

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

Aspekte der medikamentösen Therapie von
Harnstoffzyklusdefekten unter besonderer Berücksichtigung der
Argininbernsteinsäure-Krankheit

Christoph Werner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Pontz
2. apl. Prof. Dr. W. Vierling

Die Dissertation wurde am 26.01.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.06.2007 angenommen.

Inhaltsverzeichnis:

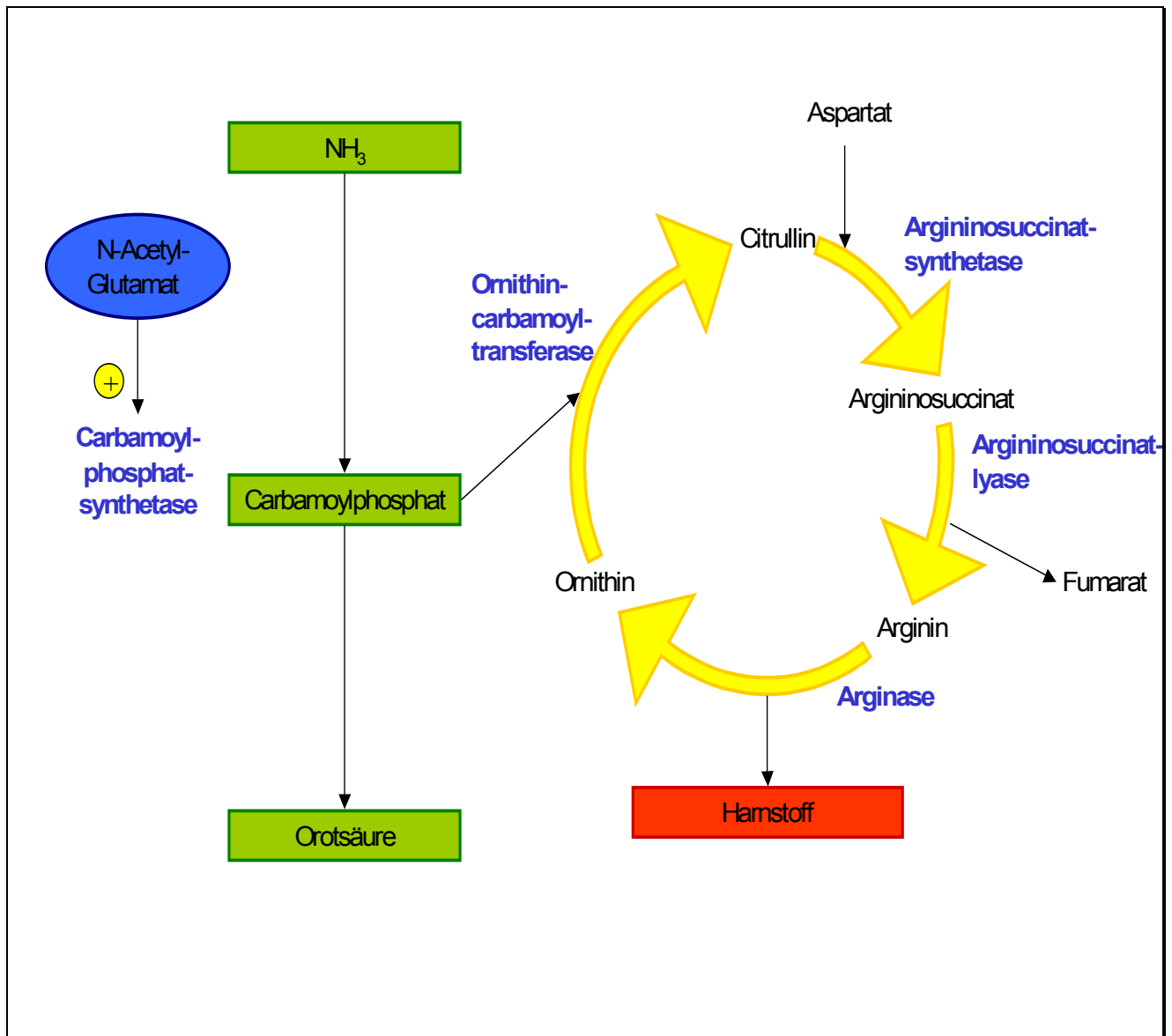
1.	Einleitung	1
1.1	Grundlagen des Stoffwechsels.....	1
1.2	Physiologische Grundlagen der Harnstoffzyklusdefekte.....	5
1.2.1	Pathophysiologie der hyperammonämischen Enzephalopathie	5
1.2.2	Grundlagen der einzelnen Harnstoffzyklusdefekte	6
1.2.2.1	N-Acetylglutamatsynthetase-Mangel	6
1.2.2.2	Carbamylphosphatsynthetase-Mangel	9
1.2.2.3	Ornithintranscarbamylase-Mangel	11
1.2.2.4	Citrullinämie.....	14
1.2.2.5	Argininbernsteinsäure-Krankheit	17
1.2.2.6	Arginase-Mangel	19
1.3	Laborparameter zur Diagnose	21
2.	Therapie	25
2.1	Therapie der akuten Notfallsituation mit hyperammonämischem Koma	25
2.2	Therapie der subakuten Situation bei Stoffwechsel-Entgleisungen	26
2.3	Dauertherapie zur Erhaltung einer Stoffwechselsituation mit normaler Stickstoffbilanz	31
2.4	Diätetische Unterstützungstherapie.....	34
3.	Versuche zur Carnitin-Konkurrenz	35
3.1	Fragestellung	35
3.2	Versuchsdurchführung und Versuchs-Parameter	36
3.3	Ergebnisse.....	39
3.4	Fazit	46

4.	Therapie-Verträglichkeit und Therapieerfolg von Na-Phenylbutyrat (AmmonapsR)	49
4.1	Fragestellung	49
4.2	Auswertung des Orphan-Fragebogens aus dem Jahr 2000 zur ASL-Behandlung mit Na-Phenylbutyrat (AmmonapsR)	51
4.3	Durchführung der neuen Studie zu Therapie-Verträglichkeit und Therapieerfolg von Na-Phenylbutyrat (AmmonapsR)	57
4.4	Fragebogen - Ergebnisse	60
4.5	Fazit	99
5.	Zusammenfassung	103
6.	Literaturverzeichnis	105
7.	Anhang	110
7.1	Abkürzungsverzeichnis	110
7.2	Fragebogen zur Studie zu Therapie-Verträglichkeit und Therapieerfolg von Na-Phenylbutyrat (AmmonapsR)	113
7.3	Abbildungsverzeichnis	118
7.4	Tabellenverzeichnis	120
	Lebenslauf	123
	Danksagung	124

1. Einleitung

1.1 Grundlagen des Stoffwechsels

Abbildung 1.1: Der menschliche Harnstoffzyklus



Beim Aminosäureabbau häuft sich der anfallende überschüssige Stickstoff in Form des hirntoxischen Metaboliten Ammoniak an. Zur Entgiftung des Ammoniaks dient der Harnstoffzyklus, welcher in der Leber stattfindet. Hier wird der Ammoniak unter Energieaufwendung von 4 ATP in Harnstoff umgewandelt, der im Gegensatz zum Ammoniak gut über die Nieren ausgeschieden werden kann. Hierzu sind sechs enzymatische Schritte nötig, von denen drei im Cytosol und drei im Mitochondrium geschehen. Ist einer dieser sechs Schritte gestört, kommt es also zur Anhäufung von Ammoniak, der schon in geringen Konzentrationen hoch toxisch ist [27]. Obwohl diese Enzyme einzeln auch in anderen Geweben vorkommen, ist der gesamte Zyklus ausschließlich in der Leber lokalisiert und macht diese zum Hauptzentrum der Ammoniakentgiftung [50].

Dies kann postnatal während verschiedener Entwicklungsphasen und auch im Erwachsenenalter bei zunächst unspezifischer Symptomatik innerhalb weniger Stunden zum Koma mit Hirnödem führen. So sind besonders kritische Phasen die Neonatalperiode, das späte Säuglingsalter und die Pubertät. Diesen Defekten gemeinsam sind Hyperammonämie und Argininmangel. (Eine Ausnahme bildet die Argininämie, bei der klinisch eine progrediente spastische Cerebralparese im Vordergrund steht.) [43].

Zu unterscheiden sind neonatale und späte Manifestationen. Bei den neonatalen Formen entwickeln die zunächst anamnestisch unauffälligen Neugeborenen bei Nahrungszufuhr nach einer der Ammoniakakkumulation im Organismus entsprechenden Zeit eine für alle Harnstoffzyklusdefekte typische Symptomatik. Erste Symptome sind Trinkunlust, Erbechen, progressive Lethargie, Hypotonie, Hypothermie und Tachypnoe bis zur für die hyperammonämische Enzephalopathie charakteristischen gemischt metabolischen/respiratorischen Alkalose [2]. Hinzu kommt eine progressive neurologische Symptomatik mit muskulärer Hypotonie, Krampfanfällen, atempflchtigen Apnoen und Hirnödem-Nachweis in bildgebenden Verfahren (z.B. im CT), die unbehandelt tödlich verläuft [41] [7].

Bei den späten Formen hingegen sind Klinik und Verlauf sehr unterschiedlich. Sie äußern sich in einer akuten Dekompensation oder einer chronischen Manifestation gastro-intestinaler, neurologischer oder psychiatrischer Probleme. Aber auch hier

können hyperammonämische Krisen bis hin zum hyperammonämischen Koma in den Vordergrund treten [7].

Ausgelöst werden diese hyperammonämischen Episoden oft durch erhöhte Proteinzufuhr (z.B. bei Nahrungsumstellungen) oder einen gesteigerten Proteinkatabolismus, beispielsweise im Rahmen von Infekten. Schon innerhalb von wenigen Tagen im hyperammonämischen Koma können schwere irreversible Cerebralschäden entstehen. Oft hat auch eine obwohl bereits nach wenigen Lebenstagen oder -stunden diagnostizierte Harnstoffstoffwechselstörung einen letalen Ausgang.

So hängt die Prognose dieser Erkrankungen vom Schweregrad der zum Diagnosezeitpunkt vorhandenen neurologischen Schäden und einer nachfolgenden Defektheilung ab. So verläuft die IQ-Entwicklung umgekehrt proportional zu Dauer und Schweregrad des Komas [39].

Diese vererbten Enzymdefekte im Harnstoffzyklus sind mit einer geschätzten Häufigkeit von 1: 8000 Neugeborenen weniger selten als früher angenommen [7]. Dies bedeutet, dass in Deutschland jährlich etwa 100 Kinder mit einer Harnstoffzyklusstörung geboren werden. Allerdings besteht aufgrund der relativen Seltenheit der Erkrankungen und einer häufigen initialen Fehldeutung der Symptome als Sepsis oder Pneumonie eine hohe Dunkelziffer der tatsächlich an einer solchen Störung verstorbenen Kinder.

Ein Screening nach Harnstoffzyklusdefekten im Rahmen des allgemeinen Neugeborenen-Screenings findet allerdings nicht statt. Dies wäre auch bei allen Defekten wegen vieler Mutationen erschwert, weshalb nicht gezielt nach einer bestimmten Mutation gesucht werden kann. Eine Bestimmung der Blutammoniak-Konzentration ist allerdings mittlerweile Standard.

Der häufigste dieser Defekte ist mit einer Frequenz von 1: 30000 der x-chromosomal vererbte Ornithin-Transcarbamylase-(OTC)-Mangel (siehe Abb.1) [7], der in hemi- oder heterozygoter aber auch homozygoter Form auftreten kann. Homozygotie nennt man das Vorliegen zweier gleicher Gene (Allele) auf homologen Chromosomen. Heterozygotie bedeutet zwei Allele unterschiedlicher Qualität auf den beiden homologen Chromosomen. Männliche Betroffene können natürlich nur ein Allel eines

X-Chromosoms haben, sind also hemizygot. Alle anderen Harnstoffzyklusdefekte werden autosomal-rezessiv vererbt [8]. Das sind der Argininosuccinatyase-(ASL)-Mangel oder Argininbernsteinsäure-Krankheit, der Argininosuccinatsynthetase-(ASS)-Mangel oder Citrullinämie, der Arginase-Mangel, der Carbamylphosphat-Synthetase-(CPS)-Mangel und der N-Acetylglutamatsynthetase-(NAGS)-Mangel.

Die Häufigkeit aller Harnstoffzyklusdefekte ist in Tabelle 1. aufgeführt.

Tabelle 1.1: Inzidenz der Harnstoffzyklusstörungen [7]

Defekt	Inzidenz
Alle Harnstoffzyklusdefekte	1 : 8000
OTC-Mangel	1 : 30000
CPS-Mangel	1 : 60000 bis 1: 100000
ASS-Mangel	1 : 60000 bis 1: 100000
Arginase-Mangel	1 : 360000
ASL-Mangel	Keine zuverlässigen Angaben bekannt
NAGS-Mangel	Sehr selten / Keine zuverlässigen Angaben bekannt

Bei den meisten Harnstoffzyklusdefekten (Ausnahme ist der NAGS-Mangel) konnte der Genlocus identifiziert werden. Teilweise sind sehr viele verschiedene Mutationen des jeweiligen Genlocus bekannt.

Da Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten (besonders beim homozygoten OTC-Mangel) katastrophale Verläufe entwickeln können, ist bei einer bekannten familiären Belastung eine heute zur Verfügung stehende pränatale Diagnostik empfehlenswert (mit Ausnahme des NAGS-Mangels).

Um einen Therapieerfolg bei diesen seltenen Erkrankungen gewährleisten zu können, ist eine schnelle Diagnosestellung mit nachfolgender sofortiger Verlegung in ein Stoffwechsellabor erforderlich, wo eine alternative, eventuell extrakorporale Ammoniakentgiftung und eine weitere supportive Behandlung von erfahrenen Therapeuten durchgeführt werden kann.

1.2 Physiologische Grundlagen der Harnstoffzyklusdefekte

1.2.1 Pathophysiologie der hyperammonämischen Enzephalopathie

Allen Harnstoffzyklusdefekten gemeinsam ist die Bedeutung der Hyperammonämie und der daraus resultierenden Enzephalopathie.

Der genaue Pathomechanismus der allein durch die Hyperammonämie bedingten Enzephalopathie ist nicht vollständig bekannt.

Unter normalen Bedingungen findet in den glutaminsynthetasereichen Astrozyten eine Entgiftung des Ammoniaks mittels Einbau in Glutamin statt. Während hyperammonämischen Krisen ist mit einer Kernspinspektroskopie eine Erhöhung der Glutaminkonzentration im Liquor nachweisbar. Bei intrazellulärer Akkumulation des Ammoniaks führt dies einerseits durch Verarmung an α -Ketoglutarat und anderen Metaboliten des Citratzyklus zum Energiemangel [31]. Andererseits kann der osmotische Druck eine Anschwellen der Astrozyten und schließlich deren Funktionsverlust bewirken [12] [14].

Dies ist wenigstens eine Ursache des sich ausbildenden zerebralen Ödems, welches wiederum oft die Ursache des Hirndruckanstiegs ist, wobei neurologische Symptome auch ohne neuronale Anomalien vorkommen.

Hinzu kommen als toxische Wirkungen des Ammoniaks eine Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke, Beeinflussungen der synaptischen Übertragungen und Veränderungen bei Bildung und Speicherung verschiedener Neurotransmitter und derer Rezeptoren wie Serotonin, Glutamat, Acetylcholin und Chinolinsäure [12].

Bei der Behandlung von Harnstoffzyklusdefekten sollte die Phase des beschriebenen toxischen Hirnödems möglichst kurz gehalten werden, da mit der Dauer des Ödems die folgenden neurologischen Ausfälle korrelieren [38].

1.2.2 Grundlagen der einzelnen Harnstoffzyklusdefekte:

1.2.2.1 N-Acetylglutamatsynthetase-Mangel

syn.: NAGS-Mangel, NAGS-deficiency, Hyperammonaemia due to N-Acetylglutamate synthetase deficiency, N-Acetylglutamate synthase deficiency

Definition:

Der erbliche N-Acetylglutamatsynthetase-Mangel bedeutet einen Mangel oder ein vollständiges Fehlen der N-Acetylglutamatsynthetase, des Coenzym der Carbamoylphosphatsynthetase-I. Folglich ist der Harnstoffzyklus bei Fehlen des Carbamoylphosphates blockiert. (siehe Abb.1.1) [6].

Genetische und biochemische Befunde:

Der NAGS-Mangel ist ein autosomal-rezessiv vererbter Harnstoffzyklusdefekt, dessen Genlokalisierung bisher noch nicht geklärt werden konnte [16]. Es handelt sich um den seltensten Defekt des Harnstoffzyklus bei nur wenigen in der Literatur beschriebenen Fällen. Genaue Häufigkeitsangaben sind unter anderem deshalb nicht möglich, da der NAGS-Mangel vom CPS-Defekt nur durch eine Leberbiopsie mit nachfolgender Enzymdiagnostik zu unterscheiden ist und deshalb die Dunkelzahl der versehentlich dem CPS-Defekt zugeordneten Kasuistiken nicht geklärt ist.

Eine pränatale Diagnostik ist nicht beschrieben. Allerdings besteht die theoretische Möglichkeit einer enzymatischen Restaktivitätsbestimmung aus foetalem Lebergewebe. Die hierzu notwendige Biopsie ist aber für den Foeten extrem riskant.

Im Harnstoffwechsel katalysiert die Carbamoylphosphatsynthetase die Bildung von Carbamoylphosphat aus CO_2 und NH_4^+ . Fehlt dieses Enzym, kommt der Harnstoffwechsel zum Stocken. Es liegt dann ein CPS-Mangel vor. Beim NAGS-Mangel jedoch fehlt mit der N-Acetylglutamat-Synthetase das Coenzym, welches zur Aktivierung der CPS benötigt wird. Auch hier besteht die Blockade des Harnstoffwechsels in einer fehlenden oder unzureichenden Bildung von

Carbamoylphosphat. Zusätzlich zur allosterischen Aktivierung der CPS reguliert die NAGS den Harnstoffzyklus auch in Rückkopplung mit dem aktuellen Ammoniakspiegel [5] [9].

Kardinalmerkmal des NAGS-Defekts ist die Hyperammonämie mit niedriger Orotsäureausscheidung, da mit dem Carbamoylphosphat, wie Abb.1.1 verdeutlicht, die Vorstufe der Orotsäure fehlt. Nebenbefunde sind Erhöhungen von Glutamin, Glutamat und Asparagin im Blut und erniedrigte Werte von Citrullin und Arginin im Urin. Allein aufgrund dieser Metaboliten ist aber eine Differenzierung zwischen NAGS- und CPS-Defekt nicht möglich. Hier ist nur eine Leberbiopsie mit Enzymbestimmung hilfreich.

Nachweisbar ist die NAGS in Leber und Dünndarmschleimhaut. Die Bestimmung der Restenzymaktivität ist zur Diagnosesicherung unumgänglich, es sei denn, die Gabe von Carbamylglutamat hat durchschlagenden ammoniaksenkenden Effekt. Das Carbamylglutamat wird als strukturelles Analogon des hier vermindert oder gar nicht gebildeten N-Acetylglutamats eingesetzt und agiert somit wie dieses als physiologischer allosterischer Aktivator der mitochondrialen CPS I [37].

Klinische Symptome:

Die wenigen diagnostizierten Patienten mit NAGS-Mangel zeigten sowohl neonatale, fulminant verlaufende Krankheitsformen, als auch später auftretende, weniger schwierige Varianten.

Die neonatale Form manifestiert sich bereits in den ersten sechs Lebenstagen nach Eiweißzufuhr mit Nahrungsverweigerung gefolgt von Somnolenz, Lethargie, Coma, Tachypnoe und Krampfanfällen. Die Mehrzahl der Patienten verstarb in diesen Phasen der akuten Hyperammonämie vor Ende der Neugeborenenperiode.

Wird diese Akutphase jedoch überlebt, verbleiben Ernährungsprobleme und die Gefahr des Wiederauftretens von Hyperammonämien. Je nach Dauer der hyperammonämischen Krise und dadurch bedingtem cerebralen Schaden residuieren auch neurologische Symptome.

Die später auftretenden Formvarianten drücken sich vor allem in einer neurologischen Symptomatik aus mit Gangstörungen, Ataxie, statomotorischen Entwicklungsrückständen, Gedeihstörungen und Störungen des Sehvermögens [10] [16].

Die klinische Symptomatik bei einer Stoffwechsellage wird in drei Stufen eingeteilt [37]:

- Stufe 1: Gelegentliches Erbrechen, verminderte Appetenz beim Füttern, Bewußtsein und neurologischer Status normal, Körperkern-temperatur normal, keine Infektzeichen, Ammoniak < 60 µmol/l, Säure-Basen-Status ausgeglichen, keine Ketonkörpererhöhung
- Stufe 2: Temperaturerhöhung, wiederholtes Erbrechen, Inappetenz, Durchfall, Übererregbarkeit oder Somnolenz, Ammoniak < 100 µmol/l
- Stufe 2A: Klinik wie in Stufe 2, aber Ammoniak 100-200 µmol/l
- Stufe 3: Somnolenz, Hyperventilation, Krampfanfälle und/oder Ammoniak < 200 µmol/l

Die Bedeutung dieser Einteilung für das Therapiemanagement wird in Kapitel 2 erläutert.

1.2.2.2 Carbamylphosphatsynthetase-Mangel

syn.: Carbamylphosphatsynthetase-I-Mangel, CPS-Mangel, CPS-I-Mangel, Carbamoylphosphatsynthetase-I-Mangel

Definition:

Bei dem Mangel an mitochondrialer Carbamylphosphatsynthetase handelt es sich um einen vererbten Defekt des ersten Schrittes in der Harnstoffsynthese [4].

Genetische und biochemische Befunde:

Der CPS-I-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt. Das CPS-I-Gen befindet sich auf dem Chromosom 2p (2p35, kurzer Arm) [23]. Es wurden im CPS-Gen außer Punktmutationen Deletionen, Splicingdefekte und Insertionen nachgewiesen [22] [48]. Mit einer Häufigkeit zwischen 1:60000 und 1:100000 gehört der CPS-Mangel nach dem OTC-Mangel zu den häufigeren Harnstoffsynthesedefekten [7].

Durch DNA-Fragmentlängenpolymorphismus ist eine pränatale Diagnostik in Amnionzellen möglich.

Durch den Mangel an mitochondrialer CPS-I ist, wie in Abb.1.1 verdeutlicht, die Bildung von Carbamylphosphat gestört und mit ihr die Harnstoffsynthese. (Die CPS-II ist ein cytosolisches Enzym und katalysiert den ersten Schritt der Pyrimidinsynthese.) Das Kardinalmerkmal des CPS-I-Mangels ist die Hyperammonämie mit entsprechender starker Erhöhung von Glutamin, Glutamat, Asparagin und meist auch Alanin. Nebenbefunde sind niedrige Konzentrationen von Citrullin, Arginin und Harnstoff in Plasma und Urin. Das Orotat im Urin ist nicht erhöht.

Durch eine Lactaterhöhung im Blut kann eine Kreislaufinsuffizienz mit Zentralisation zu einer Azidose trotz Hyperammonämie führen [37].

Eine Differenzierung von CPS-I-Mangel und NAGS-Mangel ist nur enzymatisch durch Analyse der CPS-I-Enzymaktivität möglich, welche zur Diagnosesicherung notwendig ist. Die Enzymaktivität ist umgekehrt proportional zur Schwere der Erkrankung.

Die CPS-I ist in genetisch identischer Form in Leber und Darmschleimhaut nachweisbar. Dies ist die einzig sichere Methode zur Diagnosesicherung und Identifizierung klinisch gesunder, heterozygoter Merkmalsträger [9].

Klinische Symptome:

Unterschieden werden eine neonatale, schwere Form und leichtere, späte Varianten:

Bei der schweren Form zeigen sich typischerweise schon in den ersten drei Lebenstagen als Symptome der Proteinintoleranz Lethargie, Erbrechen, Hypotonie, Hyperventilation, Hepatomegalie, Krampfanfälle und Coma. Dieses hyperammonämische Coma wird oft durch eine nicht therapierbare Hyperammonämie mit letalem Ausgang verursacht. Überleben die Patienten diese hyperammonämischen Krisen, residuieren häufiges Erbrechen, Hypotonie, Ataxie und weitere neurologische Symptome.

Bei den seltenen späten Varianten, die sich erst im Erwachsenenalter manifestieren können, kommt es zu altersabhängigen klinischen Ausdrucksformen, die in der Regel milder und erst in Belastungssituationen des Stoffwechsels ablaufen. Allerdings können auch erst spät auftretende Formen einen schweren Verlauf nehmen [37].

Die klinische Symptomatik bei einer Stoffwechsellentgleisung wird analog zu den anderen Harnstoffzyklusdefekten in drei Stufen eingeteilt. (Siehe hierzu die Einteilung bei Punkt 1.2.2.1.)

1.2.2.3 Ornithintranscarbamylase-Mangel

syn.: OTC-Mangel, Ornithincarbamoyltransferase-Mangel, Ornithine transcarbamylase deficiency, OTC-Deficiency

Definition:

Der vererbte Mangel an Ornithintranscarbamylase ist der häufigste intramitochondrial lokalisierte Defekt im Harnstoffzyklus, durch den die Bildung von Citrullin aus Ornithin und Carbamylphosphat blockiert ist [7].

Genetische und biochemische Befunde:

Der Ornithintranscarbamylase-Mangel wird x-chromosomal vererbt. Das OTC-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms. Eine extrem hohe Anzahl verschiedener Mutationen, welche oft familiär beschränkt sind, erschweren eine genetische Analytik. Zudem treten Neumutationen deutlich häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten auf [49].

Hinzu kommt, dass der OTC-Mangel mit einer Häufigkeit von 1: 30000 der bei weitem häufigste Defekt der Harnstoffsynthese ist [7].

Molekulargenetisch kommen auch hier die direkte DNA-Sequenzierung und die Bestimmung von Fragmentlängenpolymorphismen zum Einsatz [9]. Eine pränatale Diagnostik ist nur durch diese Methoden mittels embryonaler Zellen im Vergleich mit den in der Familie auftretenden Mutationen sinnvoll. Dies ist allerdings oft problematisch, da hierzu bioptisches Material fetalen Lebergewebes entnommen werden muss. Dies kann wegen der Gefährdung des Fötus nicht empfohlen werden. Außerdem sind oftmals auch nur einzelne Familienmitglieder betroffen. Hier bedient man sich dann verschiedener Belastungstests wie des Allopurinoltests (aber auch Tests mit Alanin und Eiweiß), der vor allem bei heterozygoten Mädchen und von mildereren Formen betroffenen Jungen hilfreich ist [11].

Bei der Leberbiopsie kommt als zusätzliche Schwierigkeit hinzu, dass die Leber bezüglich der Enzym-Konzentration je nach Biopsiestelle stark variiert und deshalb an multiplen Lokalisationen Proben entnommen werden müssen.

Der Schweregrad der Erkrankung bei heterozygoten Mädchen korreliert nicht mit der Mutation und ist außerdem durch den Grad der Bevorzugung des betroffenen X-Chromosoms beeinflusst [37].

Auch ist ein väterlicher Übertragungsweg beschrieben [47]. Die hieraus hervorgegangenen Töchter können dann auch homozygote Trägerinnen sein, was allerdings immer einen letalen Ausgang hat.

Die Ornithintranscarbamylase ist ein mitochondriales Enzym und katalysiert im Harnstoffwechsel den Kopplungsprozess von Carbamylphosphat an Ornithin, wodurch Citrullin entsteht (siehe Abb1.1). Ist dieser Schritt bei OTC-Mangel gestört, ist als Endprodukt des Abbauweges des überschüssigen Carbamylphosphat über die Zwischenschritte Carbamylaspartat und Dihydroorotat Orotat im Urin deutlich vermehrt. Dies allein genügt schon zur schnellen Diagnosestellung. OTC-Messungen über Biopsien aus Leber oder Darmzotten (Die OTC ist in Leber und Darm identisch.) oder genomische Analyseverfahren werden nur noch zur Diagnosesicherung benötigt. Auch kommt die OTC im Gehirn vor. Da dieser Abbauweg aber nicht ausreicht, um den gestörten Harnstoffwechsel bei der Stickstoffausschleusung zu ersetzen, kommt es zur charakteristischen Hyperammonämie, die das Hauptproblem des OTC-Mangels darstellt. Zusatzbefunde sind Erhöhungen von Glutamin und Alanin und Erniedrigungen von Citrullin und Arginin. Auch kann es bei zunehmender Kreislaufinsuffizienz und nachfolgender Zentralisation durch steigendes Blutlaktat zur Azidose kommen [37] [18].

Klinische Symptome:

Der OTC-Mangel ist die häufigste Störung des Harnstoffwechsels und wird auch am häufigsten übersehen oder verkannt, wie vermutlich überhaupt alle Harnstoffwechselstörungen eine hohe Dunkelziffer aufweisen. Während heterozygote Mädchen oft eher mildere Formen aufweisen oder nur Konduktorinnen sind, bedeutet die homozygote Form oft einen katastrophalen klinischen Verlauf.

Die betroffenen, hemizygoten Jungen versterben meist in den ersten Lebenstagen an nicht zu behandelnden Hyperammonämien im hyperammonämischen Coma. Hier kommt es zu Lethargie, Krämpfen, Coma, Erbrechen, Hyperventilation, Hypotonie

und Hepatomegalie. Werden diese Krisen überlebt, residuieren Ernährungsprobleme, Ataxie und Hypotonie. Auch gibt es mildere Verlaufsformen, bei denen sich die typische Symptomatik erst später im Kindesalter oder in der Pubertät zeigt, wenn es zu Stoffwechselkrisen kommt. Aber auch hier versterben viele der Kinder beim ersten hyperammonämischen Anfall [31].

Heterozygote Mädchen wiesen in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung Symptome auf. Dies hängt von der Restenzymaktivität und der genetischen Heterogenität ab. Jedoch sind mindestens 10% dieser Mädchen symptomatisch. Sie zeigen die gleiche Klinik wie die betroffenen Jungen, allerdings typischerweise in episodischer Verlaufsform [31].

Die klinische Symptomatik bei einer Stoffwechsellentgleisung wird analog zu den anderen Harnstoffzyklusdefekten in drei Stufen eingeteilt. (Siehe hierzu die Einteilung bei Punkt 1.2.2.1.)

1.2.2.4 Citrullinämie

syn.: Citrullinurie, Argininbernsteinsäuresynthetase-Mangel, Argininosuccinat-synthetase-Mangel, ASS-Mangel

Definition:

Beim vererbten Defekt der cytosolischen Argininbernsteinsäuresynthetase kommt es zur exzessiven Anhäufung von Citrullin im Blut. Während dieses Enzym des Harnstoffwechsels bei der klassischen Citrullinämie vom Typ I in allen Geweben fehlt, ist dies bei der Citrullinämie vom Typ II nur in der Leber der Fall [7] [34].

