren würgen, jedoch nicht erbrechen. Der Allgemeinzustand war gut. Am Tag 281 wurde nach Erbrechen mit 0,5 mmol/l erneut ein erhöhter 3-Hydroxybutyratwert gemessen. Der Patientin ging es an diesem Tag schlecht, sie litt unter Obstipation und erbrach immer wieder. Durch das wiederholte Erbrechen bekam sie nicht die volle Menge der eiweißreduzierten Diät. Sie litt seit einer Woche unter einer Erkältung und hatte einen leichten Hautausschlag. Der C3/C16-Wert war mit 10,48 zu diesem Zeitpunkt noch niedrig, er war zwei Tage später auf 14,96 gestiegen. An den Tagen 316-323 litt die Patientin unter Obstipation, leichter Rhinitis und einmaligem Erbrechen. Sie bekam teilweise eiweißreduzierte Diät.

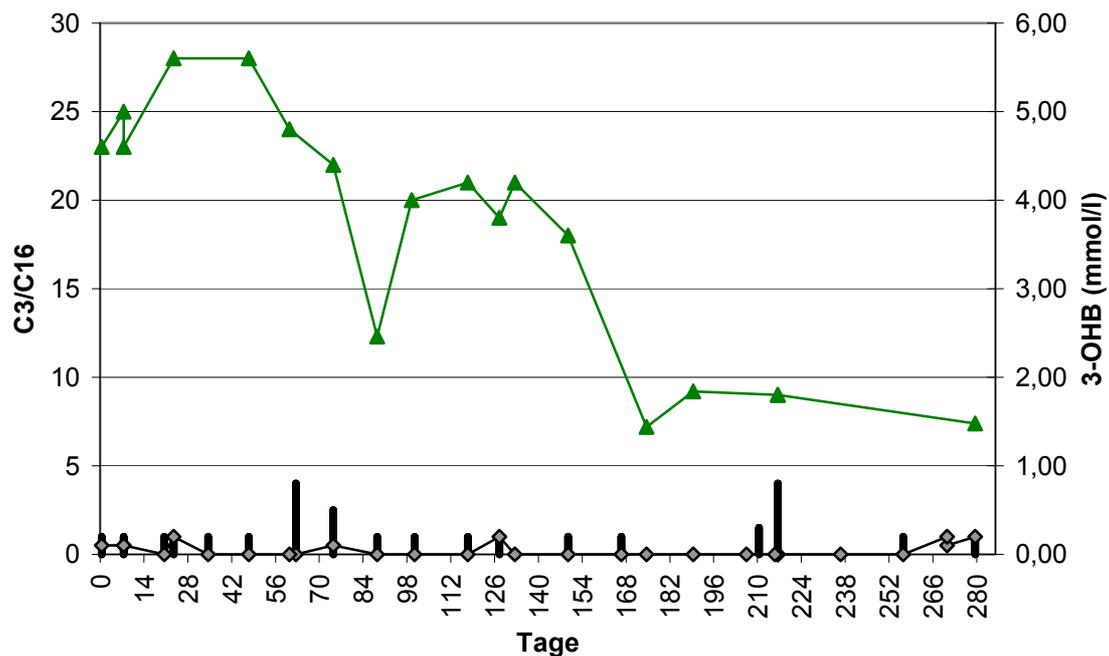
Zusammenfassend kann gesagt werden: Die Patientin litt während des beobachteten Zeitraumes immer wieder an ausgeprägter Obstipation, welche teilweise mit Infekten assoziiert war. Die Bereitschaft zur oralen Nahrungsaufnahme war zu diesen Zeiten herabgesetzt, es kam schneller zum Erbrechen. Die Nahrungsaufnahme erfolgte dann vermehrt oder auch ausschließlich über die Sonde. Es kam insgesamt zu vier Anstiegen des 3-Hydroxybutyrates auf Werte von über 0,3 mmol/l, jeweils im Rahmen von Erbrechen. In drei dieser Fälle fand sich gleichzeitig ein erhöhter bzw. ansteigender Wert des C3/C16-Quotienten.

### Patient 6

Bei dem Patienten wurden über einen Zeitraum von 279 Tagen insgesamt 28 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 20 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 18-mal bestimmt.

#### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- Tag 60-63: Infekt mit Fieber bis 39°C. Husten, Rhinitis, Bauch-, Kopf- und Halsschmerzen.
- Tag 74: Nur noch leichte Rhinitis.
- Tag 210: Nach dem Essen einmal erbrochen. Eiweißreduktion.
- Tag 211-213: „Schnupfen“, kein Schulbesuch, Eiweißreduktion.
- Tag 216-220: Stationäre Aufnahme bei Kopfschmerzen bei Sinusitis, Eiweißreduktion. Ammoniak isoliert erhöht.



**Abbildung 13. Patient 6: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken), des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute).**

#### **Beschreibung:**

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,0 mmol/l und 0,2 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,05 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 28 und 7,2. Der Mittelwert lag bei 17,325.

## Ergebnisse

---

Im Studienzeitraum erkrankte der Patient an zwei Infekten. Keine dieser Erkrankungen erfordert eine stationäre Aufnahme. Er wurde einmalig wegen Kopfschmerzen und Müdigkeit stationär aufgenommen. Die Werte des C3/C16-Quotienten waren am Ende der Studienzeit um mehr als die Hälfte geringer als zu Beginn. Der Patient zeigte während der Studienzeit keine Stoffwechselentgleisung. Bei der Nahrungszufuhr konnte der vorgesehene Diätplan stets eingehalten werden.

### Patientin 7

Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 370 Tagen insgesamt 159 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 36 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Während der 370 Tage des Beobachtungszeitraumes war die Patientin insgesamt 182 Tage in stationärer Behandlung. Es wurden 79 Bestimmungen des Ammoniaks im Blut durchgeführt. Die Eltern führten während der Zeit, in der die Patientin zu Hause war, die Messung nicht wie verabredet durch bzw. waren nicht telefonisch zu erreichen. Eine regelmäßige Bestimmung des Befindlichkeitsscores war nicht möglich.

### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- Tag 1-65: Stationär im Krankenhaus wegen metabolischer Entgleisungen. Chronische Lungenerkrankung mit Sauerstoffbedarf aufgrund eines gastroösophagealen Refluxes, Laktatazidose bei Thiaminmangel.
- Tag 79-85: Stationäre Aufnahme bei rezidivierendem Erbrechen.
- Tag 117-127: Stationäre Aufnahme wegen rezidivierendem Erbrechen im Rahmen eines Infektes. Feststellung einer beiderseitigen mittelgradigen pancochleären Innenohrschwerhörigkeit.
- Tag 139-158: Stationäre Aufnahme bei rezidivierendem Erbrechen im Rahmen eines Infektes der oberen Luftwege. Fundoplikatio bei gastroösophagealem Reflux an Tag 149.
- Tag 163-190: Stationäre Aufnahme bei Stoffwechselentgleisung. Hyperammonämie. Patientin teilweise somnolent, starker Haarausfall. Ausgeprägtes Ekzem im Anogenitalbereich.

## **Ergebnisse**

---

- Tag 210-217: Stationäre Aufnahme wegen metabolischer Entgleisung und rezidivierendem Erbrechen. Während des stationären Aufenthaltes Darmsanierung mittels Metronidazol.
- Tag 237-245: Stationäre Aufnahme bei metabolischer Entgleisung, bei Rotavirus-Enteritis.
- Tag 277-292: Stationäre Aufnahme bei fieberhaftem Infekt der oberen Luftwege.
- Tag 296-308: Stationäre Aufnahme bei Mykoplasmen positiver Pneumonie.
- Tag 367-370: Stationäre Aufnahme bei beginnender metabolischer Entgleisung bei Infekt.

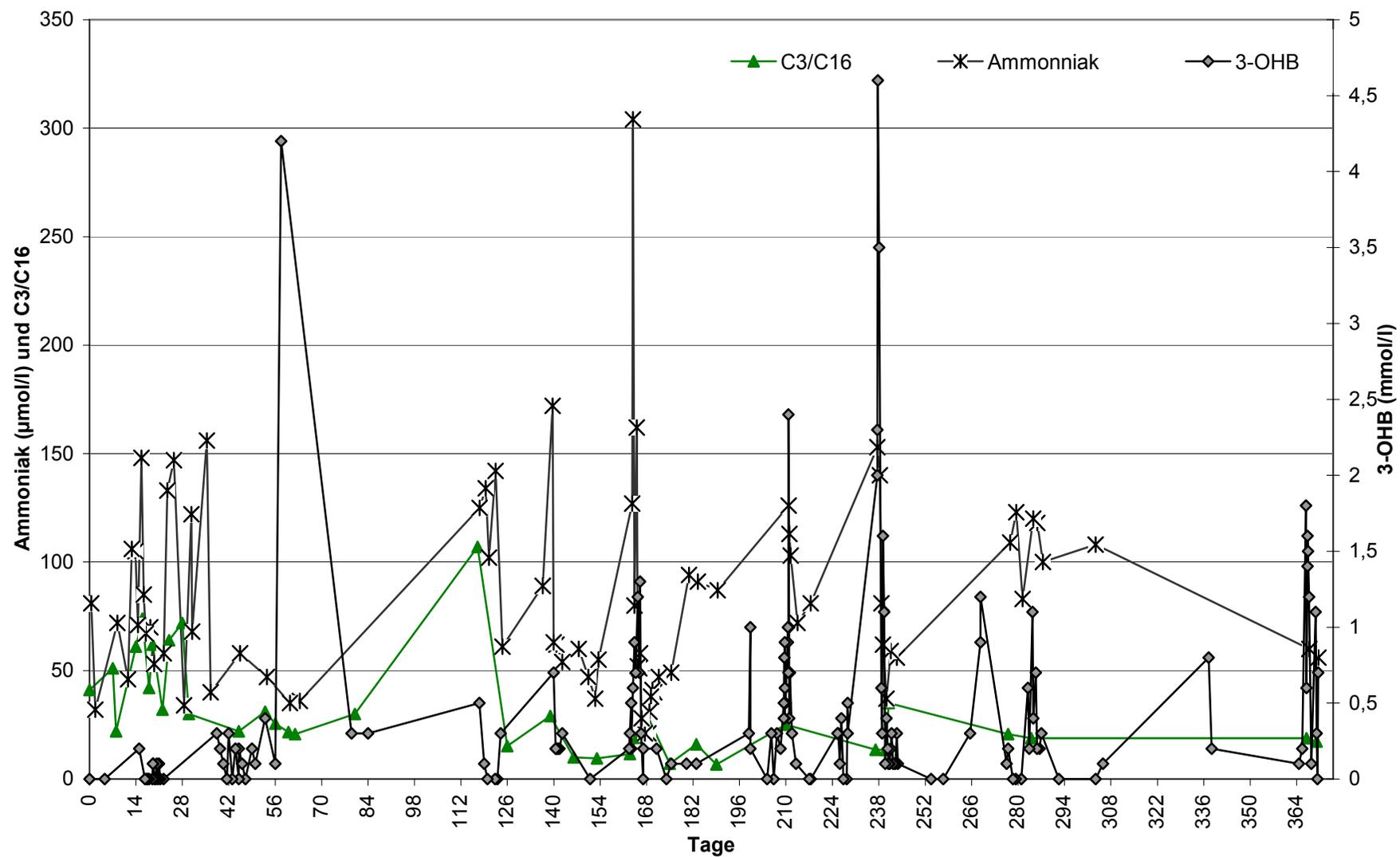
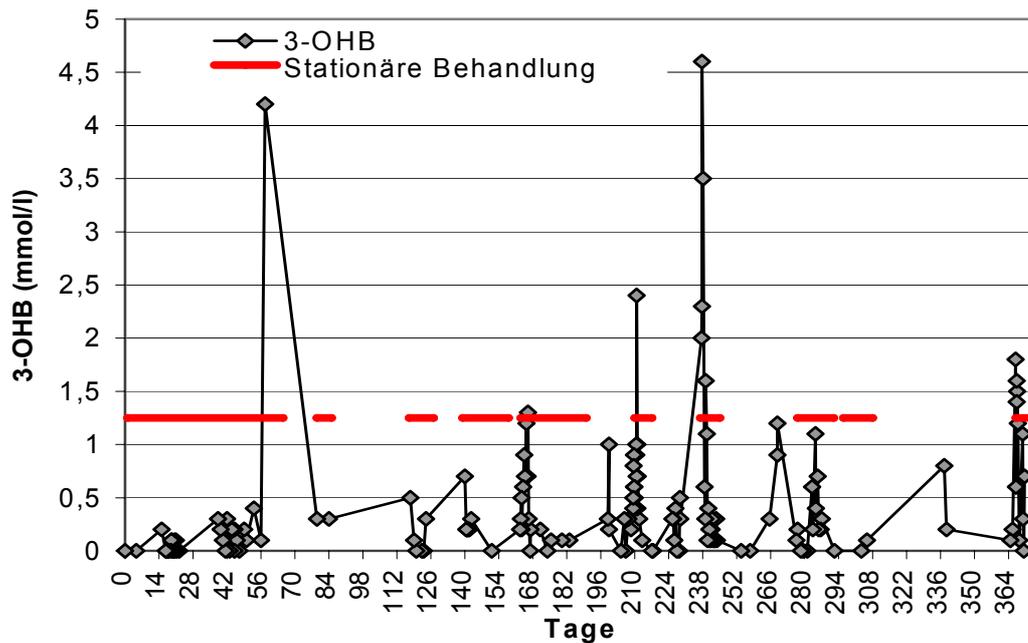


Abbildung 14. Patientin 7: Ammoniak im Blut (Stern), C3/C16-Quotienten (Dreieck) und 3-Hydroxybutyrat (Raute).

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 4,6 mmol/l und 0,0 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,44 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 107 und 6,7. Der Mittelwert lag bei 31,26. Der Ammoniak im Blut schwankte zwischen 304  $\mu\text{mol/l}$  und 21  $\mu\text{mol/l}$ . Der Mittelwert lag bei 82,84  $\mu\text{mol/l}$ .



**Abbildung 15. Patientin 7: 3-Hydroxybutyrat (Raute) und stationäre Aufenthalte (waagerechter Balken).**

Die 3-Hydroxybutyratwerte sind bei sechs von zehn stationären Aufenthalten zu Beginn des Aufenthaltes erhöht. Eine Ausnahme bildet der stationäre Aufenthalt zu Beginn der Studie (Tage 1-65). Während dieses Aufenthaltes standen nicht so sehr die metabolische Entgleisung, sondern vielmehr die durch rezidivierende Aspirationen bedingten pulmonalen Verschlechterungen im Vordergrund. Außerdem fand sich zwischen den Tagen 22-30 eine ausgeprägte Laktatazidose bei Thiaminmangel. Die 3-Hydroxybutyratwerte lagen bei diesem Aufenthalt bis auf eine Ausnahme bei maximal 0,4 mmol/l. Die Ausnahme bildet der an Tag 57 gemessene 3-Hydroxybutyratwert von 4,2 mmol/l. Dieser wurde nach Rückverlegung von einer bronchoskopischen Untersuchung mit längerem Transportweg gemessen. Während des stationären Aufenthaltes an den Tagen 277-292 finden sich mit maximal 0,2 mmol/l zu

## Ergebnisse

Beginn des Aufenthaltes noch normale 3-Hydroxybutyratkonzentrationen. An den Tagen 283-287 wurden jedoch erhöhte 3-Hydroxybutyratwerte bis maximal 1,1 mmol/l gemessen. Zeitgleich kam es zu einer klinischen Verschlechterung mit vertiefter Atmung, Obstipation und Erbrechen des zunächst wegen eines fieberhaften Infektes der Luftwege eingewiesenen Mädchens.

Die fast konstant erhöhten Ammoniakwerte im Blut sind zu Beginn der stationären Aufenthalte häufig besonders hoch (Tage 117, 139, 163, 210, 237, 277). An den Tagen 117, 139, 163, 210, 237 findet sich hier außerdem ein erhöhter 3-Hydroxybutyratspiegel. Teilweise zeigen die beiden Werte über einen längeren Zeitraum einen kongruenten Verlauf (siehe Abbildung 16).