Biochemische und genetische Befunde:

Der Argininbernsteinsäuresynthetase-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt. Beim Typ I ist der Genlocus auf dem Chromosom 9p (kurzer Arm), beim Typ II auf dem Chromosom 7q (langer Arm). Beim ASS-Mangel Typ II wurde ein zusätzliches Gen mit mehreren Allelen gefunden, die alle zum Typ II gehören und die ein mitochondriales Transportprotein codieren. Die Funktion dieses Citrin genannten Proteins im Harnstoffwechsel ist noch nicht geklärt [26].

Es sind aber viele Mutationen der Gene bekannt.

Der ASS-Mangel gehört zusammen mit dem CPS-Defekt nach dem OTC-Mangel zu den häufigen Harnstoffzyklusdefekten. Seine Häufigkeit liegt zwischen 1:60000 und 1:100000 [7]. Wegen der vielen Mutationen und Pseudogene ist eine genomische Diagnostik schwierig. Eine pränatale Diagnostik ist jedoch aus Amnionzellen, Fruchtwasser oder Chorionvilli über Enzymdiagnostik oder, bei bekannten Varianten, über DNA-Analysen möglich [42]. Im Neugeborenenenscreening kann die Citrullinämie früh durch die Tandem-Massenspektroskopie erfasst werden. Heilungschancen bieten die Lebertransplantation und, wie in einem Fall beschrieben, eine genomische Therapie mittels Retroviren in Leberzellen [24] [15].

Durch den Mangel an Argininbernsteinsäuresynthetase ist die Bildung von Argininbernsteinsäure aus Citrullin und Asparaginsäure gestört. Als Kardinalmerkmale treten die Citrullinämie, die Orotaturie und die Hyperammonämie auf. (Eine Ausnahme bildet hier die Citrullinämie Typ II, bei der kein Orotat vermehrt gebildet oder ausgeschieden wird.) Als Nebentbefunde zeigen sich in der Aminosäurenanalyse vermehrt Glutamin, Glutamat, Alanin und Asparagin, sowie eine Erniedrigung von Arginin und Harnstoff. Aber in der Regel kann die Citrullinämie schon allein an der Citrullinerhöhung im Plasma und der Orotaterhöhung im Urin sicher diagnostiziert werden [37].

Die Aktivität der Argininbernsteinsäuresynthetase fehlt beim ASS-Mangel Typ I in allen Geweben, beim Typ II nur in der Leber [9].

Klinische Symptome:

Die Citrullinämie wird in zwei Formen eingeteilt, wobei diese sich außer durch ihren Genlokus auch durch ihren Manifestationszeitpunkt unterscheiden.

Während der Typ I in der Regel bereits in der Neonatalzeit einen schweren, meist letalen Verlauf nimmt, geht der Typ II mit einer mildereren Symptomatik einher, die erst im Erwachsenenalter auftritt. Allerdings sind entsprechend der genetischen Vielfalt viele klinischen Varianten möglich mit einer entsprechend altersspezifischen aber auch völlig unterschiedlichen Symptomatik.

Bei der schweren, neonatalen Verlaufsform kommt es abhängig von der Proteinzufuhr schon in den ersten Lebenstagen zu Lethargie, Coma und Krampfanfällen, Erbrechen, Hyperventilation, Hypertonie und Hepatomegalie. Diese Patienten sterben meist in den ersten Lebenswochen, wenn diese Akutphasen mit teilweise extremster Hyperammonämie nicht beeinflußt werden können. Wenn die Patienten diese Phasen überleben, kann eine Restsymptomatik mit geistiger und statomotorischer Retardierung, Ernährungsschwierigkeiten (häufiges Erbrechen), Hypotonie und Ataxie bleiben [25].

Zwar gibt es hier auch mildere Formen, jedoch kann es hier ebenso nach proteinreicher Nahrungskost zu Erbrechen, Durchfall, Lethargie, Krampfanfällen, Echo- und Dyslalie und zu psychischen Symptomen kommen.

Bei der milder verlaufenden Typ-II - Form sind nächtliches Schwitzen und Erbrechen, Schlafstörungen und Enuresis nocturna beschrieben.

Beiden Formen gemeinsam ist die besondere Ausprägung der Symptomatik in Situationen von Stoffwechselstress oder nach eiweißreicher Mahlzeit, oder auch nach Gabe bestimmter Medikamente wie z.B. Valproat und Haloperidol. Immer im Vordergrund steht hier die Hyperammonämie, die bis zum 80-Fachen des Normwertes ansteigen kann und die Symptomatik und den weiteren Verlauf ganz entscheidend bestimmt [25].

Die klinische Symptomatik bei einer Stoffwechsellentgleisung wird analog zu den anderen Harnstoffzyklusdefekten in drei Stufen eingeteilt. (Siehe hierzu die Einteilung bei Punkt 1.2.2.1.)

1.2.2.5 Argininbernsteinsäure-Krankheit

syn.: ASL-Mangel, Argininosuccinatlyase-Mangel, Argininbernsteinsäurelyase-Mangel, Argininosuccinaturie, Argininosuccinase-Defekt, ASA-Mangel

Definition:

Die Argininbernsteinsäure-Krankheit ist ein angeborener Mangel an Argininosuccinatlyase mit resultierender Erhöhung des Argininosuccinats in Serum und Urin und Hyperammonämie [7].

Biochemische und genetische Befunde:

Die Argininbernsteinsäure-Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. Ihre Genlokalisierung ist auf dem Chromosom 7q (langer Arm). Das ASL-Gen besteht aus 16 Exons [1]. Es wurden mehrere allele Mutationen mit unterschiedlicher Enzymaktivität und daraus resultierendem klinischen Verlauf beschrieben. Die Enzymaktivität ist nicht von der Proteinmenge des Enzyms abhängig [33]. Zuverlässige Angaben über die Häufigkeit der Argininbernsteinsäure-Krankheit gibt es nicht. (Brusilow gibt sie mit 1:70000 an.) [7].

Eine sichere Methode zur pränatalen Diagnostik der Argininbernsteinsäure-Krankheit ist die direkte Analyse der Argininbernsteinsäure in der Amnionflüssigkeit [32].

Durch den ASL-Mangel ist die reversible Hydrolyse des Argininosuccinats in Arginin und Fumarat gestört. Hierdurch häufen sich Argininosuccinat und seine zwei Anhydride in Serum, Urin und Liquor an, wobei ihre Konzentration nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Sie wirken weder toxisch noch teratogen. Begleitend sind meist Citrullin im Blut und Orotat im Urin vermehrt, Arginin im Blut vermindert.

Entscheidend bei akuten Verläufen ist aber die Hyperammonämie.

Heterozygote scheiden meist geringe Mengen an Argininosuccinat und seiner Anhydride aus [7]

Die Argininbernsteinsäure-Lyase ist in Leber-, Nieren- und Hirngewebe, sowie in Erythrozyten und Fibroblastenkulturen nachweisbar.

Klinische Symptome:

Es werden drei Formen der Argininbernsteinsäure-Krankheit nach Manifestationsalter und Verlauf unterschieden [20] [7].

1. Neonatale oder maligne Form:

Diese Form beginnt in den ersten Lebenstagen mit fortschreitender Apathie, Trinkschwäche, muskulärer Hypotonie und Krämpfen. Entscheidend ist die Ammoniakintoxikation, welche unbehandelt sehr früh zum Tode führt.

2. Infantile Form:

Sie beginnt im Säuglingsalter mit episodenhaftem Erbrechen, Tremor und Krampfanfällen bis zum Coma. Typisch sind eine Hepatomegalie und eine trockene, schuppige Haut. Frühzeitig muss eine konsequente Therapie begonnen werden, da sonst eine körperliche und geistige Retardierung auftreten.

3. Chronische (späte) Form:

Der Beginn ist nach dem ersten Lebensjahr. Erst durch die Entwicklungsverzögerung fallen die Kinder auf, oft haben sie Kopfschmerzen. Häufig sind Krampfanfälle, Hepatomegalie und, in den Stoffwechsel belastenden Situationen (Infekte, proteinreiche Mahlzeiten), intermittierende Ataxie und Lethargie. Als typisch gilt bei der Argininbernsteinsäure-Krankheit die Trichorrhexia nodosa, wohl bedingt durch einen Argininmangel. Dies bedeutet eine erhöhte Brüchigkeit der Haare mit pinselartigen Aufsplitterungen, die wie hellgraue Knötchen aussehen und an Nissen erinnern [44].

Die klinische Symptomatik bei einer Stoffwechselentgleisung wird analog zu den anderen Harnstoffzyklusdefekten in drei Stufen eingeteilt. (Siehe hierzu die Einteilung bei Punkt 1.2.2.1.)

1.2.2.6 Arginase-Mangel

syn.: Arginase-deficiency, Hyperargininämie, Hyperargininaemia

Definition:

Beim vererbten Arginase-Mangel ist der letzte Schritt der Harnstoffsynthese, die Bildung von Harnstoff und Ornithin aus Arginin gestört [27].

Genetische und biochemische Befunde:

Der Arginase-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt. Das Arginase-Gen befindet sich auf dem Chromosom 6q. Mit einer Häufigkeit von 1:360000 ist dieser Harnstoffzyklusdefekt sehr selten [7].

Eine Diagnosesicherung ist enzymatisch aus Leberbiopsien oder Erythrozyten möglich, falls molekulargenetische Methoden keine Informationen erbringen.

Eine pränatale Diagnostik kann in einer foetalen Blutprobe oder durch eine Chorionzotten-Biopsie erfolgen [52].

Durch den Mangel an Arginase kann im Harnstoffwechsel der Schritt der Freisetzung von Harnstoff und Ornithin aus Arginin nicht mehr erfolgen. Daraus folgen vor allem eine massive Hyperargininämie und weniger häufig als bei anderen Harnstoffwechselstörungen eine Hyperammonämie mit den typischen Folgen. Nebenbefund ist eine Erhöhung der Orotsäure. Diese entsteht durch die Blockierung des Harnstoffzyklus und damit das Fehlen des Trägermoleküls Ornithin, infolge dessen sich Carbamoylphosphat anhäuft. Das anfallende Carbamoylphosphat wird im Rahmen der Pyrimidinsynthese weiterverarbeitet, wobei Orotsäure entsteht [27].

Klinische Symptome:

Der Arginase-Mangel ist wie alle anderen Harnstoffzyklusdefekte in neonatale und spätere Formen zu unterteilen.

Die neonatalen Formen beginnen früh mit den typischen Symptomen Apathie, Trinkschwäche, muskulärer Hypotonie und Krämpfen.

Die späteren Formen treten eben erst in späteren Entwicklungsphasen in Situationen von Stoffwechsellentgleisungen als Reaktion auf eine Streßsituation auf.

Das Besondere am Arginase-Mangel ist eine spezifische Symptomatik mit Entwicklung einer progressiven spastischen Diplegie, verbunden mit Dystonie, Ataxie und Krampfanfällen, und einer psychomentalen Retardierung. Das Problem besteht in einer erschwerten Differenzierung von oft zunächst vermuteten cerebral bedingten Lähmungserscheinungen. Hinzu kommt die fortschreitende Verschlechterung der Symptomatik bis zum Therapiebeginn. In Akutphasen präsentieren sich die Patienten mit einer akuten Enzephalopathie und therapieresistenten Krampfanfällen.

Beim Arginase-Mangel ist die für Harnstoffzyklusdefekte typische Hyperammonämie weniger häufig [37].

Die klinische Symptomatik bei einer Stoffwechsellentgleisung wird analog zu den anderen Harnstoffzyklusdefekten in drei Stufen eingeteilt. (Siehe hierzu die Einteilung bei Punkt 1.2.2.1.)

1.3 Laborparameter zur Diagnose:

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik und der extrem von Diagnosezeitpunkt, Schweregrad der Symptome, sowie dem sofortigen Therapiebeginn abhängigen Prognose ist eine frühzeitige (labortechnische Diagnostik) von entscheidender Bedeutung. Die IQ-Entwicklung von Patienten mit Harnstoffwechselerkrankungen verläuft umgekehrt proportional zur Komadauer und –schwere [39].

Kardinalmerkmal aller Harnstoffzyklusstörungen ist die Hyperammonämie.

Normalwerte für Ammoniak im Blut [45]:

1. Lebensmonat:	bis 150 μ mol/l
2.-12. Lebensmonat:	bis 80 μ mol/l
ab 2. Lebensjahr:	bis 50 μ mol/l

Von einer manifesten Hyperammonämie spricht man bei einer Ammoniakkonzentration über 150 μ mol/l im Neugeborenenalter und über 100 μ mol/l im Kindesalter.

Bei vorliegender Hyperammonämie mit Werten über 200 μ mol/l muss eine Akut- oder Notfallbehandlung durchgeführt werden [37].

Zur Differenzierung der einzelnen Enzymdefekte der Harnstoffzyklusstörungen und Abgrenzung weiterer Erkrankungen, die einer Hyperammonämie zugrunde liegen können, müssen jedoch noch andere Stoffwechselfparameter erhoben werden.

Auf die Differentialdiagnose der Hyperammonämie soll hier nicht näher eingegangen werden. (Siehe hierzu Tabellen 1.2 und 1.3.)

Tabelle 1.2: Differentialdiagnose der Hyperammonämie, angeborene Ursachen

Angeborene Ursachen einer Hyperammonämie:
Harnstoffzyklusdefekte
Organische Azidurien
Transport- oder Oxidationsstörungen von Fettsäuren
HHH-Syndrom (Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullinämie)
Lysinurische Proteinintoleranz
Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom
Tyrosinose Typ I
Galactosämie
α -1-Antitrypsin-Mangel
Gallensäure-Synthesestörungen
Pyrrolin-5'-Carboxylatsynthetase-mangel
Angeborene Hepatitis

Tabelle 1.3: Differentialdiagnose der Hyperammonämie, erworbene Ursachen

Erworbene Ursachen einer Hyperammonämie:
Perinatale Asphyxie
Leberbypass
Akute oder chronische Lebererkrankungen
Transiente neonatale, reifungsbedingte Hyperammonämie
Valproat-Therapie
Bei Frühgeborenen und/oder schwerkranken Neugeborenen
Reye-Syndrom
Urosepsis
Schock
Kreislaufversagen

Diagnostische Laboruntersuchungen:

Ammoniak im Plasma (Hyperammonämie, akut mittels Ammoniak-Checker, nach sofortigem Therapiebeginn Bestätigung durch Routine-Labor)

Blutgasanalyse (respiratorische Alkalose)

Aminosäureanalyse im Plasma

Orotsäuremessung im Urin

Enzymaktivitätsbestimmung in Leberbiopsaten, Erythrozyten oder Fibroblasten

Mutationsanalyse

Bei ASS-Mangel, ASL-Mangel und Arginase-Mangel führt die Aminosäurenanalyse anhand der Anhäufung des vor dem Enzymblock liegenden Metaboliten zur Diagnose. Ebenso finden sich bei allen Störungen unspezifische Erhöhungen der Aminosäuren, die Stickstoff transportieren (vor allem Glutamin aber auch und Alanin), und, in Abhängigkeit vom Enzymblock, eine Erniedrigung der Aminosäuren hinter dem Block.

Die Orotsäureausscheidung ist bei den Harnstoffzyklusstörungen, besonders beim OTC-Mangel erhöht, beim CPS- und beim NAGS-Mangel normal oder fehlend. Die drei anderen Defekte des Harnstoffzyklus zeigen eine erhöhte Orotsäureausscheidung, die organischen Azidurien hingegen weisen normale Werte auf [52].

Es wird in allen Fällen von Hyperammonämie ohne erhöhte Orotsäureausscheidung, bei organischen Azidurien, bei erniedrigten Citrullinwerten und bei erhöhten Glutaminwerten ein Test mit Carbamylglutamat empfohlen [21]. Allerdings kann auch hier eine Restaktivität der CPS eine Differenzierung zwischen einem NAGS- und einem CPS-Mangel unmöglich machen.

Zusätzlich kann man beim OTC-Mangel eine Heterozygotie mittels Allopurinol-Belastungstests nachweisen, da hier auch asymptotische Überträgerinnen durch die Allopurinol-Blockade der Orotidin-Synthese und damit des einzigen alternativen Abbauweges ermittelt werden können [37] [39].

Tabelle 1.4 zeigt die zur Differenzierung der einzelnen Harnstoffzyklusdefekte führenden diagnostischen Parameter.

Tabelle 1.4: Differenzierung der einzelnen Harnstoffzyklusdefekte [3]

NAGS-Mangel: Glutamin ↑, Citrullin ↓, Orotsäure normal
CPS-Mangel: Glutamin ↑, Citrullin ↓, Orotsäure normal
OTC-Mangel: Glutamin ↑, Citrullin ↓, Orotsäure ↑↑↑
ASS-Mangel: Glutamin ↑, Argininosuccinat ↓, Citrullin ↑↑, Orotsäure ↑
ASL-Mangel: Glutamin ↑, Arginin ↓, Argininosuccinat ↑↑, Orotsäure ↑
Arginase-Mangel: Glutamin ↑, Ornithin ↓, Arginin ↑↑, Orotsäure ↑

In allen Fällen sollte nach Diagnosestellung mittels Aminosäuren- und Orotsäureausscheidungs-Analyse und nach sofortigem Therapiebeginn je nach Defekt eine weitere spezielle Diagnosebestätigung erfolgen. Hierzu werden Bestimmungen der enzymatischen Restaktivität in Gewebeproben und DNA-Analysen zum Mutationsnachweis vorgenommen.

Für die Beurteilung der hier bereits beschriebenen, von Prof. Mönch übernommenen Abstufungen von Stoffwechsellentgleisungen im Akutfall erforderliche Parameter sind [37]:

- Ammoniak im frischen Plasma
- Säure-Basen-Status
- Ketonkörper im Blut bzw. Urin
- Hämoglobin oder Hämatokrit (zur Kontrolle der Dehydratation/Rehydratation bei Erbrechen und/oder Durchfall)
- Elektrolyte im Blut (ab Stufe 2)
- Glucose im Blut (ab Stufe 2)
- Laktat im Blut (ab Stufe 2)
- Transaminasen (ab Stufe 2)
- Aminosäuren im Plasma (quantitativ) (ab Stufe 2)
- Orotsäure (im Urin, quantitativ)

2. Therapie:

Die Therapie von Harnstoffzyklusdefekten besteht nicht aus einer einzelnen Therapie, sondern vielmehr aus einem auf mehreren situationsorientierten Aspekten basierendem Therapiekonzept:

1. Therapie der akuten Notfallsituation mit hyperammonämischem Koma
2. Therapie der subakuten Situation bei Stoffwechselentgleisungen
3. Dauertherapie zur Erhaltung einer Stoffwechselsituation mit ausgeglichener Stickstoffbilanz
4. Diätetische Unterstützungstherapie

Im Folgenden werden die jeweiligen Therapiestrategien zunächst nur schematisch und ohne Konzentrationsangaben beschrieben [37] [36] [46].

2.1 Therapie der akuten Notfallsituation mit hyperammonämischem Koma:

Die Therapie der Akutsituation mit Koma entspricht weitestgehend der bei Stoffwechselkrisen verwandten Therapiestrategie, allerdings wird bereits bei Ammoniakwerten ab $400\mu\text{mol/l}$ und insbesondere bei Komapatienten eine extrakorporale Entgiftung mittels Hämofiltration, bzw. Hämodiafiltration und Hämodialyse als unerlässlich empfohlen [17] [52].

Eine Peritonealdialyse ist wegen der Lipidlöslichkeit des NH_3 , das also nicht in ein flüssiges Medium passt, ineffektiv, wird bei Kindern aber in Einzelfällen dennoch genutzt, da andere Verfahren wie die Hämodiafiltration den Therapeuten vor große technische Schwierigkeiten stellen können.

2.2 Therapie der subakuten Situation bei Stoffwechselentgleisungen:

Die Therapie der akuten Notfallsituation mit hyperammonämischem Koma und die Therapie der subakuten Situation bei Stoffwechselentgleisungen sollten wann immer möglich auf einer pädiatrischen Intensivstation von mit diesem Krankheitsfeld vertrautem Personal durchgeführt werden.

Prinzip der Akutbehandlung [37]:

1. Umkehr der katabolen Stoffwechsellage und Wiederherstellung einer anabolen Stoffwechselsituation durch Reduktion/Stop (für maximal 2 Tage) der Proteinzufuhr und hochkalorische Infusion (Kohlenhydrate und Insulin, Fett)
2. Medikamentöse Senkung des Ammoniakspiegels (durch Na-Benzoesäure, Na-Phenylbutyrat und Carbamylglutamat)
3. Unterstützung der verbleibenden Restfunktion des Harnstoffzyklus durch Argininingabe
4. Forcierte Diurese
5. Ausgleich des Säure-Base-Status und des Elektrolythaushalts
6. Extrakorporale Entgiftung (wenn nötig)

Die Medikation im Akutfall sollte entsprechend der Symptomatik bei Stoffwechselentgleisungen durchgeführt werden, welche, wie in Kapitel 1 bereits erläutert, in 3 Stufen eingeteilt wird. Hierbei bietet sich eine orale Therapie alleine oder unterstützend in Stufe I und II an, ab Stufe IIA sollte die Behandlung nur parenteral durchgeführt werden. Wegen der besseren Steuerbarkeit, der zu

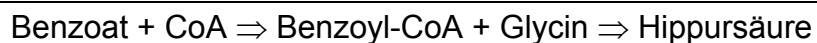
infundierenden Flüssigkeitsmenge und der hohen Glucosekonzentration soll diese über einen Zentralvenenkatheter durchgeführt werden (Eine 20%-ige Glucose-Lösung, wie von einigen Autoren gefordert, kann nicht peripher infundiert werden.).

Der Katabolismus wird durchbrochen, indem die Proteinzufuhr gestoppt und hochkalorische Glucoseinfusionen gegeben werden (Je nach Autor wird eine 10-20%ige Glucoselösung empfohlen) [29] [37] [52]. Gleichzeitig wird Fett infundiert. Hierbei sollte auf den Blutzuckerspiegel geachtet werden, da dieser 200mg/dl nicht überschreiten soll. Zu diesem Zweck kann zusätzlich Insulin gegeben werden. Sollte die Blutglucosekonzentration dennoch die 200mg/dl überschreiten, sollte die Glucosegabe reduziert werden.

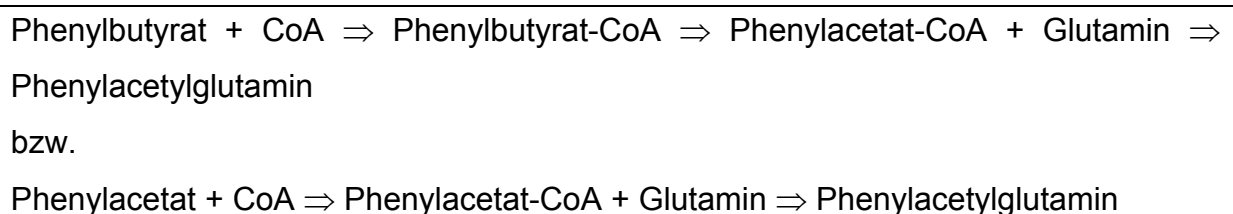
Zur Ammoniakentgiftung stehen mehrere Medikamente zur Verfügung:

- Natriumbenzoat
- Natriumphenylbutyrat oder Natriumphenylacetat
- Carbamylglutamat (beim NAGS-Mangel)

Natriumbenzoat wirkt über die Kopplung von Glycin zur nierengängigen Hippursäure, mit der ein Mol Stickstoffäquivalente pro Mol Natriumbenzoat ausgeschleust wird [37].

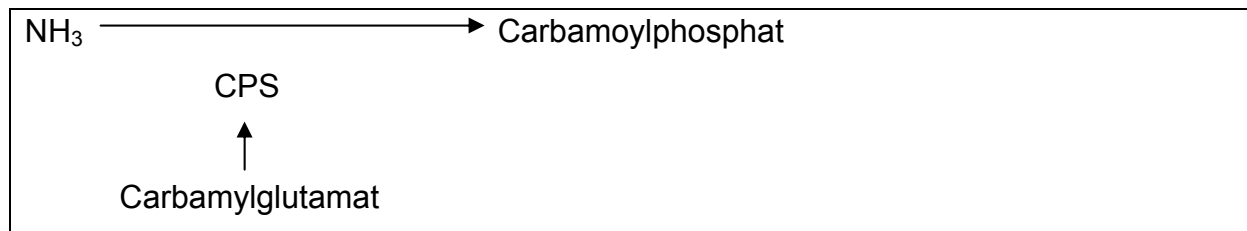


Natriumphenylbutyrat oder Natriumphenylacetat wirken hier durch die alternative Stickstoffausschleusung über die Bindung von Glutamin zum Phenylacetylglutamin, mit dem zwei Mol Stickstoffäquivalente pro Mol Natriumphenylbutyrat ausgeschleust werden können, da dieses durch den Zusammenschluss des aus Ketosäuren gebildeten Glutamats mit Ammoniak gebildet wird [3].



Carbamylglutamat wirkt beim NAGS-Mangel als strukturelles Analogon des hier vermindert oder gar nicht gebildeten N-Acetylglutamats, welches als physiologischer allosterischer Aktivator der mitochondrialen CPS I agiert.

Im Falle des NAGS-Mangels ist mit Hilfe von Carbamylglutamat also nicht nur eine alternative Stickstoffausschleusung, wie im Falle der anderen Harnstoffzyklusdefekte möglich, sondern vielmehr eine Wiederherstellung des Harnstoffzyklus [13].



Zur Unterstützung der Harnstoffzyklusrestfunktion, wird Argininhydrochlorid gegeben, um eine ausreichende Argininmenge zu garantieren. Ansonsten würde aufgrund des resultierenden Ornithinmangels und des daraus folgenden Carbamoylphosphatstaus die Hyperammonämie verstärkt. Bei ASS- und ASL-Mangel stimuliert das Arginin nach der hepatischen Umwandlung in Ornithin die Bildung und Ausscheidung von Citrullin und Argininosuccinat [51]. Anstelle des Arginins kann auch äquimolar Citrullin verabreicht werden, das doppelt soviel Ammoniak bindet.

Die Diurese sollte forciert mit Furosemid betrieben werden.

Zusätzlich sollten nach Bedarf Spurenelemente, Vitamine und Mineralien gegeben werden. Ketosäuren dürfen nicht zugeführt werden, einerseits um eine eventuell bestehende metabolische Azidose nicht noch zu verstärken, vor allem aber, um nicht noch eine Bildung weiteren Ammoniaks durch die einen Katabolismus fördernde Wirkung von Ketosäuren zu begünstigen [37].

Außerdem sollte man nach Bedarf Carnitin substituieren, da wie bei vielen Defekten des Intermediärstoffwechsels auch bei Harnstoffzyklusdefekten ein sekundärer Carnitinmangel beschrieben ist [35]. Dieser entsteht zum Einen durch den ATP-Bedarf der intramitochondrialen Konjugation von Benzoat und Glycin, zum Anderen

aber auch im Laufe einer Langzeittherapie durch die notwendigerweise hohen Fettanteile in der Diät und die damit erforderliche Metabolisierungsleistung. Hier kommt dem Carnitin als Fett-Transporter über die Mitochondrialmembran entscheidende Bedeutung zu [19].

Die extrakorporale Ammoniakentgiftung sollte ab Ammoniakwerten von 400 $\mu\text{mol/l}$ durchgeführt werden. Hierzu stehen, wie oben beschrieben, Hämodiafiltration, Hämofiltration, Hämodialyse und in begrenztem Umfang die Peritonealdialyse zur Verfügung. Hierbei ist die Hämodiafiltration als effektivste Behandlungsmöglichkeit zu bevorzugen [37]. Wegen der möglichen Protein- und Aminosäurebelastung sollte auf Austauschtransfusionen verzichtet werden.

Die genauen Dosierungen bei der Akuttherapie manifester Harnstoffzyklusstörungen variieren in der Literatur.

Im Folgenden wird exemplarisch das von Professor Mönch aufgestellte Therapieschema aufgeführt, da auch bis hierher auf seine Einteilung der Symptomatik aufgebaut wurde [37]:

1. Erstinfusion bei Akutbehandlung:

- Na-Benzoesäure 250 mg/kgKG in 10%-iger Glucoselösung über 2 Stunden und/oder
- Na-Phenylacetat oder Na-Phenylbutyrat 250 mg/kgKG in 10%iger Glucoselösung über 1-2 Stunden und
- Argininydrochlorid 210 mg(1mmol)/kgKG in 10%iger Glucoselösung über 2 Stunden

2. Dauerinfusion über 24 Stunden:

- Na-Benzoesäure 250 - 350 mg/kgKG
- Na-Phenylacetat oder Na-Phenylbutyrat bis zu 500 mg/kgKG
- Argininydrochlorid 420 mg(2mmol)/kgKG

Zusätzlich:

- Glucose 10-20-30 g/kgKG über 24 Stunden (falls nötig Insulin 0,01-0,05 IE/kgKG/h)

- Fett 0,5-3 g/kgKG/d (Triglyceridkontrollen)
- Flüssigkeit und Elektrolyte je nach Alter und Nierenfunktion
- Furosemid 0,5-1 mg/kgKG alle 6-12 Stunden

Sinkt der Ammoniakspiegel unter 200 $\mu\text{mol/l}$ kann das Na-Benzoesat und das Na-Phenylbutyrat auf jeweils 250 mg/kgKG über 24 Stunden gesenkt werden.

Der Blutglucosewert sollte immer unter 200 mg/dl liegen, sonst muss die Glucosezufuhr verringert werden.

Kontrollparameter der Akuttherapie sollten Glutamin, Arginin, Benzoat und selbstverständlich Ammoniak sein. Das Butyrat wird innerhalb der ersten 24 Stunden zu 80-100% ausgeschieden. Richtwerte bezüglich einer Höchstkonzentration liegen nicht vor. Es sind jedoch Fälle beschrieben, in denen es zu schweren Störungen bei versehentlichen Überdosierungen kam, insbesondere bei gleichzeitiger Benzoat-Überdosierung. Hierbei fanden sich Plasmawerte des Na-Phenylacetats von rund 10 mmol/l. Allein ließ sich ab einer Tagesgesamtdosis über 20g keine weitere Effektsteigerung des Wirkstoffes feststellen [3].

Professor Mönch gibt hier folgende Zielwerte an:

- Glutamin < 800 – 1000 $\mu\text{mol/l}$
- Ammoniak < 150 $\mu\text{mol/l}$
- Arginin 100 – 200 $\mu\text{mol/l}$
- Benzoat < 2 mmol/l

Im Zuge der Erstversorgung sollten dann die Intubation und die unverzügliche Verlegung in ein Stoffwechselzentrum erfolgen.

2.3 Dauertherapie zur Erhaltung einer Stoffwechselsituation mit normaler Stickstoffbilanz:

Die Dauerbehandlung von Harnstoffzyklusdefekten entspricht im wesentlichen der Akuttherapie:

- 1) Erhaltung der anabolen Stoffwechsellaage.
- 2) Begrenzung und Kontrolle der Proteinzufuhr durch eine proteinreduzierte Diät unter Vermeidung einer Überbehandlung mit der Folge einer übermäßigen Proteineinschränkung.
- 3) Substitution von Arginin oder bei starkem CPS- oder OTC-Defekt Citrullin zur Unterstützung des Harnstoffzyklus. Bei der infantilen und chronischen Form des ASL-Mangels genügt zur Langzeitbehandlung häufig eine medikamentöse Therapie mit Arginin. Da die Argininbernsteinsäure beide Stickstoffatome des Harnstoffzyklus bindet, die damit detoxifiziert sind und renal ausgeschieden werden, gibt es bei der Argininbernsteinsäure-Krankheit keine Probleme mehr mit der Stickstoffentgiftung. Der überschüssige Stickstoff wird als Argininbernsteinsäure und nicht als Harnstoff ausgeschieden, wenn durch Arginingabe die verbliebene Restfunktion des Harnstoffzyklusses erhalten wird.
- 4) Zusätzliche Ammoniakentfernung mit Na-Benzoesäure oder Na-Phenylbutyrat. Beim NAGS-Mangel kann eine alleinige Carbamylglutamat-Therapie ausreichen.
- 5) Ersatz von Vitaminen, Spurenelementen und Mineralien, vor allem Vitamin B₆, Folsäure, Ca und Se.
- 6) Bei nachgewiesenem Carnitinmangel Ersatz desselben [35].
- 7) Eventuell Laktulosegabe zur Bindung des Darmammoniaks durch sauren pH [40].

- 8) Bei schweren Verläufen sollte an eine Lebertransplantation gedacht werden, die allerdings einen langen Beschwerdeverlauf nach sich zieht und nur in der Neonatalperiode schweren neurologischen Schäden vorbeugen kann [28].

Kontrollparameter der Langzeitbehandlung sind [37]:

- Körpergewicht, Länge, Kopfumfang
- Ammoniak
- Aminosäurenanalyse unter besonderer Berücksichtigung von Arginin, Glycin und Glutamin
- Lebergröße
- Transaminasen, alkalische Phosphatase
- Ferritin, Transferrin
- Elektrolyte und Spurenelemente
- Eiweißstatus
- Carnitin
- Gerinnungsstatus
- Blutbild
- Benzoat, Phenylbutyrat, Cabamylglutamat im Blut
- Orotsäure im Urin oder Plasma (fakultativ)

Zusätzlich sollten die allgemeine, körperliche und geistige Entwicklung der Patienten regelmäßig kontrolliert werden.

Diese Kontrollen sollten im Säuglingsalter alle 2 – 4 Wochen und im Kindesalter alle 3 Monate durchgeführt werden [37].

Bei der Behandlung mit Phenylbutyrat sollte besonders auf eine ausreichende Substitution der essentiellen Aminosäuren geachtet werden, um eine medikamentös bedingte Unterversorgung an diesen Aminosäuren zu vermeiden [30].

Bei der Behandlung mit Phenylbutyrat oder Butyrat muss besonderes Augenmerk auf die Gefahr der Entstehung einer Hypokaliämie gerichtet werden.

Im Allgemeinen muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. An eine durch die Medikamente Na-Benzoesäure und Na-Phenylbutyrat eventuell auftretende Natriumbelastung muss gedacht und diese gegebenenfalls korrigiert werden. Impfungen sollten normal durchgeführt werden, zusätzlich zu normalen Impfempfehlungen eine Varizellen-Impfung. Infekte sollten frühzeitig und gegebenenfalls großzügig antibiotisch behandelt werden.

Valproat, wegen der Möglichkeit einer Hyperammonämie hervorrufenden Wechselwirkung mit den eingesetzten Medikamenten, und Lakritze, als versteckter Stickstoffdonator, müssen ganz umgangen werden [3].

2.4 Diätetische Unterstützungstherapie:

Prinzip der diätetischen Behandlung ist es, die Bildung und Freisetzung von Ammoniak weitestgehend zu vermeiden. Dies versucht man durch eine auf den Minimalbedarf reduzierte Eiweißzufuhr und eine hohe Kaloriengabe, die den endogenen Eiweißabbau verhindern soll, um den Ammoniakspiegel im Normbereich zu halten [37].

Hierbei gilt es, eiweißreiche Nahrungsmittel zu meiden und eine genau berechnete Menge eiweißarmer Nahrungsmittel zu sich zu führen. Bedenken muß man hier, dass die Eiweißtoleranz in bestimmten Phasen, nämlich der Säuglingsphase und Wachstumsphasen, höher ist als in anderen Zeiten des Kindesalters, aber jederzeit deutlich unter der empfohlenen altersgerechten Mindesteiweißzufuhr liegt.

Zur Bedarfsdeckung an essentiellen Aminosäuren werden spezielle Aminosäurehydrolysate mit essentiellen Aminosäuren gegeben [4].

So kann mit Hilfe von industriell hergestellten, eiweißarmen Speziallebensmitteln und unter weiterer ausreichender Energiezufuhr aus Fetten und Kohlenhydraten eine normale Wachstumsentwicklung erreicht werden.

Als Ziele der diätetischen Behandlung werden daher postuliert:

- Normalisierung des Ammoniaks
- Vermeidung von Hyperammonämien
- Erreichen einer normalen Wachstumsentwicklung
- Vermeidung des Katabolismus und Erhaltung des Anabolismus

3. Versuche zur Carnitin-Konkurrenz

3.1 Fragestellung:

Wie bereits erwähnt, muß bei Harnstoffzyklusdefekten wie bei vielen Defekten des Intermediärstoffwechsels oftmals Carnitin substituiert werden, da es hier in vielen Fällen zu einem sekundären Carnitin-Mangel kommt [35]. Dieser entsteht einerseits durch den ATP-Bedarf der intramitochondrialen Konjugation von Na-Benzoesäure und Glycin, andererseits aber auch im Laufe einer Langzeittherapie durch die notwendigerweise hohen Fettanteile in der eiweißarmen Diät und die damit erforderliche Metabolisierungsleistung, wobei dem Carnitin als Fetttransporter über die Mitochondrialmembran entscheidende Bedeutung zukommt.

Hierbei stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß die Carnitin-Veresterung des Benzoesäures und die Metabolisierung des Benzoesäures im Zuge der alternativen Stickstoffausschleusung konkurrieren. Im Hinblick auf die Therapieeffektivität und das allgemeine Therapiemanagement bei Na-Benzoesäure-Therapie wäre es insbesondere interessant, zu ergründen, ob durch eine „Carnitin-Konkurrenz“ erstens der Wirkungsgrad des Benzoesäures beeinträchtigt wird, und ob zweitens ein signifikanter und substitutionspflichtiger Carnitin-Mangel entsteht. Da analog hierzu auch bei der Therapie mit Na-Phenylbutyrat das Auftreten eines sekundären Carnitin-Mangels aufgrund der oben beschriebenen Mechanismen und einer erhöhten Lipophilie des Na-Phenylbutyrats denkbar und in Einzelfällen vorgekommen ist (mündliche Auskunft Prof. Pontz, TU-München), wäre auch hier eine Überprüfung der oben aufgeworfenen Fragen bei einer etwaigen analogen Stoffwechselsituation während des Therapieablaufs sinnvoll.

Im Folgenden soll eine Reihe von Versuchen erläutert werden, die zur weiteren Klärung dieser Fragen unternommen wurden.

3.2 Versuchsdurchführung und Versuchs-Parameter:

Bei der Versuchsdurchführung ergaben sich einige technische, personelle Schwierigkeiten, weshalb die Versuche nur unter sehr einschränkenden Bedingungen vorgenommen werden konnten.

Zunächst war es ethisch nichtvertretbar, die Untersuchungen an von Harnstoffzyklusdefekten betroffenen Patienten durchzuführen, da ein zwischenzeitliches Absetzen der Medikation, um einen Nebeneffekt der Therapie zu überprüfen, ebenso unverantwortlich gewesen wäre, wie ein experimentelles Spielen mit der Konzentration des Wirkstoffs.

Selbstredend verboten sich aus ethischen Gründen Versuche mit Kindern.

Pilotversuche konnten also nur mit gesunden Erwachsenen mit im Vergleich zum kranken Kind natürlich unterschiedlicher Stoffwechselsituation durchgeführt werden. Ein statistisch relevantes Kollektiv an Versuchspersonen zu rekrutieren, war aus finanziellen Gründen nicht möglich, eine größere Anzahl Freiwilliger für die Versuche zu gewinnen aus Gründen der Zumutbarkeit ebenso. Dies war auf den außerordentlich unangenehmen Geschmack des Phenylbutyrats und besonders des Benzoats zurückzuführen, ergab sich aber auch aufgrund der extrem hohen einzunehmenden Wirkstoffmenge, die aus dem für Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten ungewöhnlich hohen Körpergewicht resultierte und schon allein aus zeitlichen und logistischen Gründen eine erhebliche Zusatzbelastung darstellte.

So beschränkte sich die Anzahl der Versuchsteilnehmer auf zwei freiwillige Personen, die bei der Versuchsdurchführung im Wechsel unterschiedliche Konzentrationen eines der beiden Medikamente für unterschiedliche Zeiträume einnahmen.

Aus der geringen Teilnehmeranzahl ergibt sich, dass die ermittelten Daten nur als Trend angesehen werden dürfen, der keine konkreten Aussagen über die tatsächliche Wirkung der Medikamente auf den Carnitinhaushalt der behandelten Patienten im Sinne statistisch korrekt ermittelter valider Daten erlaubt. Jedoch kann

man die Gesamtheit der ermittelten Daten eben sehr wohl als Trend ansehen, der eine seriöse Diskussion der Versuchsergebnisse erlaubt.

Ermittelte Versuchsparameter bei Versuchen unter Na-Benzooat-Gabe:

- Glycin
- Freies Carnitin
- Benzoyl-Carnitin
- Ammoniak

Ermittelte Versuchsparameter bei Versuchen unter Na-Phenylbutyrat-Gabe:

- Glutamin
- Freies Carnitin
- Phenylacetylcarnitin
- Ammoniak

Zusätzlich wurde in den Proben nach weiteren Derivaten der mit Carnitin veresterten Wirkstoffe gefahndet.

Die Ammoniakwerte wurden bei der Blutentnahme sofort mittels Ammoniak-Checker ermittelt.

Versuchsablauf der einzelnen Versuche:**Versuch 1:**

Versuchspersonen: Versuchsperson 1 und Versuchsperson 2

Versuchsdauer: 10 Tage

Einnahmezeitraum: Tag 1-6

Messtage: Tag 0, 2, 4, 6, und 10

Medikation: - Versuchsperson 1: Na-Benzoesat – 100 mg/kg KG/d
- Versuchsperson 2: Na-Phenylbutyrat – 100 mg/kg KG/d

Versuch 2:

Versuchsperson: Versuchsperson 2

Versuchsdauer: 5 Tage

Einnahmezeitraum: Tag 1-2

Messtage: Tag 0, 2, 3, und 5

Medikation: Na-Phenylbutyrat – 250 mg/kg KG/d

Versuch 3:

Versuchsperson: Versuchsperson 2

Versuchsdauer: 4 Tage

Einnahmezeitraum: Tag 1

Messtage: Tag 0, 1, 2, und 3

Medikation: Na-Phenylbutyrat – 350 mg/kg KG/d

Versuch 4:

Versuchsperson : Versuchsperson 2

Versuchsdauer: 5 Tage

Einnahmezeitraum: Tag 1-2

Messtage: Tag 0, 1, 2, 3 und 5

Medikation: Na-Benzoesat –250 mg/kg KG/d

3.3 Ergebnisse:

Versuch 1:

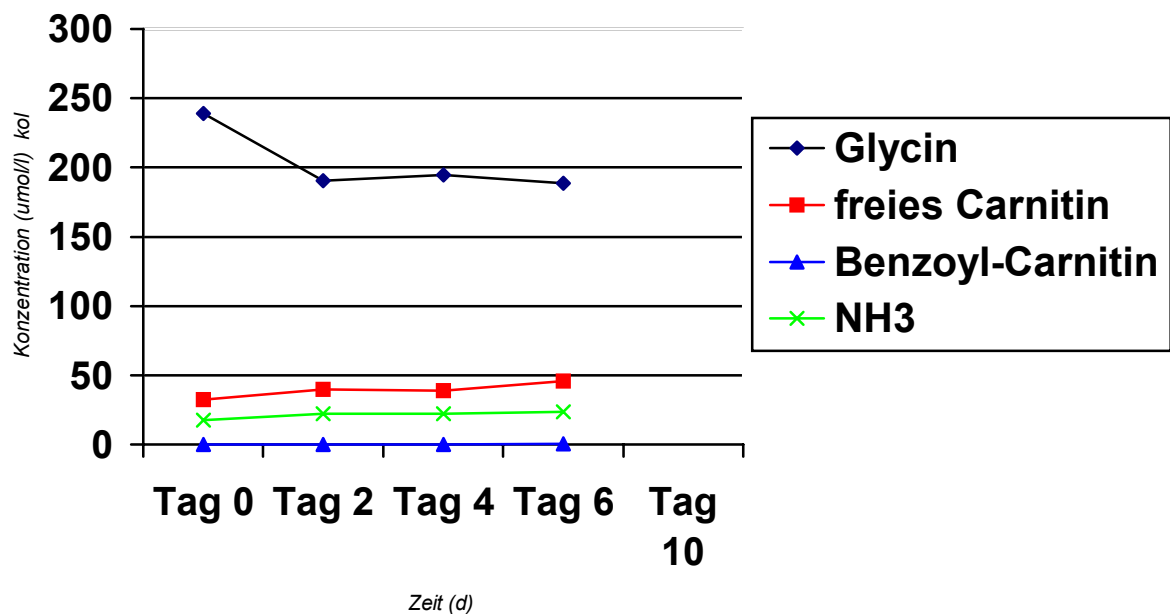
Versuchsperson 1:

Tabelle 3.1: Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 1

Parameter	Tag 0	Tag 2	Tag 4	Tag 6	Tag 10	Referenzwerte
Glycin	238,95	190,44	194,65	188,48	fehlt	139-381 $\mu\text{mol/l}$
Freies Carnitin	32,34	39,76	38,68	45,91	fehlt	21,4-44,4 $\mu\text{mol/l}$
Benzoyl-Carnitin	n.nwb.	0,08	0,19	0,3	fehlt	Keine Referenzwerte
NH₃	17,62	22,31	22,31	23,49	fehlt	17-55 $\mu\text{mol/l}$

n.nwb. = nicht nachweisbar

Abbildung 3.1: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 1



Die Ergebnisse bei Versuchsperson 1 zeigten erwartungsgemäß einen leichten Abfall der Glycinwerte, welcher sich sicherlich im Zuge der alternativen Stickstoffausschleusung ergab, wobei die geringe Ausprägung des Abfalls durch die geringe gegebene Dosis zu erklären ist. Der gleichzeitige Anstieg sowohl des freien, als auch des mit Benzoat veresterten Carnitins, könnte entweder auf eine Mobilisierung von Carnitinreserven oder, was eher wahrscheinlich ist, eine leichte Steigerung der körpereigenen Carnitinkonzentration zurückzuführen sein. Allerdings verliefen diese Werte innerhalb der Referenzparameter und waren somit nicht von therapeutischer Bedeutung, ebenso wie die geringfügige Zunahme des Ammoniakspiegels.

Hier ließe sich kein Hinweis auf das Benzoats als Ursache für einen sekundären Carnitinmangel finden und auch keine Rückschlüsse auf eine für die Therapie relevante Wirkungsabschwächung des Benzoats ziehen. Eventuell könnte dies durch die niedrige gegebene Dosis des Benzoats bedingt sein. Dies sollte durch eine Steigerung derselben in einem weiteren Versuch zu ergründet werden.

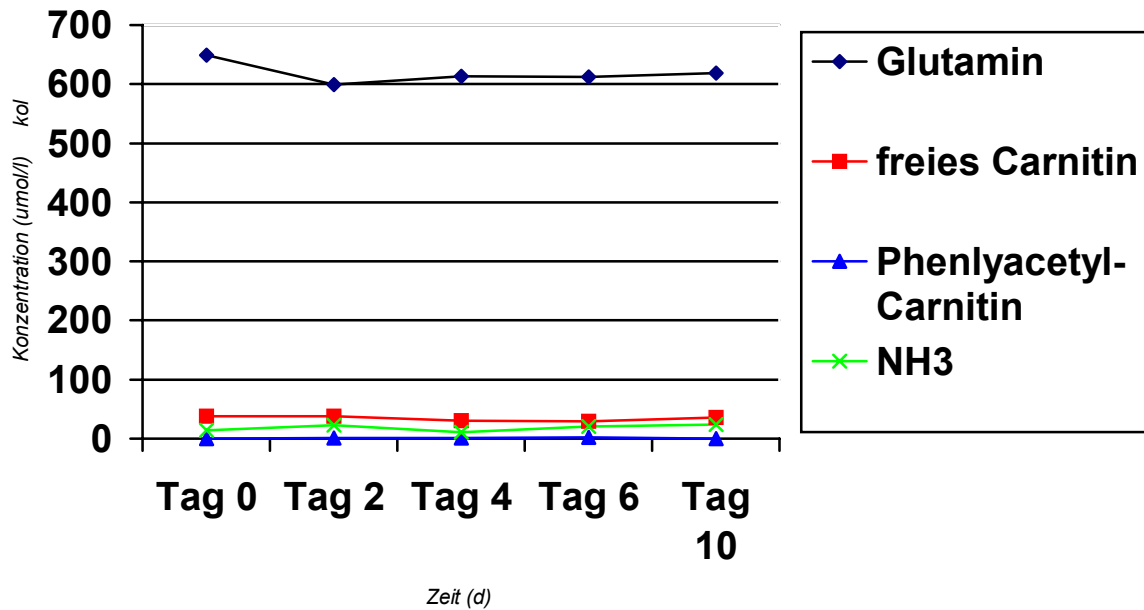
Versuchsperson 2:

Tabelle 3.2: Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 2

Parameter	Tag 0	Tag 2	Tag 4	Tag 6	Tag 10	Referenzwerte
Glutamin	649,13	599,30	613,49	612,01	618,84	315-858 µmol/l
Freies Carnitin	37,85	38,02	30,57	29,12	35,72	21,4-44,4 µmol/l
Phenylacetyl-Carnitin	n.nwb.	0,76	0,83	1,93	n.nwb.	0,0-0,3 µmol/l
NH₃	14,58	22,31	10,57	20,55	23,49	17-55 µmol/l

n.nwb. = nicht nachweisbar

Abbildung 3.2: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 2



Bei Versuchsperson zwei, die Na-Phenylbutyrat einnahm, ergab sich keine sehr große Änderung des Glutaminspiegels. Allenfalls ein anfänglicher Abfall der Werte nach Beginn der Butyrat-Einnahme wies analog zu den Vorgängen bei Versuchsperson 1 auf Vorgänge im Rahmen der alternativen Stickstoffausschleusung hin.

Hier zeigten sich allerdings gegenläufig eine Abnahme des freien Carnitins und eine Zunahme des Phenylacetylcarnitins, letztere in deutlichem Maße über Normalwerte hinaus. Dies könnte ein Hinweis auf einen im Vergleich zum Benzoat stärkeren Verbrauch des bereitstehenden, freien Carnitins sein und einen im Verlauf einer längeren Therapie entstehenden sekundären Carnitinmangel erklären. Jedoch könnte es auch einfach auf eine langsamere Kompensationsfähigkeit von Versuchsperson 2 durch die vermehrte Bereitstellung des benötigten Carnitins zurückzuführen sein.

Im Verlauf der Ammoniakwerte ließ sich keinerlei Regelmäßigkeit erkennen.

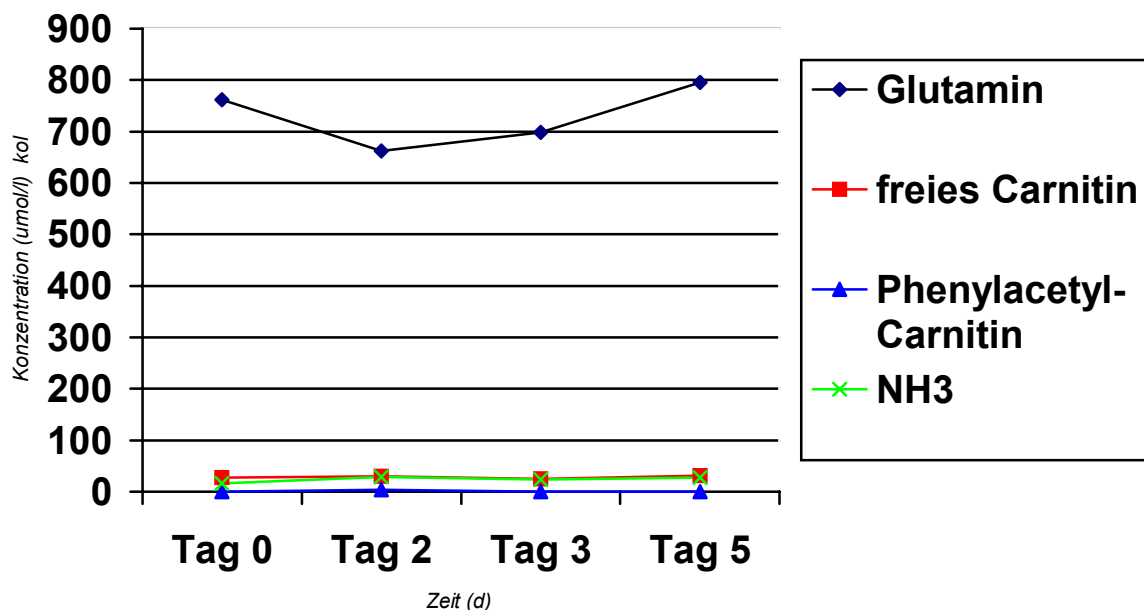
Versuch 2:

Tabelle 3.3: Ergebnisse bei Versuch 2

Parameter	Tag 0	Tag 2	Tag 3	Tag 5	Referenzwerte
Glutamin	761,649	662,086	698,198	795,457	315-858 $\mu\text{mol/l}$
Freies Carnitin	26,88	29,63	24,99	31,5	21,4-44,4 $\mu\text{mol/l}$
Phenylacetyl-Carnitin	n.nwb.	4,16	n.nwb.	n.nwb.	0,0-0,3 $\mu\text{mol/l}$
NH₃	15,86	28,19	23,49	27,60	17-55 $\mu\text{mol/l}$

n.nwb. = nicht nachweisbar

Abbildung 3.3: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 2



Bei im Vergleich zu Versuch 1 deutlich erhöhter Phenylbutyrat-Dosis zeigte sich hier eine klare Abnahme des Glutamins und Zunahme des carnitinveresterten Phenylacetats, jedoch kein relevanter Abfall des freien Carnitins. Da es sich um dieselbe Versuchsperson handelt, ist eine vergleichsweise langsamere Kompensationsfähigkeit durch die vermehrte Bereitstellung des benötigten Carnitins unwahrscheinlich.

Wiederum ließ sich keinerlei Regelmäßigkeit im Verlauf der Ammoniakwerte erkennen.

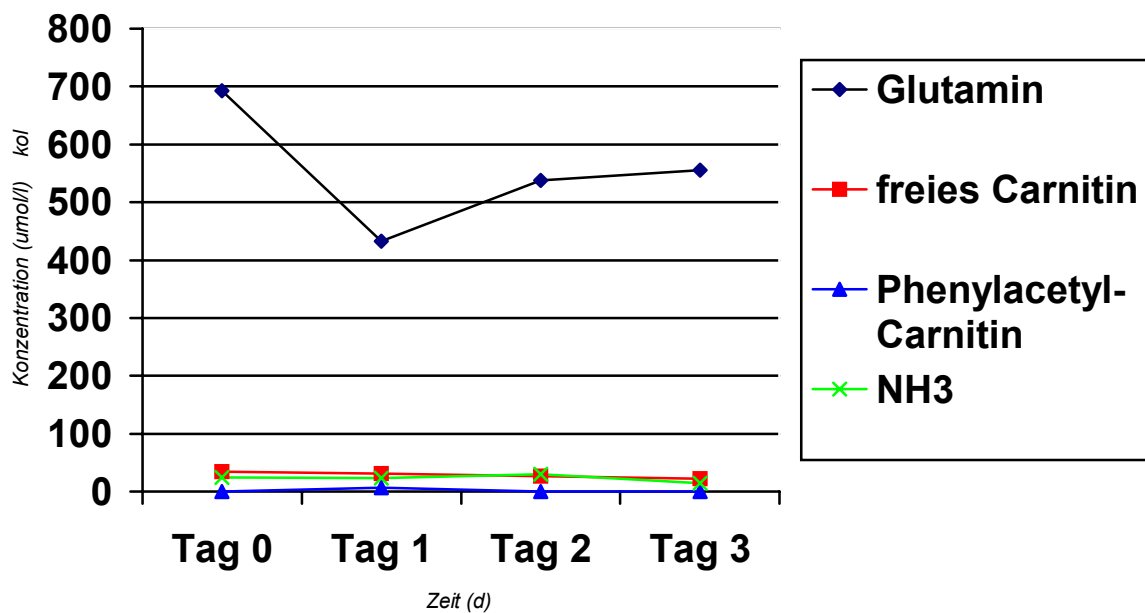
Versuch 3:

Tabelle 3.4: Ergebnisse bei Versuch 3

Parameter	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Referenzwerte
Glutamin	692,913	432,617	537,890	550,556	315-858 $\mu\text{mol/l}$
Freies Carnitin	34,61	30,67	26,1	22,24	21,4-44,4 $\mu\text{mol/l}$
Phenylacetyl-Carnitin	n.nwb.	7,1	n.nwb.	n.nwb.	0,0-0,3 $\mu\text{mol/l}$
NH₃	24,66	23,49	29,95	14,68	17-55 $\mu\text{mol/l}$

n.nwb. = nicht nachweisbar

Abbildung 3.4: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 3



Es waren am Tag 1 zwei weitere Phenylcarnitin-Fraktionen, allerdings mit anderem Molekulargewicht, nachweisbar:

362 Phenylbutenyrylcarnitin: 0,32 $\mu\text{mol/l}$

364 Phenylbutyrylcarnitin: 0,51 $\mu\text{mol/l}$

Der Versuch, für den Einnahmezeitraum von 2 Tagen geplant, musste nach einem Einnahmetag aufgrund erheblicher Vigilanz- und Kreislaufproblematik abgebrochen werden.

Bei der hier im Rahmen der Versuche eingenommenen empfohlenen Höchstdosis konnte nun eine deutliche Abnahme der Glutamin-Konzentration festgestellt werden, welche einen im Vergleich zu den Vorversuchen deutlich gesteigerten Glutamin-Verbrauch im Rahmen alternativer Stickstoffausschleusung zeigt.

Gleichzeitig ließ sich im Gegensatz zu Versuch 2 ein Konzentrationsabfall des freien Carnitins nachweisen, bei gleichzeitig extremer Erhöhung des Phenylacetylcarnitins. Dies verdeutlicht ebenfalls eine gesteigerte Carnitin-Utilisation. Hinzu kam der Nachweis weiterer Phenylcarnitin-Fraktionen, der mit dieser Interpretation im Einklang zu sehen ist.

Die Ammoniakkonzentration war während des Einnahmezeitraumes, der allerdings mit einem Tag nur äußerst kurz war, im Normalbereich, ohne einen Abfall zu zeigen. Erst am dritten Tag war ein solcher messbar. Dies könnte an einem verzögerten Wirkungseintritt liegen, wie er vom Medikamentenhersteller aber nicht beschrieben wird. Wahrscheinlicher ist ein zufälliger Abfall des Ammoniaks im Zuge einer Veränderung der Stoffwechselsituation. Dies wird dadurch untermauert, dass der Hersteller in der Präparatbeschreibung eine weitere Wirkungsverstärkung ab einer Tagesgesamtkörperdosis von 21g verneint und die hier gegebene Tagesdosis von 350 mg/kg KG/d bei einem Körpergewicht der Versuchsperson von 80kg einer Tagesgesamtdosis von 28g entsprach.

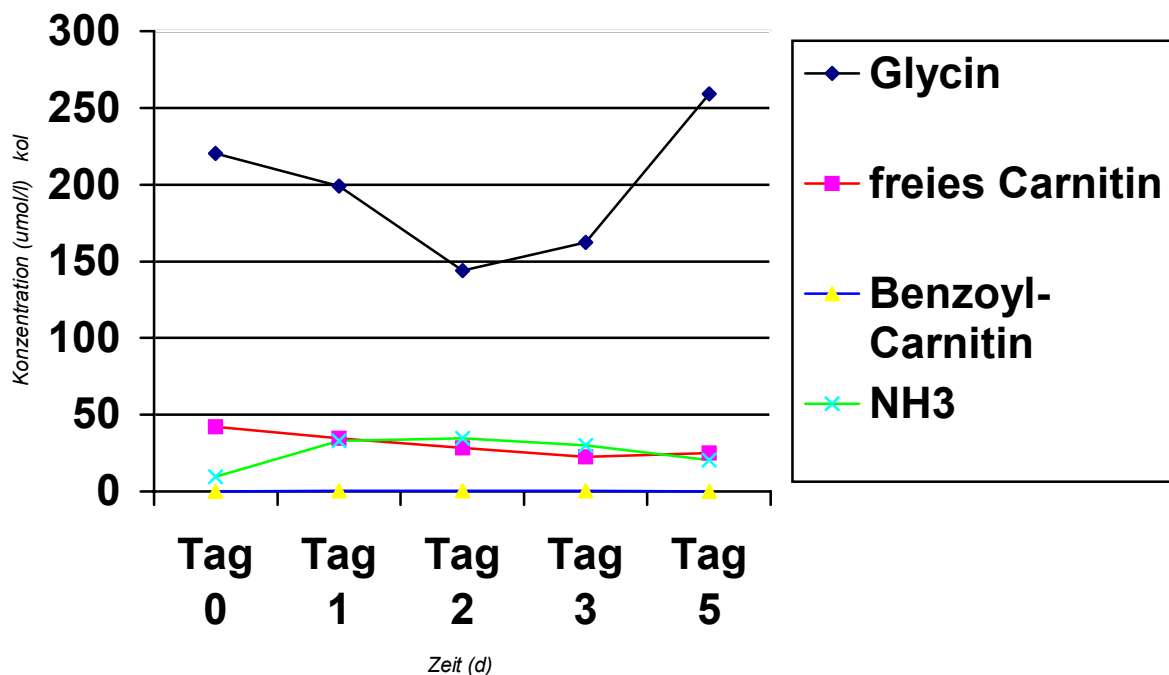
Versuch 4:

Tabelle 3.5: Ergebnisse bei Versuch 4

Parameter	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 5	Referenzwerte
Glycin	220,332	199,198	143,979	162,118	258,929	139-381 $\mu\text{mol/l}$
Freies Carnitin	42,21	34,59	28,24	22,43	25,16	21,4-44,4 $\mu\text{mol/l}$
Benzoyl-Carnitin	n.nwb.	0,22	0,50	0,35	0,09	0 $\mu\text{mol/l}$
NH₃	9,40	32,88	34,64	29,95	20,55	17-55 $\mu\text{mol/l}$

n.nwb. = nicht nachweisbar

Abbildung 3.5: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 4



Wie nach Versuch 1 vermutet, zeigte sich hier, ein deutlicher Abfall der Glycin-Konzentration, ebenso wie der erwartete Abfall des freien Carnitins bei gegensinnigem Verlauf des benzoatveresterten Carnitins.