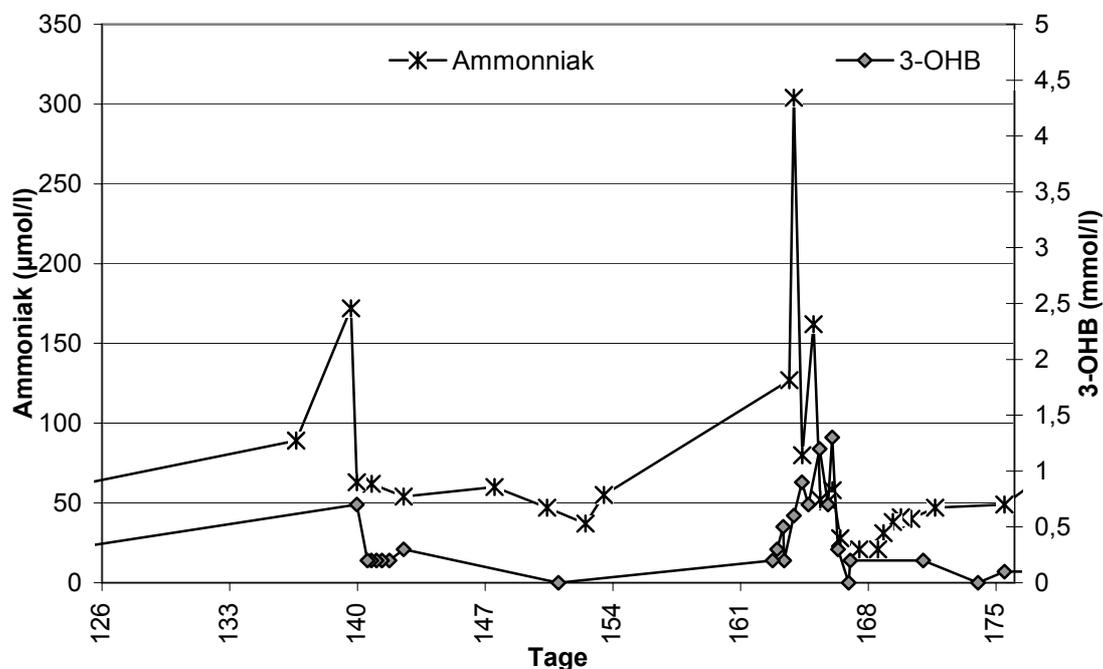


Abbildung 16. Patientin 7: 3-Hydroxybutyrat (Raute) und Ammoniak (Stern).

Während des stationären Aufenthaltes an den Tagen 277-292 schlug sich eine klinische Verschlechterung des Zustandes sowohl in erhöhten 3-Hydroxybutyratwerten als auch in steigenden Ammoniakwerten nieder.

Bei dem C3/C16-Quotienten finden sich ebenfalls zu Beginn eines stationären Aufenthaltes höhere Werte als im weiteren Verlauf.

Besonders bei dieser Patientin wurde seitens der behandelnden Ärzte und seitens der Eltern als hilfreich angesehen, dass bei erhöhten 3-Hydroxybutyratmessungen schon

## Ergebnisse

---

frühzeitig mit dem Stoffwechselfzentrum telefonisch Kontakt aufgenommen und Rücksprache gehalten werden konnte. Bei steigenden bzw. persistierend hohen Werten konnte eine stationäre Aufnahme frühzeitig erfolgen.

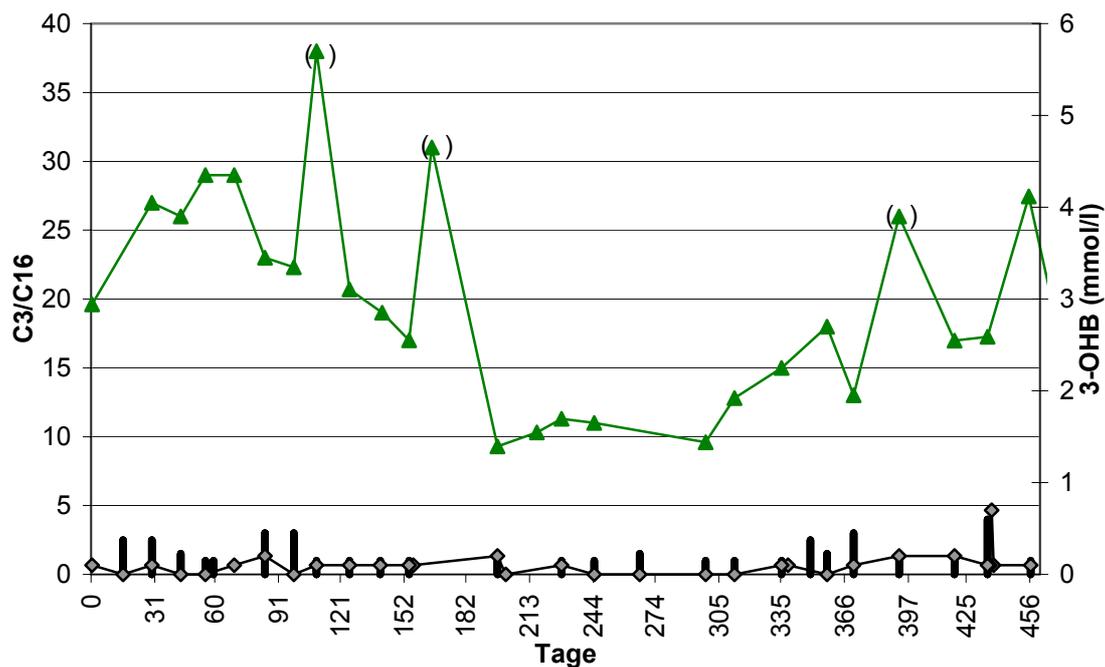
### **Patienten mit MMA**

#### Patientin 8

Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 456 Tagen insgesamt 31 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 25 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 25-mal bestimmt.

#### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

Tag 15:	Hals gerötet, Nase „läuft“. Letzte Woche Diarrhöe, häufiges, Erbrechen. Eiweißreduktion für drei Tage.
Tag 29:	Gestern einmal erbrochen. Letzte Woche antibiotische Behandlung bei Angina und Fieber.
Tag 43:	Gestern einmal erbrochen, Ekzem an Fingern und Zehen. Temperatur 38,1°C bei gutem Allgemeinzustand, keine sonstigen Zeichen eines Infektes.
Tag 84:	Gestern erbrochen, Erkältung.
Tag 98:	Bronchitis, Hals gerötet.
Tag 136:	Erbrechen, Eiweißreduktion.
Tag 164:	Stationäre Aufnahme zur Adenotomie.
Tag 266:	Halsschmerzen, Hals leicht gerötet.
Tag 344:	Harnwegsinfekt, Fieber, Erbrechen.
Tag 349:	Zustand nach Infekt.
Tag 357:	Leichte Halsschmerzen, einmaliges Erbrechen.
Tag 370:	Husten, Nase „läuft“.
Tag 435-438	Grippaler Infekt. Häufiges Erbrechen, verminderte Nahrungsaufnahme.



**Abbildung 17. Patientin 8: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken), des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute). Aus venösem Blut durchgeführte Messungen sind in Klammern gesetzt.**

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,7 mmol/l und 0,0 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,1 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 38 und 9,3. Der Mittelwert lag bei 19,98.

Während der Studienzeit fanden sich bei der Patientin sieben Infekte. Keine dieser Erkrankungen war so schwer, dass eine stationäre Aufnahme notwendig wurde. Der höchste C3/C16-Wert wurde am Tag 109 im Rahmen einer routinemäßigen ambulanten Untersuchung gemessen. An diesem Tag war sie gesund, hatte jedoch 11 Tage vorher an einer Bronchitis gelitten. Ein weiterer hoher Wert fand sich bei der stationären Aufnahme zur Adenotomie. Bei den letztgenannten Messungen handelte es sich um Messungen aus venösem Vollblut, wohingegen die Eltern stets kapilläre Blutproben entnommen hatten. Auch der mit 26 relativ hohe Wert von Tag 392 war aus einer ambulant im Krankenhaus abgenommenen Probe (venöses Vollblut) bestimmt worden. Lässt man die Bestimmungen aus venösem Vollblut unberücksichtigt, so fanden sich zu Beginn der Studie insgesamt höhere Werte als im weiteren Verlauf. Insbesondere im Zeitraum von Tag 196 bis Tag 294 fanden sich besonders niedrige Werte. In dieser Zeit gab es bis auf einmalige Halsschmerzen und einen leicht geröteten Hals keinerlei

## Ergebnisse

---

Auffälligkeiten. Am Ende der Studienzeit finden sich wieder erhöhte Werte des C3/C16-Quotienten bei insgesamt drei Infekten.

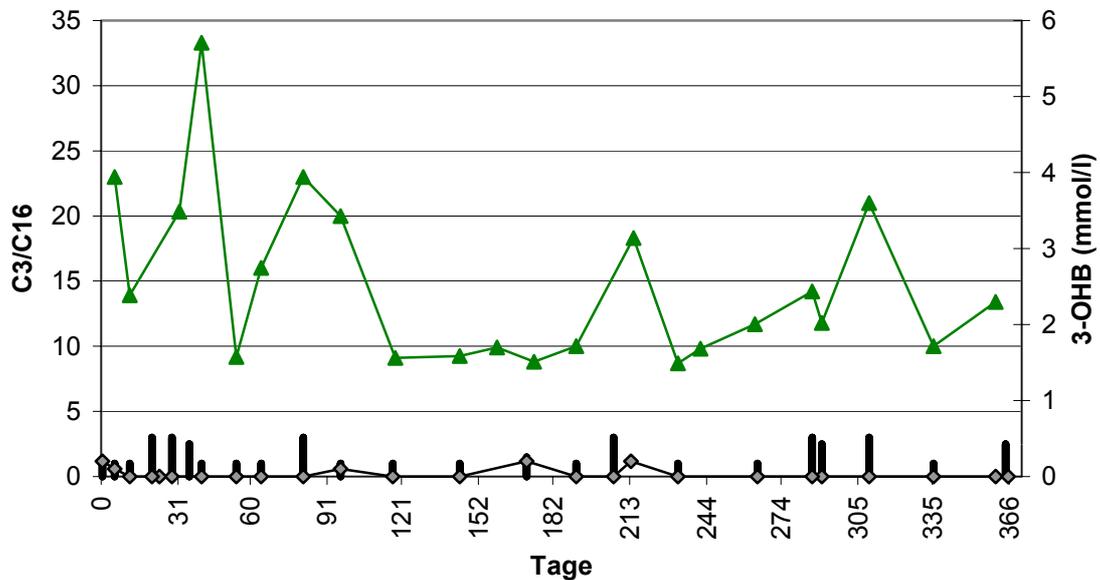
Bis auf eine Ausnahme lag die Konzentration des 3-Hydroxybutyrates nie über 0,2 mmol/l. Am Tag 436 wurde mit 0,7mmol/l eine erhöhte Konzentration gemessen. Die Patientin litt zu diesem Zeitpunkt an einem Infekt mit häufigem Erbrechen. Sie hatte aufgrund des Erbrechens ihre Nahrung nur sehr langsam bekommen, so dass sie lediglich zwei Drittel der vorgesehenen Nahrungsmenge zu sich genommen hatte. Nach Angabe der Eltern hatte sie bis auf diesen Infekt stets die laut Diätplan vorgesehene Menge an Nahrung erhalten.

### Patientin 9

Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 364 Tagen insgesamt 25 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 22 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 24-mal bestimmt.

#### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum**

- |              |  |
|--------------|--|
| Tag 20-28:   | Infekt mit Husten, Rhinitis und Temperaturen bis 39,5°C. „Nesselausschlag“. Einmal im Rahmen eines Hustenanfalls erbrochen. Teilweise Eiweißreduktion, geringfügig verminderte Kalorienzufuhr. |
| Tag 35:      | Leichter Husten.   |
| Tag 81:      | „Schnupfen“, keine sonstigen Infektzeichen.  |
| Tag 171:     | Diarrhöe, leichter juckender Hautausschlag.  |
| Tag 203-214  | Infekt mit Husten, Heiserkeit, Rhinitis, Erbrechen im Rahmen von Hustenattacken. Eiweißreduktion.  |
| Tag 277-290: | Infekt mit starkem Husten, Temperatur bis 38,9°C. Zweimal erbrochen.   |
| Tag 310:     | Infekt mit starkem Husten und Rhinitis, im Rahmen eines Hustenanfalls erbrochen, Temperatur bis 39,2°C.  |
| Tag 360-364: | Infekt mit Husten, Müdigkeit. Einmalig Fieber bis 40°C. Eiweißreduktion.   |



**Abbildung 18. Patientin 9: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken), des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute).**

### **Beschreibung:**

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,2 mmol/l und 0,0 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,032 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 33,3 und 8,7. Der Mittelwert lag bei 14,76.

Während der gesamten Studienzeit wurden bei dieser Patientin stets normale 3-Hydroxybutyratwerte gemessen. Es fanden sich insgesamt sechs Infekte der oberen Luftwege, die mit einem deutlichen Anstieg des C3/C16-Quotienten verbunden waren (Tage 20-35, 81, 203-214, 277-290, 310, 360-364). Am Tag 171 litt sie unter Diarrhöe und einem leichten juckenden Hautausschlag. Hier fand sich kein Anstieg des C3/C16-Quotienten. Bei keinem der Infekte war eine stationäre Aufnahme notwendig. Erbrechen trat nur im Zusammenhang mit Hustenattacken auf. Flüssigkeit und Kalorien konnten stets in ausreichendem Maße zugeführt werden. Zu einer Stoffwechsellentgleisung kam es während der Studienzeit nicht.

## Ergebnisse

---

### Patient 10

Bei dem Patienten wurden über einen Zeitraum von 398 Tagen insgesamt 253 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 23 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen. Der Befindlichkeitsscore wurde 42-mal bestimmt.

#### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum:**

- Tag 19-22: Stationäre Aufnahme bei Erbrechen mit metabolischer Azidose. Infekt der oberen Luftwege.
- Tag 24-26: Stationäre Aufnahme bei Erbrechen mit metabolischer Azidose. Infekt der oberen Luftwege.
- Tag 56: Patient „schlapp,“ sieht schlecht aus. Die Eltern haben eine vertiefte Atmung bemerkt. 3-Hydroxybutyratwert 4,3 mmol/l. Nach Gabe von Traubendicksaft (Pekmez), Normalisierung der Ketonwerte und des Befindens innerhalb von zwei Stunden.
- Tag 76: Leicht reduzierter AZ, Rhinitis mit klarem Sekret, Eiweißreduktion.
- Tag 89: Leicht reduzierter AZ, „nicht gut gegessen“.
- Tag 109: Im Kindergarten weniger Nahrung zu sich genommen.
- Tag 110: Magen-Darm-Infekt, zweimal erbrochen, Eiweißreduktion.
- Tag 115: Im Kindergarten weniger gegessen. Zuhause erhöhter 3-Hydroxybutyratwert (2,4 mmol/l). Nach Gabe von Pekmez Reduktion des 3-Hydroxybutyrates auf 1 mmol/l nach ca. einer Stunde. Ansonsten keine Auffälligkeiten.
- Tag 123: Patient müde, weniger Kalorien und Eiweiß zu sich genommen.
- Tag 127-136: Immer wieder erbrochen. Bei hohen Ketonkörpern fiel den Eltern eine vertiefte Atmung auf. Eiweißreduktion, Gewichtsabnahme.
- Tag 153: Die Mutter erhöht das natürliche Eiweiß auf 20g/d.
- Tag 175-182: Familie war im Urlaub.
- Tag 182-187: Patient „krank“, fühlt sich nicht wohl, nicht gerne gegessen, „stark geschnauft“. Kein Erbrechen oder sonstige Infektzeichen.