Zudem zeigte sich eine paradoxe Schwankung der Ammoniakwerte, allerdings im Rahmen der Normalwerte.

3.4 Fazit:

Versuche mit Na-Benzoesat:

Die in Versuch 1 aufgetretene Verminderung des Glycinspiegels fand sich in erheblich stärkerem Ausmaß auch in den Ergebnissen von Versuch 4 und ließ an der Wirksamkeit des Na-Benzoesats bei der alternativen Stickstoffausschleusung über die Nutzung des Glycins bei der Bildung von Hippursäure keinen Zweifel.

Nachdem sich in Versuch 1 keinerlei Hinweise auf eine Veresterung des Benzoesats durch Carnitin mit der Folge eines sekundären Carnitinmangels finden ließen, bestätigte sich jedoch dank der in Versuch 4 ermittelten Daten nicht nur der Verdacht, dass dies auf die in Versuch 1 verwandte geringe Dosis des Wirkstoffs zurückzuführen sei. Vielmehr zeigte sich hier das Na-Benzoesat, wie zuvor vermutet, als die Ursache eines im Laufe einer Benzoesat-Langzeittherapie wahrscheinlich auftretenden sekundären Carnitinmangels.

Abfall des freien Carnitins und gleichzeitiges Auftreten von Benzoyl-Carnitin belegen also die für den Carnitinhaushalt relevante Bindung des Benzoesats. Gleichzeitig widerspricht die starke Abnahme der Glycinkonzentration durch Bindung mit dem Benzoesat, die als Gradmesser für die therapeutische Wirkung des Medikamentes gilt, der Annahme, dass durch eine Benzoesat-Carnitin-Konkurrenz der therapeutische Effekt des Na-Benzoesats entscheidend gemindert wird.

Ein bei den Benzoesat-Versuchen aufgetretener Anstieg der Ammoniak-Konzentration bedeutet also nicht eine Wirkungsminderung des Benzoesats durch das Carnitin, sondern muß vielmehr als Hinweis auf eine im Vergleich zum Na-Phenylbutyrat geringere Wirkung angesehen werden, die im relativen Gegensatz zur absoluten Wirksamkeit des Butyrats bei Veränderungen der Stoffwechselsituation geringfügige Erhöhungen des Ammoniaks im Rahmen physiologischer Werte, zulässt.

Versuche mit Na-Phenylbutyrat:

Analog zu in den Benzoatversuchen aufgetretenen Abfällen des Glycin-Spiegels trat in den Versuchen, während derer Na-Phenylbutyrat eingenommen wurde, eine konzentrationsabhängig stark ausgeprägte Verminderung des Glutamins auf. Diese schloss auch hier eine therapeutisch relevante Konkurrenzreaktion des Phenylbutyrat und des Carnitins aus.

Deutlicher als im Vergleich zu den Benzoat-Versuchen zeigten sich hier Verminderungen der Carnitin-Konzentration bei gleichzeitiger von der Butyrat-Konzentration abhängiger, teilweise extremer Erhöhung der Phenylacetat-Carnitin-Fractionen als Hinweis einer signifikanten Carnitin-Veresterung des Phenylbutyrats. Ein hierdurch bedingter sekundärer Carnitinmangel im Verlauf einer Langzeittherapie mit Na-Phenylbutyrat wäre also sehr wahrscheinlich.

Die Ammoniakwerte verdeutlichten die Wirksamkeit des Butyrats besser als die in den Benzoatversuchen gewonnenen. Jedoch dürfen die relativ schwachen Auswirkungen beider Medikamente auf den Ammoniakwert bei den beiden Versuchsteilnehmern genauso wenig als valider Gradmesser für den therapeutischen Effekt der beiden Wirkstoffe, wie die bei Versuch 3 aufgetretenen Nebenwirkungen als wirklich therapierelevant im Zuge einer Butyrat-Langzeittherapie angesehen werden. Denn es handelte sich ja bei beiden Teilnehmern um gesunde Individuen, die den jeweiligen Wirkstoff aufgrund dieser Tatsache schlechter in therapeutisch beabsichtigter Weise umsetzen konnten und so auch einen möglichen Nebeneffekt der Stoffe durch andere, letztlich nicht genau geklärte Mechanismen bei der körpereigenen Umsetzung derselben begünstigten.

Allgemeine Wertung der Versuchsreihe:

Zur streng wissenschaftlichen Untermauerung all dieser Verdachtsmomente wären im Rahmen weiterer Versuche ein längerer Einnahmezeitraum und eine höhere Anzahl an Versuchsteilnehmern vonnöten gewesen.

Da aber der Anspruch der Versuchsreihe sowieso nicht ein absoluter, sondern das Aufzeigen eines möglicherweise auftretenden Trends war, kann der bisherige Versuchsablauf schon als Erfolg, beziehungsweise Bestätigung der Fragestellung gewertet werden.

Eine Therapieempfehlung im Sinne einer Dosisempfehlung kann aufgrund der durchgeführten Versuche für keines der beiden Medikamente ausgesprochen werden, da sich aufgrund der schon beschriebenen beschränkten Versuchsgegebenheiten keine seriöse Aussage treffen lässt. Dies ist im Besonderen wegen der geringen Versuchsteilnehmeranzahl so, da keine allgemeingültigen Daten bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit gemacht werden können.

4. Therapie-Verträglichkeit und Therapieerfolg von Na-Phenylbutyrat (Ammonaps^R)

4.1 Fragestellung

Für die Therapie von Harnstoffzyklusstörungen werden, wie oben beschrieben, neben dem Carbamylglutamat im Rahmen der alternativen Stickstoffausschleusung vor allem zwei Medikamente eingesetzt. Zum einen das Na-Benzolat, welches über die Bindung von Glycin zur nierengängigen Hippursäure funktioniert und zum anderen das Na-Phenylbutyrat oder Na-Phenylacetat, das das Glutamin zum Phenylacetylglutamin bindet, wodurch eine Ausscheidung überschüssigen Ammoniaks und damit auch Stickstoffs im Urin erfolgen kann. Allerdings ist das Na-Phenylbutyrat im Gegensatz zum Na-Benzolat, das über das gebundene Glycin ja nur ein Stickstoffatom ausschleusen kann, in der Lage, über das Glutamin zwei Stickstoffatome zu binden [37] [3]. Deshalb ist es nicht nur eine hervorragende Therapiealternative oder Therapiekombination zum Na-Benzolat in der Bemühung, den Stickstoffpool bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten zu kontrollieren. Vielmehr stellt sich die Frage, ob es nicht aufgrund der größeren Effektivität bei der Stickstoffausschleusung, aufgrund weniger unangenehmer Einnahmebedingungen und bei weniger auftretenden Nebenwirkungen die im Vergleich zum Benzolat bessere Therapieoption ist.

Über das Na-Phenylbutyrat als die im Vergleich zum in der Therapie von Harnstoffzyklusstörungen etablierten Na-Benzolat weniger bekannte Substanz liegen wenige empirische Studien bezüglich des Therapieerfolgs und der Verträglichkeit vor. 1993 wurde es in den Vereinigten Staaten von Amerika als sogenannte "orphan drug", was Waisenkind der Medizin heißt und eine Vorstufe der endgültigen Zulassung darstellt, bezeichnet.

1996 erhielt es dann die Zulassung der FDA und am 8. Dezember 1999 die europäische Arzneimittelzulassung.

Allerdings beschränkten sich die Untersuchungen im Rahmen der maßgeblichen Studie unter Leitung von S.W. Brusilow aus Baltimore, USA, auf drei Enzymdefekte des Harnstoffzyklus, nämlich den ASS-, den CPS- und den OTC-Mangel [3].

Weitere Langzeitstudien bezüglich des Therapieerfolgs und der Verträglichkeit bei der Behandlung der restlichen Enzymdefekte liegen bisher nicht vor, so auch nicht bei der Argininbernsteinsäurekrankheit (ASL-Mangel).

Im Folgenden soll eine retrospektive Datenerhebung vorgestellt werden, die in Zusammenarbeit mit dem Arzneimittelhersteller Orphan Europe unternommen wurde, um die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit des Na-Phenylbutyrats (Ammonaps^R) bei der Behandlung von Patienten mit Argininbernsteinsäurekrankheit zu untersuchen und zu bewerten.

Da dieser Enzymdefekt extrem selten ist, wobei über die Auftretshäufigkeit dieser Erkrankung letztlich keine genauen Angaben gemacht werden können, stand nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten zur Verfügung.

Die aktuelle Studie baut auf eine im Jahr 2000 von der Firma Orphan Europe durchgeführte europaweite Umfrage zum Therapieverlauf von 20 Patienten auf, die unternommen wurde, um die Wirksamkeit des Medikamentes zu unterstreichen.

Zunächst wird die nun vorgenommene Auswertung der damals erbrachten Daten vorgelegt und diskutiert.

4.2 Auswertung des Orphan-Fragebogens aus dem Jahr 2000 zur ASL-Behandlung mit Na-Phenylbutyrat (Ammonaps^R)

Patientenanzahl: 20 (11 weiblich, 9 männlich)

Ein Patient wurde zum Umfragezeitpunkt noch gar nicht mit Ammonaps^R therapiert.

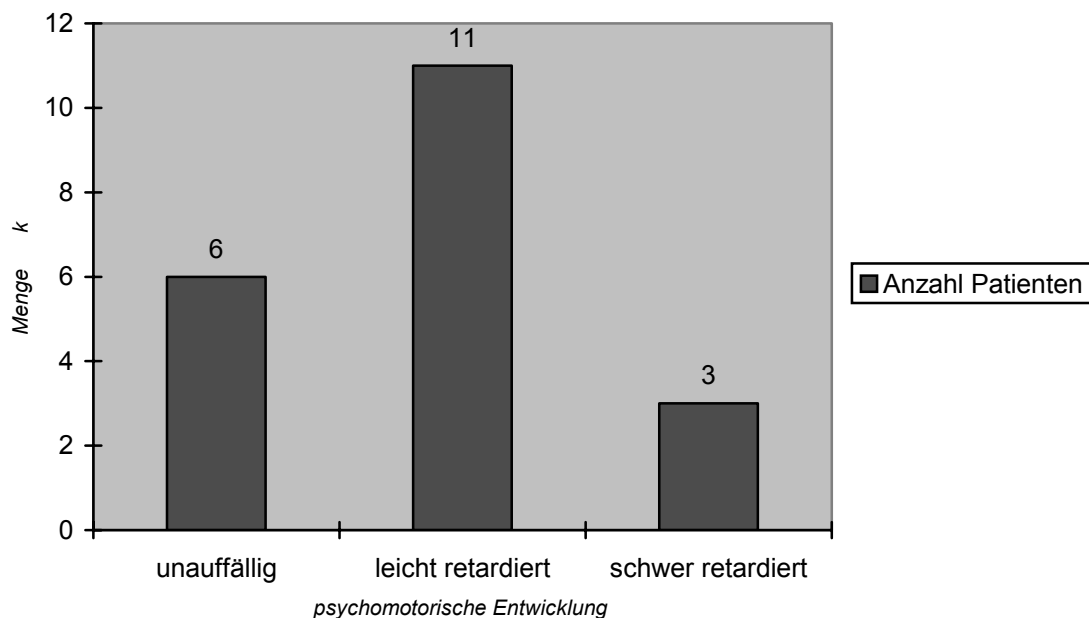
Die Einteilung der Patienten in Gruppen nach den folgenden Gesichtspunkten wurde nach dem subjektiven Eindruck der behandelnden Ärzte vorgenommen.

Psychomotorische Entwicklung:

Tabelle 4.1: Einteilung der Patienten nach der psychomotorischen Entwicklung

	unauffällig	leicht retardiert	schwer retardiert
Anzahl Patienten	6	11	3

Abbildung 4.1: Darstellung der Patientengruppen nach der psychomotorischen Entwicklung

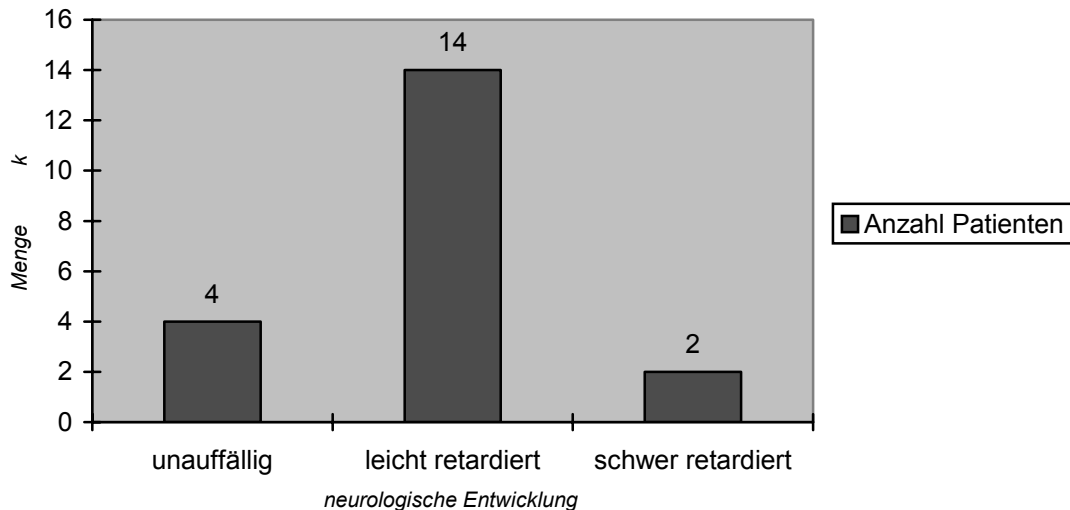


Neurologische Entwicklung:

Tabelle 4.2: Einteilung der Patienten nach der neurologischen Entwicklung

	unauffällig	leicht retardiert	schwer retardiert
Anzahl Patienten	4	14	2

Abbildung 4.2: Darstellung der Patientengruppen nach der neurologischen Entwicklung



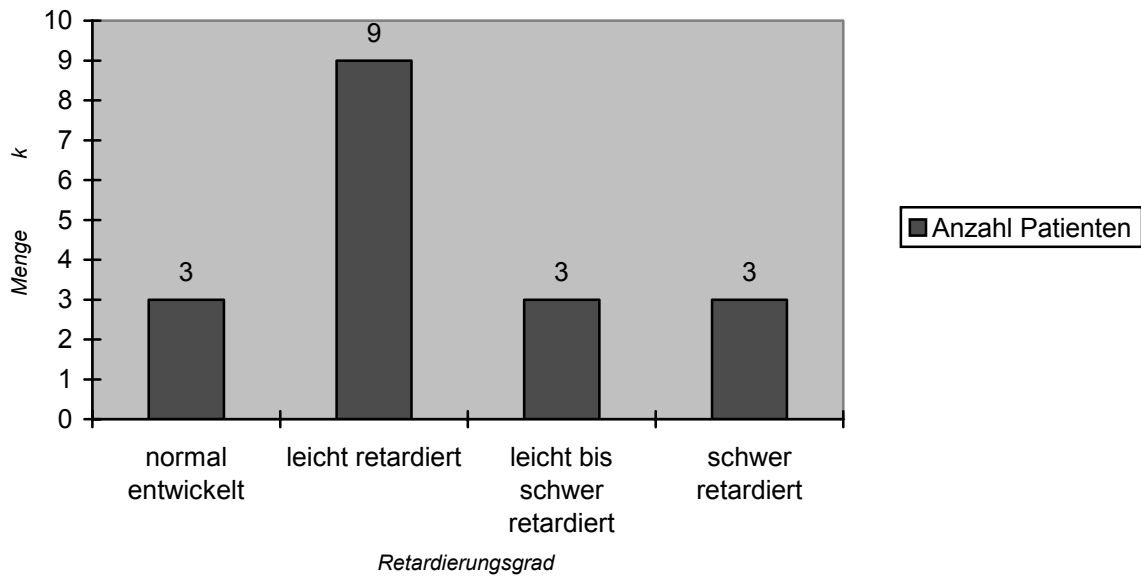
IQ-Entwicklung:

Die Angaben zu diesem Punkt waren nicht sinnvoll auszuwerten, da die den Angaben zugrunde gelegten Maßstäbe zu sehr differierten. 2 Patienten waren ohne Angaben zu diesem Punkt. Bei nur 10 Patienten war ein IQ-Wert angegeben. Zudem wurden den verschiedenen Schweregraden der Retardierung von den behandelnden Ärzten unterschiedliche IQ-Werte zugeordnet.

Tabelle 4.3: Einteilung der Patienten nach Retardierungsgrad anhand der Einschätzung der behandelnden Ärzte

	normal entwickelt	leicht retardiert	leicht bis schwer retardiert	schwer retardiert
Anzahl Patienten	3	9	3	3

Abbildung 4.3: Darstellung der Patientengruppen nach dem Retardierungsgrad



Die Patienten, bei denen Angaben zum Intelligenzquotienten gemacht wurden, sollen ebenfalls kurz erwähnt werden:

Tabelle 4.4: Einteilung der Patienten mit IQ-Angabe

	IQ über 70	IQ über 50	IQ unter 50
Anzahl Patienten	3	5	2

Die korrekte in der Psychiatrie verwandte Einteilung der Schweregrade einer Intelligenzminderung wäre allerdings folgende:

- niedrige Intelligenz - IQ 84-70
- leichte Intelligenzminderung - IQ 69-50
- mittelgroße Intelligenzminderung - IQ 49-35
- schwere Intelligenzminderung - IQ 34-20
- schwerste Intelligenzminderung - IQ unter 20

Leber-Größe:

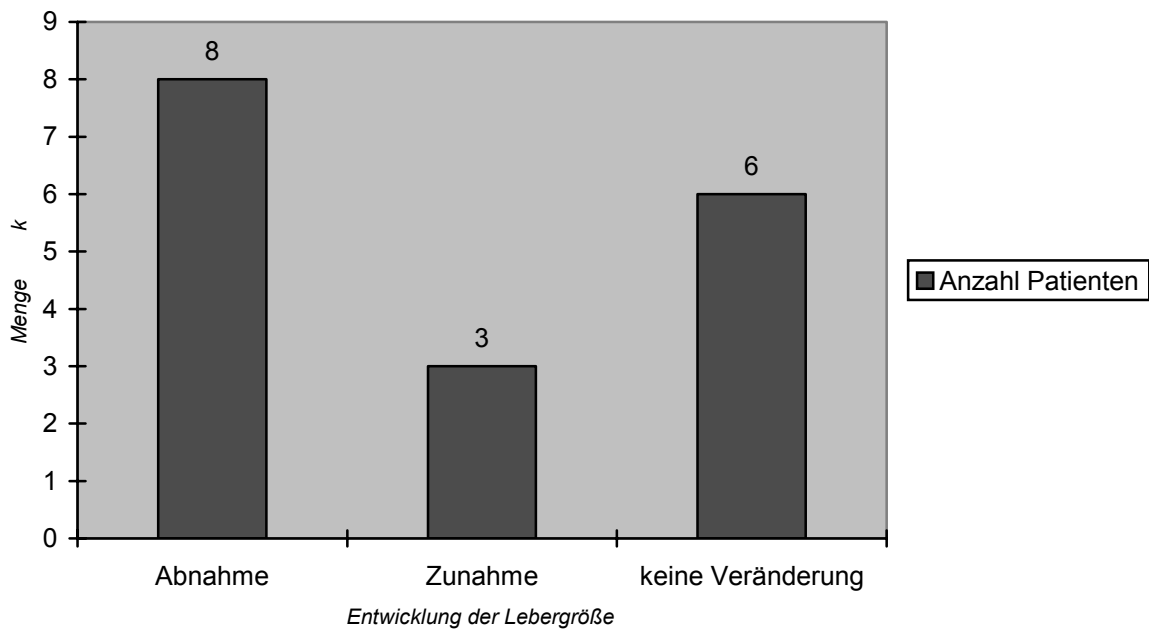
Auch hier sind die Daten nicht ganz zuverlässig. So gibt ein Arzt bei einem Patienten zwar zunächst eine normale Lebergröße an, fügt aber dann eine Größenangabe bis 5 cm unterhalb des Rippenbogens hinzu.

Tabelle 4.5: Einteilung der Patienten nach der Entwicklung der Lebergröße

	vergrößert vor Therapiebeginn	Abnahme nach Therapiebeginn	Zunahme nach Therapiebeginn	keine Veränderungen
Anzahl Patienten	20	8	3	6

Bei 3 Patienten wurden keine Angaben zu Veränderungen gemacht.

Abbildung 4.4: Darstellung der Patientengruppen anhand der Entwicklung der Lebergröße nach Therapiebeginn

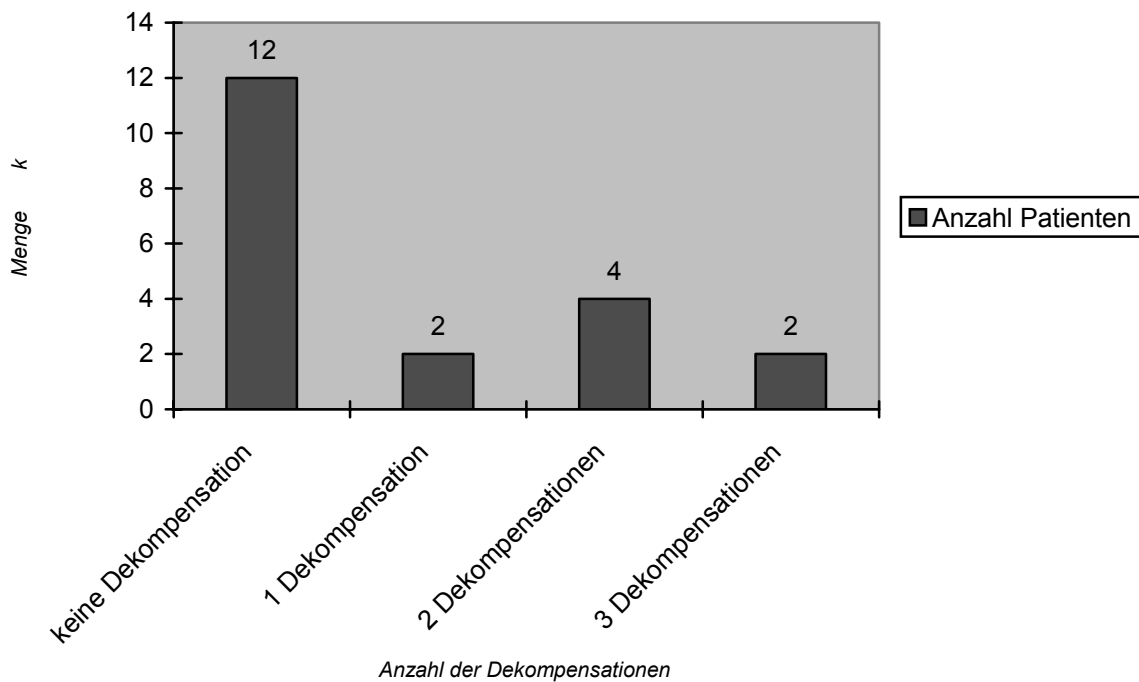


Dekompensationen der Stoffwechselsituation in den letzten 2 Jahren:
(durchschnittlich 0,85):

Tabelle 4.6: Einteilung der Patienten nach der Anzahl von Stoffwechseldekompensationen

Anzahl der Dekomp.	0	1	2	3
Anzahl Pat.	12	2	4	2

Abbildung 4.5: Darstellung der Patientengruppen nach der Anzahl der Stoffwechseldekompensationen



Aus den Fragebögen ist nicht genau zu beantworten, wie viele Dekompensationen die Patienten nach Therapiebeginn hatten. Auch geht aus ihnen nicht hervor, anhand welcher Parameter eine Stoffwechseldekompensation als solche festgestellt wurde. Allerdings hatten alle 4 Patienten mit schlechter Compliance Dekompensationen.

Ultraschall:

Auch die Frage zur Ultraschalluntersuchung gibt keine verwertbaren Daten, da in den wenigsten Fällen ein Ultraschall nach Therapiebeginn vorlag und zu den vorher durchgeführten Untersuchungen meist keine genauen Ergebnisse vorgelegt wurden. In allen Fällen ergab die Ultraschalluntersuchung vor Therapiebeginn einen vergrößerten Leberbefund. Bei zwei Patienten wird eine leichte Hyperechogenität und in zwei weiteren Fällen zusätzlich eine Splenomegalie angegeben.

Laborwerte:

Angegeben ist immer die Anzahl der Patienten mit den entsprechenden Werten:

Tabelle 4.7: Ergebnisse der Laboruntersuchungen im Rahmen des Orphan-Fragebogens:

	Keine unverwertbare Angaben	oder Werte nach Therapiebeginn normal	vor und Normalisierung nach Therapiebeginn	Verbesserung der Werte nach Therapiebeginn	Verschlechte- rung der Werte nach Therapiebeginn
SGOT	2	4	2	7	5
SGPT	2	3	0	10	5
SGGT	2	11	0	3	4
AP	6	10	2	0	2
Bilirubin (ges.)	4	15	1	0	0
PTT	5	6	4	3	2
Quick	6	9	3	2	0
Albumin	5	8	0	3	4

Verwendete Referenzbereiche: SGOT 4-22 U/l, SGPT 4-17 U/l, SGGT 4-28 U/l, AP (altersabhängig) 130-700 oder 20-180 U/l, Bilirubin (gesamt) < 1mg/dl oder < 17µmol/l, PTT 28-40 Sek., Quick 70-100%, Albumin 35-52 g/l (Referenzbereiche entnommen aus "Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch" und "Urban-Fischer Klinikleitfaden Pädiatrie").

Aus den vorgestellten Daten war keine brauchbare Aussage hinsichtlich der Effektivität einer Ammonaps^R-Therapie zu gewinnen. Zudem war nicht nach der Verträglichkeit des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum gefragt worden.

4.3 Durchführung der neuen Studie zu Therapie-Verträglichkeit und Therapieerfolg von Na-Phenylbutyrat (Ammonaps^R)

Um Therapieeffektivität und Langzeitverträglichkeit des Wirkstoffs zu überprüfen, wurde nun die aktuelle Studie durchgeführt. Dies geschah ebenfalls in Zusammenarbeit mit der Firma Orphan Europe, weil hierdurch europaweit eine möglichst große Patientenzahl erfasst werden konnte.

In die Studie aufgenommen wurden Patienten aus Deutschland, Italien, Österreich und Polen.

Wie bei der 2000 durchgeführten Erhebung war die Anzahl der zur Verfügung stehenden Patienten sehr klein. Zudem waren nicht alle Kollegen, die angeschrieben wurden, willens, ihre Patientenakten bereitzustellen.

So konnte die Studie nur im Sinne einer Datenerhebung durchgeführt werden und unter Verwendung der Daten von 17 Patienten mit ASL-Mangel, die mit Ammonaps^R therapiert wurden. Als kleines Vergleichskollektiv standen die Akten von 4 Patienten zur Verfügung, die zwar an einem ASL-Mangel litten, allerdings nicht mit Ammonaps^R therapiert wurden, sondern mit Na-Benzoesäure und L-Arginin oder nur mit L-Arginin.

Deshalb können die hier gewonnenen Daten im Sinne einer korrekten statistischen Auswertung wiederum nur als Trend gewertet und nicht als beweiskräftige Studienergebnisse angesehen werden.

Allerdings muß und kann die vorliegende Studie ihre Legitimation aus der extremen Seltenheit der Erkrankung, der Auswertung europaweit ermittelter Patientendaten und aus der Tatsache beziehen, dass zurzeit in Europa keine Studie zum ASL-Mangel vorliegt, die über ein vergleichbares Patientengut verfügt.

Der für die Studie entwickelte Fragebogen, der in deutscher und englischer Sprache an die teilnehmenden Kollegen versandt wurde, wird im Anhang vorgestellt.

Hier sollen nur die einzelnen Fragepunkte aufgelistet werden.

Fragepunkte:

- Initialen
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Diagnosezeitpunkt
- Therapiebeginn mit Ammonaps^R
- Vorherige Therapie und deren Beginn
- Zusätzliche Medikation
- Hält der Patient eine Diät? Welche?
- Therapiedosis
- Gewicht
- Länge
- Kopfumfang
- Lebergröße
- Ammoniak (im Vollblut)
- Argininosuccinat (im Serum)
- Glycin (im Serum)
- Glutamin (im Serum)
- GOT (im Serum)
- GPT (im Serum)
- GGT (im Serum)
- AP (im Serum)
- Bilirubin (im Serum)
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT)
- Freies Carnitin (im Serum)
- Phenylacetyl-Carnitin (im Serum)
- andere Phenyl-Carnitine

- sofern vorhanden, die jeweiligen kompletten Aminosäureanalysen
- Compliance mit Ammonaps^R
- Symptomatik bei Erstmanifestation:
 - Trinkschwäche
 - Lethargie
 - Apathie
 - Erbrechen
 - Tremor
 - Krampfanfälle
 - Coma
 - Trichorhexia nodosa
 - Ammoniak
- Stoffwechselentgleisungen
- Wie ist der Entwicklungszustand des/der Patienten/in im Allgemeinen?
- Wie ist die statomotorische Entwicklung verlaufen?
- Wie ist die intellektuelle Entwicklung verlaufen?
 - Kognitive Fähigkeiten
 - Sprache
 - Sprachverständnis
- Wie verträgt der/die Patient/in Ammonaps^R im Allgemeinen?
- Nebenwirkungen

4.4 Fragebogen - Ergebnisse:

Die Daten folgender Patienten konnten ermittelt und somit ausgewertet werden:

— 17 ASL-Patienten unter Ammonaps^R-Therapie (m:w = 8:9). Bei einem Patienten wurde Ammonaps^R wieder abgesetzt.

Als Vergleichskollektiv, wenngleich auch zahlenmäßig noch geringer, standen zur Verfügung:

- 4 ASL-Patienten ohne Ammonaps^R-Therapie (m:w = 1:3)
- 2 Citrullinämie-Patienten unter Ammonaps^R-Therapie (m:w = 0:2)

Alle Patienten erhalten außerdem bereits seit dem Diagnosezeitpunkt eine Arginin-Therapie und eine eiweißdefinierte und eiweißrestriktive Diät.

Außerdem bekommen einige je nach Bedarf Elektrolyt- oder Vitaminsubstitutionen und Antikonvulsiva, vereinzelt auch Na-Benzoesäure, wobei Vorlieben der Therapeuten erkennbar sind.

Ein Patient erhielt vor Ammonaps^R zeitweise „Buphenyl“ (=Na-Phenylbutyrat).

Zunächst werden die Ergebnisse der Fragebögen der Patienten vorgestellt, die mit Ammonaps^R therapiert wurden. Dann werden kurz die Ergebnisse der anderen Patienten aufgeführt, mit der Fragestellung, ob hier Unterschiede auszumachen sind.

Ergebnisse der Fragebögen der Patienten mit Ammonaps^R-Therapie:

17 Patienten (m:w = 8:9)

Diagnosezeitpunkt:

13 Patienten im ersten Lebensmonat

1 Patient im Säuglingsalter

2 Patienten im Kindesalter

1 Patient im Jugendalter

Therapiebeginn mit Ammonaps^R:

3 Patienten zum Diagnosezeitpunkt

14 Patienten später, davon 1 Patient bei Diagnose kurzfristig mit Ammonaps^R vortherapiert

Vorherige Therapien:

3 Patienten ohne Vortherapie

3 Patienten mit phasenweiser Na-Benzoat-Vortherapie

4 Patienten mit ständiger Na-Benzoat-Vortherapie

Alle Patienten erhalten seit Diagnosestellung eine Arginin-Therapie.

Ein Patient erhielt seit Diagnosestellung zeitweilig eine Buphenyl-Vortherapie.

Ein Patient erhielt bei Diagnosestellung kurzfristig eine Ammonaps^R-Vortherapie.

Zusätzliche Medikation und Diät:

Alle Patienten erhalten bereits seit dem Diagnosezeitpunkt Arginin und eine eiweißdefinierte und eiweißrestriktive Diät. Außerdem bekommen einige je nach Bedarf Antikonvulsiva, ebenso unterstützend Elektrolyt- oder Vitaminsubstitutionen (Vorlieben der Therapeuten erkennbar).

Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang:

- Gewicht: —15 Patienten hatten schon immer Normalgewicht
 —1 Patient mit Untergewicht auch unter Benzoat → Besserung nach Beginn mit Ammonaps^R
 —1 Patient mit Übergewicht vor Ammonaps^R → nach Beginn mit Ammonaps^R Normalgewicht
- Größe: —15 Patienten mit Normalgröße → 3 mit Verschlechterung nach Beginn mit Ammonaps^R
 —2 Patienten mit Kleinwuchs (Eventuelle andere Ursachen des Kleinwuchses wurden nicht abgeklärt.) → beide mit Besserung nach Beginn mit Ammonaps^R
- Kopfumfang: —15 Patienten mit Normwerten
 —2 Patienten ohne Angaben

Im Allgemeinen lässt sich bei diesen Punkten eine Besserung von körperlichen Entwicklungsrückständen nach Behandlungsbeginn mit Ammonaps^R erkennen. Bei den drei Patienten, bei denen sich nach dem Beginn eine Ammonaps^R-Behandlung eine Stagnation der Gewichtszunahme andeutete, verliefen die Messwerte aber immer noch oberhalb der dritten Perzentile und damit im Normalbereich. Zudem handelt es sich hier um einen Patienten, der bei schwerem Krankheitsverlauf erst nach unzureichender Wirkung von Na-Benzotat mit Ammonaps^R antherapiert wurde, und trotz kombinierter Weiterführung der Therapie eine insgesamt schlechtere Stoffwechselsituation darbot. Bei den anderen Patienten ist unklar, ob es sich tatsächlich um eine Stagnation des Wachstums oder vielmehr um eine konstitutionell bedingte Phase verlangsamten Wachstums handelt.

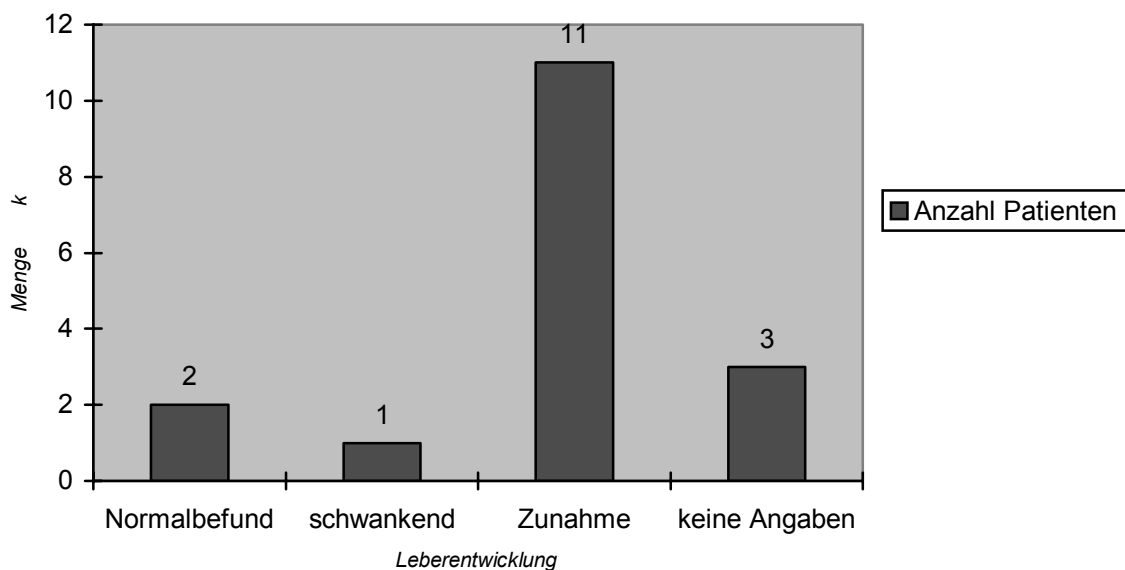
Entwicklung der Lebergröße:

Die hier analysierten Daten sind Ergebnisse der regelmäßigen körperlichen Untersuchungen durch die behandelnden Ärzte. Bei einigen wenigen Patienten wurde die Lebergröße zusätzlich sonographisch ausgemessen.

Entwicklung der Lebergröße vor Ammonaps^R:

- 2 Pat. mit Normalbefund
- 1 Pat. mit schwankendem Verlauf
- 11 Pat. mit Zunahme der Lebergröße bei Hepatomegalie
- 3 Pat. ohne Angaben

Abbildung 4.6: Darstellung der Daten zur Leberentwicklung vor Ammonaps^R:



11 von 17 Patienten, also 64,7%, zeigten (zu diesem Zeitpunkt) eine progrediente Hepatomegalie.

Entwicklung der Lebergröße der 7 Patienten mit ständiger oder intermittierender Na-Benzoat-Therapie:

- 1 Pat. mit schwankendem Verlauf
- 1 Pat. mit konstanter Lebergröße
- 5 Pat. mit Zunahme der Lebergröße

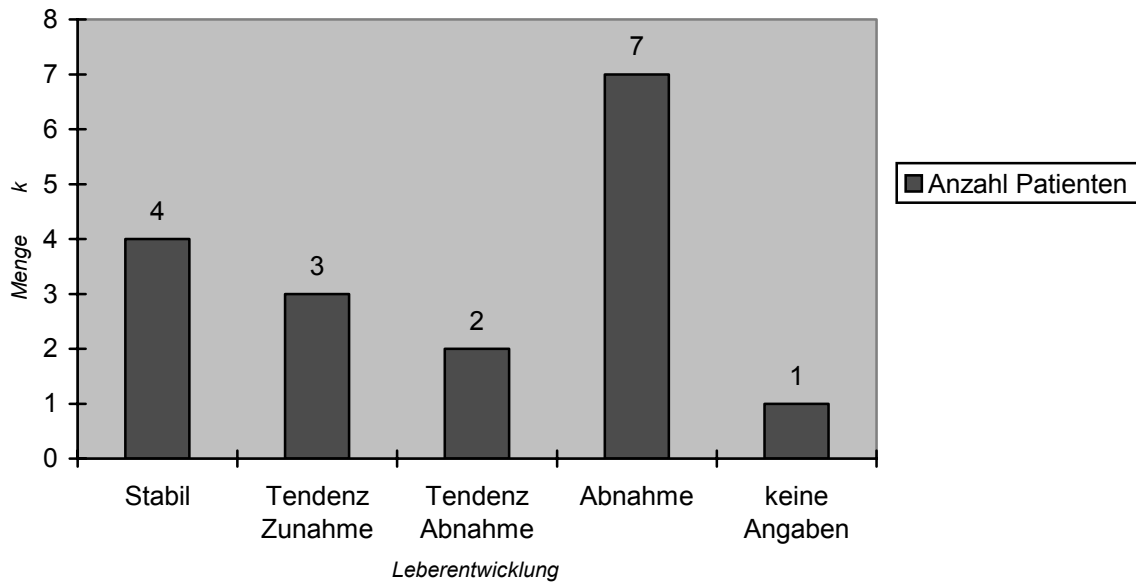
Abbildung 4.7: Darstellung der Daten zur Leberentwicklung unter intermittierender Benzoat-Therapie



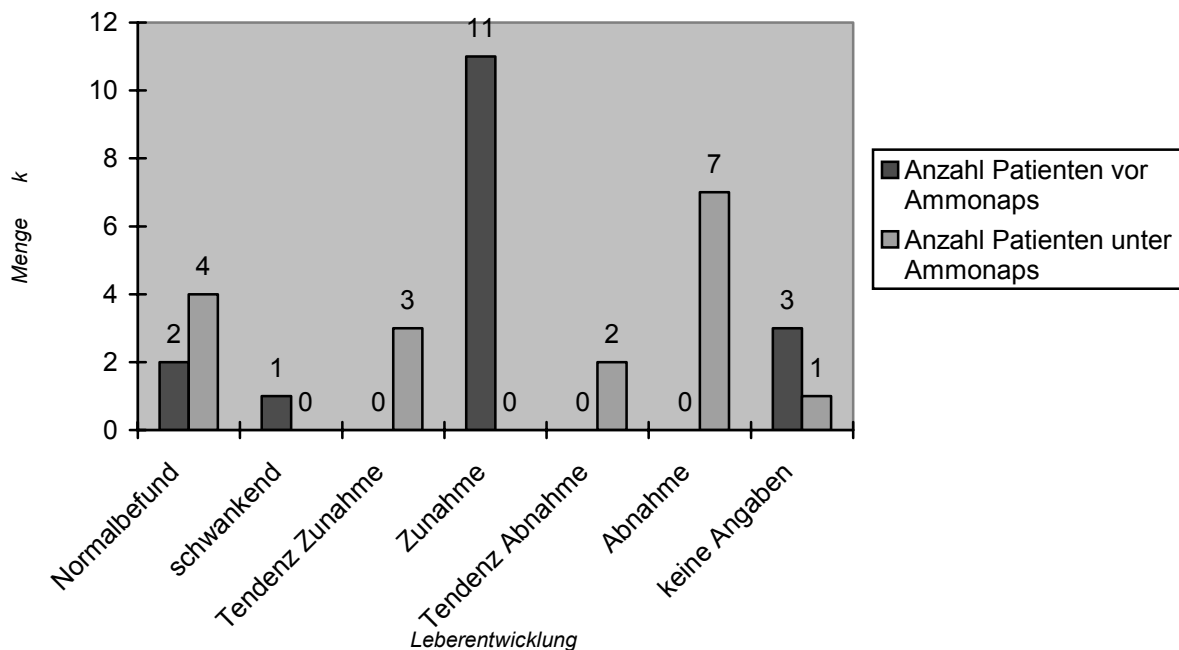
Hier wiesen 5 von 7, entsprechend 71,4%, eine Zunahme der Lebergröße auf..

Entwicklung der Lebergröße unter Ammonaps^R:

- 4 Pat. mit stabilem Verlauf
- 3 Pat. mit schwankendem Verlauf mit tendenzieller Zunahme der Lebergröße
- 2 Pat. mit schwankendem Verlauf mit tendenzieller Abnahme der Lebergröße
- 7 Pat. mit Abnahme der Lebergröße
- 1 Pat. ohne Angaben

Abbildung 4.8: Darstellung der Daten zur Leberentwicklung unter Ammonaps^R-Therapie

Zum besseren Vergleich werden die ermittelten Daten in einer gemeinsamen Grafik einander gegenübergestellt. Da hier das Augenmerk besonders auf eine Veränderung der Lebergröße gerichtet werden soll, werden in der Vergleichsgrafik die Patienten mit Normalbefund vor und die mit stabiler Leberentwicklung unter Ammonaps^R-Therapie gleichgesetzt, auch wenn es nicht ganz korrekt ist:

Abbildung 4.9: Vergleichende Darstellung der Daten zur Leberentwicklung vor und unter Ammonaps^R

Hier fällt nun eine rückläufige Tendenz der Hepatomegalie bei 9 von 17 Patienten auf, was einen Anteil von 52,9% bedeutet. Hinzu kommt eine Stagnation bei weiteren 3 Patienten, die vorher eine zunehmende Lebervergrößerung aufwiesen.

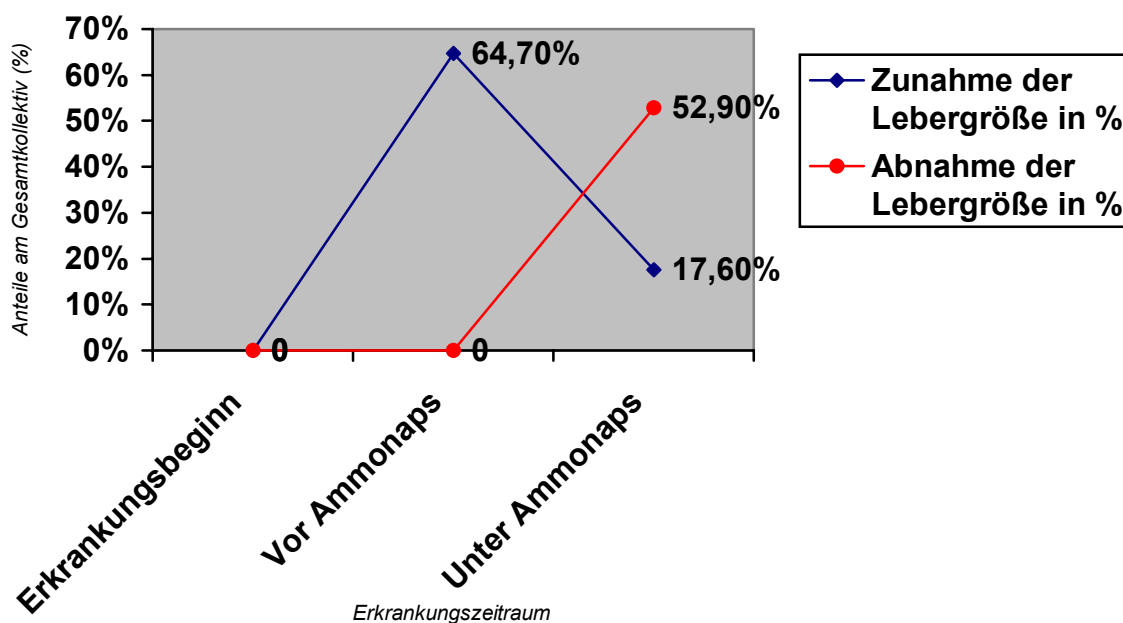
Insofern sieht man bei 12 von 17 Patienten eine Befundbesserung, entsprechend 70,6% des Gesamtkollektivs. Dem entgegen steht eine zuvor 71,4%-ige Verschlechterung der Befunde bei den mit Benzoat vorbehandelten Patienten, wengleich das nur 7 Patienten waren.

Bei Betrachtung aller Patientenverläufe fällt hier auf, dass eine progrediente Hepatomegalie bei 64,7% der Patienten vor Ammonaps^R-Therapie einer Regression oder Stagnation derselben bei 52,9% unter Therapie mit Ammonaps^R gegenübersteht.

In diesem Punkt ist ein im Vergleich zum Benzoat stärkerer und insgesamt positiver Effekt eine Na-Phenylbutyrat-Therapie nicht von der Hand zu weisen.

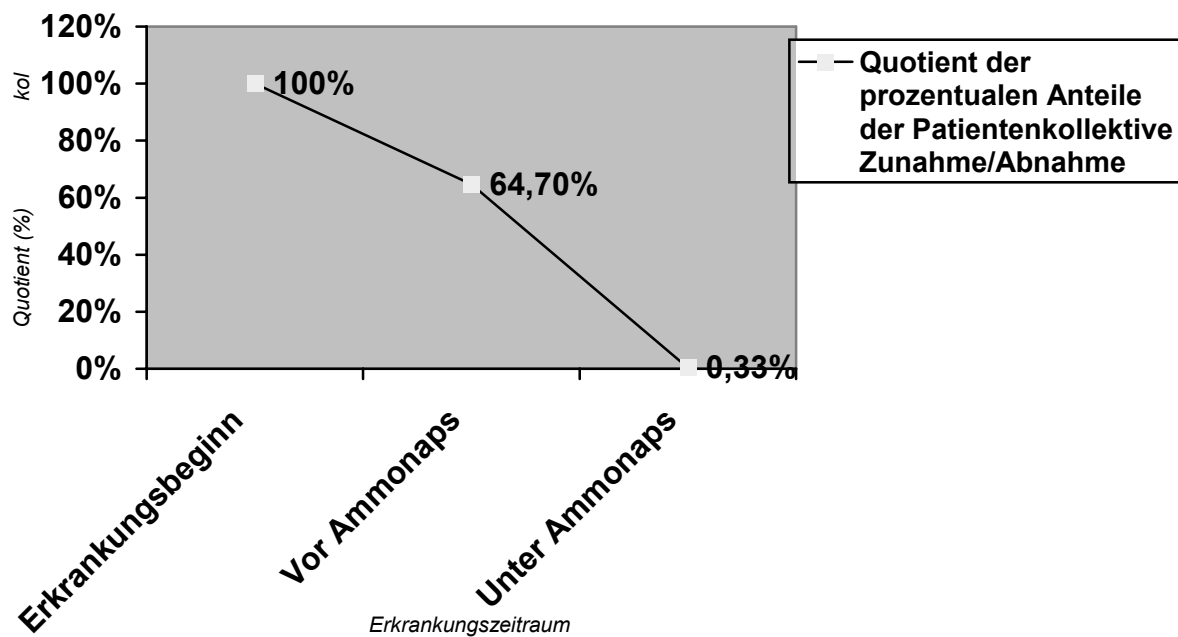
Im Weiteren ist unter diesem Punkt die Entwicklung der Lebergröße bzw. der Hepatomegalie insgesamt in Abbildung 4.10 dargestellt, um die gewonnenen Ergebnisse graphisch zu verdeutlichen.

Abbildung 4.10: Lineare Darstellung von Zunahme und Abnahme der Lebergröße



Nimmt man zu verschiedenen Zeitpunkten die jeweiligen Patientengruppen mit Zunahme und Abnahme der Lebergröße unabhängig von der Leberausgangsgröße als ihre prozentualen Anteile am Gesamtkollektiv und bildet aus ihnen einen Quotienten (Zunahme/Abnahme), so entsteht folgendes Bild, welches eine eindeutige Aussage zur Entwicklung der Lebergröße erlaubt. Hierbei darf allerdings nicht übersehen werden, dass dies nicht bedeutet, dass vor Therapiebeginn alle Patienten eine Hepatomegalie aufwiesen.

Abbildung 4.11: Darstellung des gebildeten Quotienten aus den prozentualen Anteilen der Patientengruppen mit Zunahme/ Abnahme am Gesamtkollektiv



Entwicklung der Ammoniak-Konzentration:

Der Überwachung der Ammoniak-Konzentration als Akutmessparameter kommt höchste Bedeutung zu.

17 Patienten, davon 7 Patienten mit Na-Benzoat-Vortherapie:

Tabelle 4.8: Einteilung der Patienten anhand der Ammoniakkonzentrationen

	Vor Ammonaps ^R	Unter Benzoat	Unter Ammonaps ^R
NH ₃ normal	10	4	10
NH ₃ erhöht	6	2	7
NH ₃ über 100µmol/150µmol	2	1	0
Keine Angaben	1	0	0

Referenzwerte NH₃: NG: < 144µmol, Sgl.: 18-74µmol, Kinder/Erw.: 17-55µmol

Mehrfachnennungen ergaben sich durch die gesonderte nochmalige Erwähnung der Patienten mit Ammoniakwerten über 100µmol/150µmol.

In Tabelle 4.8 nicht angezeigt, aber aus den Akten ersichtlich zeigten 4 Patienten eine steigende, 5 Patienten eine fallende Tendenz unter Ammonaps^R.

Im Gegensatz zum Benzoat hatten die Patienten unter Ammonaps^R nur noch milde NH₃-Erhöhungen. Zum Einen kann dies als Therapieerfolg gesehen werden, zum Anderen muß in die Überlegungen einbezogen werden, dass sich insgesamt unter Ammonaps^R keine Erhöhung des Anteils der Patienten mit Hyperammonämie nachweisen lässt, obwohl Ammonaps^R in den entsprechenden Fällen erst zum Einsatz kam, nachdem die Therapie mit Na-Benzoat unzureichenden Erfolg erbracht hatte.

Anzahl der Patienten mit Stoffwechselentgleisungen:

Hier werden zunächst die Patienten hinsichtlich einer Na-Benzoesat-Vortherapie getrennt und in Patientengruppen aufgeteilt, die im Verlaufe der gesamten Krankheitsgeschichte unter der jeweiligen Therapie Stoffwechselentgleisungen boten.

Von einer Stoffwechselentgleisung wird hier, den Angaben der Therapeuten folgend, bei entsprechender Ammoniak-Erhöhung mit begleitender auffälliger Symptomatik gesprochen.

7 Patienten mit Na-Benzoesat-Vortherapie:

Tabelle 4.9: Einteilung der Patienten mit Na-Benzoesat-Vortherapie anhand des Auftretens von Stoffwechselentgleisungen

	Unter Benzoesat	Unter Ammonaps ^R
Pat. mit Entgleisung	4	2
Pat. ohne Entgleisung	3	5

Hier ist ein zahlenmäßiger Rückgang der Entgleisungen bei den Patienten sichtbar, die nach Ammonaps^R immer noch Entgleisungen zeigten.

10 Patienten ohne Na-Benzoesat-Vortherapie:

Tabelle 4.10: Einteilung der Patienten ohne Na-Benzoesat-Vortherapie anhand des Auftretens von Stoffwechselentgleisungen

	Vor Ammonaps ^R	Unter Ammonaps ^R
Pat. mit Entgleisung	4	3
Pat. ohne Entgleisung	6	7

17 Patienten insgesamt:

Tabelle 4.11: Einteilung aller Patienten anhand des Auftretens von Stoffwechselentgleisungen

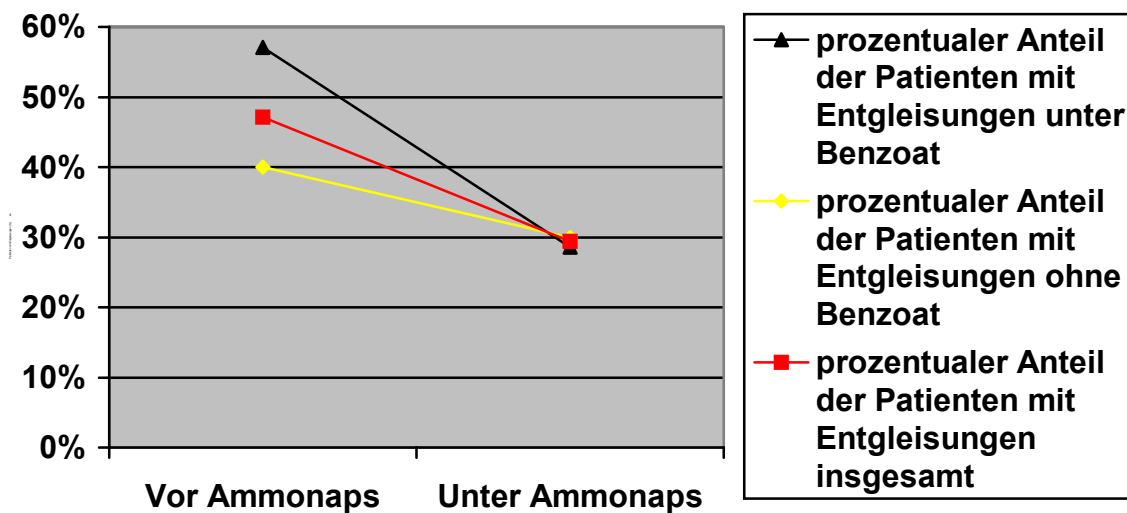
	Vor Ammonaps ^R	Unter Ammonaps ^R
Pat. mit Entgleisung	8	5
Pat. ohne Entgleisung	9	12

Auch hier verringerte sich bei den Patienten mit Entgleisungen die Anzahl derselben nach Beginn mit der Ammonaps^R-Therapie.

Besonders beachtenswert ist der Rückgang der Entgleisungen nach dem Wechsel von Benzoat zu Ammonaps^R, da in diesen Fällen Ammonaps^R erst spät als Reservetherapeutikum bei Versagen der Vortherapie eingesetzt wurde.

Hier noch die graphische Darstellung dieser Ergebnisse unter Verwendung der prozentualen Anteile der Gruppen am Gesamtkollektiv:

Abbildung 4.12: Lineare Darstellung der Patientenanteile mit Entgleisungen vor und nach Ammonaps^R



Entwicklung der Aminosäuren-Konzentration:

Zum Argininosuccinat lagen nur bei zwei Patienten Angaben vor. Deshalb konnte keine Auswertung vorgenommen werden.

Bei den übrigen Aminosäuren zeigten sich schwankende Verläufe ohne auswertbare Signifikanz. In den meisten Fällen ergaben sich hier keine verwertbaren Angaben.

Entwicklung der Leberparameter:

Hier werden verschiedene Parameter zur Beurteilung der Leberaktivität und Leberintegrität betrachtet, um eine Aussage über die Funktion und den Schädigungsgrad der Leber zu erhalten.

Verlauf der Leberenzyme:

Referenzwerte: *GOT: Sgl.:15-38U/l, Kinder/Erw.:8-19U/l*
 GPT: Sgl.: 5-36U/l, Kinder/Erw.: 8-23U/l
 GGT: NG: < 200U/l, Kinder/Erw.: 4/11-28U/l
 AP: NG: 110-580U/l, 2.Mon.-2LJ:120-720U/l, 2-9LJ: 110-
 500U/l, 9.-15.LJ: 130-700U/l, Erw.: 70-175U/l

Die Auswertungen wurde wie folgt eingeteilt:

N = Normal
KA = Keine Angaben
EZ = Erhöht und Tendenz Zunahme
EA = Erhöht und Tendenz Abnahme
EB = Erhöht und Tendenz gleich bleibend
H = Erhöht

Hier sind jeweils nur 6 Patienten mit Benzoat-Therapie angegeben, da ein Patient, der intermittierend mit Benzoat behandelt wurde, während des Zeitraumes der Blutanalysen keines erhielt.

Zunächst werden die Patienten zu jedem Parameter tabellarisch in Gruppen eingeteilt.

Um die Ergebnisse besser zu veranschaulichen, folgt dann zunächst die graphische Einteilung der Patienten in Gruppen anhand der Enzym-Werte unter Na-Benzooat-Therapie, dann wird eine Darstellung der einander gegenüber gestellten Daten vor und unter Ammonaps^R-Therapie gezeigt.

Dabei wird als Einheit der Ordinate immer die Anzahl der zur jeweiligen Gruppe Patienten gehörenden Patienten verwendet.

Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT) oder Aspartataminotransferase (ASAT):GOT vor Ammonaps^R:Tabelle 4.12: Einteilung der Patienten anhand der GOT-Werte vor Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
3	6	3	2	0	3

GOT unter Na-Benzot:

Tabelle 4.13: Einteilung der Patienten anhand der GOT-Werte unter Benzoat

N	KA	EZ	EA	EB	H
0	1	2	2	0	1

GOT unter Ammonaps^R:Tabelle 4.14: Einteilung der Patienten anhand der GOT-Werte unter Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
3	2	1	7	3	1

Abbildung 4.13: Darstellung der Patientengruppen anhand der GOT-Werte unter Benzoat

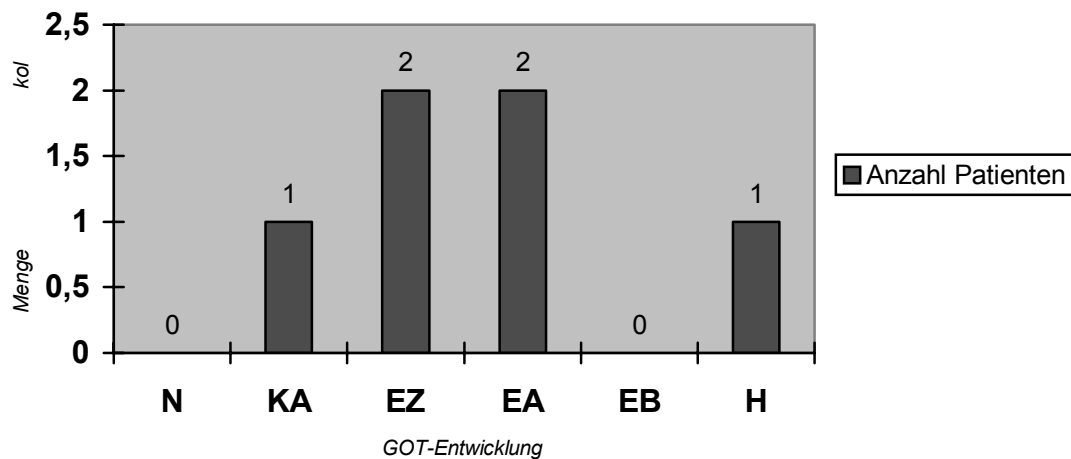
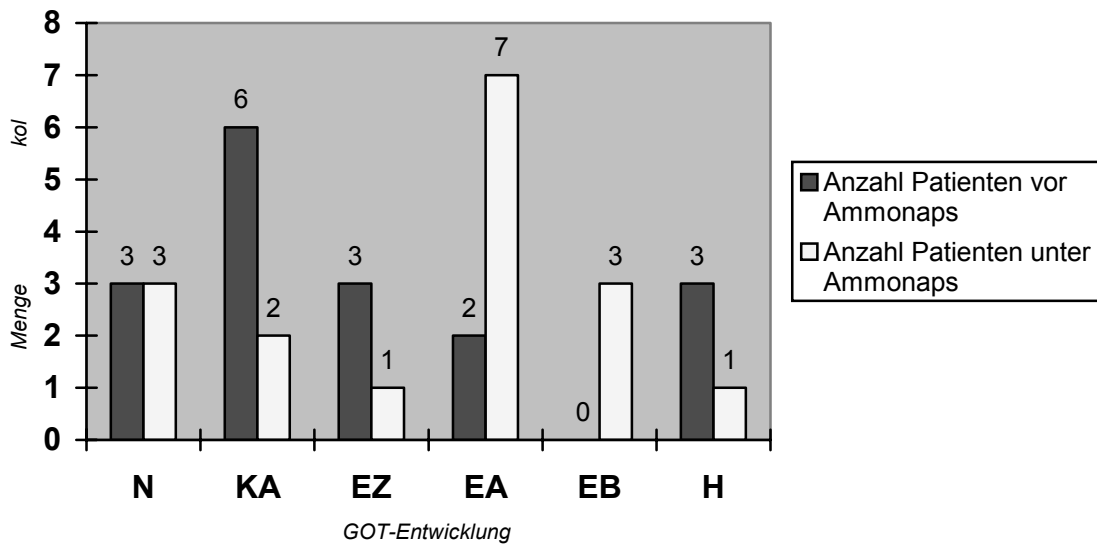


Abbildung 4.14: Darstellung der Patientengruppen anhand der GOT-Werte vor und unter Ammonaps^R

Bei der Betrachtung dieser Daten fällt auf, dass vor Therapiebeginn bei einem Teil der Patienten keine Angaben gemacht wurden, was darauf zurückzuführen ist, dass der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn bei einigen sehr kurz war und vor dem Behandlungsbeginn eine Überprüfung der Leberparameter zur Therapiekontrolle nicht von Nutzen war. Auch entstand die Einteilung unter Nutzung der Bezeichnung H = Erhöht dadurch, dass bei Patienten aufgrund spärlicher Datenlage keinerlei Verlauf darzustellen war.