## Ergebnisse

---

- Tag 237: Patient müde, schwer geatmet. Eltern gaben Traubendicksaft, daraufhin leichte Reduktion des erhöhten Ketonwertes.
- Tag 238: Pharyngitis, Temperatur bis 38,5°C. Antibiotische Behandlung für eine Woche.
- Tag 253: Zweimal erbrochen, 3-Hydroxybutyrat erhöht (2,1 mmol/l). Nach Gabe von Pekmez Reduktion auf 0,2 mmol/l.
- Tag 261: Einmal erbrochen. 3-Hydroxybutyrat bei 1,3 mmol/l.
- Tag 269: Patient blass und geschwächt.
- Tag 279-285: Rezidivierendes Erbrechen nach Nahrungsaufnahme, Infekt der oberen Luftwege, Temperaturen bis 38,5°C. Obstipation. Verminderte Nahrungszufuhr, Eiweißreduktion.
- Tag 286-291: Stationäre Aufnahme wegen Stoffwechselentgleisung mit metabolischer Azidose bei fieberhaftem Infekt mit rezidivierendem Erbrechen.
- Tag 349: Patient blass und schlapp.
- Tag 372-375: Stationäre Aufnahme wegen rezidivierendem Erbrechen. Metabolische Azidose, Eiweißreduktion.
- Tag 397: AZ leicht reduziert, Patient hat wenig Appetit.

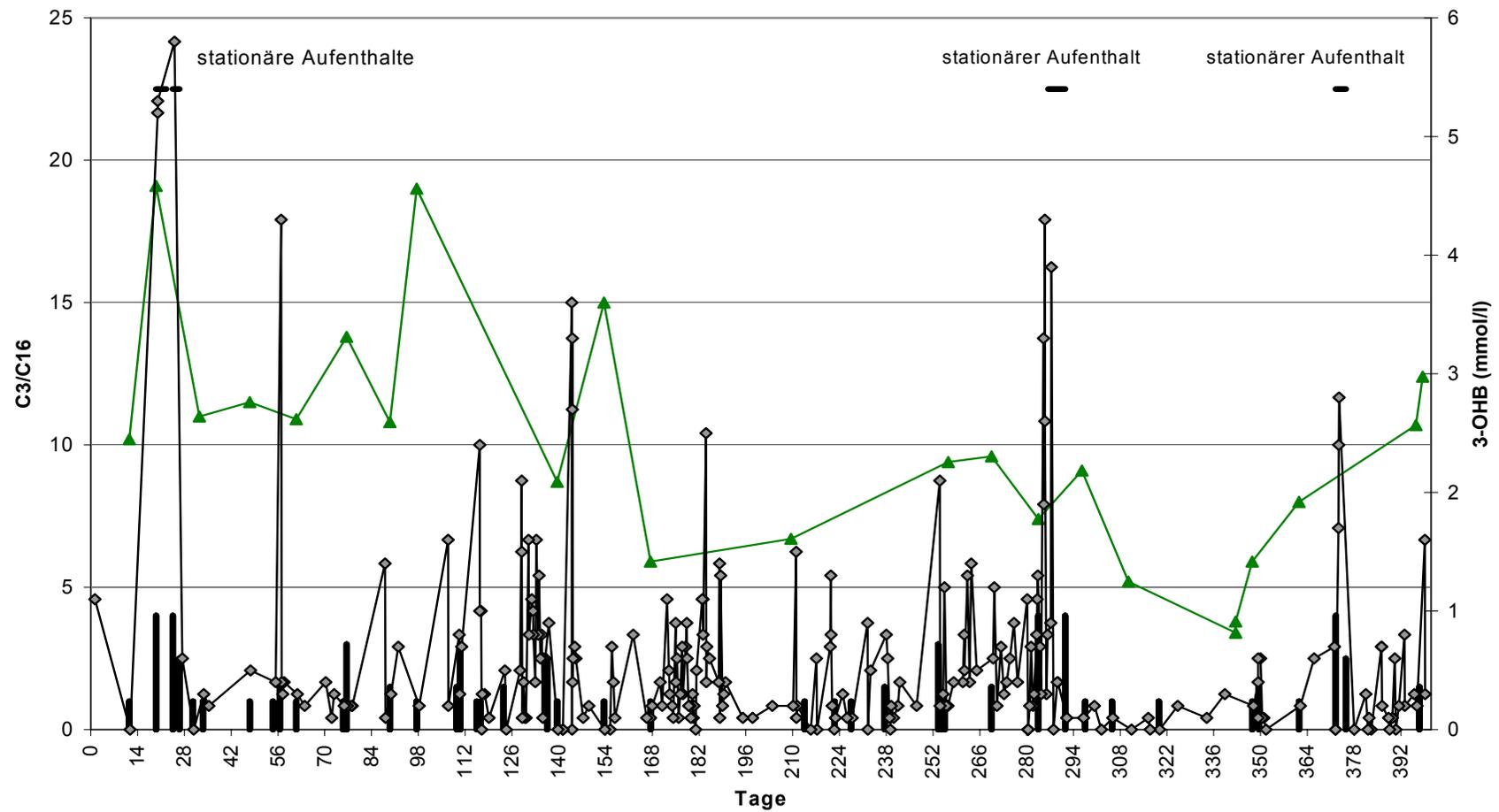
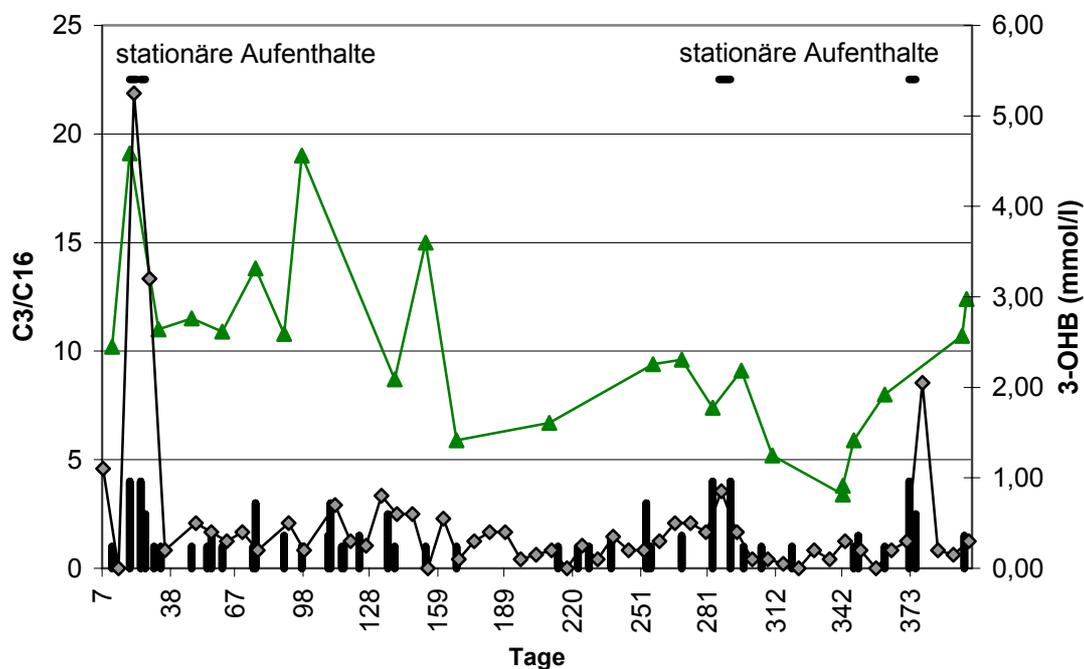


Abbildung 19. Patient 10: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken), des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute). Zeiten einer stationären Aufnahme sind mit waagerechten Balken gekennzeichnet. (Zur besseren Übersicht ist in Abbildung 20 der 7-Tage Median des 3-Hydroxybutyrates dargestellt.)

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,0 mmol/l und 5,8 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,64 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 19,1 und 3,4. Der Mittelwert lag bei 9,89.

Im Studienzeitraum wurde der Patient wegen rezidivierendem Erbrechen mit metabolischer Azidose stationär aufgenommen. Zu allen diesen Zeitpunkten war der 3-Hydroxybutyratwert stark erhöht. Auch im Vorfeld waren die Werte erhöht gewesen. Dies wird deutlich, wenn man statt der Messwerte den 7-Tage Median des 3-Hydroxybutyrates darstellt:



**Abbildung 20. Patient 10: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken), des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 7-Tage Medians des 3-Hydroxybutyrates (Raute). Zeiten einer stationären Aufnahme sind mit waagerechten Balken gekennzeichnet.**

In den acht Wochen zwischen den Tagen 291-347 finden sich ausschließlich 3-Hydroxybutyratwerte bis 0,3 mmol/l. Dies ist der einzige Zeitraum, in welchem über längere Zeit normale 3-Hydroxybutyratwerte gemessen wurden. Hier findet sich auch am Tag 342 der niedrigste Wert des C3/C16-Quotienten. Auch im Rahmen von Infekten mit Erbrechen (Tage 110, 279-285) fanden sich wiederholt erhöhte 3-Hydroxybutyratwerte. Bei leichten Infekten ohne Erbrechen (Tage 76, 238) fand sich keine Erhöhung des 3-Hydroxybutyrates. Immer wieder berichteten die Eltern über

## Ergebnisse

---

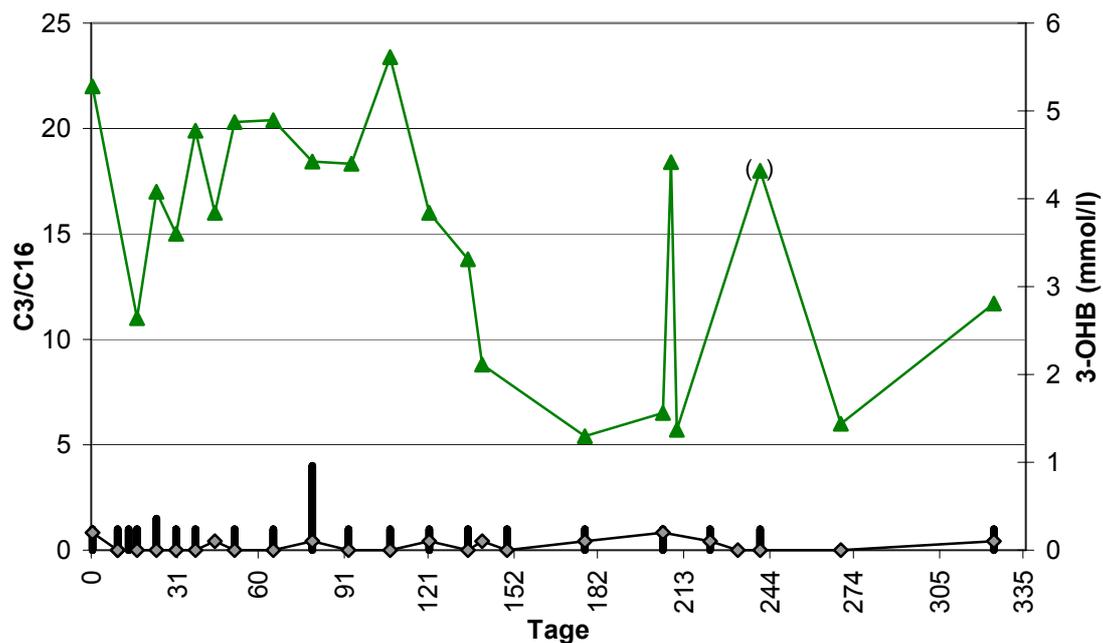
unspezifische leichte Verminderungen des Allgemeinzustandes mit Blässe, Mattigkeit, vermindertem Appetit und teilweise auch vertiefter Atmung und/oder Erbrechen. Im Rahmen dieser Zustände wurde wiederholt ein erhöhtes 3-Hydroxybutyrat bestimmt (Tage 56, 109, 115, 123, 182-187, 237, 253, 349). Die Eltern reagierten in diesen Fällen mit Gabe von Pekmez, einem stark kohlenhydrathaltigen Dicksaft aus Traubenmost, der von dem Jungen gerne genommen wurde. Daraufhin normalisierten sich die Ketonwerte in der Regel innerhalb von wenigen Stunden. Nach Meinung der Eltern konnte so mehrmals durch frühzeitige Intervention eine Entgleisung verhindert werden. Die Eltern empfanden die Möglichkeit der 3-Hydroxybutyratmessung als große Hilfe und setzten das Gerät schon bald selbstständig zur besseren Beurteilung der Stoffwechselsituation des Jungen ein.

### Patient 11

Bei dem Patienten wurden über einen Zeitraum von 324 Tagen insgesamt 24 Messungen des 3-Hydroxybutyrates und 21 Bestimmungen der Acylcarnitine vorgenommen.

#### **Auffälligkeiten im beobachteten Zeitraum:**

- |              |  |
|--------------|--|
| Tag 23:      | Hautrötung an den Händen, Reizhusten.  |
| Tag 79:      | Seit drei Tagen grippaler Infekt mit Husten, subfebrile Temperatur.  |
| Tag 136-137: | Fieberhafter Infekt.   |
| Tag 139-143: | Stationäre Aufnahme zur Therapieoptimierung und Abklärung des Minderwuchses. Erhöhung der täglichen Menge des natürlichen Eiweißes auf 21-22g. |
| Tag 232:     | Infekt mit Erbrechen.  |



**Abbildung 21. Patient 11: Darstellung des Befindlichkeitsscores (Balken), des C3/C16-Quotienten (Dreiecke) und des 3-Hydroxybutyrates (Raute). Eine aus venösem Blut durchgeführte Messung ist in Klammern gesetzt.**

### Beschreibung:

Die 3-Hydroxybutyratwerte schwankten im Studienzeitraum zwischen 0,0 mmol/l und 0,2 mmol/l. Der Mittelwert lag bei 0,05 mmol/l. Die Werte des C3/C16-Quotienten schwankten zwischen 23,39 und 5,4. Der Mittelwert lag bei 14,86.

Die Messungen erfolgten zunächst wöchentlich, später zweiwöchentlich, bzw. vierwöchentlich. Im Studienzeitraum erkrankte der Patient an drei Infekten. Keine dieser Erkrankungen erforderte eine stationäre Aufnahme. Er wurde einmalig zur Therapieoptimierung und Abklärung des Minderwuchses stationär aufgenommen.

Am Tag 208 findet sich eine isolierte Erhöhung des C3/C16-Quotienten bei gutem Allgemeinbefinden des Patienten. Letztgenannter Wert war während einer ambulanten Routineuntersuchung im Krankenhaus höchstwahrscheinlich aus venösem Vollblut bestimmt worden. Am Tag 240 findet sich ein Anstieg des C3/C16-Quotienten auf einen Wert von 18. Der Patient war acht Tage vorher an einem Infekt mit Erbrechen erkrankt. Zum Zeitpunkt der Messung ging es ihm wieder gut.

## **Ergebnisse**

---

Der Patient zeigte während der Studienzeit keine Stoffwechsellage. Während der Studienzeit fanden sich stets normale Werte für 3-Hydroxybutyrat. Bei der Nahrungszufuhr konnte der vorgesehene Diätplan stets eingehalten werden. Nach Erhöhung der täglichen Menge des natürlichen Eiweißes auf 21-22g fanden sich von der Tendenz her niedrigere Spiegel des C3/C16-Quotienten.

## **DISKUSSION**

Metabolische Entgleisungen mit Ketose bzw. Ketoazidose gelten als häufiges Symptom bei Isovalerianazidämie, Propionazidämie und Methylmalonazidämie.

Die metabolische Azidose, welche bei akuter Stoffwechsellentgleisung häufig das größte Problem darstellt, ist im Wesentlichen durch einen Anstieg von 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat bedingt (98,152). Im einzelnen ist der Nachweis einer Ketose jedoch uneinheitlich in Bezug auf das Untersuchungsmaterial (Blut, Urin), die verwendete Methode (chemisch, enzymatisch, chromatographisch, massenspektrometrisch) und die nachgewiesenen Ketonkörper (3-Hydroxybutyrat, Acetoacetat). Am weitesten verbreitet ist hierbei der einfache semiquantitative Nachweis von Acetoacetat im Urin mittels Streifenfest. Wurden Ketonkörper bei den genannten Krankheiten quantitativ bestimmt, so geschah dies meist im Rahmen von Studien, in welchen die Ausscheidung organischer Säuren und ihrer Metabolite über den Urin gemessen wurde.