Bei den übrigen zu verwertenden Daten ist allerdings ein klarer Trend dahingehend zu erkennen, dass vor Ammonaps^R und auch unter Benzoat der Anteil der Patienten mit ansteigenden GOT-Werten oder einer Erhöhung derselben konstant hoch ist und sich unter Ammonaps^R-Gabe verringert und damit einhergehend eine Trendumkehr hin zu klar abnehmenden Verläufen und einem gewissen Anteil stabilisierter Werte auftritt.

Die Darstellungen der Ergebnisse bei den Untersuchungen der folgenden Parameter erfolgen in analoger Reihenfolge zu denen bei Betrachtung der GOT.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) oder Alaninaminotransferase (ALAT):GPT vor Ammonaps^R:Tabelle 4.15: Einteilung der Patienten anhand der GPT-Werte vor Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
2	6	3	2	0	4

GPT unter Na-Benzooat:

Tabelle 4.16: Einteilung der Patienten anhand der GPT-Werte unter Benzoat

N	KA	EZ	EA	EB	H
0	0	2	2	0	2

GPT unter Ammonaps^R:Tabelle 4.17: Einteilung der Patienten anhand der GPT-Werte unter Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
4	2	2	6	2	1

Abbildung 4.15: Darstellung der Patientengruppen anhand der GPT-Werte unter Benzoat

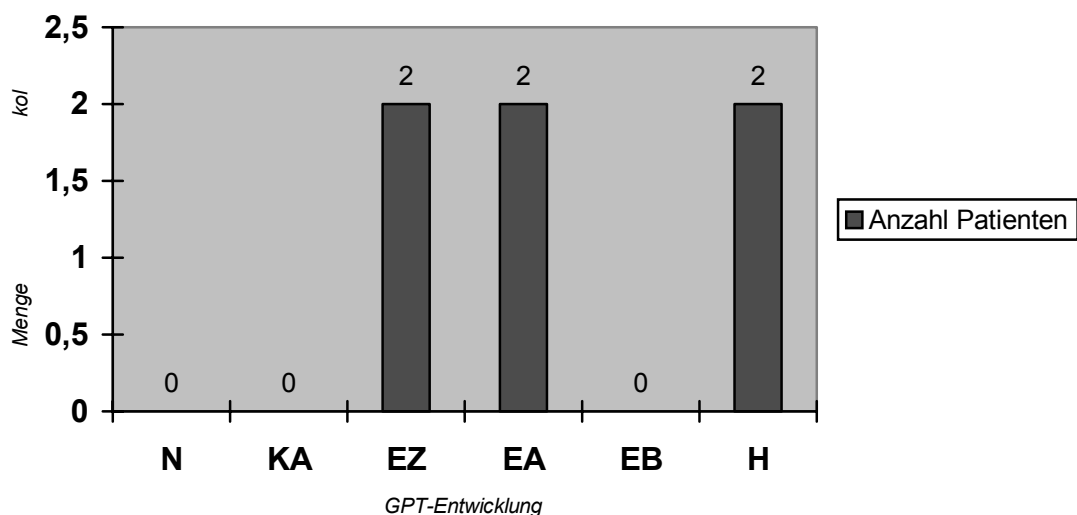
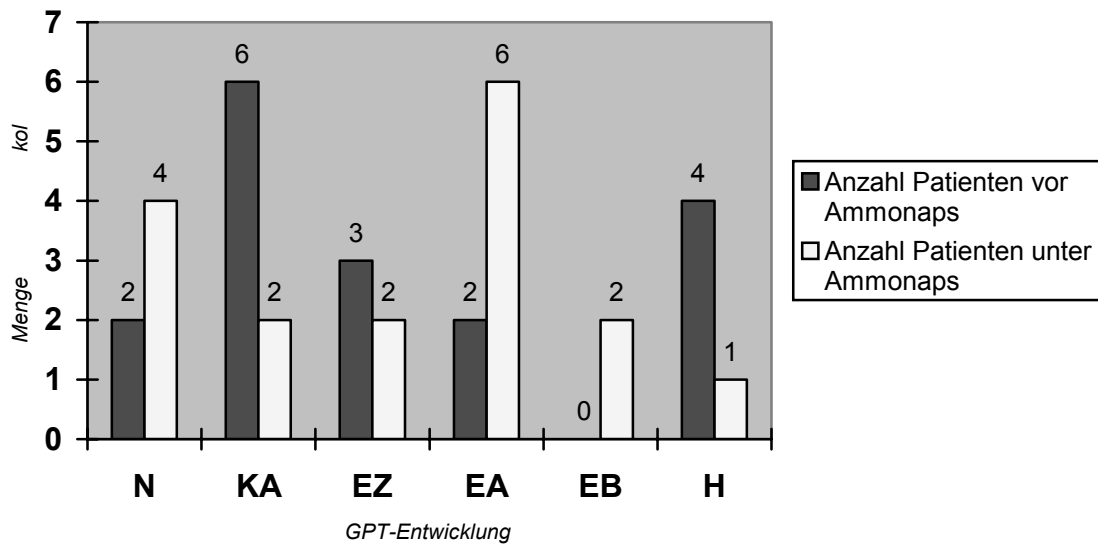


Abbildung 4.16: Darstellung der Patientengruppen anhand der GPT-Werte vor und unter Ammonaps^R



Die Werte der GPT-Analysen zeigen ähnlich deutliche Trends auf wie die der GOT-Auswertungen. Auch hier kehren sich die Verläufe um zu einer auf eine Regeneration des Lebergewebes schließenden Abnahme bzw. Stabilisierung der Werte. Zusätzlich erhöht sich hier der Anteil der Patienten mit Normalwerten deutlich.

Ein negativer Einfluss des Präparates Ammonaps^R auf die Leberintegrität konnte nicht nachgewiesen werden.

Gammaglutamyltransferase (GGT oder γ -GT):GGT vor Ammonaps^R:Tabelle 4.18: Einteilung der Patienten anhand der GGT-Werte vor Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
4	7	0	0	3	3

GGT unter Na-Benzotat:

Tabelle 4.19: Einteilung der Patienten anhand der GGT-Werte unter Benzoat

N	KA	EZ	EA	EB	H
3	1	0	0	2	0

GGT unter Ammonaps^R:Tabelle 4.20: Einteilung der Patienten anhand der GGT-Werte unter Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
8	2	2	3	2	0

Abbildung 4.17: Darstellung der Patientengruppen anhand der GGT-Werte unter Benzoat

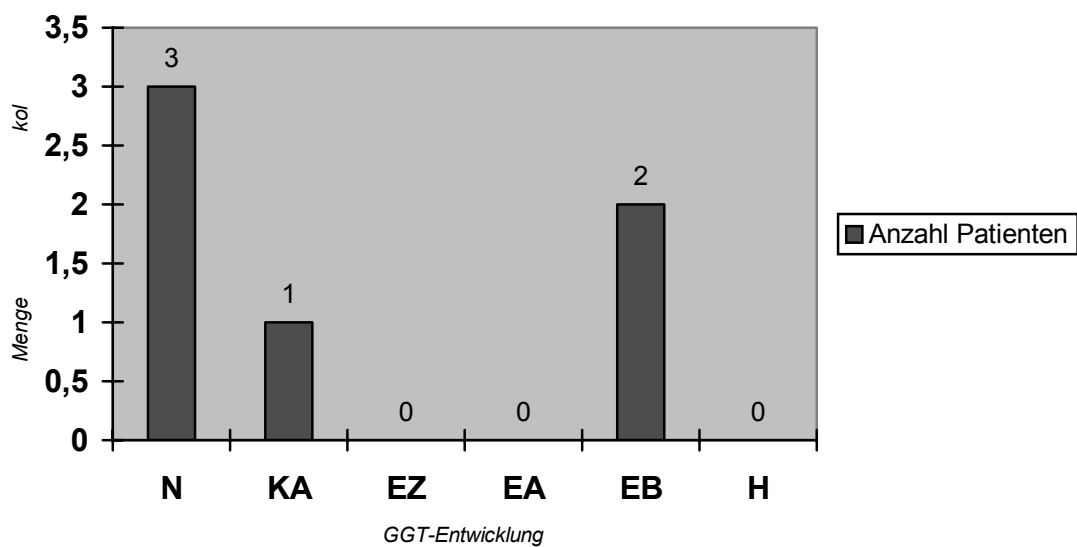
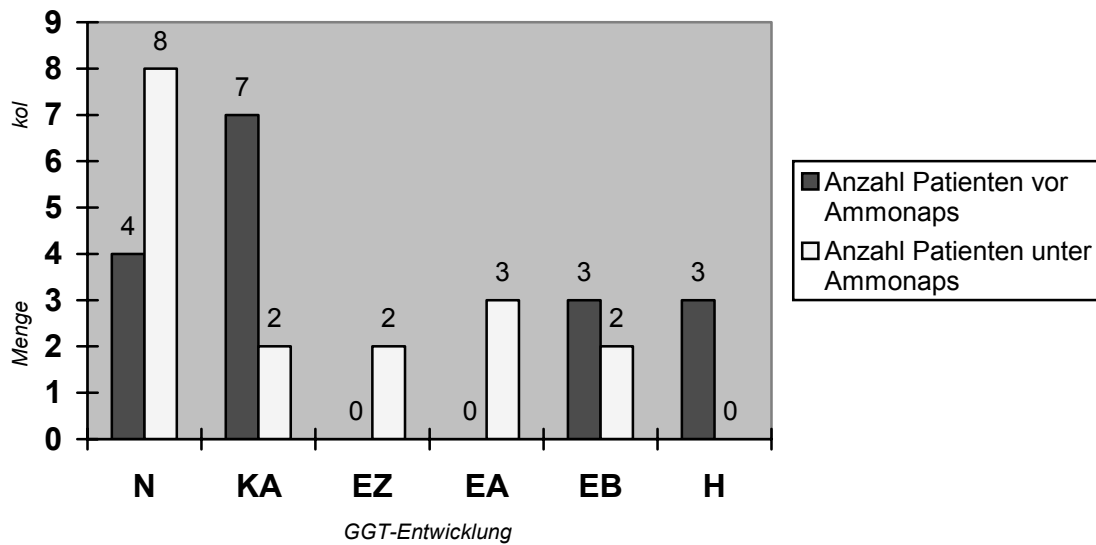


Abbildung 4.18: Darstellung der Patientengruppen anhand der GGT-Werte vor und unter Ammonaps^R

Die hier ermittelten Daten zur GGT sind nur bedingt nutzbar, um eine im Vergleich zu anderen Therapieschemata günstigere Wirkung des Ammonaps^R zu belegen. Denn hier stellt sich die Frage, ob die hohe Anzahl der Patienten mit Normalwerten und auch die derer mit tendenzieller Ab- oder Zunahme auf den Wirkstoff oder aber lediglich auf die hohe Prozentzahl der Patienten ohne Angaben vor Beginn mit Ammonaps^R zurückzuführen ist.

Allerdings kann das positive Ergebnis der Auswertung der Daten zum Zeitpunkt der Ammonaps^R-Therapie als allgemeiner Beleg dafür gesehen, dass sich das Medikament günstig auf die Entwicklung der GGT auswirkt.

Alkalische Phosphatase (AP):AP vor Ammonaps^R:Tabelle 4.21: Einteilung der Patienten anhand der AP-Werte vor Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
6	9	0	0	1	1

AP unter Na-Benzooat:

Tabelle 4.22: Einteilung der Patienten anhand der AP-Werte unter Benzoat

N	KA	EZ	EA	EB	H
4	0	0	1	0	1

AP unter Ammonaps^R:Tabelle 4.23: Einteilung der Patienten anhand der AP-Werte unter Ammonaps^R

N	KA	EZ	EA	EB	H
12	3	0	2	0	0

Abbildung 4.19: Darstellung der Patientengruppen anhand der AP-Werte unter Benzoat

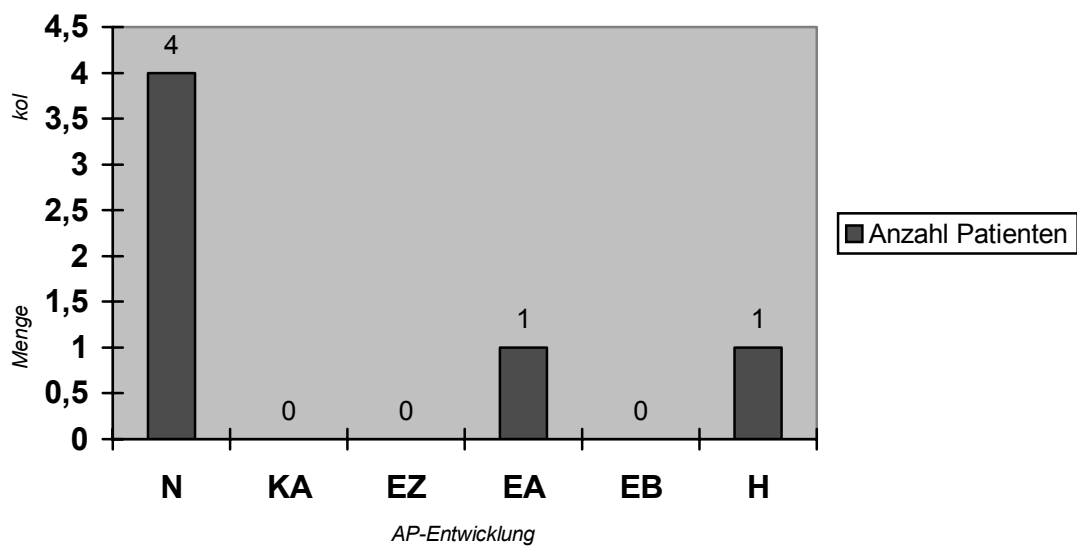
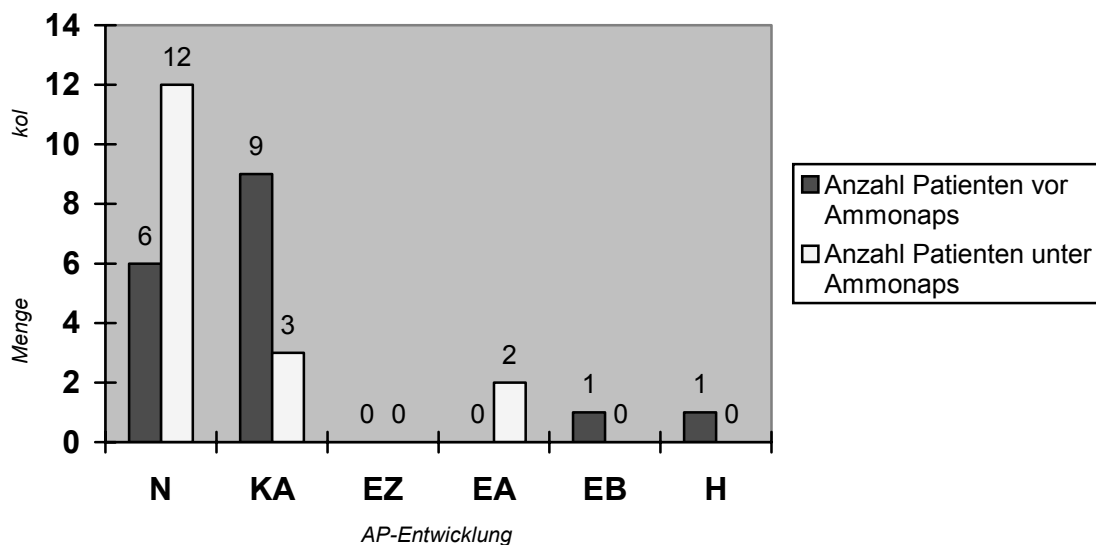


Abbildung 4.20: Darstellung der Patientengruppen anhand der AP-Werte vor und unter Ammonaps^R

Die bei der Untersuchung der alkalischen Phosphatase erhaltenen Werte verdeutlichen nochmals, dass das Präparat Ammonaps^R offensichtlich keine negativen Einflüsse auf die Leber hat, bzw. dass sich in Verbindung mit den Untersuchungsergebnissen zur GGT keine Hinweise auf eine cholestasiefördernde Wirkung von Ammonaps^R fanden. Bei über 70% der Patienten fanden sich Werte im Normalbereich. Inwiefern diese Patienten eventuell vor Beginn der Behandlung mit Ammonaps^R Normalwerte aufwiesen, konnte nicht vollständig eruiert werden, da über einen Teil des Patientenkollektivs zu diesem Zeitraum keine Angaben vorliegen. Aber nach Beginn der Ammonaps^R-Therapie finden sich keine Patienten mehr mit erhöhten Enzymaktivitäten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse bei Untersuchung der Leberenzyme eine Stabilisierung oder Normalisierung der Werte. Eine weitere Verschlechterung der Leberfunktion wird augenscheinlich wirksam verhindert, und es zeigen sich Vorteile gegenüber einer Benzoat-Therapie. Ein negativer Einfluss des Präparates ist aus der Untersuchung der Leberenzyme nicht abzuleiten. Vielmehr sprechen die erhaltenen Daten für den Einsatz von Ammonaps^R.

Bilirubin (gesamt):

Die Bilirubin-Messungen ergaben folgende Ergebnisse:

- 7 Patienten ohne Angaben
- 1 Patient mit leicht erhöhtem Wert unter Ammonaps^R ohne Vorwerte
- 1 Patient mit leicht erhöhtem Vorwert und Progredienz unter Ammonaps^R
- 1 Patient mit normalen Vorwerten, aber ohne Angaben unter Ammonaps^R
- 1 Patient ohne Vorwerte und Normalwerten unter Ammonaps^R
- 6 Patienten mit Normalwerten im Verlauf sowohl unter Ammonaps^R, als auch unter Na-Benzoesäure ohne jede Signifikanz 7 Patienten ohne Angaben

Ein Hinweis auf eine irgendwie geartete Auswirkung einer Ammonaps^R-Therapie auf die Bilirubin-Werte ist anhand der vorliegenden Daten nicht nachzuweisen.

Partielle Thromboplastinzeit (PTT):

Die PTT-Messungen ergaben folgende Ergebnisse:

- 3 Patient ohne Angaben
- 2 Patient mit stabilen, minimal erhöhten Werten unter Na-Benzoesäure und Ammonaps^R
- 4 Patienten mit erhöhten Werten vor und Normalwerten unter Ammonaps^R
- 8 Patienten mit Normalwerten vor und nach Ammonaps^R (auch unter Benzoesäure)

Bei diesem Punkt ist kein Unterschied zwischen der Wirkung von Benzoesäure und Butyrat zu sehen. Ammonaps^R zeigt hier gute Ergebnisse und keine Anzeichen von unerwünschten Nebenwirkungen auf die Lebersyntheseleistung.

Carnitine:

Angaben wurden nur bei 6 Patienten gemacht, diese aber nur unregelmäßig und daher nicht verwertbar. Lediglich für 2 Patienten lagen auswertbare Angaben vor. Diese wiesen bei dem einen eine leichte Abnahme des freien Carnitins und eine minimale Zunahme des Acetylcarnitins unter Ammonaps^R auf. Der andere Patient hatte immer Normalwerte.

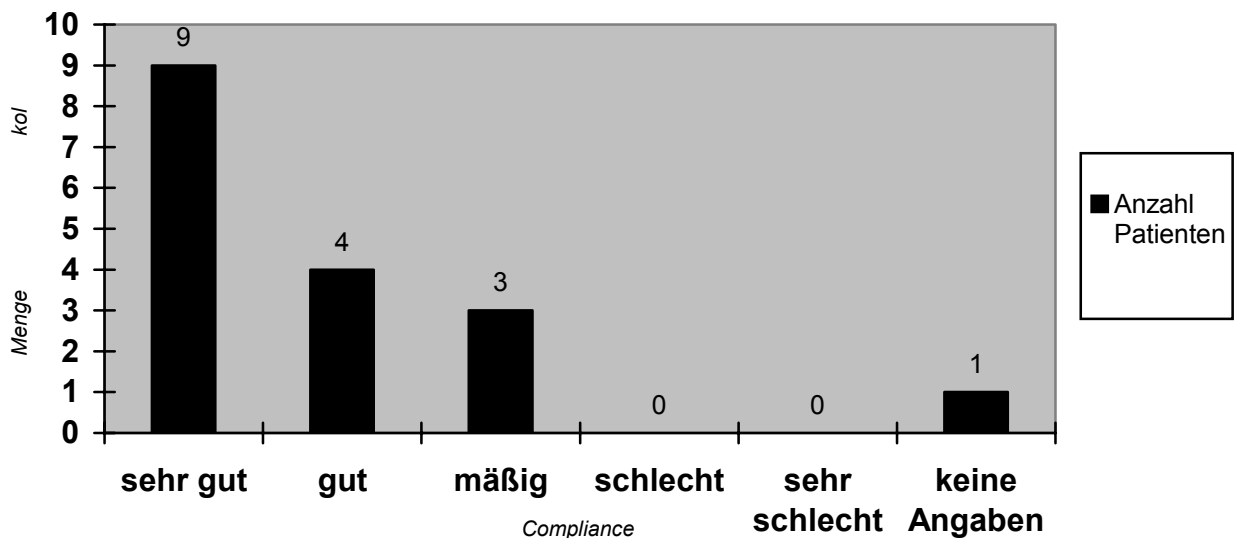
Insgesamt waren hier die Ergebnisse zu spärlich um Aussagekraft zu haben.

Compliance mit Ammonaps^R:

Tabelle 4.24: Einteilung der Patienten anhand der Compliance

Compliance	Sehr gut	Gut	Mäßig	Schlecht	Sehr schlecht	Keine Angaben
Patientenanzahl	9	4	3	0	0	1

Abbildung 4.21: Darstellung der Patientengruppen anhand der Compliance



Zu einem Patient gab es keine Angaben, da der Kontakt des Therapeuten zum Patient nach Diagnosestellung abgerissen war.

Drei Patienten mit der Antwort „Gut“ profitierten von Ammonaps^R ohne größere Nebenwirkungen, einer zeigte Ammonaps^R-abhängige Hypokaliämien und Hypernatriämien.

Zwei Patienten, die unter der Antwort „Mäßig“ aufgelistet sind, profitierten von Ammonaps^R, hatten aber Nebenwirkungen. Diese führten bei einem Patient zum Absetzen des Medikamentes. Der dritte Patient mit mäßiger Compliance hatte keinerlei Nebenwirkungen, zeigte aber passend zur nachlassenden Compliance Stoffwechsellentgleisungen unter Ammonaps^R, wenngleich insgesamt eine Besserung der Stoffwechsellage stattfand.

Erstmanifestationen:

Zu den in den einzelnen Ländern oder Kliniken üblichen Screeningverfahren wurden keine Angaben gemacht.

Folgende Symptome wurden festgestellt:

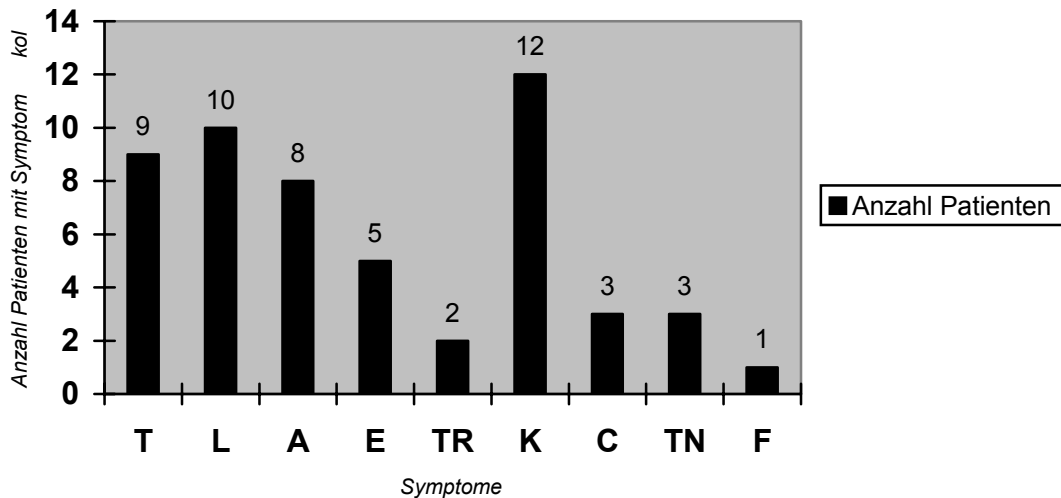
Tabelle 4.25: Aufzählung der Symptome bei Erstmanifestation und Angabe der betroffenen Patienten

Symptome	T	L	A	E	TR	K	C	TN	F
Patientenanzahl	9	10	8	5	2	12	3	3	1

T=Trinkschwäche, L=Lethargie, A=Apathie, E=Erbrechen, TR=Tremor, KR=Krampfanfall, C=Coma, TN=Trichorrhexia nodosa, F=Symptomfreiheit

Mehrfachnennungen sind wegen der unterschiedlich schweren Verläufe möglich

Abbildung 4.22: Darstellung der Auftrittshäufigkeit verschiedener Symptome bei Erstmanifestation



Die NH_3 -Werte bei Erstmanifestation reichten von Normalwerten bis zu Werten über $2000\mu\text{mol/l}$. Von 17 Patienten war der NH_3 -Wert bei 15 über $100\mu\text{mol/l}$, bei 13 über $200\mu\text{mol/l}$ und bei 12 über $500\mu\text{mol/l}$, bei zweien über $1000\mu\text{mol/l}$.

Unter diesem Gesichtspunkt erbrachte die Studie keine neuen Erkenntnisse. Es ließen sich keine neuen Häufungen von Erstsymptomen aufzeigen.

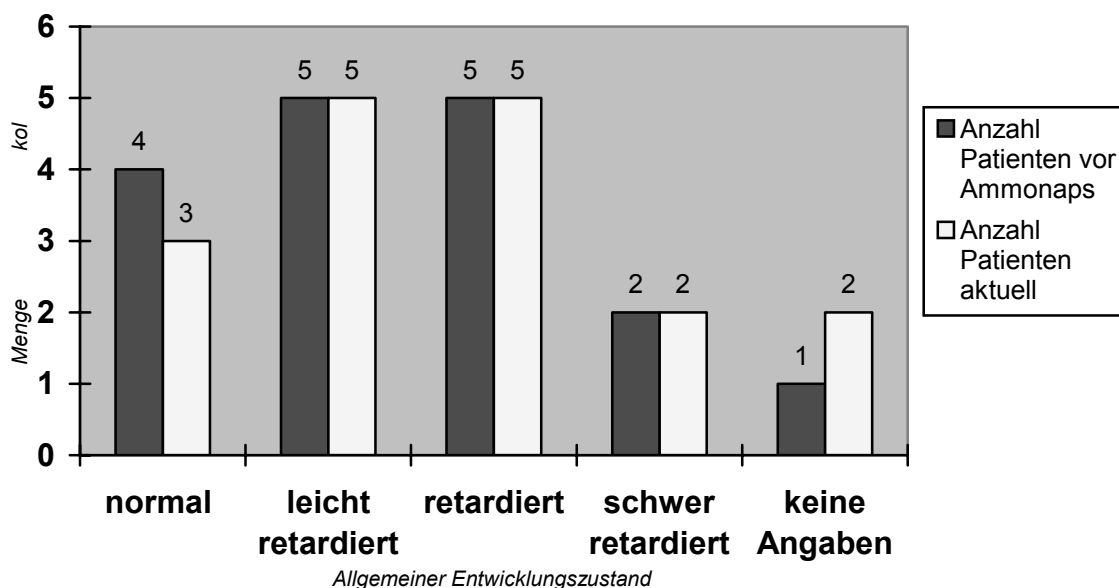
Allgemeiner Entwicklungszustand:

Die Einteilung in die folgenden Schweregrade der Entwicklungsverzögerung nahmen die behandelnden Therapeuten nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen und ihrem persönlichen Eindruck vor:

Tabelle 4.26: Einteilung der Patienten anhand des allgemeinen Entwicklungszustandes vor und unter Ammonaps^R

Patientenentwicklung:	normal	Leicht retardiert	Retardiert	Schwer retardiert	Keine Angaben
Vor Ammonaps ^R	4	5	5	2	1
Aktuell	3	5	5	2	2

Abbildung 4.23: Darstellung der Patientengruppen nach dem allgemeinen Entwicklungszustand vor und unter Ammonaps^R



Angaben zum IQ wurden in nur vier Fällen gemacht und waren ohne Veränderungen. Allerdings sind auch keine Besserungen eines schon sowieso schlechten IQ's zu erwarten.

Die Fragestellung „allgemeine Entwicklung“ lässt im Gegensatz zu den bisher analysierten Laborparametern keine Verbesserung durch eine Ammonaps^R-Therapie erkennen.

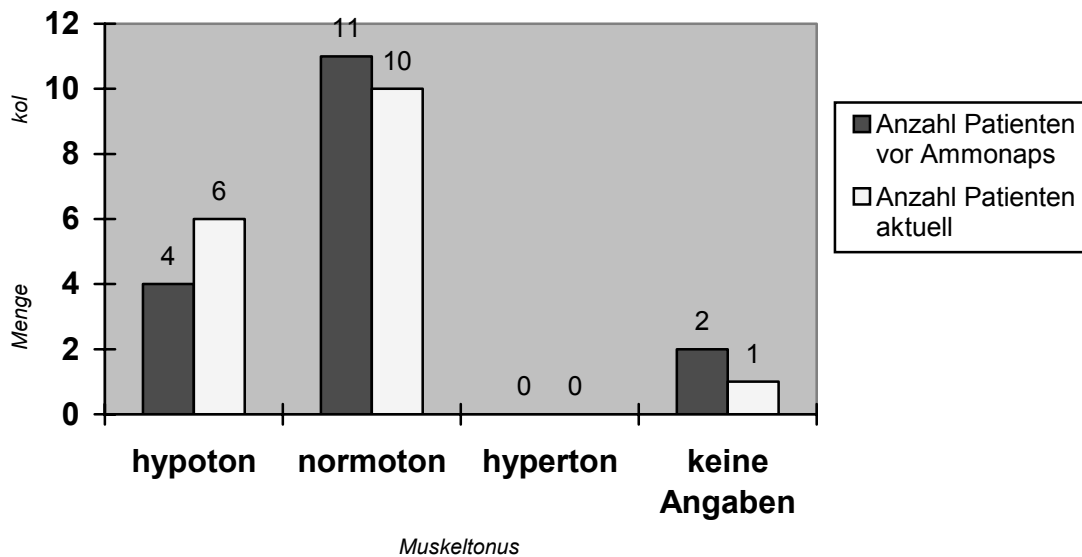
Allerdings muß hier zum Einen bedacht werden, dass die Beurteilung dieses Fragepunktes nicht so objektiv und korrekt wie die von Laborparametern vorgenommen werden kann. Zum Anderen können die Ergebnisse auch dahingehend gedeutet werden, dass eine Ammonaps^R-Behandlung eine weitere Verschlechterung des Zustandes wirksam verhindert und eine Progredienz der Krankheit effektiv eindämmt.

Statomotorische Entwicklung:

Tabelle 4.27: Einteilung der Patienten anhand des Muskeltonus vor und unter Ammonaps^R

Muskeltonus	hypoton	normoton	hyperton	Keine Angaben
Vor Ammonaps ^R	4	11	0	2
Aktuell	6	10	0	1

Abbildung 4.24: Darstellung der Patientengruppen anhand des statomotorischen Entwicklungszustandes vor und unter Ammonaps^R unter Bezugnahme auf den Muskeltonus



Die Daten für das Erreichen der gefragten Meilensteine in der statomotorischen Entwicklung wurden nur in 6 Fällen angegeben und zeigten keine Besonderheiten, sondern spiegelten das Ausmaß der angegebenen Retardierung wieder.

Die statomotorische Entwicklung verlief laut Datenlage weitestgehend unbeeinflusst von einer Na-Phenylbutyrat-Gabe.

Wiederum muß hier die Frage offen bleiben, ob eine fehlende signifikante Änderung der Werte auf eine fehlende Wirkung des Präparates zurückzuführen ist, oder ob sich darin vielmehr ein protektiver Effekt des Medikamentes ausdrückt, der in einer Repression des Krankheitsprogresses besteht.

Intellektuelle Entwicklung:

Die folgenden Tabellen geben die Ergebnisse zum Fragepunkt der intellektuellen Entwicklung wieder. Die Ergebnisse sind immer in Beziehung zur Gesamtanzahl aller 17 Patienten zu setzen.

Da die Kategorisierung der Patienten wiederum auf dem subjektiven Eindruck der Therapeuten basiert, ist weniger auf die Einordnung der Patienten unter einer Kategorie zu achten, als vielmehr auf eine Änderung der Gruppengrößen.

Die Antwortmöglichkeit „Keine Angaben“ kann bei diesen Punkten außer fehlenden oder unverwertbaren Angaben mangelnde Messbarkeit und Behandlungsbeginn vor dem normalen Sprachbeginn bedeuten.

Kognitive Fähigkeiten:

Tabelle 4.28: Einteilung der Patienten anhand der kognitiven Fähigkeiten vor und unter Ammonaps^R

Patientenanzahl	altersgerecht	verzögert	schlecht	sehr schlecht	Keine Angaben
Vor Ammonaps ^R	1	5	5	2	4
Aktuell	1	6	5	3	2

Sprache:

Tabelle 4.29: Einteilung der Patienten anhand der Sprache vor und unter Ammonaps^R

Patientenanzahl	altersgerecht	verzögert	schlecht	Sehr schlecht	Keine Angaben
Vor Ammonaps ^R	1	5	5	2	4
Aktuell	1	6	5	3	2

Sprachverständnis:

Tabelle 4.30: Einteilung der Patienten anhand des Sprachverständnisses vor und unter Ammonaps^R

Patientenanzahl	altersgerecht	verzögert	schlecht	Sehr schlecht	Keine Angaben
Vor Ammonaps ^R	2	5	5	1	4
Aktuell	5	5	4	1	2

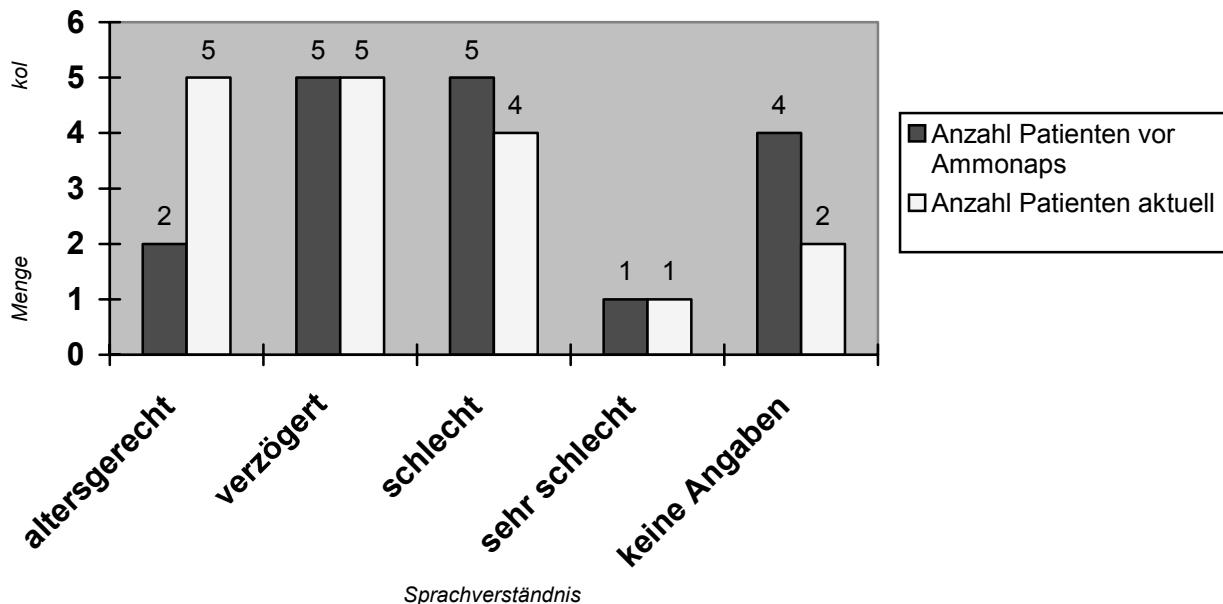
Kognitive Fähigkeiten und Sprache zeigen keine Signifikanzen. Die beiden Patienten, die jeweils bei den Punkten „schlecht“ und „sehr schlecht“ hinzu kommen, ergeben sich aus der Abnahme der Anzahl unter dem Punkt „keine Angaben“. Dies kann aber auch daher rühren, dass vor Beginn der Ammonaps^R-Therapie keine Beurteilung der Punkte aufgrund des geringen Entwicklungsalters möglich war.

Diese beiden Fragestellungen zeigen also keine Trends. Anders verhält es sich mit dem Sprachverständnis.

Es fällt auf, dass vor allem das Sprachverständnis bei den einzelnen Patienten, aber auch insgesamt beim Patientenkollektiv, besser ist als die Sprache und die kognitiven Fähigkeiten und, dass sich dies unter Ammonaps^R weiter bessert, wie einzelne Patientenverläufe belegen.

Zur Verdeutlichung dieses positiven Einflusses von Ammonaps^R auf die Entwicklung des Sprachverständnisses wird die folgende Grafik angeführt:

Abbildung 4.25: Darstellung der Patientengruppen unter Berücksichtigung des Sprachverständnisses vor und unter Ammonaps^R



Besuch von Bildungseinrichtungen:

Die für die Studie ermittelten Patienten besuchten je nach Schweregrad der geistigen Behinderung unterschiedliche Bildungs- oder Fördereinrichtungen.

Hier sind bei den in Tabelle 4.31 dargestellten Daten trotz der hohen Anzahl an Patienten ohne Besuch einer Bildungseinrichtung wieder Mehrfachnennungen möglich, da manche Patienten von einer Fördereinrichtung in eine andere wechseln mussten oder konnten. Andere wechselten mit dem Erreichen des entsprechenden Alters vom Kindergarten in eine weiterführende Bildungseinrichtung.

Tabelle 4.31: Auflistung der Bildungseinrichtungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten

	NS	NI	F	B	K
Patientenzahl	1	3	2	4	8

NS= Normale Schule, NI= Integrative Bildungseinrichtung, F= Frühförderung, B= Behindertenschule/-Kindergarten, K= Keine Bildungseinrichtung

Zusatzbehandlungen:

Tabelle 4.32: Auflistung der Zusatzbehandlungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten

	KG	Ergo	Logopädie	keine
Patientenzahl	6	6	3	5

Nach den Angaben profitierten alle Patienten von den vorgenommenen Zusatzbehandlungen, besonders von der Ergotherapie. Ein Patient erhielt zusätzlich eine Hippotherapie, allerdings ohne Angaben zur Wirksamkeit.

Die Zahlen bei diesen beiden Fragestellungen haben natürlich keinerlei Aussagekraft im Sinne prozentualer Anteile, da einzelne Patienten ja mehrere Förderungsmöglichkeiten gleichzeitig oder hintereinander in Anspruch genommen haben, oder aber keine zusätzliche Betreuung erhielten. Deshalb müssen diese beiden Punkte in Beziehung zueinander gesetzt und Patientengeschichten einzeln betrachtet werden.

Bei der Auswertung der letzten beiden Fragepunkte wird deutlich, dass eine frühzeitige und engagierte, differenzierte Zusatzförderung des Kindes, sei sie intellektueller, sozialer oder medizinischer Art, eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes zur Folge hat.

Eine wie auch immer geartete zusätzliche Betreuung der Patienten ist also von hoher prognostischer Bedeutung und somit unbedingt anzuraten.

Nachdem bis hierhin der Krankheitsverlauf unter Ammonaps^R-Therapie untersucht wurde, soll nun noch auf die Verträglichkeit des Präparates im Laufe einer Langzeittherapie eingegangen werden.

Allgemeine Verträglichkeit:

Tabelle 4.33: Einteilung der Patienten anhand der Verträglichkeit

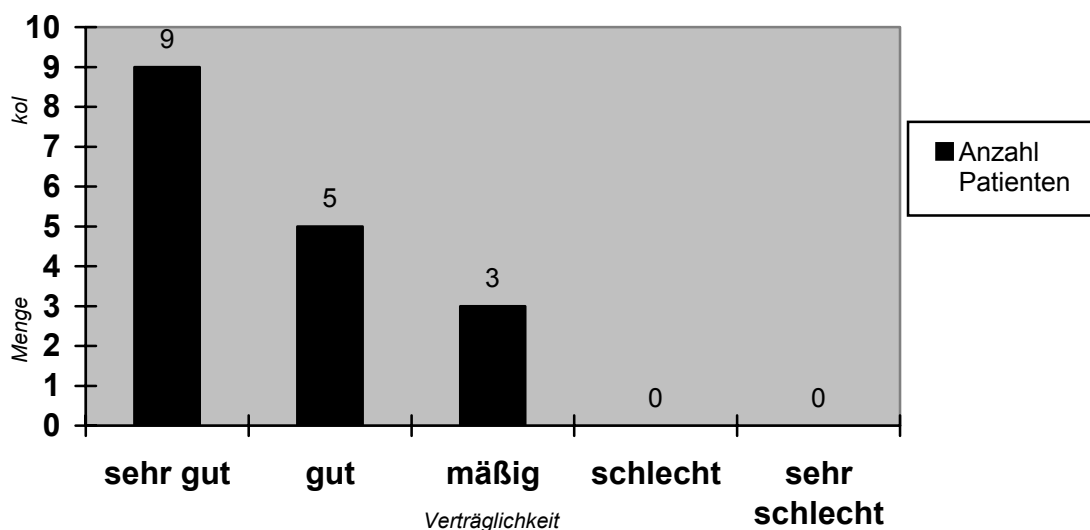
Verträglichkeit	Sehr gut	Gut	Mäßig	Schlecht	Sehr schlecht
Patientenanzahl	9	5	3	0	0

Bei einem Patienten wurde eine „moderate Verträglichkeit“ angegeben, der aber keine Nebenwirkungen zeigte.

Insgesamt kann die allgemeine Verträglichkeit von Ammonaps^R als gut angesehen werden, mit der Einschränkung, dass die Beurteilungen durch die Patienten an den Arzt weitergegeben wurden und von subjektiven Eindrücken eingefärbt waren. Dies wird dadurch verdeutlicht, dass ein Patient, dessen Arzt die allgemeine Verträglichkeit als mäßig einstufte, subjektiv dermaßen beeinträchtigt war, dass die Behandlung mit dem Präparat abgebrochen wurde. Zudem wird von keinem Patienten oder behandelnden Arzt von einer schlechten oder gar sehr schlechten allgemeinen Verträglichkeit berichtet.

Die folgende Grafik macht das Ergebnis deutlich:

Abbildung 4.26: Darstellung der Patientengruppen anhand der Verträglichkeit



Nebenwirkungen:

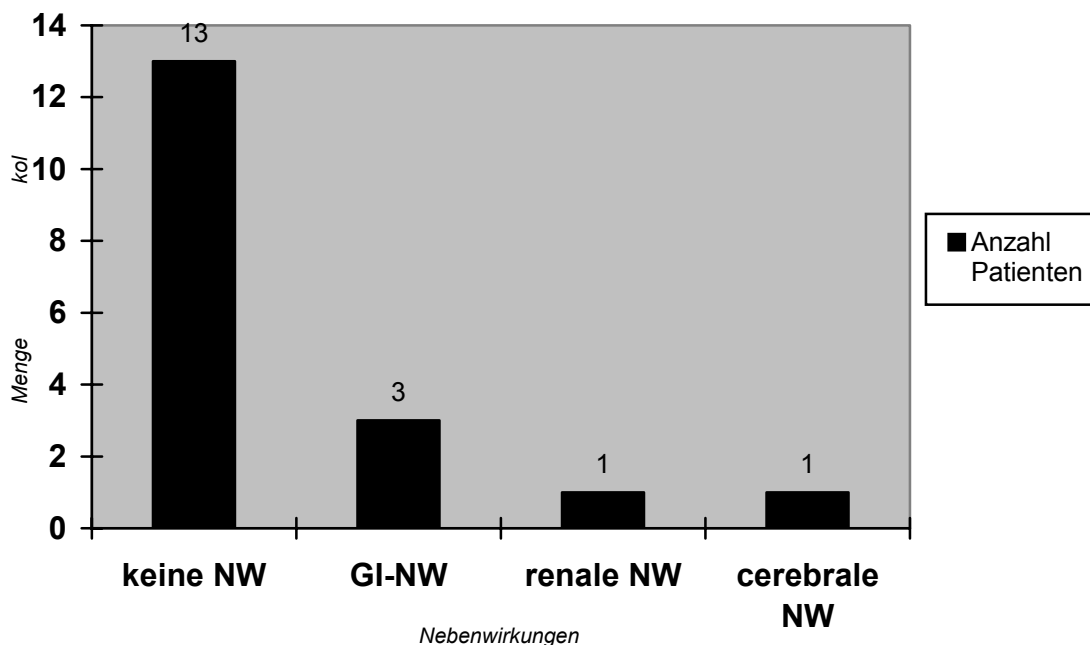
Von den folgenden Nebenwirkungen wurde berichtet:

Tabelle 4.34: Einteilung der Patienten anhand der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Keine	GI-Trakt	Niere	Vigilanz
Patientenanzahl	13	3	1	1

Unerwünschte Effekte auf Blutbild, Herz-Kreislaufsystem, Psyche und Haut wurden nicht beobachtet. Eine zentralnervöse Symptomatik im Sinne von Orientierungs- oder Sinnesstörungen oder auch einer neurologischen Symptomatik kam nicht vor. Lediglich bei einem Patienten wurde eine Beeinträchtigung der Vigilanz berichtet, was in Kapitel 3 im Zuge der zur Carnitin-Konkurrenz durchgeführten Versuche ebenfalls von einer Versuchsperson bekannt ist.

Abbildung 4.27: Darstellung der Auftrittshäufigkeit verschiedener Nebenwirkungen



Bei einem Patienten kam es außer sämtlichen oben genannten Nebenwirkungen zu unangenehmem Körpergeruch, weswegen die Behandlung mit Ammonaps^R abgebrochen wurde. Ein Patient zeigte unter der Therapie Hypokaliämien und Hybernatriämien, die eindeutig auf das Präparat Ammonaps^R zurückzuführen waren was aber mittels Kaliumsubstitution in den Griff zu bekommen war.

Die übrigen oben aufgeführten Nebenwirkungen waren allesamt nicht von solchem Ausmaß, dass sich eine Konsequenz hieraus für das Weiterführen einer Ammonaps^R-Therapie ergeben hätte.

Bemerkungen:

Ein Patient mit schwererem Verlauf und häufigen Stoffwechsellagen trotz Ammonaps^R-Therapie leidet zusätzlich an sekundären kardialen Problemen und Störungen im Elektrolythaushalt, was den Verlauf negativ verfälscht. Im Gegensatz zu dem oben erwähnten Patienten mit Elektrolytentgleisungen (Hypokaliämien) sind diese bei diesem Patienten nach Aussage des behandelnden Kollegen diagnostisch abgeklärt worden und mit Sicherheit nicht auf die Behandlung mit Ammonaps^R zurückzuführen.

Insgesamt fällt bei dem aus statistischer Sicht vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv auf, dass die männlichen eher schwerere Ausprägungen und auch ungünstigere Therapie- bzw. Krankheitsverläufe aufweisen als die weiblichen Patienten.

Bei einem Patienten wurde eine Lebertransplantation angestrebt. Jedoch ist nicht bekannt, ob diese stattfand. Bei keinem anderen Patienten wurde dies berichtet, auch wenn schwere Verläufe mit starken Beeinträchtigungen der intellektuellen und motorischen Fähigkeiten und damit der Lebensqualität der Patienten (und auch der Angehörigen) vorlagen.

Da also keine Berichte über erfolgte Transplantationen vorliegen, kann im Rahmen dieser Arbeit leider keinerlei Aussage über diesen Therapieaspekt gemacht oder gar eine Empfehlung ausgesprochen werden. In der Fachliteratur hingegen wird eine Transplantation trotz Hinweis auf eine folgende lange Krankheitsperiode empfohlen, ohne dass eine konkrete Studie zum Verlauf angeführt werden kann [28].

Im Weiteren erfolgt eine Zusammenfassung der ausgewerteten 4 Fragebögen von Patienten mit einem ASL-Mangel, die ohne Ammonaps^R therapiert wurden.

Auswertung der Fragebögen der Patienten ohne Ammonaps^R-Therapie:

Die Unterlagen der 4 Patienten mit ASL-Mangel ohne Ammonaps^R Therapie waren spärlich. Deshalb konnten nicht alle Punkte des Fragebogens beantwortet werden.

Es handelt sich um 4 Patienten (m:w = 1:3). Auch hier ist der männliche Patient stärker betroffen.

Alle 4 Patienten erhalten seit Diagnosezeitpunkt eine Arginin-Therapie, bei einem Patient ist eine unterstützende Benzoat-Gabe bei Entgleisungen der Stoffwechsellage genannt. Weitere Vortherapien sind nicht bekannt.

Diagnosezeitpunkt:

Bei 2 Patienten erfolgte die Diagnosestellung im Kindesalter.

Bei 2 Patienten ist der Diagnosezeitpunkt unbekannt, erste Therapieberichte aus dem Kindesalter liegen vor.

Zusätzliche Medikation:

Ein Patient erhält zusätzlich eine antikonvulsive, elektrolyt-, eisen- und vitaminsupportive Therapie.

Diät:

2 Patienten erhalten eine eiweißrestriktive, 2 eine fettreduzierte Diät.

Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang:

Gewicht: —3 Patienten mit Normalgewicht
—1 Patient mit stagnierender Gewichtszunahme

Größe: —3 Patienten mit Normalgröße
—1 Patient mit extremer progredienter Wachstumsverzögerung, der schließlich aus den Perzentilenkurven fällt.

Kopfumfang: —1 Patient mit Normalbefund
 —1 Patient mit Mikrozephalie
 —2 Patient ohne Angaben

Entwicklung der Lebergröße:

Alle 4 Patienten weisen einen abnehmenden Verlauf der Lebergröße auf, 3 bis hin zum Normalbefund.

Entwicklung der Ammoniak-Konzentration:

Referenzwerte NH₃: NG: < 144 μmol, Sgl.: 18-74 μmol, Kinder/Erw.: 17-55 μmol

3 Patienten zeigen stabile Normalwerte im Verlauf.

1 Patient hatte erhöhte Werte zu Beginn und Normalwerte im Verlauf.

Anzahl der Stoffwechsellentgleisungen:

3 Patienten hatten Stoffwechsellentgleisungen, aber ungenaue Angaben zur Anzahl.

1 Patient blieb zu diesem Punkt ohne Angaben.

Entwicklung der Aminosäuren-Konzentration:

Argininosuccinat: keine Angaben

Glycin: 2 Patienten mit Normalbefund, 2 ohne Angaben

Glutamin: 2 Patienten mit Normalbefund, 2 mit Erhöhungen

Entwicklung der Leberparameter:

Referenzwerte: siehe Auswertung der Akten der Patienten unter Ammonaps^R-Therapie

Leberenzyme:

3 Patienten zeigten im Verlauf Normalbefunde.

1 Patient hatte milde progrediente Transaminasen- und AP-Erhöhungen.

Zu Bilirubin, PTT und Carnitinfraktionen wurden keine verwertbaren Angaben gemacht.

Erstmanifestation:

2 Patienten hatten bei der Erstmanifestation Krampfanfälle.

2 Patienten ohne Angaben.

Allgemeiner Entwicklungszustand:

Tabelle 4.35: Einteilung der Patienten anhand der Entwicklung vor Diagnosestellung und aktuell

Patientenentwicklung:	normal	Leicht retardiert	Retardiert	Schwer retardiert	Keine Angaben
Vor Diagnose	0	0	3	0	1
Aktuell	0	1	2	1	0

Aus diesen Daten lassen sich keine Rückschlüsse ziehen, um einen Vergleich mit den Patienten unter einer Ammonaps^R-Therapie zu ermöglichen.

Statomotorische Entwicklung:

Tabelle 4.36: Einteilung der Patienten anhand des Muskeltonus vor Diagnosestellung und aktuell

Muskeltonus	hypoton	normoton	hyperton	Keine Angaben
Vor Diagnose	0	0	0	4
Aktuell	0	3	0	1

Die Daten für das Erreichen der gefragten Meilensteine waren bei keinem Patienten ausreichend.

Intellektuelle Entwicklung:

Die Antwortmöglichkeit „Keine Angaben“ kann bei diesen Punkten außer fehlenden oder unverwertbaren Angaben auch mangelnde Messbarkeit und Behandlungsbeginn vor dem normalen Sprachbeginn bedeuten.

Kognitive Fähigkeiten:

Tabelle 4.37: Einteilung der Patienten anhand der kognitiven Fähigkeiten vor Diagnosestellung und aktuell

Patientenanzahl	altersgerecht	verzögert	schlecht	Sehr schlecht	Keine Angaben
Vor Diagnose	0	0	1	1	2
Aktuell	0	2	1	1	0

Sprache:

Tabelle 4.38: Einteilung der Patienten anhand der Sprache vor Diagnosestellung und aktuell

Patientenanzahl	altersgerecht	verzögert	schlecht	Sehr schlecht	Keine Angaben
Vor Diagnose	0	1	0	2	1
Aktuell	0	2	1	1	0

Sprachverständnis:

Tabelle 4.39: Einteilung der Patienten anhand des Sprachverständnisses vor Diagnosestellung und aktuell

Patientenanzahl	altersgerecht	verzögert	schlecht	Sehr schlecht	Keine Angaben
Vor Diagnose	1	1	0	0	2
Aktuell	1	2	1	0	0

Auch hier fällt, wie bei den Ammonaps^R-therapierten Patienten, auf, dass das Sprachverständnis bei den Patienten besser ist als Sprache und kognitive Fähigkeiten insgesamt und dass sich dies unter Therapie bessert.

Besuch von Bildungseinrichtungen:

F= Frühförderung, B= Behindertenschule/-Kindergarten, NI= Integrative Bildungseinrichtung, NS= Normale Schule, K= Keine Bildungseinrichtung

Tabelle 4.40: Auflistung der Bildungseinrichtungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten

	F	B	NI	NS	K
Patientenzahl	0	4	0	0	0

Zusatzbehandlungen:

Tabelle 4.41: Auflistung der Zusatzbehandlungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten

	KG	Ergo	Logopädie	Heilpäd.
Patientenzahl	1	2	3	2

Nach den vorhandenen Angaben haben alle Patienten von den vorgenommenen Zusatzbehandlungen profitiert, allerdings musste in einem Fall die logopädische Behandlung abgebrochen werden, weil sie den Patienten überanstrengte.

Ein Vergleich mit der Patientengruppe, die mit Ammonaps^R therapiert wurde und wird, ist aufgrund der geringen Anzahl der Patienten dieser Gruppe nicht sinnvoll, zudem waren die Angaben wenig informativ.

4.5 Fazit:

Aus der Gesamtheit der vorliegenden Akten geht hervor, dass bei den Patienten, die schwerere Verläufe durchleiden und mit Ammonaps^R therapiert werden, dieses von den behandelnden Ärzten erst spät im Verlauf als Reservetherapeutikum eingesetzt wurde. Eventuell lässt sich der schlechte Verlauf dadurch erklären. Bei den Patienten, die bereits frühzeitig mit Ammonaps^R behandelt wurden, lässt sich insgesamt eine etwas mildere Problematik erkennen. Dies würde im Umkehrschluss die Vermutung unterstützen, dass die nicht mit Ammonaps^R therapierten Patienten eher moderate Verläufe aufwiesen und deshalb das Präparat gar nicht erst benötigten.

Im Folgenden wird ein Fazit der Studie gezogen, indem die Ergebnisse der einzelnen Fragepunkte skizziert werden:

Ergebnisse der Fragebogen von mit Ammonaps^R therapierten Patienten:

Beim ersten Fragepunkt, dem Geschlecht der Patienten, fiel bei der Auswertung der Akten auf, dass die männliche Patienten insgesamt schwerere Verläufe aufwiesen als weibliche.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und damit dem Therapiebeginn mit Ammonaps^R ist die Aussage der Studie eindeutig. Es gilt dasselbe wie bei anderen, meist zuvor genutzten Therapie und deren Beginn. Je früher antherapiert wird, desto besser ist die Prognose des Patienten. Von einem Zuwarten in Bezug auf den Behandlungsbeginn mit Ammonaps^R und einer Ausreizung anderer therapeutischer Möglichkeiten ist bei einem nicht beherrschbaren Verlauf abzuraten, zumal die Auftretswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen sehr gering ist.

Eine zusätzliche Medikation muß sich natürlich an der gebotenen Symptomatik orientieren und eventuell durch die Therapie auftretende Probleme auffangen. Hier ließen sich keine neuen Erkenntnisse gewinnen.

Ebenso verhält es sich mit einer Diät, wobei die Erfahrungen der behandelnden Kollegen den Nutzen einer Diät außer Frage stellen.

Auch zur Dosierung von Ammonaps^R können keine neuen Erfahrungen aus der Studie hervorgehen. Selbstverständlich muß diese dem Verlauf angepasst sein. Allerdings ist eine Wirkungsverstärkung ab einer Gesamttagesdosis von über 20g umstritten, wie in Kapitel 3 bereits erwähnt.

Die Parameter der gesamtkörperlichen Entwicklung, Gewicht, Länge und Kopfumfang, zeigten eine allgemeine Besserung nach Therapiebeginn.

Bei den Ergebnissen zur Lebergröße war die im Vergleich zu allen Punkten eindrucksvollste Befundbesserung nach Ammonaps^R zu sehen. Eine Vortherapie mit Benzoat ist nach dem durch die Studie gewonnenen Eindruck unter diesem Gesichtspunkt nicht effektiv. Im Gegensatz dazu war unter Ammonaps^R bei keinem Patienten eine weitere Verschlechterung zu sehen.

Bei den Ammoniakwerten (im Vollblut) hat Ammonaps^R, obwohl in den kritischen Fällen erst als Reserve nach Benzoat-Versagen eingesetzt, eine stabilisierende Wirkung.

Auch eine zahlenmäßige Verringerung der Dekompensationen fällt auf. Ammonaps^R zeigt sich, im Gegensatz zum Benzoat, als besonders in den Fällen effektiv, wo es als Reservetherapeutikum verwendet wird.

Zu den Aminosäuren und ihren Verläufen kann keine Aussage gemacht werden.

Die labordiagnostisch erfassten Leberparameter wie die Transaminasen zeigen eine stabilisierende Wirkung des Präparates. Sowohl im Hinblick auf die Leberintegrität, als auch auf eine Cholestase-Entwicklung, wie auch die Lebersyntheseleistung sind positive Entwicklungen der Werte nachzuweisen. Besonders bei der alkalischen Phosphatase waren nach Behandlung mit Ammonaps^R 70% der Werte im Normbereich.

Hier ist ein positiver Effekt des Medikamentes nicht von der Hand zu weisen.

Die Fragen nach den Entwicklungen verschiedener Carnitine erbrachten keinerlei aussagekräftige Ergebnisse.

Bei 76% der Patienten war die Compliance gut oder sehr gut (52%) mit Ammonaps^R.

Die Symptomatik bei Erstmanifestation bestand, wie bekannt, insbesondere in einem Aktivitätsverlust je nach Schweregrad der Hyperammonämie. Immerhin 12 Patienten hatten Ammoniakwerte über 500µmol/l, was verdeutlicht, dass in Bezug auf die Frühzeitigkeit der Diagnosestellung noch Verbesserungen nötig sind. Am häufigsten traten mit 70% Krampfanfälle auf.

Beim Allgemeinentwicklungszustand der Patienten war nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung erkennbar. Dies wirft im Zusammenhang mit den übrigen Ergebnissen erstens die Frage auf, wie zuverlässig alle durch den Therapeuten nach persönlichem Eindruck getroffenen Aussagen bezüglich ihrer Objektivität sind. Zweitens ist offen, ob diese Ergebnisse für eine mangelnde Wirksamkeit sprechen oder einen positiven Effekt im Sinne einer Stabilisierung und Eindämmung weiterer Beschwerdeprogredienz darstellen.

Auch die statomotorische Entwicklung zeigt keine Signifikanz im Vergleich vorher – nachher. Wieder stellt sich die Frage ob hier eine fehlende Wirkung oder ein protektiver Einfluß des Präparates vorliegt.

Bei der intellektuellen Entwicklung ist interessant, dass bei den kognitiven Fähigkeiten und der Sprache kein Einfluß von Ammonaps^R erkennbar ist, bei der Entwicklung des Sprachverständnisses aber ein erkennbar positiver Effekt zu Buche steht.

Die allgemeine Verträglichkeit von Ammonaps^R ist bei 82% gut oder besser. Nebenwirkungen fehlen bei 76% der Patienten, nur bei einem führten Nebenwirkungen zum Therapie-Abbruch mit dem Präparat.