Die Bestimmung der Ketonkörper im Urin wird zur Therapiekontrolle der besprochenen Organoazidurien eingesetzt. So berichtet z.B. North über eine tägliche Bestimmung der Ketonkörper im Urin durch die Eltern bei 15 Patienten mit Propionazidämie(95). Nyhan empfiehlt den Urin, im Säuglingsalter täglich, später dann in größeren Intervallen bzw. während interkurrenten Infektionen mittels Acetest-Tabletten auf Ketonkörper zu untersuchen(97). Auch bei Isovalerianazidämie wird die Bestimmung der Ketonkörper im Urin durch die Eltern empfohlen, da die Ketonkörper das Ausmaß der in den Körperflüssigkeiten angesammelten Isovaleriansäure widerspiegeln(123).

Bei Patienten mit Propionazidämie und Methylmalonazidämie sollte ein unnötiger Abbau körpereigenen Fettes vermieden werden. Dies führt zu verstärkter Freisetzung toxischer Metabolite aus ungradzahligen Fettsäuren, welche sich bei diesen Patienten in zahlreichen Geweben anreichern. So wird bei Kindern mit Propionazidämie und Methylmalonazidämie im Fastenzustand neben stark erhöhten Konzentrationen von 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat eine erhöhte Konzentration zahlreicher Metabolite des Propionyl-CoA gefunden(139). Da ein verstärkter Abbau körpereigenen Fettgewebes zur Energiegewinnung in der Regel durch einen Anstieg der Ketonkörperspiegel angezeigt wird, erscheint bei Störungen des Propionsäurestoffwechsels die Kontrolle der Ketonkörper aus einem weiteren Grund

sinnvoll, da katabole Zustände mit vermehrtem Fettabbau so schnell erkannt werden könnten.

Publikationen zum Therapiemonitoring von Isovalerianazidämie, Propionazidämie und Methylmalonazidämie mittels Bestimmung der Ketonkörper im Kapillarblut sind mir jedoch nicht bekannt.

### **Anwendung eines enzymatischen Testes auf 3-Hydroxybutyrat bei Isovalerianazidämie, Propionazidämie und Methylmalonazidämie**

Da 3-Hydroxybutyrat unter bestimmten Stoffwechselbedingungen, vor allem dann, wenn verstärkt Fettsäuren zur Energiegewinnung herangezogen werden, aufgrund einer Verschiebung des mitochondrialen Redoxpotentials der Hepatozyten stärker ansteigt als Acetoacetat, wird 3-Hydroxybutyrat als der exaktere Indikator für die Stoffwechselsituation angesehen(63). Bei Untersuchungen an isolierten Rattenhepatozyten führte Propionsäure zu einer verminderten Produktion von 3-Hydroxybutyrat, bei gleichzeitiger Steigerung der Ketogenese. Die Autoren führen dies auf eine Verminderung des hepatozellulären Verhältnisses von NADH/NAD zurück, da die Propionsäure gleichzeitig zu einer Abnahme des Umsatzes im Citratzyklus geführt hatte(115). Dass diese Ergebnisse und Überlegungen nicht ohne weiteres auf den menschlichen Patienten mit Propionazidämie und Methylmalonazidämie übertragbar sind, zeigen Untersuchungen über die Ausscheidung von organischen Säuren bei entsprechenden Patienten. Vor allem im Rahmen metabolischer Entgleisungen ist das Verhältnis von 3-Hydroxybutyrat zu Acetoacetat erhöht(31,144,152). Dies lässt darauf schließen, dass es auch bei Propionazidämie und Methylmalonazidämie ähnlich wie bei der diabetischen und alkoholischen Ketoazidose zu einem Überangebot von Reduktionsäquivalenten in der Leber kommt, welches eine verstärkte Reduktion von Acetoacetat zu 3-Hydroxybutyrat bewirkt. Eine Störung der oxidativen Phosphorylierung durch Isovaleriansäure, die als einer der möglichen Gründe der Toxizität dieser Verbindung gilt(18), würde im Falle der Isovalerianazidämie ebenfalls zu einer verstärkten Reduktion von Acetoacetat zu 3-Hydroxybutyrat führen.

In mehreren Tier-Experimenten und in in vitro Untersuchungen konnte eine Hemmung der 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase durch Methylmalonsäure nachgewiesen

werden(35,36,132). Dies könnte bei Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates mittels eines enzymgestützten Testsystems bei Patienten mit Methylmalonazidämie von Bedeutung sein, da Methylmalonsäure aus der Blutprobe des Patienten die 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase des Testsystems hemmen und so fälschlicher Weise zu zu niedrigen Werten führen könnte. Welche Relevanz eine derartige Wechselwirkung im klinischen Alltag beim Einsatz eines enzymgestützten Testsystems zur Messung des 3-Hydroxybutyrates hat, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt und müsste gesondert untersucht werden. Untersuchungen bei Methylmalonazidämie über die Ausscheidung von 3-Hydroxybutyrat und Methylmalonsäure im Urin zeigen, dass es im Rahmen von akuten Infekten zunächst zu einem Anstieg des 3-Hydroxybutyrates - innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Krankheit - kommt, während die Methylmalonsäure ihre maximale Konzentration erst nach rund 72 Stunden erreicht(59). Dies würde bedeuten, dass eine negative Beeinflussung eines enzymatischen Testsystems durch die bei Methylmalonazidämie auftretende Methylmalonsäure im diagnostisch wichtigen Zeitraum zu Beginn einer Entgleisung eher gering wäre.

### **Zur Genauigkeit des Testsystems**

Zur Evaluation des in dieser Studie verwendeten Ketonkörpermessgerätes (Precision Xtra™, Abbott Laboratories) liegen mittlerweile drei Studien vor(20,25,149). Bei allen drei Studien wurden die Messergebnisse des Ketonkörpermessgerätes mit den Ergebnissen einer etablierten, im Labor durchgeführten Messung verglichen (Prozedur Nr. 310-UV, Sigma Diagnostics). Luftfeuchtigkeit, Temperatur und Hämatokrit zeigten weder Einfluss auf die Referenzmethode noch auf die Differenz zwischen den Ergebnissen der Referenzmethode und des Messgerätes(20). Byrne et al kommen zu dem Schluss, dass gemessen am Variationskoeffizienten die Genauigkeit von Messgerät und Referenzmethode sehr ähnlich sei, wobei das Messgerät dazu tendiere, die 3-Hydroxybutyratspiegel im Blut leichtgradig höher einzuschätzen(20). Während bei anderen Testgeräten auf 3-Hydroxybutyrat das Ergebnis durch in der Probe vorhandenes Acetoacetat stark beeinflusst wird(108), zeigt Precision Xtra™ nur eine geringe Beeinflussbarkeit durch Acetoacetat, welche in einem der Referenzmethode vergleichbaren Bereich liegt(25). Chiu et al fanden bei Messung von insgesamt 20 Proben mit unterschiedlichen 3-Hydroxybutyratkonzentrationen einen 'proportional

bias' des Precision Xtra™ im Vergleich zur Referenzmethode. Die Genauigkeit war im unteren Teil des Messbereiches geringer als im oberen(25). Wallace et al kommen nach insgesamt 90 Messungen von Proben verschiedener Konzentration zu dem Schluß, dass Precision Xtra™ in Bezug auf die Genauigkeit zuverlässig innerhalb der klinisch akzeptablen Grenzen liegt(149).

### **Durchführbarkeit der Studie**

Da in der vorliegenden Studie die Bedeutung der Messung des 3-Hydroxybutyrates bei Kindern mit Organoazidämien vor allem auch in Hinblick auf die Einsatzmöglichkeit im Sinne eines 'Homemonitorings' untersucht wurde, war die Mitarbeit von Eltern und Patienten von entscheidender Bedeutung. Die Anforderung an beide Teile war bei dem geplanten Rythmus von zweiwöchentlicher Messung und anschließender telefonischer Befragung recht hoch, so dass es bei einigen Patienten notwendig wurde, diese Abstände auf vier Wochen zu erweitern. In einem Fall (Patientin 7) machten extrem häufige und ausgedehnte stationäre Aufenthalte, eine schlechte Compliance der Eltern und eine schwierige häusliche Situation eine regelmäßige telefonische Befunderhebung unmöglich. Hier boten die Laboruntersuchungen und detaillierten klinischen Beobachtungen während der stationären Aufenthalte einen gewissen Ersatz.

Um die Schwankungen des 3-Hydroxybutyratspiegels im Rahmen möglichst vieler Infekte und metabolischer Entgleisungen beobachten zu können, wurde ein Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten angestrebt. Dieser lange Zeitraum wurde nicht von allen Eltern mitgetragen, insbesondere bei den älteren Patienten, da das 3-Hydroxybutyrat hier nur sehr geringe Schwankungen zeigt, so dass den Eltern eine Messung nicht sinnvoll erschien. Gelegentlich mussten Messungen und Telefonate aufgrund bestimmter Ereignisse, wie z.B. Urlaubsreisen der Patienten, verschoben werden. Insgesamt war die Mitarbeit der Eltern und Patienten bis auf die oben erwähnte Ausnahme gut. Die Möglichkeit der 3-Hydroxybutyratmessung wurde von den Eltern im Allgemeinen als weitere Hilfe zur Beurteilung des Zustandes ihrer Kinder gut angenommen und in den meisten Fällen auch über die Studienzeit hinaus, vor allem bei klinischer Verschlechterung des Zustandes, selbstständig eingesetzt.

Bei der Befunderhebung mittels Telefoninterview konnte der jeweilige Zustand des Patienten durch Strukturierung anhand des vorbereiteten Fragebogens gut erfasst

werden. Die klare Gliederung war insbesondere in der Verständigung mit Eltern mit weniger guten Deutschkenntnissen eine große Hilfe.

### **Praktikabilität des Testgerätes**

Bei der Beurteilung der Praktikabilität des Streifentestes auf 3-Hydroxybutyrat im Blut spielt der Vergleich mit der alternativ möglichen semiquantitativen Bestimmung von Acetoacetat mittels gebräuchlicher Urinstreifenteste (z.B. Ketostix, Bayer-Diagnostics Leverkusen, BRD oder Ketur-Test, Roche Diagnostics GmbH, Basel, CH) eine wesentliche Rolle.

Die Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates im Kapillarblut war insbesondere im Kleinkindesalter und bei geistig retardierten Patienten sehr viel einfacher durchzuführen als die semiquantitative Bestimmung der Ketonkörper im Urin, da bei dieser Patientengruppe eine gute Kooperation der Patienten bei der Uringewinnung nicht immer gegeben war. Im Falle einer Dehydratation - wie sie bei den besprochenen Organoazidämien im Rahmen metabolischer Entgleisungen häufig auftritt - verzögert eine verminderte Urinproduktion häufig die Gewinnung von Spontanurin. Hier war die Bestimmung des 3-Hydroxybutyratspiegels im Blut der Ketonkörperbestimmung im Urin ebenfalls überlegen.

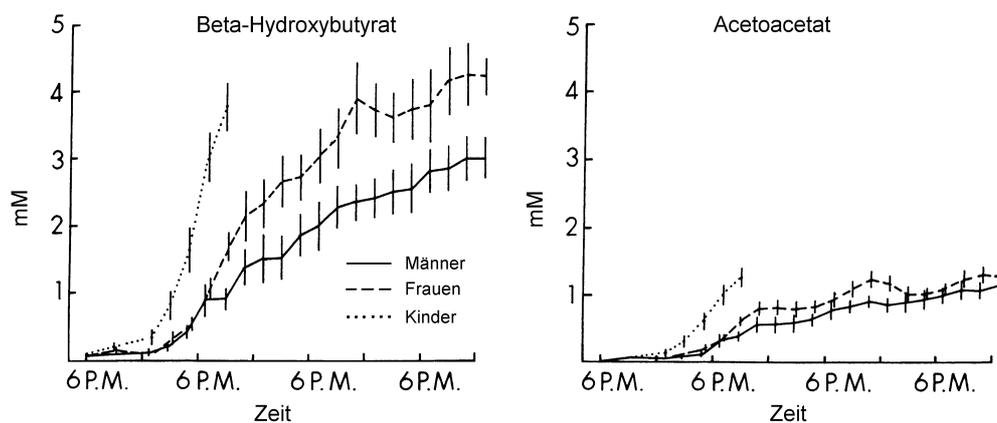
Durch die Verwendung einer Stechhilfe wurde die Abnahme von Kapillarblut erheblich erleichtert. Die Blutentnahme wurde von den Kindern gut toleriert. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Kinder aufgrund der Messungen der Acylcarnitine aus Kapillarblut, welche zur Kontrolle des Stoffwechsels routinemäßig durchgeführt wird, bereits an die Blutentnahme gewöhnt waren. Bei Kindern mit Typ-1-Diabetes, die ebenfalls mit regelmäßigen Kapillarblutabnahmen vertraut sind, findet sich bei Bestimmung des 3-Hydroxybutyratspiegels aus Kapillarblut eine signifikant bessere Compliance als beim Streifentest auf Ketone im Urin(64). Ein wesentlicher Nachteil des Testes auf 3-Hydroxybutyrat gegenüber dem Urintest ist der Anschaffungspreis des Testgerätes selbst und der gegenüber den Urinteststreifen deutlich höhere Preis der einzelnen Teststreifen.

### Diskussion der Ergebnisse

#### Normalwerte der Ketonkörper

Der Ketonkörperspiegel zeigt bei normalen Probanden selbst dann noch eine beträchtliche Streuung, wenn man eine Gruppierung nach Alter und Fastendauer vornimmt. Hierfür sind vermutlich Unterschiede im Grundumsatz, in hepatischen Glykogenspeichern und in der Bereitstellung von Aminosäuren aus Muskeleiweiß verantwortlich(89).

Im Kindes- und Jugendalter ist die Konzentration der Ketonkörper im Blut altersabhängig. Es findet sich eine negative Korrelation zwischen Neigung zu ketotischen Zuständen und Lebensalter(120). Vor allem Kinder unter sieben bis acht Jahren haben eine deutlich ausgeprägtere Tendenz zur Entwicklung einer Ketose(16). In dieser Altersgruppe ist die Glukoseneubildung noch höher als beim Erwachsenen(12). Kinder haben sowohl geringere Glykogenreserven als Erwachsene(88) als auch geringere Konzentrationen an glucoplastischen Aminosäuren wie Alanin und Glutamin, die zur Gluconeogenese herangezogen werden können(43). Außerdem haben Kinder gegenüber Erwachsenen einen erhöhten Grundumsatz. All dies führt dazu, dass - um einen Mangel an Glukose zu kompensieren - die Nutzung von Fettsäuren zur Energiegewinnung im Kindesalter bedeutend früher einsetzt als im Erwachsenenalter(54). Abbildung 22 zeigt den bei Kindern deutlich schnelleren Anstieg der Ketonkörper unter Fastenbedingungen.



**Abbildung 22.** 3-Hydroxybutyrat- und Acetoacetatkonzentrationen im Blut bei 10 Männern und 10 Frauen während einer 84-stündigen Fastenzeit sowie bei 15 Kindern (Alter  $6,1 \pm 0,8$  Jahre, Mittelwert  $\pm$  SE) während einer 30-stündigen Fastenzeit. Die Studie begann um 18:00, eine Stunde nach der letzten Mahlzeit. Alle Daten sind in der Form: Mittelwert  $\pm$  SE dargestellt (nach Haymond et al 1982(43)).

## Diskussion

---

Zum Ketonkörper Spiegel bei Kindern in Hinblick auf verschieden lange Zeiten des Nahrungsmittelentzuges gibt es zahlreiche Studien(2,5,16,53,65,66,120,159). In den genannten Studien wurde die Ketonkörperkonzentration im venösen Blut bestimmt. In der hier vorliegenden Studie wurden die Bestimmungen mit Kapillarblut durchgeführt. Systematische Untersuchungen zur Ketonkörperkonzentration im Kapillarblut bei Kindern fehlen. Ein Vergleich der Ketonkörperkonzentration in arterialisiertem Blut und venösem Blut zeigte, dass die 3-Hydroxybutyratkonzentrationen im arterialisierten Blut  $17,1 \pm 4,8\%$  über dem venösen Blut lagen(125). Dies muss bei der Interpretation der aus Kapillarblut gewonnen Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über 3-Hydroxybutyratwerte bei Kindern verschiedener Altersstufen nach nächtlichem Fasten:

Alter	2,5. Perzentile	Median	97,5. Perzentile
1 Monat -2 Jahre	0,02 mmol/l	0,022 mmol/l	0,7 mmol/l
2 Jahre -8 Jahre	0,02 mmol/l	0,055 mmol/l	0,67 mmol/l
8 Jahre -18 Jahre	0,02 mmol/l	0,02 mmol/l	0,4 mmol/l

**Tabelle 2. 3-Hydroxybutyratwerte im Serum bei Kindern nach zwölfstündigem nächtlichen Fasten (Normalwerte bei jeweils 30 Probanden pro Gruppe)(5).**

Auch hier zeigt sich, dass die Werte der über Achtjährigen weitgehend mit denen der Erwachsenen vergleichbar sind. Der Referenzwert für 3-Hydroxybutyrat bei Erwachsenen nach nächtlichem Fasten wird mit 0,02-0,27 mmol/l angegeben(138). Zur Einteilung ketotischer Zustände wird unterschieden zwischen Normoketonämie bei Ketonkörperspiegeln unter 0,2 mmol/l und Hyperketonämie bei Ketonkörperspiegeln über 0,2 mmol/l. In Analogie zur Laktatazidose wird bei Ketonkörperspiegeln von über 7 mmol/l von Ketoazidose gesprochen (154). Andere Autoren definieren in dieser Einteilung andere Grenzwerte; insbesondere sei die Ausbildung einer Ketoazidose schon bei geringeren Ketonkörperwerten gegeben (3,0 mmol/l)(63,89). Bei den Werten der oben beschriebenen Einteilung handelt es sich um Ketonkörpergesamt-konzentrationen. Dies ist bei der Beurteilung von 3-Hydroxybutyratwerten zu beachten. Berücksichtigt man die unterschiedlichen Angaben zum Verhältnis der beiden

Ketonkörper 3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat(5,10,16,42) sowie die Ergebnisse der genannten Studien zur 3-Hydroxybutyratmessung, so erscheint es sinnvoll bei Patienten, bei welchen eine katabole Stoffwechsellage bzw. ein verstärkter Abbau von Fettsäuren vermieden werden sollte, 3-Hydroxybutyratwerte im Kapillarblut ab 0,3 mmol/l zu kontrollieren und gegebenenfalls mit Gabe von Kohlenhydraten zu reagieren.

### **Werte der Patienten**

Bei drei der elf untersuchten Patienten (Patientin 5, Patientin 7, Patient 10) kam es während der Studienzeit zu metabolischen Entgleisungen. In jedem dieser Fälle fand sich eine deutliche Erhöhung des 3-Hydroxybutyrates. Erhöhungen des 3-Hydroxybutyrates ohne klinisch erfassbare Entgleisungen fanden sich bei fünf der untersuchten Patienten (Patient 2, Patientin 5, Patientin 7, Patientin 8, Patient 10). Die Gründe für diese nicht mit metabolischer Entgleisung assoziierten Erhöhungen des 3-Hydroxybutyrates waren unterschiedlich. Bei Patient 2, dem mit einem Jahr und acht Monaten jüngsten Patienten in der Studie, fand sich zu Beginn der Studie bei der morgendlichen nüchternen Messung des 3-Hydroxybutyrates ein Wert von 0,4 mmol/l, nachdem der Patient am Abend zuvor weniger als die vorgesehene Nahrungsmenge erhalten hatte. Dem Patienten ging es zu dieser Zeit gesundheitlich gut. Der mit 0,4 mmol/l erhöhte 3-Hydroxybutyratspiegel normalisierte sich nach dem Frühstück. Diese leichte Erhöhung des 3-Hydroxybutyrates ist aller Wahrscheinlichkeit nach auf die in diesem Alter noch relativ geringen Glykogenreserven des Körpers zurückzuführen und ist als physiologisch anzusehen. Da bei den beschriebenen Organoazidämien eine katabole Stoffwechsellage jedoch vermieden werden sollte, ist ein solcher Wert bei Vorliegen einer Organoazidämie anders zu bewerten als bei stoffwechselgesunden Kindern. Die Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates kann hier dabei helfen, die Nahrungsmenge optimal über den Tag zu verteilen und insbesondere bei der Beurteilung der Länge der durch die Nachtruhe bedingten Fastenphasen eine Hilfe darstellen. Bei dem genannten Patienten wurde nach Messung des leicht erhöhten 3-Hydroxybutyratwertes die letzte Nahrungsgabe am Abend auf eine spätere Stunde verlegt. In der Folge wurden außer im Rahmen von Infekten keine erhöhten Werte mehr gemessen. Bei einem schweren Infekt mit Fieber sowie bei einem leichteren Infekt ohne Fieber wurden bei diesem Patienten erhöhte 3-Hydroxybutyratwerte von bis zu

## **Diskussion**

---

0,8 mmol/l bzw. 0,3 mmol/l gemessen. Der Patient hatte zu beiden Gelegenheiten seine planmäßig vorgesehene Nahrung erhalten. Hier könnte eine Erhöhung des Grundumsatzes durch Fieber bzw. Infekt zu einem erhöhten Energiebedarf geführt haben. Es fand sich eine rasche Normalisierung innerhalb von drei Stunden nach Nahrungszufuhr.

Eine vergleichbare Erhöhung des 3-Hydroxybutyrates fand sich bei der mit sieben Jahren und vier Monaten wesentlich älteren Patientin 8. Bei dem an einer Methylmalonazidämie leidenden Mädchen wurde als maximaler Wert ein 3-Hydroxybutyratwert von 0,7 mmol/l gemessen. Das Mädchen litt zu diesem Zeitpunkt an einer Angina tonsillaris und erbrach mehrfach. Es konnten nur ca. zwei Drittel der vorgesehenen Kalorien zugeführt werden. Die Patientin, bei der sich im gesamten Studienzeitraum auch nur diese eine deutliche Erhöhung des 3-Hydroxybutyrates fand, war wahrscheinlich aufgrund ihres gegenüber Patient 2 höheren Alters und entsprechend größerer Reserven an Glykogen und anderen Substanzen, die zur Glukoneogenese eingesetzt werden können, weniger stark darauf angewiesen, Körperfett zur Energiegewinnung heranzuziehen. Hier führte erst die Kombination von Infekt und rezidivierendem Erbrechen einerseits sowie eine deutliche Verminderung der zugeführten Kalorien andererseits zu einem Anstieg des 3-Hydroxybutyrates.

Bei Patientin 5 fanden sich Erhöhungen des 3-Hydroxybutyrates im Rahmen von Infekten der oberen Luftwege, zusätzlich litt die Patientin an Erbrechen bzw. Obstipation. Aufgrund des Erbrechens bekam die Patientin die bei Infekten und Erbrechen planmäßig eiweißreduzierte Nahrung über eine nasogastrale Sonde appliziert. Möglicherweise wurde der durch das Erbrechen verursachte Nahrungs- und Flüssigkeitsverlust trotz Ernährung über die Sonde nicht ausreichend kompensiert, sodass es zu einer katabolen Stoffwechsellage mit Anstieg des 3-Hydroxybutyrates kam. Die bei dieser Patientin auch bei Entgleisungen vorhandene Obstipation könnte durch vermehrte Propionsäureproduktion durch Darmbakterien zu einem Anstieg der für Propionazidämie typischen Metabolite, mit den bereits beschriebenen Auswirkungen auf den Citratzyklus und den Ketonkörperstoffwechsel, geführt haben.

Patientin 7 und Patient 10 zeigten die am deutlichsten erhöhten 3-Hydroxybutyratwerte. Bei Patient 10 waren die Werte trotz der regelmäßigen Nahrungsgabe durch die Eltern häufig erhöht. Die höchsten Werte fanden sich im Rahmen von metabolischen

## Diskussion

---

Entgleisungen. Insgesamt liegen die 3-Hydroxybutyratwerte dieses Patienten deutlich über dem, was man bei einem gesunden Kind gleichen Alters erwarten würde (siehe Tabelle 2). Dies zeigen neben Abbildung 19 sowohl der Mittelwert aller Messungen von 0,64 mmol/l als auch der Median aller Messungen von 0,3 mmol/l. Es muss berücksichtigt werden, dass in diesen Werten nicht nur die morgendlichen Nüchternwerte, sondern auch die Kontrollmessungen nach Gabe von Kohlenhydraten enthalten sind. Auffallend war, dass die 3-Hydroxybutyratspiegel des Patienten häufiger und deutlicher erhöht waren als bei den übrigen Patienten der Studie mit Methylmalonazidämie. Ein direkter Vergleich ist jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahl und des unterschiedlichen Alters schwierig. Möglicherweise liegt bei dem Patienten eine Zweiterkrankung vor, welche auch Grund für die bei ihm gefundenen Arachnoidalzysten sein könnte. Da die Eltern beschrieben, dass das Kind bei 3-Hydroxybutyratwerten ab 0,8 mmol/l auch vom Verhalten (müde, schlapp) bzw. vom äußeren Eindruck her (blass, halonierte Augen) auffällig gewesen sei, und da außer bei metabolischen Entgleisungen der 3-Hydroxybutyratspiegel durch Gabe von kohlenhydratreicher Nahrung gut zu beherrschen war, erwies sich die 3-Hydroxybutyratmessung bei diesem Patienten als besonders nützlich. Die Eltern hatten die Möglichkeit, ihre Einschätzung des Gesundheitszustandes des Kindes mit Hilfe der Messung zu objektivieren und den Erfolg von therapeutischen Maßnahmen rasch zu kontrollieren.

Patientin 7 war die gesundheitlich und stoffwechselfähig instabilste Patientin der Studie. Dies schlug sich insbesondere in den häufigen und ausgedehnten stationären Aufenthalten während des Studienzeitraumes nieder. Der 3-Hydroxybutyratspiegel spiegelte den klinischen Zustand der Patientin gut wieder. Dies zeigte sich darin, dass das 3-Hydroxybutyrat vor allem dann erhöht war, wenn aufgrund von Infekten oder Entgleisungen eine stationäre Aufnahme nötig war (siehe Abbildung 15). Auch während des stationären Aufenthaltes schlug sich eine Verschlechterung des klinischen Zustandes in Form eines Anstieges des 3-Hydroxybutyrates nieder. Hier war im Gegensatz zu der bei dieser Patientin schwierigen häuslichen Situation eine optimale Nahrungszufuhr und Behandlung sicher gewährleistet und dokumentiert. Auffallend war der bei dieser Patientin über einen längeren Zeitraum kongruente Verlauf der Ammoniak- und 3-Hydroxybutyratspiegel im Blut. Da die Messungen beider Parameter

## Diskussion

---

leider nicht immer zeitgleich durchgeführt wurden, ist eine exakte Bestimmung der Korrelation der beiden Werte nicht möglich. Bei Patienten mit Propionazidämie wurde eine gute Korrelation zwischen dem Propionsäurespiegel im Serum und dem Ammoniakspiegel im Blut beobachtet(27). Als Grund für einen Anstieg des Ammoniaks bei Propionazidämie wird eine Hemmung der N-Acetylglutamat-Synthetase durch Propionsäure und eine dadurch verminderte Aktivität der Carbamoylphosphat-Synthetase angenommen(28). Die bei Patientin 7 beobachteten Anstiege von 3-Hydroxybutyrat und Ammoniak im Blut sind so jeweils als Zeichen der zu diesen Zeiten verschlechterten Stoffwechsellage zu werten.

Während es bei den oben diskutierten jüngeren Patienten der Studie im Rahmen von Infekten oder auch nur in Folge von Unregelmäßigkeiten bei der Nahrungsaufnahme (Patient 2) zu einem Anstieg des 3-Hydroxybutyrates im Blut auf Werte von über 0,2 mmol/l kam, war dies bei den übrigen, älteren Patienten nicht zu beobachten. Auch diese Patienten erkrankten im Beobachtungszeitraum an Infekten, ein erhöhter 3-Hydroxybutyratspiegel ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Hierbei muss beachtet werden, dass die Erkrankungen bei diesen Patienten nur selten so schwer waren, dass sie eine stationäre Aufnahme erforderlich machten, und dass es auch dann, wenn dies der Fall war, nicht zu einer metabolischen Entgleisung kam. Bei diesen Patienten ließ sich eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch Infekt oder 'Diätfehler' (z.B. während des Urlaubs, wie bei Patientin 4) am ehesten an einem Anstieg des C3/C16-Quotienten ablesen. Dieser Parameter ist jedoch in der Regel nur dann sofort erhöht, wenn eine fulminante Entgleisung vorliegt. Bei Infekten und Erbrechen erfolgt der Anstieg meist mit einer gewissen Latenz(56).

Für die konstant niedrigen Ketonkörperwerte der Patienten 1, 3, 4, 6, 9, 11 kommen so vor allem zwei Faktoren maßgeblich in Betracht. Einerseits die mit dem Alter zunehmende Stabilität der Stoffwechsellage bei Patienten mit Organoazidurien, andererseits die mit zunehmendem Alter allgemein abnehmende Neigung zur Ketose(43). Bei allen hier untersuchten Patienten muss bei der Beurteilung der 3-Hydroxybutyratwerte berücksichtigt werden, dass sie Carnitin als Dauertherapie erhielten. Es ist bekannt, dass Carnitin bei PA und MMA das Ausmaß der Ketose reduziert(158).

## **Diskussion**

---

Eine offene Frage bleibt die Bedeutung der 3-Hydroxybutyratmessung für 'Homemonitoring' und Therapiekontrolle der untersuchten Organoazidurien im Neugeborenen- und Säuglingsalter, da Neugeborene und junge Säuglinge in Bezug auf den Ketonkörpermetabolismus eine Sonderstellung einnehmen. Sidbury et al betonen, dass Säuglinge mit einem Alter von unter 9 Monaten resistenter in Bezug auf die Entwicklung einer Ketose seien als ältere Kinder(124). Williamson vertritt die Ansicht, dass es, ebenso wie bei Ratten, auch bei menschlichen Neugeborenen zu einer physiologischen Ketose komme(154), wohingegen andere Autoren zu der Schlussfolgerung kommen, dass bei ausreichender Fütterung beim menschlichen Neugeborenen eine typische Ketose nicht auftritt(2). Genauere Messungen des Ketonkörpertransportes bei Neugeborenen und Säuglingen haben gezeigt, dass die Ketogenese beim Neugeborenen bereits früh nach der Geburt gut entwickelt ist, und dass das Neugeborene einen beträchtlichen Teil seines Energiebedarfes mit Ketonkörpern decken kann. Auch bei regelmäßiger vierstündlicher Fütterung ließ sich bei Neugeborenen ein erhöhter Ketonkörperumsatz nachweisen. Eine gegenüber dem Erwachsenen deutlich gesteigerte Aufnahmefähigkeit des Gehirns und eine relativ zum Körper größere Gehirnmasse des Neugeborenen können eine Erklärung für eine im Vergleich zum Säugling und Kleinkind weniger stark ausgebildete Neigung zur Ketose sein(17). Dies zeigt, dass sich die in dieser Studie in Bezug auf das Kleinkindes-, Jugend- und junge Erwachsenenalter gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne weiteres auf das Neugeborenen- und (frühe) Säuglingsalter übertragen lassen.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Die 3-Hydroxybutyratkonzentration ist altersabhängig. Nach den in dieser Studie gemachten Erfahrungen ist die 3-Hydroxybutyratmessung bei älteren Kindern (>8 Jahre) bzw. bei erwachsenen Patienten weniger aussagekräftig. Aufgrund der Literatur ist eine eingeschränkte Aussagekraft auch im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter zu vermuten. Für den Arzt bleibt bei der Einschätzung der Schwere einer Stoffwechseldekompensation die klinische Beurteilung die wichtigste Entscheidungshilfe. Die 3-Hydroxybutyratmessung kann bei den untersuchten Organoazidurien andere 'Akutparameter' wie die Blutgasanalyse und die Bestimmung des Ammoniaks im Blut sinnvoll ergänzen. Sie ist sehr hilfreich zur Mitbeurteilung einer Stoffwechseldekompensation sowie zur Beurteilung der Effektivität einer therapeutischen Intervention wie Maltodextringabe durch die Eltern. Dies gilt insbesondere auch für telefonische Konsultationen. Insbesondere bei akuten Infekten und Erbrechen im Kleinkindesalter ist die kapilläre Messung des 3-Hydroxybutyrates schneller und einfacher als die Gewinnung von Urin und die anschließende semiquantitative Bestimmung des Acetoacetates im Urin. Bei Kindern mit den hier untersuchten Organoazidurien sollten 3-Hydroxybutyratwerte im Kapillarblut <0,3 mmol/l angestrebt werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die vorliegende Untersuchung als Pilotstudie zu betrachten. Eine Überprüfung der hier gewonnenen Ergebnisse an einem größeren Kollektiv von Patienten mit diesen seltenen Erkrankungen ist wünschenswert. Eine weitere offene Frage bleibt, inwieweit eine Hemmung der 3-Hydroxybutyratdehydrogenase durch Methylmalonsäure die 3-Hydroxybutyratmessung bei Patienten mit MMA beeinflusst.

## ZUSAMMENFASSUNG

Metabolische Entgleisungen, vor allem im Rahmen von Infekten, sind eine häufige Komplikation von Isovalerianazidämie (IVA), Propionazidämie (PA) und Methylmalonazidämie (MMA). Wird eine drohende Entgleisung nicht rechtzeitig erkannt und behandelt, kann es zu Ketose, schwerer lebensbedrohlicher metabolischer Azidose, sowie zur hyperammonämischen Krise kommen. Die Therapiekontrolle der genannten Organoazidämien ist im Gegensatz zu anderen angeborenen Stoffwechselerkrankungen schwierig. Die Messung der Acylcarnitine aus Trockenblut und die Bestimmung typischer Metabolite im Urin mittels Tandemmassenspektroskopie hat sich als hilfreich erwiesen, benötigt aber eine gewisse Zeit und bleibt spezialisierten Labors vorbehalten. Mit einem neuen Testgerät (PrecisionXtra, Medisense) ist es möglich, 3-Hydroxybutyrat, den wichtigsten ‘Ketonkörper’ im Kapillarblut, zu bestimmen (Probevolumen 5,0µl; Testdauer 30 Sekunden; Messbereich 0,0 bis 6,0 mmol/l).

Diese Arbeit hatte das Ziel zu überprüfen, inwieweit die Bestimmung des 3-Hydroxybutyrates im Blut mittels eines Streifentestes, in Verbindung mit der Bestimmung des Acylcarnitinstatus’ mittels Tandemmassenspektroskopie aus Trockenblut eine Aussage über die Qualität der diätetischen und medikamentösen Einstellung von Patienten mit diesen Organoazidämien zulässt.

Bei elf Patienten, zwei mit IVA, fünf mit PA und vier mit MMA, wurde über einen Zeitraum von 9 - 15 Monaten regelmäßig 3-Hydroxybutyrat im Blut mittels Streifentest aus Kapillarblut durch die Eltern bestimmt. Außerdem wurden regelmäßig die Acylcarnitine im Blut mittels Tandemmassenspektroskopie und der klinische Zustand mittels strukturierter Telefoninterviews bestimmt. Das Alter der Patienten lag zwischen 1,7 und 20,5 Jahren. Die Ergebnisse des Telefoninterviews wurden in ein Vier-Punkte-Score-System überführt. Alle Patienten bekamen Carnitin in einer Dosis von 50-100 mg/kg KG, eine proteinarme Diät sowie ergänzend eine Aminosäurenmischung, (Leu-AM 2, SHS; IMTV II; SHS bzw. OS 2; Milupa).

Bei fünf der elf Patienten fanden sich 3-Hydroxybutyratwerte von  $\geq 0,3$  mmol/l (Maximalwerte: 0,6-5,8 mmol/l). Alle diese Patienten waren unter 7,3 Jahre alt. In allen fünf Fällen half die 3-Hydroxybutyratbestimmung bei Optimierung der Diät und/oder Beurteilung der Stoffwechsellage der betroffenen Patienten im Rahmen von

## Zusammenfassung

---

interkurrenten Infekten. Bei drei Patienten fanden sich insgesamt zehn akute metabolische Entgleisungen. Zum Zeitpunkt der Entgleisung wiesen alle diese Patienten erhöhte 3-Hydroxybutyratspiegel im Blut auf.

Die 3-Hydroxybutyratkonzentration ist altersabhängig. Nach den in dieser Studie gemachten Erfahrungen ist die 3-Hydroxybutyratmessung bei älteren Kindern (>8 Jahre) bzw. bei erwachsenen Patienten weniger aussagekräftig. Aufgrund der Literatur ist eine eingeschränkte Aussagekraft auch im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter zu vermuten. Für den Arzt bleibt bei der Einschätzung der Schwere einer Stoffwechseldekompensation die klinische Beurteilung die wichtigste Entscheidungshilfe. Die 3-Hydroxybutyratmessung ist sehr hilfreich zur Mitbeurteilung einer Stoffwechseldekompensation sowie zur Beurteilung der Effektivität einer therapeutischen Intervention wie Maltodextringabe durch die Eltern. Dies gilt insbesondere auch für telefonische Konsultationen. Obwohl in dieser Studie ein Patient mit MMA die höchsten und häufigsten Erhöhungen des 3-Hydroxybutyratspiegels aufwies, ist aufgrund einer Hemmung der 3-Hydroxybutyratdehydrogenase durch Methylmalonsäure die 3-Hydroxybutyratmessung bei MMA möglicherweise weniger geeignet als bei PA, und IVA.

Die an einer kleinen Patientenzahl bisher gefundenen Ergebnisse zeigen, dass diese einfache Untersuchung sehr hilfreich bei der Beurteilung einer katabolen Stoffwechsellaage bei Kindern mit Organoazidurien ist. Die Möglichkeit des 'Homemonitorings' ist ein Vorteil für die Eltern, den behandelnden Ärzten dient sie vor allem zu einer besseren Einschätzung bei telefonischer Konsultation. Insbesondere bei akuten Infekten und Erbrechen im Kleinkindesalter ist die kapilläre Messung des 3-Hydroxybutyrates schneller und einfacher als die Gewinnung von Urin und die anschließende semiquantitative Bestimmung des Acetoacetates im Urin. Ein kataboler Zustand kann so frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Al Essa, M., Rahbeeni, Z., Jumaah, S., Joshi, S., Al Jishi, E., Rashed, M. S., Al Amoudi, M., Ozand, P. T. (1998)  
Infectious complications of propionic acidemia in Saudia Arabia  
*Clin Genet*, 54, 90-94
2. Anday, E. K., Stanley, C. A., Baker, L., Delivoria, P. (1981)  
Plasma ketones in newborn infants: absence of suckling ketosis  
*J Pediatr*, 98, 628-630
3. Ando, T., Rasmussen, K., Nyhan, W. L., Hull, D. (1972)  
3-hydroxypropionate: significance of -oxidation of propionate in patients with propionic acidemia and methylmalonic acidemia  
*Proc Natl Acad Sci U S A*, 69, 2807-2811
4. Ando, T., Rasmussen, K., Wright, J. M., Nyhan, W. L. (1972)  
Isolation and identification of methylcitrate, a major metabolic product of propionate in patients with propionic acidemia  
*J Biol Chem*, 247, 2200-2204
5. Artuch, R., Vilaseca, M. A., Farre, C., Ramon, F. (1995)  
Determination of lactate, pyruvate, beta-hydroxybutyrate and acetoacetate with a centrifugal analyser  
*Eur.J Clin.Chem Clin.Biochem*, 33, 529-533
6. Bain, M. D., Nussey, S. S., Jones, M., Chalmers, R. A. (1995)  
Use of human somatotrophin in the treatment of a patient with methylmalonic aciduria  
*Eur J Pediatr*, 154, 850-852
7. Baumgarter, E. R., Viardot, C. (1995)  
Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidaemia  
*J Inherit Metab Dis*, 18, 138-142
8. Behbehani, A. W., Lehnert, W., Langenbeck, U., Luthe, H., Baumgartner, R. (1984)  
Propionazidämie mit Myelinisierungsstörung im ZNS  
*Klin Padiatr*, 196, 106-110
9. Bergen, B. J., Stumpf, D. A., Haas, R., Parks, J. K., Eguren, L. A. (1982)  
A mechanism of toxicity of isovaleric acid in rat liver mitochondria  
*Biochem Med*, 27, 154-160
10. Bergmeyer, H. U., Bernt, E. (1965)  
Enzymatische Bestimmung von Ketonkörpern im Blut  
*Enzymologia Biologica Et Clinica*, 5, 65-76

11. Berry, G. T., Yudkoff, M., Segal, S. (1988)  
Isovaleric acidemia: medical and neurodevelopmental effects of long-term therapy  
*J Pediatr*, 113, 58-64
12. Bier, D. M., Leake, R. D., Haymond, M. W., Arnold, K. J., Gruenke, L. D., Sperling, M. A., Kipnis, D. M. (1977)  
Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose  
*Diabetes*, 26, 1016-1023
13. Bodemer, C., De Prost, Y., Bachollet, B., Poggi, F., Teillac-Hamel, D., Fraitag, S., Saudubray, J. M. (1994)  
Cutaneous manifestations of methylmalonic and propionic acidemia: a description based on 38 cases  
*Br J Dermatol*, 131, 93-98
14. Bohles, H., Lehnert, W. (1984)  
The effect of intravenous L-carnitine on propionic acid excretion in acute propionic acidemia  
*Eur J Pediatr*, 143, 61-63
15. Bonafe, L., Troxler, H., Kuster, T., Heizmann, C. W., Chamoles, N. A., Burlina, A. B., Blau, N. (2000)  
Evaluation of urinary acylglycines by electrospray tandem mass spectrometry in mitochondrial energy metabolism defects and organic acidurias  
*Mol Genet Metab*, 69, 302-311
16. Bonnefont, J. P., Specola, N. B., Vassault, A., Lombes, A., Ogier, H., de Klerk, J. B., Munnich, A., Coude, M., Paturneau-Jouas, M., Saudubray, J. M. (1990)  
The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states  
*Eur J Pediatr*, 150, 80-85
17. Bougneres, P. F., Lemmel, C., Ferre, P., Bier, D. M. (1986)  
Ketone body transport in the human neonate and infant  
*J Clin Invest*, 77, 42-48
18. Budd, M. A., Tanaka, K., Holmes, L. B., Efron, M. L., Crawford, J. D., Isselbacher, K. J. (1967)  
Isovaleric acidemia. Clinical features of a new genetic defect of leucine metabolism  
*N Engl J Med*, 277, 321-327
19. Burlina, A. B., Dionisi-Vici, C., Piovan, S., Saponara, I., Bartuli, A., Sabetta, G., Zacchello, F. (1995)  
Acute pancreatitis in propionic acidemia  
*J Inher Metab Dis*, 18, 169-172

20. Byrne, H. A., Tieszen, K. L., Hollis, S., Dornan, T. L., New, J. P. (2000)  
Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones  
*Diabetes Care*, 23, 500-503
21. Chalmers, R. A., Roe, C. R., Stacey, T. E., Hoppel, C. L. (1984)  
Urinary excretion of l-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of l-carnitine  
*Pediatr Res*, 18, 1325-1328
22. Chalmers, R. A., Roe, C. R., Stacey, T. E., Hoppel, C. L. (1984)  
Urinary excretion of l-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of l-carnitine  
*Pediatr Res*, 18, 1325-1328
23. Childs, B., Nyhan, W. L. (1964)  
Further observations on a patient with hyperglycinemia  
*Pediatrics*, 33, 403-412
24. Childs, B., Nyhan, W. L., Borden, M., Bard, L., Cooke, R. E. (1961)  
Idiopathic hyperglycinemia and Hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. 1  
*Pediatrics*, 27, 522-538
25. Chiu, R. W., Ho, C. S., Tong, S. F., Ng, K. F., Lam, C. W. (2002)  
Evaluation of a new handheld biosensor for point-of-care testing of whole blood beta-hydroxybutyrate concentration  
*Hong Kong Med J*, 8, 172-176
26. Coker, M., de Klerk, J. B., Poll-The BT, Huijmans, J. G., Duran, M. (1996)  
Plasma total odd-chain fatty acids in the monitoring of disorders of propionate, methylmalonate and biotin metabolism  
*J Inherit Metab Dis*, 19, 743-751
27. Coude, F. X., Ogier, H., Grimber, G., Parvy, P., Pham, D. D., Charpentier, C., Saudubray, J. M. (1982)  
Correlation between blood ammonia concentration and organic acid accumulation in isovaleric and propionic acidemia  
*Pediatrics*, 69, 115-117
28. Coude, F. X., Sweetman, L., Nyhan, W. L. (1979)  
Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia  
*J Clin Invest*, 64, 1544-1551
29. D'Arrigo, T. (1999)  
Beyond Blood Glucose  
*Diabetes Forecast*, 52, 37-38

30. Danielsson, H. (1963)  
Present Status of Research on Catabolism and Excretion of Cholesterol  
Advances in Lipid Research, 1, 335-385
31. Davies, S. E., Iles, R. A., Stacey, T. E., Chalmers, R. A. (1990)  
Creatine metabolism during metabolic perturbations in patients with organic acidurias  
Clin Chim Acta, 194, 203-217
32. de Sousa, C., Chalmers, R. A., Stacey, T. E., Tracey, B. M., Weaver, C. M., Bradley, D. (1986)  
The response to L-carnitine and glycine therapy in isovaleric acidaemia  
Eur J Pediatr, 144, 451-456
33. Dorland, L., Duran, M., Wadman, S. K., Niederwieser, A., Bruinvis, L., Ketting, D. (1983)  
Isovalerylglucuronide, a new urinary metabolite in isovaleric acidemia. Identification problems due to rearrangement reactions  
Clin Chim Acta, 134, 77-83
34. Duran, M., van Sprang, F. J., Drewes, J. G., Bruinvis, L., Ketting, D., Wadman, S. K. (1979)  
Two sisters with isovaleric acidaemia, multiple attacks of ketoacidosis and normal development  
Eur J Pediatr, 131, 205-211
35. Dutra, J. C., Dutra-Filho, C. S., Cardozo, S. E., Wannmacher, C. M., Sarkis, J. J., Wajner, M. (1993)  
Inhibition of succinate dehydrogenase and beta-hydroxybutyrate dehydrogenase activities by methylmalonate in brain and liver of developing rats  
J Inherit Metab Dis, 16, 147-153
36. Dutra, J. C., Wajner, M., Wannmacher, C. F., Dutra-Filho, C. S., Wannmacher, C. M. (1991)  
Effects of methylmalonate and propionate on uptake of glucose and ketone bodies in vitro by brain of developing rats  
Biochem Med Metab Biol, 45, 56-64
37. Fischer, A. Q., Challa, V. R., Burton, B. K., McLean, W. T. (1981)  
Cerebellar hemorrhage complicating isovaleric acidemia: a case report  
Neurology, 31, 746-748
38. Fries, M. H., Rinaldo, P., Schmidt-Sommerfeld, E., Jurecki, E., Packman, S. (1996)  
Isovaleric acidemia: response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine- carnitine therapy  
J Pediatr, 129, 449-452

39. Gompertz, D., Storrs, C. N., Bau, D. C., Peters, T. J., Hughes, E. A. (1970)  
Localisation of enzymic defect in propionicacidaemia  
*Lancet*, 1, 1140-1143
40. Gortner, L., Leupold, D., Pohlandt, F., Bartmann, P. (1989)  
Peritoneal dialysis in the treatment of metabolic crises caused by inherited disorders of organic and amino acid metabolism  
*Acta Paediatr Scand*, 78, 706-711
41. Gurnani, S., Mistry, S. P., Johnson, B. C. (1960)  
Function of vitamin B12 in methylmalonate metabolism I. Effect of a cofactor form of B12 on the activity of methylmalonyl-CoA isomerase  
*Biochim Biophys Acta*, 38, 187-188
42. Harano, Y., Kosugi, K., Hyosu, T., Uno, S., Ichikawa, Y., Shigeta, Y. (1983)  
Sensitive and simplified method for the differential determination of serum levels of ketone bodies  
*Clin Chim Acta*, 134, 327-336
43. Haymond, M. W., Karl, I. E., Clarke, W. L., Pagliara, A. S., Santiago, J. V. (1982)  
Differences in circulating gluconeogenic substrates during short-term fasting in men, women, and children  
*Metabolism*, 31, 33-42
44. Hine, D. G., Hack, A. M., Goodman, S. I., Tanaka, K. (1986)  
Stable isotope dilution analysis of isovalerylglycine in amniotic fluid and urine and its application for the prenatal diagnosis of isovaleric acidemia  
*Pediatr Res*, 20, 222-226
45. Hine, D. G., Tanaka, K. (1984)  
The identification and the excretion pattern of isovaleryl glucuronide in the urine of patients with isovaleric acidemia  
*Pediatr Res*, 18, 508-512
46. Hommes, F. A., Kuipers, J. R., Elema, J. D., Jansen, J. F., Jonxis, J. H. (1968)  
Propionicacidemia, a new inborn error of metabolism  
*Pediatr Res*, 2, 519-524
47. Hsia, Y. E., Scully, K. J., Rosenberg, L. E. (1969)  
Defective propionate carboxylation in ketotic hyperglycinaemia  
*Lancet*, 1, 757-758
48. Hutchinson, R. J., Bunnell, K., Thoene, J. G. (1985)  
Suppression of granulopoietic progenitor cell proliferation by metabolites of the branched-chain amino acids  
*J Pediatr*, 106, 62-65

49. Iwata, S., Ozawa, K., Shimahara, Y., Mori, K., Kobayashi, N., Kumada, K., Yamaoka, Y. (1991)  
Diurnal fluctuations of arterial ketone body ratio in normal subjects and patients with liver dysfunction  
Gastroenterology, 100, 1371-1378
50. Jaksch, R. (1882)  
Ueber das Vorkommen der Acetessigsäure im Harn  
Z Physiol Chemie, 7, 487-490
51. Katzman, P. J., Arnold, G. L. (1995)  
Propionic acidemia presenting as pyloric stenosis  
Clin Pediatr (Phila), 34, 613-615
52. Kelleher, J. F., Jr., Yudkoff, M., Hutchinson, R., August, C. S., Cohn, R. M. (1980)  
The pancytopenia of isovaleric acidemia  
Pediatrics, 65, 1023-1027
53. Kerr, D. S., Hansen, I. L., Levy, M. M. (1983)  
Metabolic and hormonal responses of children and adolescents to fasting and 2-deoxyglucose  
Metabolism, 32, 951-959
54. Kerr, D. S., Stevens, M. C., Robinson, H. M. (1978)  
Fasting metabolism in infants. I. Effect of severe undernutrition on energy and protein utilization  
Metabolism, 27, 411-435
55. Kisluk, R. L., Sakami, W., Patwardhan, M. V. (1956)  
The Metabolism of the Methionine Carbon Chain in the Intact Rat  
J.Biol.Chem., 221, 885-893
56. Klupsch, B. (2001)  
Neue Methoden des Therapiemonitorings bei Patienten mit Propionazidämie und Methylmalonazidämie durch Quantifizierung der Acylcarnitine im Trockenblut mittels Tandemmassenspektrometrie.  
Med. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
57. Klupsch, B., Göggerle, M., Korall, H., Trefz, F. (2000)  
Acylcarnitine Measurement for monitoring treated Patients with propionic acidemia (PPA) and methylmalonic acidemia (MMA)  
J Inherit Metab Dis, 23 Suppl.1, 93-93
58. Koeslag, J. H., Noakes, T. D., Sloan, A. W. (1980)  
Post-exercise ketosis  
J Physiol, 301, 79-90

59. Kolvraa, S., Gregersen, N., Christensen, E., Rasmussen, K. (1980)  
Excretion pattern of branched-chain amino acid metabolites during the course of acute infections in a patient with methylmalonic acidaemia  
*J Inherit Metab Dis*, 3, 63-66
60. Koopman, R. J., Happle, R. (1990)  
Cutaneous manifestations of methylmalonic acidemia  
*Arch Dermatol Res*, 282, 272-273
61. Kraus, J. P., Matsubara, Y., Barton, D., Yang-Feng, T. L., Glassberg, R., Ito, M., Ikeda, Y., Mole, J., Francke, U., Tanaka, K. (1987)  
Isolation of cDNA clones coding for rat isovaleryl-CoA dehydrogenase and assignment of the gene to human chromosome 15  
*Genomics*, 1, 264-269
62. Krieger, I., Tanaka, K. (1976)  
Therapeutic effects of glycine in isovaleric acidemia  
*Pediatr Res*, 10, 25-29
63. Laffel, L. (1999)  
Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes  
*Diabetes Metab Res.Rev.*, 15, 412-426
64. Laffel, L. (2000)  
Sick-day management in type 1 diabetes  
*Endocrinol Metab Clin North Am*, 29, 707-723
65. Lamers, K. J., Doesburg, W. H., Gabreels, F. J., Lemmens, W. A., Romsom, A. C., Wevers, R. A., Renier, W. O. (1985)  
The concentration of blood components related to fuel metabolism during prolonged fasting in children  
*Clin Chim Acta*, 152, 155-163
66. Lamers, K. J., Doesburg, W. H., Gabreels, F. J., Romsom, A. C., Renier, W. O., Wevers, R. A., Lemmens, W. A. (1985)  
Reference values of blood components related to fuel metabolism in children after an overnight fast  
*Clin Chim Acta*, 145, 17-26
67. Lamhonwah, A. M., Barankiewicz, T. J., Willard, H. F., Mahuran, D. J., Quan, F., Gravel, R. A. (1986)  
Isolation of cDNA clones coding for the alpha and beta chains of human propionyl-CoA carboxylase: chromosomal assignments and DNA polymorphisms associated with PCCA and PCCB genes  
*Proc Natl Acad Sci U S A*, 83, 4864-4868

68. Ledley, F. D., Lumetta, M. R., Zoghbi, H. Y., VanTuinen, P., Ledbetter, S. A., Ledbetter, D. H. (1988)  
Mapping of human methylmalonyl CoA mutase (MUT) locus on chromosome 6  
*Am J Hum Genet*, 42, 839-846
69. Lee, P. J., Harrison, E. L., Jones, M. G., Chalmers, R. A., Leonard, J. V., Whipp, B. J. (1998)  
Improvement in exercise tolerance in isovaleric acidaemia with L- carnitine therapy  
*J Inherit Metab Dis*, 21, 136-140
70. Legal, E. (1883)  
Ueber eine neue Acetonreaction und deren Verwendbarkeit zur Harnuntersuchung  
*Breslauer Ärztliche Zeitschrift*, 3, 26-
71. Lehnert, W. (1981)  
3-Hydroxyisoheptanoic acid: a new metabolite in isovaleric acidemia  
*Clin Chim Acta*, 113, 101-103
72. Lehnert, W. (1981)  
Excretion of N-isovalerylglutamic acid in isovaleric acidemia  
*Clin Chim Acta*, 116, 249-252
73. Lehnert, W. (1983)  
N-Isovalerylalanine and N-isovalerylsarcosine: two new minor metabolites in isovaleric acidemia  
*Clin Chim Acta*, 134, 207-212
74. Lehnert, W., Niederhoff, H. (1981)  
4-hydroxyisovaleric acid: a new metabolite in isovaleric acidemia  
*Eur J Pediatr*, 136, 281-283
75. Lehnert, W., Sperl, W., Suormala, T., Baumgartner, E. R. (1994)  
Propionic acidaemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects. Experience in 30 patients  
*Eur J Pediatr*, 153, S68-S80
76. Leonard, J. V., Daish, P., Naughten, E. R., Bartlett, K. (1984)  
The management and long term outcome of organic acidaemias  
*J Inherit Metab Dis*, 7 Suppl 1, 13-17
77. Lopez-Soriano, F. J., Argiles, J. M. (1985)  
Simultaneous determination of ketone bodies in biological samples by gas chromatographic headspace analysis  
*J Chromatogr Sci*, 23, 120-123

78. Luder, A. S., Yannicelli, S., Green, C. L. (1989)  
Normal growth and development with unrestricted protein intake after severe infantile propionic acidaemia  
*J Inherit Metab Dis*, 12, 307-311
79. Mamer, O. A. (1988)  
Measurement of urinary lactic, 3-hydroxybutyric, pyruvic and acetoacetic acids in a single analysis using selected ion monitoring and stable isotope labelling techniques  
*Biomed Environ Mass Spectrom*, 15, 57-62
80. Marsden, D., Barshop, B. A., Capistrano-Estrada, S., Rice, M., Prodanos, C., Sartoris, D., Wolff, J., Jones, K. L., Spector, S., Nyhan, W. L. (1994)  
Anabolic effect of human growth hormone: management of inherited disorders of catabolic pathways  
*Biochem Med Metab Biol*, 52, 145-154
81. Massoud, A. F., Leonard, J. V. (1993)  
Cardiomyopathy in propionic acidaemia  
*Eur J Pediatr*, 152, 441-445
82. Matsui, S. M., Mahoney, M. J., Rosenberg, L. E. (1983)  
The natural history of the inherited methylmalonic acidemias  
*N Engl J Med*, 308, 857-861
83. McBride, M. O., Smye, M., Nesbitt, G. S., Hadden, D. R. (1991)  
Bedside blood ketone body monitoring  
*Diabet Med*, 8, 688-690
84. Meister, A. (1965)  
*Biochemistry of the amino acids*, 2. Aufl., Academic Press, New York
85. Mellon, A. F., Deshpande, S. A., Mathers, J. C., Bartlett, K. (2000)  
Effect of oral antibiotics on intestinal production of propionic acid  
*Arch Dis Child*, 82, 169-172
86. Millington, D. S., Roe, C. R., Maltby, D. A., Inoue, F. (1987)  
Endogenous catabolism is the major source of toxic metabolites in isovaleric acidemia  
*J Pediatr*, 110, 56-60
87. Minkowski, O. (1884)  
Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus  
*Arch Exper Path Und Pharmakol*, 18, 35-48
88. Mirsky, A., Nelson, W. E. (1944)  
Ketosis in Relation to the hepatic reserves of glycogen.  
*Am J Dis Child*, 67, 100-105

89. Mitchell, G. A., Kassovska, B., Boukaftane, Y., Robert, M. F., Wang, S. P., Ashmarina, L., Lambert, M., Lapierre, P., Potier, E. (1995)  
Medical aspects of ketone body metabolism  
*Clin Invest Med*, 18, 193-216
90. Morrow, G., III, Barness, L. A., Auerbach, V. H., DiGeorge, A. M., Ando, T., Nyhan, W. L. (1969)  
Observations on the coexistence of methylmalonic acidemia and glycinemia  
*J Pediatr*, 74, 680-690
91. Morrow, G., III, Burkel, G. M. (1980)  
Long-term management of a patient with vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia  
*J Pediatr*, 96, 425-426
92. Muller, S., Falkenberg, N., Monch, E., Jakobs, C. (1980)  
Propionacidaemia and immunodeficiency  
*Lancet*, 1, 551-552
93. Newman, C. G., Wilson, B. D., Callaghan, P., Young, L. (1967)  
Neonatal death associated with isovalericacidaemia  
*Lancet*, 2, 439-442
94. Nicolaidis, P., Leonard, J., Surtees, R. (1998)  
Neurological outcome of methylmalonic acidemia  
*Arch Dis Child*, 78, 508-512
95. North, K. N., Korson, M. S., Gopal, Y. R., Rohr, F. J., Brazelton, T. B., Waisbren, S. E., Warman, M. L. (1995)  
Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management  
*J Pediatr*, 126, 916-922
96. Nyhan, W. L., Borden, M., Childs, B. (1961)  
Idiopathic hyperglycinemia: a new disorder of amino acid metabolism.  
*Pediatrics*, 27, 539-550
97. Nyhan, W. L. (1984)  
Abnormalities in amino acid metabolism in clinical medicine, 46  
Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Conn
98. Nyhan, W. L. (1984)  
Abnormalities in amino acid metabolism in clinical medicine, 38  
Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Conn
99. Oberholzer, V. G., Levin, B., Burgess, E. A., Young, W. F. (1967)  
Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis  
*Arch Dis Child*, 42, 492-504

100. Ogier, d. B., Saudubray, J. M. (2002)  
Branched-chain organic acidurias  
*Semin Neonatol*, 7, 65-74
101. Ogier, H., Charpentier, C., & Saudubray, J. M. (1990)  
Organic Acidemias, 271-299  
in: Fernandes, J., Saudubray, J.-M., Tada, K.: *Inborn metabolic diseases*;  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
102. Owen, O. E., Caprio, S., Reichard, G. A., Mozzoli, M. A., Boden, G., Owen, R. S. (1983)  
Ketosis of starvation: a revisit and new perspectives  
*Clin Endocrinol Metab*, 12, 359-379
103. Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G., Cahill, G. F., Jr. (1967)  
Brain metabolism during fasting  
*J Clin Invest*, 46, 1589-1595
104. Ozawa, K., Chance, B., Tanaka, A., Iwata, S., Kitai, T., Ikai, I. (1992)  
Linear correlation between acetoacetate/beta-hydroxybutyrate in arterial blood and oxidized flavoprotein/reduced pyridine nucleotide in freeze-trapped human liver tissue  
*Biochim Biophys Acta*, 1138, 350-352
105. Perez, C., Merinero, B., Marti, M., Cabrera, J. C., Pena, L., Garcia, M. J., Gangoiti, J., Sanz, P., Rodriguez, P., Hoenicka, J., Richard, E., Muro, S., Ugarte, M. (1998)  
An unusual late-onset case of propionic acidaemia: biochemical investigations, neuroradiological findings and mutation analysis  
*Eur J Pediatr*, 157, 50-52
106. Petters, W. (1857)  
Untersuchungen ueber die Honigharnruhr  
*Vierteljahrsschrift Für Die Praktische Heilkunde*, 14, 81-94
107. Pollitt, R. J., Green, A., McCabe, C. J., Booth, A., Cooper, N. J., Leonard, J. V., Nicholl, J., Nicholson, P., Tunaley, J. R., Viridi, N. K. (1997)  
Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome  
*Health Technol Assess*, 1, i-202
108. Porter, W. H., Yao, H. H., Karounos, D. G. (1997)  
Laboratory and clinical evaluation of assays for beta-hydroxybutyrate  
*Am J Clin Pathol*, 107, 353-358
109. Raby, R. B., Ward, J. C., Herrod, H. G. (1994)  
Propionic acidaemia and immunodeficiency  
*J Inherit Metab Dis*, 17, 250-251

110. Rhead, W. J., Tanaka, K. (1980)  
Demonstration of a specific mitochondrial isovaleryl-CoA dehydrogenase deficiency in fibroblasts from patients with isovaleric acidemia  
Proc Natl Acad Sci U S A, 77, 580-583
111. Ring, E., Zobel, G., Stockler, S. (1990)  
Clearance of toxic metabolites during therapy for inborn errors of metabolism  
J Pediatr, 117, 349-350
112. Roe, C. R., Hoppel, C. L., Stacey, T. E., Chalmers, R. A., Tracey, B. M., Millington, D. S. (1983)  
Metabolic response to carnitine in methylmalonic aciduria. An effective strategy for elimination of propionyl groups  
Arch Dis Child, 58, 916-920
113. Roe, C. R., Millington, D. S., Maltby, D. A., Bohan, T. P., Hoppel, C. L. (1984)  
L-carnitine enhances excretion of propionyl coenzyme A as propionylcarnitine in propionic acidemia  
J Clin Invest, 73, 1785-1788
114. Roe, C. R., Millington, D. S., Maltby, D. A., Kahler, S. G., Bohan, T. P. (1984)  
L-carnitine therapy in isovaleric acidemia  
J Clin Invest, 74, 2290-2295
115. Rosario, P., Medina, J. M. (1982)  
Stimulation of ketogenesis by propionate in isolated rat hepatocytes: an explanation for ketosis associated with propionic acidaemia and methylmalonic acidaemia?  
J Inherit Metab Dis, 5, 59-62
116. Roth, H. J., Surborg, K. H. (1968)  
Zum Mechanismus und zur Spezifität der Legalschen Probe  
Arch Pharm Ber Dtsch Pharm Ges, 301, 686-695
117. Rudolf, M. C., Sherwin, R. S. (1983)  
Maternal ketosis and its effects on the fetus  
Clin Endocrinol Metab, 12, 413-428
118. Sacks, D. B., Bruns, D. E., Goldstein, D. E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., Parrott, M. (2002)  
Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus  
Clin Chem, 48, 436-472

## Literaturverzeichnis

---

119. Satoh, T., Narisawa, K., Igarashi, Y., Saitoh, T., Hayasaka, K., Ichinohazama, Y., Onodera, H., Tada, K., Oohara, K. (1981)  
Dietary therapy in two patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia  
*Eur J Pediatr*, 135, 305-312
120. Saudubray, J. M., Marsac, C., Limal, J. M., Dumurgier, E., Charpentier, C., Ogier, H., Coude, F. X. (1981)  
Variation in plasma ketone bodies during a 24-hour fast in normal and in hypoglycemic children: relationship to age  
*J Pediatr*, 98, 904-908
121. Saudubray, J. M., Ogier, H., de Vilmeur, B., Bonnefont, J. P., Lyonnet, S., Herve, F., Munnich, A., Rabier, D., Coude, M., Charpentier, C. (1991)  
Inborn Errors of the Metabolism of Branched-Chain Amino Acids 137-153  
137-153
122. Shigematsu, Y., Hata, I., Nakai, A., Kikawa, Y., Sudo, M., Tanaka, Y., Yamaguchi, S., Jakobs, C. (1996)  
Prenatal diagnosis of organic acidemias based on amniotic fluid levels of acylcarnitines  
*Pediatr Res*, 39, 680-684
123. Shigematsu, Y., Sudo, M., Momoi, T., Inoue, Y., Suzuki, Y., Kameyama, J. (1982)  
Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack  
*Pediatr Res*, 16, 771-775
124. Sidbury, J. B., Dong, B. L. (1962)  
Ketosis in infants and children  
*J Pediatr*, 60, 294-303
125. Sonnenberg, G. E., Keller, U. (1982)  
Sampling of arterialized heated-hand venous blood as a noninvasive technique for the study of ketone body kinetics in man  
*Metabolism*, 31, 1-5
126. Sperl, W., Geiger, R., Maurer, H., Guggenbichler, J. P. (1990)  
Continuous arteriovenous haemofiltration in hyperammonaemia of newborn babies  
*Lancet*, 336, 1192-1193
127. Sperl, W., Murr, C., Skladal, D., Sass, J. O., Suormala, T., Baumgartner, R., Wendel, U. (2000)  
Odd-numbered long-chain fatty acids in propionic acidemia  
*Eur J Pediatr*, 159, 54-58

128. Stokke, O., Eldjarn, L., Norum, K. R., Stenn-Johnsen, J., Halvorsen, S. (1967)  
Methylmalonic aciduria: A new inborn error of metabolism which may cause fatal acidosis in the neonatal period  
The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 20, 313-328
129. Suld, H. M., Staple, E., Gurin, S. (1962)  
Mechanism of Formation of Bile Acids from Cholesterol: Oxidation of 5  $\beta$ -Cholestane-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -triol and Formation of Propionic Acid from the Side Chain by Rat Liver Mitochondria  
J Biol Chem, 237, 338-344
130. Surtees, R. A., Matthews, E. E., Leonard, J. V. (1992)  
Neurologic outcome of propionic acidemia  
Pediatr Neurol, 8, 333-337
131. Swink, T. D., Vining, E. P., Freeman, J. M. (1997)  
The ketogenic diet: 1997  
Adv Pediatr, 44, 297-329
132. Tan, A. W., Smith, C. M., Aogaichi, T., Plaut, G. W. (1975)  
Inhibition of D (-)-3-hydroxybutyrate dehydrogenase by malonate analoges  
Arch Biochem Biophys, 166, 164-173
133. Tanaka, K., Armitage, I. M., Ramsdell, H. S., Hsia, Y. E., Lipsky, S. R., Rosenberg, L. E. (1975)  
[13C]Valine metabolism in methylmalonicacidemia using nuclear magnetic resonance: propionate as an obligate intermediate  
Proc Natl Acad Sci U S A, 72, 3692-3696
134. Tanaka, K., Budd, M. A., Efron, M. L., Isselbacher, K. J. (1966)  
Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism  
Proc Natl Acad Sci U S A, 56, 236-242
135. Tanaka, K., Isselbacher, K. J. (1967)  
The isolation and identification of N-isovalerylglycine from urine of patients with isovaleric acidemia  
J Biol Chem, 242, 2966-2972
136. Tanaka, K., Orr, J. C., Isselbacher, K. J. (1968)  
Identification of beta-hydroxyisovaleric acid in the urine of a patient with isovaleric acidemia  
Biochim Biophys Acta, 152, 638-641
137. Tanayama, S., Ui, M. (1963)  
Determination of small amounts of ketone bodies in blood  
Chem Pharm Bull (Tokyo), 11, 835-842

138. Thomas, L. (2000)  
Ketonkörper, 158-163  
in: Thomas, L.: Labor und Diagnose;  
5. erweiterte. Aufl., TH-Books, Frankfurt
139. Thompson, G. N., Chalmers, R. A. (1990)  
Increased urinary metabolite excretion during fasting in disorders of  
propionate metabolism  
*Pediatr Res*, 27, 413-416
140. Thompson, G. N., Chalmers, R. A., Walter, J. H., Bresson, J. L., Lyonnet, S.  
L., Reed, P. J., Saudubray, J. M., Leonard, J. V., Halliday, D. (1990)  
The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic  
acidaemias  
*Eur J Pediatr*, 149, 792-796
141. Thompson, G. N., Walter, J. H., Bresson, J. L., Ford, G. C., Lyonnet, S. L.,  
Chalmers, R. A., Saudubray, J. M., Leonard, J. V., Halliday, D. (1990)  
Sources of propionate in inborn errors of propionate metabolism  
*Metabolism*, 39, 1133-1137
142. Treacy, E., Clow, C., Mamer, O. A., Scriver, C. R. (1993)  
Methylmalonic acidemia with a severe chemical but benign clinical phenotype  
*J Pediatr*, 122, 428-429
143. Truscott, R. J., Malegan, D., McCairns, E., Burke, D., Hick, L., Sims, P.,  
Halpern, B., Tanaka, K., Sweetman, L., Nyhan, W. L., Hammond, J., Bumack,  
C., Haan, E. A., Danks, D. M. (1981)  
New metabolites in isovaleric acidemia  
*Clin Chim Acta*, 110, 187-203
144. Truscott, R. J., Pullin, C. J., Halpern, B., Hammond, J., Haan, E., Danks, D.  
M. (1979)  
The identification of 3-keto-2-methylvaleric acid and 3-hydroxy-2-  
methylvaleric acid in a patient with propionic acidemia  
*Biomed Mass Spectrom*, 6, 294-300
145. van der Meer, S. B., Poggi, F., Spada, M., Bonnefont, J. P., Ogier, H., Hubert,  
P., Depondt, E., Rapoport, D., Rabier, D., Charpentier, C., . (1994)  
Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-  
unresponsive methylmalonic acidemia  
*J Pediatr*, 125, 903-908
146. van der Meer, S. B., Poggi, F., Spada, M., Bonnefont, J. P., Ogier, H., Hubert,  
P., Depondt, E., Rapoport, D., Rabier, D., Charpentier, C., Parvy, P., Bardet,  
J., Kamoun, P., Saudubray, J. M. (1996)  
Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic  
acidaemia  
*Eur J Pediatr*, 155, 205-210

147. Van Hove, J. L., Kahler, S. G., Millington, D. S., Roe, D. S., Chace, D. H., Heales, S. J., Roe, C. R. (1994)  
Intravenous L-carnitine and acetyl-L-carnitine in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and isovaleric acidemia  
*Pediatr Res*, 35, 96-101
148. Velazquez, A., Prieto, E. C. (1980)  
Glycine in acute management of isovalericacidaemia  
*Lancet*, 1, 313-314
149. Wallace, T. M., Meston, N. M., Gardner, S. G., Matthews, D. R. (2001)  
The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice  
*Diabet Med*, 18, 640-645
150. Walter, J. H., Michalski, A., Wilson, W. M., Leonard, J. V., Barratt, T. M., Dillon, M. J. (1989)  
Chronic renal failure in methylmalonic acidemia  
*Eur J Pediatr*, 148, 344-348
151. Wendel, U., Eissler, A., Sperl, W., Schadewaldt, P. (1995)  
On the differences between urinary metabolite excretion and odd- numbered fatty acid production in propionic and methylmalonic acidemias  
*J Inherit Metab Dis*, 18, 584-591
152. Whelan, D. T., Ryan, E., Spate, M., Morris, M., Hurley, R. M., Hill, R. (1979)  
Methylmalonic acidemia: 6 years' clinical experience with two variants unresponsive to vitamin B12 therapy  
*Can Med Assoc J*, 120, 1230-1235
153. Williams, K. M., Peden, V. H., Hillman, R. E. (1981)  
Isovalericacidemia appearing as diabetic ketoacidosis  
*Am J Dis Child*, 135, 1068-1069
154. Williamson, D. H. (1998)  
Ketone Body Production and Metabolism in the Fetus and Newborn, 493-504  
in: Polin, R. A., Fox, W. W.: *Fetal and neonatal physiology*;  
2. Aufl., Saunders, Philadelphia, Pa.
155. Williamson, D. H., MELLANBY, J., Krebs, H. A. (1962)  
Enzymic determination of D(-)-beta-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood  
*Biochem J*, 82, 90-96
156. Wolf, B., Hsia, Y. E., Sweetman, L., Gravel, R., Harris, D. J., Nyhan, W. L. (1981)  
Propionic acidemia: a clinical update  
*J Pediatr*, 99, 835-846

## Literaturverzeichnis

---

157. Wolf, B., Paulsen, E. P., Hsia, Y. E. (1979)  
Asymptomatic propionyl CoA carboxylase deficiency in a 13-year-old girl  
*J Pediatr*, 95, 563-565
158. Wolff, J. A., Carroll, J. E., Le Phuc, T., Prodanos, C., Haas, R., Nyhan, W. L. (1986)  
Carnitine reduces fasting ketogenesis in patients with disorders of propionate metabolism  
*Lancet*, 1, 289-291
159. Wolfsdorf, J. I., Sadeghi, N., Senior, B. (1982)  
Fat-derived fuels during a 24-hour fast in children  
*Eur J Pediatr*, 138, 141-144
160. Wong, S. N., Low, L. C., Lau, Y. L., Nicholls, J., Chan, M. Y. (1992)  
Immunodeficiency in methylmalonic acidemia  
*J Paediatr Child Health*, 28, 180-183
161. Yudkoff, M., Cohn, R. M., Puschak, R., Rothman, R., Segal, S. (1978)  
Glycine therapy in isovaleric acidemia  
*J Pediatr*, 92, 813-817
162. Zabransky, S. (2001)  
Tandem-Massenspektrometrie: Welche Stoffwechselstörungen werden erfaßt?,  
367-370  
in: Zabransky, S.: Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen;  
1. Aufl., Springer-Verlag, Wien

## ANHANG

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

C3	Propionylcarnitin
C5	Isovalerylcarnitin
C16	Palmitoylcarnitin
CoA	Coenzym A
GC	Gaschromatographie
GLC	Gas-Liquid Chromatography
IQ	Intelligenzquotient
IVA	Isovalerianazidämie
LT	Lebenstag
LW	Lebenswoche
MMA	Methylmalonazidämie
MS	Massenspektrometrie
MS-MS	Tandemmassenspektrometrie
PA	Propionazidämie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
SE	Standard Error

Patient Nr:	Alter zu Beginn der Studie	Diagnose	Alter bei Diagnose	Alter bei Erstmanifestation	Beobachtungszeitraum (Monate)	Entgleisungen im Beobachtungszeitraum	Entwicklung, sonstige Probleme	Natürliches Protein	Behandlung	Stoffwechselkontrolle
1	7 J 2 M	IVA	14 Tage	9. LT	12	0	Altersgemäß, IQ 108	0,8 g/kg/d	Carnitin, Glycin, Leu-AM 2	gut
2	1 J 8 M	IVA	pränatal	-	12	0	Altersgemäß	1 g/kg/d	Carnitin, Glycin, Leu-AM 2	gut
3	20 J 6 M	PA	pränatal	1. LW	9	0	Behindertenwerkstätte, Schwerhörigkeit, Osteoporose	0,22 g/kg/d	Carnitin, OS2	ordentlich
4	13 J 2 M	PA	5 LW	3. LT	15	0	Förderschule, IQ 77, Schwerhörigkeit	0,5 g/kg/d	Carnitin, IMTV-AM 2, Wachstumshormon	ordentlich
5	5 J 9 M	PA	6 LW	1. LW	11	2	Förderschule für geistig Behinderte, Psychomotorische Retardierung, Schwerhörigkeit	1,2 g/kg/d	Carnitin, OS2	gut
6	9 J 7 M	PA	3 LT	1. LW	9	0	Sonderschule, Psychomotorische Retardierung, Verhaltensauffälligkeit, Depression, APC-Resistenz, Prothrombinmutation	0,68 g/kg/d	Carnitin, IMTV-AM 2, Wachstumshormon, Markumar	ordentlich
7	5 J 10 M	PA	4 LT	4. LT	12	4	Förderkindergarten, Psychomotorische Retardierung, Schwerhörigkeit	0,85 g/kg/d	Carnitin, IMTV-AM 2	schlecht
8	7 J 4 M	MMA mut <sup>0</sup>	3. LT	3. LT	15	0	Sonderschule, Psychomotorische Retardierung	1 g/kg/d	Carnitin, OS2	ordentlich
9	10 J 4 M	MMA mut <sup>0</sup>	6. LT	1. LW	12	0	Hauptschule Chronische Niereninsuffizienz, Arterielle Hypertonie	0,9 g/kg/d	Carnitin, IMTV-AM 2, Wachstumshormon	ordentlich
10	5 J 3 M	MMA mut <sup>0</sup>	5. LT	5. LT	13	4	Förderkindergarten, schwere Psychomotorische Entwicklungsretardierung, Myelinisierungsstörung, Arachnoidalzyste	0,8 g/kg/d	Carnitin, OS2	ordentlich
11	13 J 8 M	MMA mut <sup>0</sup>	1. LT	1. LT	11	0	Hauptschule, spastische Diplegie, Chronische Niereninsuffizienz	0,45 g/kg/d	Carnitin, OS2, Vitamin D	ordentlich

**Tabelle 3. Übersicht über die Patienten.**

## **DANKSAGUNG**

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. F. K. Trefz, sowohl für die Überlassung des Themas als auch für die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. H. Korall, dem Team der Kinderambulanz, den Schwestern und Kollegen des Klinikums am Steinenberg und den Mitarbeitern des ZfS für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Allen Patienten und ihren Eltern, die an der Studie teilgenommen haben, danke ich für ihre Mitarbeit und ihren Einsatz.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Birgit Klupsch, meinem Bruder David Domeyer und Herrn David Martin für ihren Rat und ihre Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Juliane für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Geduld.

# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten:

Name: Clemens Friedrich Domeyer  
Geburtsdatum / -ort: 14.10.1972 / Arlesheim (Schweiz)  
Eltern: Dr. med. Elisabeth Domeyer, Ärztin  
Dr. med. Michael Domeyer, Arzt

## Schulbildung:

1979-1986 Rudolf Steiner Schule Berlin.  
1986-1992 Freie Waldorfschule Filstal in Göppingen  
Faurndau.  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife.

## Zivildienst:

1993-1994 Innere Abteilung des Krankenhauses  
Neukölln, Berlin.

## Studium:

seit 1994 Studium der Medizin an der Eberhard  
Karls-Universität Tübingen.  
1996 Physikum  
1997 1. Staatsexamen  
2000 2. Staatsexamen  
22.05.2001 3. Staatsexamen  
2001-2002 Promotionsstudium

## Praktisches Jahr:

April 2000 – März 2001 Kreiskrankenhaus Reutlingen, Wahlfach  
Pädiatrie.