Zusatztherapien sind eine sinnvolle Maßnahme, um den Verlauf der Krankheit wirkungsvoll zu verbessern. Bildungseinrichtungen wurden meist nicht besucht.

Ergebnisse der Fragebogen von ohne Ammonaps^R therapierten Patienten:

Die Ergebnisse der meisten Punkte waren nicht verwertbar. Die wenigen auswertbaren Fragepunkte zeigen milde Verläufe, beispielsweise die Leberwerte, weswegen wohl erst gar kein Ammonaps^R verwendet wurde.

Auch hier fällt unter späterer Alternativtherapie mit Ammonaps^R eine Besserung des Sprachverständnisses auf.

5. Zusammenfassung:

Die Harnstoffzyklusdefekte stellen, wie in Kapitel 1 beschrieben, einen Formenkreis von Erkrankungen dar, die zwar insgesamt sehr selten sind, bei denen allerdings von einer hohen Dunkelziffer nicht identifizierter Fälle auszugehen ist. Dies ist auf die zunächst unspezifischen Symptome der Erkrankungen zurückzuführen. Weitere Probleme auf dem Weg zur sicheren Diagnose einer Harnstoffwechselstörung bereiten zudem die Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen und eine starke Heterogenität des Krankheitsbildes aufgrund genetischer Unterschiede durch Ausprägung verschiedener alleler Mutationen innerhalb der Patientengruppen desselben Enzymdefektes.

Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche zur Carnitin-Konkurrenz von Na-Benzoesäure und Na-Phenylbutyrat stellen keine allgemeingültigen Daten, sondern Trends dar, die allerdings als solche einige Aussagekraft haben:

So bestätigte sich die Wirksamkeit beider Medikamente bei der alternativen Stickstoffausschleusung, wobei sich Hinweise für eine höhere Wirksamkeit des Na-Phenylbutyrats zeigten.

Für beide Medikamente gilt, dass ein durch eine hohe Bindungsaffinität auftretender sekundärer Carnitin-Mangel im Verlauf einer Langzeittherapie zu erwarten ist, ohne dass sich daraus eine therapeutisch relevante Konkurrenzreaktion der Wirkstoffe mit dem Carnitin ergibt.

Die Auftretswahrscheinlichkeit eines Carnitin-Mangels ist im Rahmen einer Na-Phenylbutyrat-Therapie höher als beim Na-Benzoesäure.

Die beschriebene Heterogenität innerhalb zudem extrem kleiner Patientenkollektive erschwerte eine eindeutige, auch unter statistischen Gesichtspunkten gültige Aussage und Wertung der in der durchgeführten Studie erbrachten Ergebnisse. Jedoch ergibt sich ein hoher Aussagewert der Studie aus der Tatsache, dass innerhalb Europas kein, auch zahlenmäßig, vergleichbares Patientenkollektiv vorliegt.

Es zeigte sich, dass Ammonaps^R oft erst bei schweren Verläufen und bei Versagen einer Benzoat-Therapie als Reservetherapeutikum eingesetzt wird, obwohl die Auswertung der vorliegenden Daten ergab, dass die Ausprägung des Beschwerdebildes geringer ist, je früher mit Ammonaps^R antherapiert wird.

Hierbei kommt einem genauen Therapiemanagement mit engmaschiger symptomorientierter Dosisanpassung höchste Bedeutung zu.

So ist insgesamt, auch bei schon erfolgten neurologischen Schädigungen, von einem protektiven Effekt von Ammonaps^R auf die weitere neurologische Entwicklung im Sinne einer Stabilisierung und Eindämmung weiterer Beschwerdeprogredienz auszugehen.

Die Parameter der gesamtkörperlichen Entwicklung zeigten eine allgemeine Besserung nach Therapiebeginn.

Einer Na-Benzoat-Therapie überlegen zeigte sich die Therapie mit Na-Phenylbutyrat besonders in Bezug die Entwicklung von Lebergröße und Transaminasenwerten, wo sich das Benzoat als nicht effektiv genug erwies.

Auch bei einer Stabilisierung der Ammoniakwerte und der Stoffwechselsituation mit zahlenmäßiger Verringerung von Dekompensationen ist das Na-Phenylbutyrat im Vorteil. Hinzu kommt eine deutliche Verbesserung des Sprachverständnisses.

Aufgrund seiner wenigen Nebenwirkungen und vor allem der besseren Verträglichkeit ist die Compliance bei einer Na-Phenylbutyrat –Therapie höher als beim Na-Benzoat.

Interessant war, dass die männlichen Patienten unabhängig von der Therapie schwerere Krankheitsverläufe zeigten als die weiblichen.

Zusammenfassend kann bei den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten eine klare Empfehlung dahingehend ausgesprochen werden, dass bei wahrscheinlicher therapeutischer Überlegenheit und besserer Verträglichkeit des Na-Phenylbutyrats gegenüber dem Na-Benzoat die Einleitung einer Na-Phenylbutyrat-Therapie frühzeitiger in Betracht gezogen und einer Therapie mit Na-Benzoat vorgezogen werden sollte.

6. Literaturverzeichnis:

- 1) Abramson RD, Barbosa P, Kalumuck K, O'Brien WE (2000) Characterization of the human argininosuccinate lyase gene and analysis of exon skipping. *Genomics* 10, pp.126-132
- 2) Albers N, Schweitzer S, Byrd DJ, Offner G, Brodehl J (1996) Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen, *Monatsschr Kinderheilkd* 144, Springer, Berlin, pp.1078-1086
- 3) Orphan Europe GmbH (1999) Broschüre Ammonaps^R - Ein Medikament zur Behandlung angeborener Harnstoffzyklusdefekte. Dietzenbach, Paris, Orphan Europe GmbH, pp.7, pp.14-25
- 4) Bachmann C (1974) Urea cyclus. In: Nyhan WL (Ed): *Hereditary disorders of aminoacid metabolism*. John Wiley and Sons, New York, pp.361-386
- 5) Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K (1981) N-acetyl-glutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. *Adv Exp Med Biol* 153, pp.313-319
- 6) Bachmann C, Krähenbuhl S, Colombo JP, Schubiger G, Jaggi K, Tonz O (1981) N-acetyl-glutamate synthetase deficiency: a disorder of ammonia detoxication (Letter). *N Engl J Med* 304; pp.543
- 7) Brusilow SW, Maestri NE(1996) Urea cycle disorders: Diagnosis, pathophysiology and therapy. *Advances in Pediatrics*, Vol. 43, Morby-Year Book, Inc. pp 127-170
- 8) Brusilow SW, Horwich AL (1989) Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill. New York, pp.629-663
- 9) Brusilow SW, Horwich AL (2001) Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill. New York 8th ed., pp.1909-1963
- 10) Burlina AB, Bachmann C, Wermuth B, Bordugo A, Ferrari V, Colombo JP, Zacchello F (1992) Partial N-acetyl-glutamate synthetase deficiency: a new case with uncontrollable movement disorders. *J Inher Metab Dis* 15, pp.395-398
- 11) Burlina AB, Ferrari V, Dionisi-Vici C, Bordugo A, Zacchello F, Tuchman M (1992) Allopurinol challenge test in children. *J Inher Metab Dis* 15, pp. 707-712
- 12) Butterworth RF (1998) Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inher Metab Dis* 21; Suppl 1; pp.6-20

- 13) Orphan Europe GmbH (2003) Broschüre Carbaglu^R – Hyperammonämie aufgrund eines NAGS-Mangels. Dietzenbach, Paris, Orphan Europe GmbH, pp.10, pp.19-22
- 14) Connelly A, Cros JH, Gadian DG, Hunter JV, Krikham FJ, Leonard JV (1993) Magnetic resonance spectroscopy shows increased brain glutamine in ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Pediatric Res.* 33;1; pp.77-81
- 15) Demarquoy J (1993) Retroviral mediated gene therapy for the treatment of citrullinaemia. Transfer and expression of argininosuccinate synthetase in human hemapoetic cells. *Experientia* 49, pp.345-348
- 16) Elpeleg ON, Colombo JP, Amir N, Bachmann C, Hurvitz H (1990) Late-onset form of partial N-acetyl-glutamate synthetase deficiency. *Eur J Pediatr.* 149; pp.634-636
- 17) Ermisch B, Hildebrandt E, Zimmerhackl LB, Pohl M, Gordjani N, Niederhoff H, Matern D, Seydewit HH, Lehnert W, Leititis JU, Brandis M (1997) Behandlung des hyperammonämischen Komas bei Neugeborenen und Säuglingen durch Hämodialyse und Hämofiltration. *Mschr Kinderheilk* 145, pp714-718
- 18) Finkelstein JE, Hauser ER, Leonard CO, Brusilow SW (1990) Late onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J Pediatr* 117, pp.897-902
- 19) Gatley SJ, Sherratt HAS (1977) The synthesis of hippurate from benzoate and glycine by rat liver mitochondria. *Biochem J* 166, pp.39-47
- 20) Glick NR, Snodgrass PJ, Schäfer IA (1976) Neonatal argininosuccinic aciduria with normal brain and kidney but absent liver argininosuccinate lyase activity. *Am J Hum Genet* 28, pp.22-30
- 21) Guffon N, Vianey-Saban C, Bourgeois J, Rabier D, Colombo JP, Guibaud P (1995) A new neonatal case of N-acetylglutamate synthetase deficiency treated by carbamylglutamate. *J Inher Metab Dis* 18, pp.61-65
- 22) Hoshida R, Matsuura T, Haraguchi Y, Endo F, Yoshinaga M, Matsuda I, (1993) Carbamyl phosphate synthetase I deficiency: one base substitution in an exon of the CPS I gene causes a 9-basepair deletion due to aberrant splicing. *J Clin Invest* 91, pp.1884-1887
- 23) Hoshida R, Soejima H, Ohta T, Niikawa N, Haraguchi Y, Matsuura T, Endo F, Matsuda I (1995) Assignment of the human carbamyl phosphate synthetase I gene (CPS I) to 2q35 by fluorescence in situ hybridisation. *Genomics* 28, pp124-125
- 24) Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Nakazawa Y, Chisuwa H, Terada M, Miyagawa S (1998) Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 227, pp.269-274

- 25) Kobayashi K, Shaheen N, Kumashiro R, Tanikawa K, O'Brien WE, Beaudet AL, Saheki T (1993) A search for the primary abnormality in adult-onset type II citrullinaemia. *Am J Hum Genet* 53, pp.1024-1030
- 26) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, Yasuda T, Ikeda S, Hirano R, Terazono H, Crackower MA, Kondo I, Tsui L-C, Scherer SW, Saheki T (1999) The gene mutated in in adult onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nature Genet* 22, pp.159-163
- 27) Kreutzig, Thomas (1997) *Biochemie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1 mit Einarbeitung der wichtigsten Prüfungsfakten / von Thomas Kreutzig. – 9., aktualisierte Aufl. – Lübeck; Stuttgart; Jena; Ulm: G. Fischer 1997, pp.45*
- 28) Lee B, Goss J (2001) Long term correction of urea cycle disorders. *J Pediatr* 138, pp.62-70
- 29) Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (2002) Leitlinien Harnstoffzyklusdefekte (<http://www.AWMF-online.de/Index> Leitlinien Kindliche Stoffwechselerkrankungen) Stand Mai 2002
- 30) Leonard JV (2000) Disorders of the urea cycle. IN: Fernandes J, Saudubray JM, Tada K: *Inborn Metabolic diseases. Diagnosis and Treatment.* Springer Verlag, pp.214-222
- 31) Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Banet SS (1996) Long term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 335, pp.855-859
- 32) Mandell R, Packman S, Laframboise R, Golbus MS, Schmidt K, Workman L, Saudubray JM, Shih VE (1996) Use of amniotic fluid amino acids in prenatal testing for argininosuccinic aciduria AND citrullinaemia. *Prenat Diagn* 16, pp.419-424
- 33) McInnes RR, Shih V, Chilton S (1984) Interallelic complementation in an inborn error of metabolism: genetic heterogeneity in argininosuccinate lyase deficiency. *Proc Nat Acad Sci* 81, pp.4480-4484
- 34) McMurray WC, Mohyuddin F, Rossiter RJ, Rathburn JC, Valentine GH, Koegler SJ, Zafas DE (1962) Citrullinuria. A new aminoaciduria with mental retardation. *Lancet* I, pp.138
- 35) Mori T, Tsuchiyama A, Nagai K, Nagao M, Oyanagi K, Tsugawa S (1990) A case of carbamoylphosphate synthetase-I deficiency associated with secondary carnitine deficiency-L-carnitine treatment of CPS-I deficiency. *Eur J Pediatr* 149, pp.272-274
- 36) Mönch E, Hoffman GF, Przyrembel H, Colombo J-P, Wermuth B, Leonard JV (1998) Diagnose und Behandlung des Ornithintranscarbamylase (OTC)-Mangels. *Mschr Kinderheilk* 146, 652-658

- 37) Mönch E, Link R (2002) Diagnostik und Therapie bei angeborenen Stoffwechselstörungen. SPS Verlagsgesellschaft Heilbronn, pp.41-59, pp.68-86, pp.87-105, pp.297-315, pp.316-338
- 38) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits D (1984) Neurologic outcome of children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 310; pp.1500-1505
- 39) Muntau, Ania (2004) Intensivkurs Pädiatrie. – 3. Auflage 2004 – München; Jena: Urban & Fischer, pp.82-83
- 40) Müting D (1988) Behandlung chronisch Leberkranker mit Lactulose und Bifidum-Milch. *Grundlagen und Probleme. Fortschr Med* 106, pp.369-372
- 41) Nassogne MC, Touati G, Heron B, Rabier D, Saudubray JM (2001) Indications and interpretation of ammonia concentration: a series of 219 urea cycle defects, Book of abstracts of the Workshop "Clinical presentations and practical management in urea cycle disorders" Prague, Orphan Europe GmbH, Paris, 2001, pp.2-10
- 42) Northrup H, Beaudet AL, O'Brien WE (1990) Prenatal diagnosis of citrullinaemia: review of a 10-year experience including recent use of DNA analysis. *Prenat Diagn* 10, pp.771-779
- 43) Patel JS, Van't Hoff W, Leonard JV (1994) Arginase deficiency presenting with convulsions. *J Inher Metab Dis* 17: pp.254
- 44) Pschyrembel H (1994) Trichorrhexia nodosa. aus Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 257., neu bearb. Aufl., Berlin, New York; de Gruyter, pp.578
- 45) Roos R, Kurz R, Largaider F, Sturm A, Wicki O (2000) Checkliste Pädiatrie, 2., vollst. überarb. u. erw. Auflage, Thieme, Stuttgart, pp.702
- 46) Schubiger G, Bachmann C, Barben P, Colombo J-P, Tonz O, Schupbach D (1991) N-acetylglutamate synthetase deficiency: diagnosis, management and follow-up of a rare disorder of ammonia detoxication. *Eur J Pediatr* 150, pp.353-356
- 47) Slomski R, Bräulke I, Behrend C, Schröder E, Colombo JP, Reiss K (1992) Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in a female patient with a de novo deletion of the paternal X chromosome. *Hum Genet* 89, pp. 632-634
- 48) Summar ML (1998) Molecular genetic research into carbamoyl-phosphate synthetase I: Molecular defects and linkage markers. *J Inher Metab Dis* 21 (Suppl 1), pp.30-39
- 49) Tuchmann M, Matsuda I, Munnich A, Malcolm S, Strautnieks S, Briede T (1995) Proportions of spontaneous mutations in males and females with ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Med Genet* 55, pp.67-70

- 50)Walser M (1983) Urea cycle disorders and another hereditary hyperammonemic syndromes. In: The metabolic basis of inherited disease. Standbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds), McGraw-Hill. New York, pp.402-238
- 51)Windmueller HG, Spaeth AE, (1981) Source and fate of circulating citrulline. Am J Physiol 241, pp.473-480
- 52)Zschocke J, Hoffman GF (1999) Vademecum metabolicum: Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselerkrankungen. Milupa. – 2., überarb. Und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer, pp.46-49

7. Anhang:

7.1 Abkürzungsverzeichnis:

Wegen der Verwendung von Abkürzungen bei unterschiedlichen Fragepunkte kann es zu mehrfachen Bedeutungen derselben kommen.

A	Apathie
ALAT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartataminotransferase
ASL	Argininosuccinatlyase
ASS	Argininosuccinatsynthetase
ATP	Adenosintriphosphat
B	Behindertenschule/-Kindergarten
C	Coma
Ca	Calcium
CoA	Coenzym A
CPS	Carbamoylphosphatsynthetase
CPS I	Carbamoylphosphatsynthetase I
Dekomp.	Dekompensation
E	Erbrechen
EA	Erhöht und Tendenz Abnahme
EB	Erhöht und Tendenz gleichbleibend
Ergo	Ergotherapie
Erw.	Erwachsene
EZ	Erhöht und Tendenz Zunahme

F	Frühförderung
F	Symptomfreiheit
FDA	Food and Drug Administration
ges.	Gesamt
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
(S)-GGT	(Serum-) Gammaglutamyltransferase
(S)-GOT	(Serum-) Glutamat-Oxalat-Transaminase
(S)-GPT	(Serum-) Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γ -GT	(Serum-) Gammaglutamyltransferase
H	Erhöht
Heilpäd.	Heilpädagogik
IQ	Intelligenzquotient
K	Keine Bildungseinrichtung
KR	Krampfanfall
KA	Keine Angaben
KG	Krankengymnastik
L	Lethargie
LJ.	Lebensjahr
m	männlich
Mon.	Monat
N	Normal
NS	Normale Schule
NH ₃	Ammoniak
Na	Natrium
NAGS	N-Acetylglutamatsynthetase
NG	Neugeborene
NI	Integrative Bildungseinrichtung

NW	Nebenwirkungen
n.nwb	nicht nachweisbar
OTC	Ornithintranscarbamylase
Pat.	Patienten
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Se	Selen
Sgl.	Säuglinge
T	Trinkschwäche
TN	Trichorrhexia nodosa
TR	Tremor
USA	United States of America
w	weiblich

Maßeinheiten:

$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter
$\mu\text{g/dl}$	Mikrogramm pro Deziliter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm des Körpergewichts
mmol	Millimol
mg/kgKG/d	Milligramm pro Kilogramm des Körpergewichts pro Stunde
10-20%-ig	zehn- bis zwanzigprozentig

7.2 Fragebogen zur Studie zu Therapie-Verträglichkeit und Therapieerfolg von Na-Phenylbutyrat (Ammonaps^R)

Therapie-Protokoll für Patienten/innen mit ASL-Mangel, die mit Ammonaps^R (Na-Phenylbutyrat) dauertherapiert werden:

Initialen:	
Geburtsdatum:	
Geschlecht:	
Diagnosezeitpunkt:	
Therapiebeginn mit Ammonaps ^R :	
Vorherige Therapie und deren Beginn:	
Zusätzliche Medikation:	

Hält der Patient eine Diät? Welche?

	Bei vorheriger Therapie mit Benzoat:	Bei vorheriger Therapie mit Benzoat:	bei Therapie- beginn mit Ammonaps ^R :	ca. 6 Monate nach Therapie- beginn:	ca. 12 Monate nach Therapie- beginn:	ca. 18 Monate nach Therapie- beginn:	ca. 24 Monate nach Therapie- beginn:	Letzte Kontrolle
Datum:								
Therapiedosis:	mg/kg KG	mg/kg KG	mg/kg KG	mg/kg KG	mg/kg KG	mg/kg KG	mg/kg KG	mg/kg KG
Gewicht:	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg
Länge:	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Kopfumfang:	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm	cm
Lebergröße:	Abnahme/ Zunahme *	Abnahme/Zu nahme *	Abnahme/Zu nahme *	Abnahme/Zu nahme *	Abnahme/Zu nahme *	Abnahme/Zu nahme *	Abnahme/Zu nahme *	Abnahme/Zu nahme *

Ammoniak (im Vollblut):	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *	$\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$ *
Arginino-succinat (im Serum):	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
Glycin (im Serum):	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
Glutamin (im Serum):	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
GOT (im Serum):	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l
GPT (im Serum):	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l
GGT (im Serum):	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l
AP (im Serum):	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l	U/l
Bilirubin (gesamt):	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *	$\mu\text{mol/l}$ oder mg/dl *
Partielle Thromboplastinzeit (PTT):										
Freies Carnitin (im Serum):	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
Phenylacetyl-Carnitin (im Serum):	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$	$\mu\text{mol/l}$
Besonderheiten (andere Phenyl-Carnitine)?										
Bitte legen Sie, sofern vorhanden, die jeweiligen kompletten Aminosäureanalysen bei.										
* Bitte nicht Zutreffendes durchstreichen.										

Wie ist die Compliance mit Ammonaps^R?(Bitte ankreuzen)

sehr gut gut mäßig schlecht sehr schlecht

Symptomatik bei Erstmanifestation?(Bitte ankreuzen)Trinkschwäche - Lethargie - Apathie - Erbrechen - Tremor -
Krampfanfälle - Coma - Trichorrhexia nodosa
Ammoniak: _____ $\mu\text{mol/l}$ Bei vorheriger Therapie mit Na-Benzoesäure Anzahl der **Stoffwechsellagen** mit
einem Ammoniakwert über 150 $\mu\text{mol/l}$ bei Säuglingen oder über
100 $\mu\text{mol/l}$ bei Kleinkindern? _____
Höchster dabei gemessener Wert? : _____ $\mu\text{mol/l}$ Anzahl der **Stoffwechsellagen** nach Therapiebeginn mit Ammonaps^R mit
einem Ammoniakwert über 150 $\mu\text{mol/l}$ bei Säuglingen oder über
100 $\mu\text{mol/l}$ bei Kleinkindern? _____
Höchster dabei gemessener Wert? : _____ $\mu\text{mol/l}$ **Wie ist der Entwicklungszustand des/der Patienten/in im Allgemeinen?**Vor Therapiebeginn mit Ammonaps^R:
altersgerecht leicht retardiert retardiert schwer retardiert
IQ: _____Aktuell:
altersgerecht leicht retardiert retardiert schwer retardiert
IQ: _____**Wie ist die statomotorische Entwicklung verlaufen?**Muskeltonus vor Ammonaps^R: hypoton normoton hyperton
Muskeltonus aktuell: hypoton normoton hyperton

In welchem Lebensmonat wurden folgende motorische Fähigkeiten erlangt?

- selbständig umdrehen:	LM
- selbständig krabbeln:	LM
- selbständig sitzen:	LM
- selbständig stehen:	LM
- selbständig gehen:	LM

Wie ist die intellektuelle Entwicklung verlaufen?**Kognitive Fähigkeiten:**Vor Ammonaps^R:

altersgerecht verzögert schlecht sehr schlecht

Aktuell:

altersgerecht verzögert schlecht sehr schlecht

Sprache:Vor Ammonaps^R:

altersgerecht verzögert schlecht sehr schlecht

Aktuell:

altersgerecht verzögert schlecht sehr schlecht

Sprachverständnis:Vor Ammonaps^R:

altersgerecht verzögert schlecht sehr schlecht

Aktuell:

altersgerecht verzögert schlecht sehr schlecht

Besucht der/die Patient/in eine Bildungseinrichtung, oder hat er/sie eine solche besucht? Wenn ja, welche?

Erhält der/die Patient/in eine Zusatzbehandlung (z.B. Krankengymnastik)? Wenn ja, welche?

Bemerkungen und Ergänzungen:

Wie verträgt der/die Patient/in Ammonaps^R im Allgemeinen?(Bitte ankreuzen)

sehr gut gut mäßig schlecht sehr schlecht

Bestehen Nebenwirkungen betreffend der nachfolgend aufgeführten Punkte?(Bitte ankreuzen)

- Magen-Darm-Trakt
Wenn ja, welche?

- Blutbildveränderungen
Wenn ja, welche?

- Herz- Kreislaufsystem
Wenn ja, welche?

- Nieren
Wenn ja, welche?

- Psyche
Wenn ja, welche?

- Haut
Wenn ja, welche?

- ZNS:
- Vigilanz
Wenn ja, welche?

- Orientierung
Wenn ja, welche?

- Sinne
Wenn ja, welche?

- neurolog. Symptomatik
Wenn ja, welche?

- andere
Wenn ja, welche?

Bemerkungen und Ergänzungen:

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

7.3 Abbildungsverzeichnis:

- Abbildung 1.1: Der menschliche Harnstoffzyklus
- Abbildung 3.1: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 1
- Abbildung 3.2: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 2
- Abbildung 3.3: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 2
- Abbildung 3.4: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 3
- Abbildung 3.5: Darstellung der Ergebnisse bei Versuch 4
- Abbildung 4.1: Darstellung der Patientengruppen nach der psychomotorischen Entwicklung
- Abbildung 4.2: Darstellung der Patientengruppen nach der neurologischen Entwicklung
- Abbildung 4.3: Darstellung der Patientengruppen nach dem Retardierungsgrad
- Abbildung 4.4: Darstellung der Patientengruppen anhand der Entwicklung der Lebergröße nach Therapiebeginn
- Abbildung 4.5: Darstellung der Patientengruppen nach der Anzahl der Stoffwechseldekompensationen
- Abbildung 4.6: Darstellung der Daten zur Leberentwicklung vor Ammonaps^R:
- Abbildung 4.7: Darstellung der Daten zur Leberentwicklung unter intermittierender Benzoat-Therapie
- Abbildung 4.8: Darstellung der Daten zur Leberentwicklung unter Ammonaps^R-Therapie
- Abbildung 4.9: Vergleichende Darstellung der Daten zur Leberentwicklung vor und unter Ammonaps^R
- Abbildung 4.10: Lineare Darstellung von Zunahme und Abnahme der Lebergröße
- Abbildung 4.11: Lineare Darstellung des gebildeten Quotienten aus den prozentualen Anteilen der Patientengruppen mit Zunahme/ Abnahme am Gesamtkollektiv
- Abbildung 4.12: Lineare Darstellung der Patientenanteile mit Entgleisungen vor und nach Ammonaps^R
- Abbildung 4.13: Darstellung der Patientengruppen anhand der GOT-Werte unter Benzoat
- Abbildung 4.14: Darstellung der Patientengruppen anhand der GOT-Werte vor und unter Ammonaps^R

- Abbildung 4.15: Darstellung der Patientengruppen anhand der GPT-Werte unter Benzoat
- Abbildung 4.16: Darstellung der Patientengruppen anhand der GPT-Werte vor und unter Ammonaps^R
- Abbildung 4.17: Darstellung der Patientengruppen anhand der GGT-Werte unter Benzoat
- Abbildung 4.18: Darstellung der Patientengruppen anhand der GGT-Werte vor und unter Ammonaps^R
- Abbildung 4.19: Darstellung der Patientengruppen anhand der AP-Werte unter Benzoat
- Abbildung 4.20: Darstellung der Patientengruppen anhand der AP-Werte vor und unter Ammonaps^R
- Abbildung 4.21: Darstellung der Patientengruppen anhand der Compliance
- Abbildung 4.22: Darstellung der Auftrittshäufigkeit verschiedener Symptome bei Erstmanifestation
- Abbildung 4.23: Darstellung der Patientengruppen nach dem allgemeinen Entwicklungszustand vor und unter Ammonaps^R
- Abbildung 4.24: Darstellung der Patientengruppen anhand des statomotorischen Entwicklungszustandes vor und unter Ammonaps^R unter Bezugnahme auf den Muskeltonus
- Abbildung 4.25: Darstellung der Patientengruppen unter Berücksichtigung des Sprachverständnisses vor und unter Ammonaps^R
- Abbildung 4.26: Darstellung der Patientengruppen anhand der Verträglichkeit
- Abbildung 4.27: Darstellung der Auftrittshäufigkeit verschiedener Nebenwirkungen

7.4 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1.1:	Inzidenz der Harnstoffzyklusstörungen
Tabelle 1.2:	Differentialdiagnose der Hyperammonämie, angeborene Ursachen
Tabelle 1.3:	Differentialdiagnose der Hyperammonämie, erworbene Ursachen
Tabelle 1.4:	Differenzierung der einzelnen Harnstoffzyklusdefekte
Tabelle 3.1:	Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 1
Tabelle 3.2:	Ergebnisse bei Versuch 1, Versuchsperson 2
Tabelle 3.3:	Ergebnisse bei Versuch 2
Tabelle 3.4:	Ergebnisse bei Versuch 3
Tabelle 3.5:	Ergebnisse bei Versuch 4
Tabelle 4.1:	Einteilung der Patienten nach der psychomotorischen Entwicklung
Tabelle 4.2:	Einteilung der Patienten nach der neurologischen Entwicklung
Tabelle 4.3:	Einteilung der Patienten nach Retardierungsgrad anhand der Einschätzung der behandelnden Ärzte
Tabelle 4.4:	Einteilung der Patienten mit IQ-Angabe
Tabelle 4.5:	Einteilung der Patienten nach der Entwicklung der Lebergröße
Tabelle 4.6:	Einteilung der Patienten nach der Anzahl von Stoffwechseldekompensationen
Tabelle 4.7:	Ergebnisse der Laboruntersuchungen im Rahmen des Orphan-Fragebogens
Tabelle 4.8:	Einteilung der Patienten anhand der Ammoniakkonzentrationen
Tabelle 4.9:	Einteilung der Patienten mit Na-Benzooat-Vortherapie anhand des Auftretens von Stoffwechselentgleisungen
Tabelle 4.10:	Einteilung der Patienten ohne Na-Benzooat-Vortherapie anhand des Auftretens von Stoffwechselentgleisungen
Tabelle 4.11:	Einteilung aller Patienten anhand des Auftretens von Stoffwechselentgleisungen
Tabelle 4.12:	Einteilung der Patienten anhand der GOT-Werte vor Ammonaps ^R
Tabelle 4.13:	Einteilung der Patienten anhand der GOT-Werte unter Benzoat
Tabelle 4.14:	Einteilung der Patienten anhand der GOT-Werte unter Ammonaps ^R

- Tabelle 4.15: Einteilung der Patienten anhand der GPT-Werte vor Ammonaps^R
- Tabelle 4.16: Einteilung der Patienten anhand der GPT-Werte unter Benzoat
- Tabelle 4.17: Einteilung der Patienten anhand der GPT-Werte unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.18: Einteilung der Patienten anhand der GGT-Werte vor Ammonaps^R
- Tabelle 4.19: Einteilung der Patienten anhand der GGT-Werte unter Benzoat
- Tabelle 4.20: Einteilung der Patienten anhand der GGT-Werte unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.21: Einteilung der Patienten anhand der AP-Werte vor Ammonaps^R
- Tabelle 4.22: Einteilung der Patienten anhand der AP-Werte unter Benzoat
- Tabelle 4.23: Einteilung der Patienten anhand der AP-Werte unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.24: Einteilung der Patienten anhand der Compliance
- Tabelle 4.25: Aufzählung der Symptome bei Erstmanifestation und Angabe der betroffenen Patienten
- Tabelle 4.26: Einteilung der Patienten anhand des allgemeinen Entwicklungszustandes vor und unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.27: Einteilung der Patienten anhand des Muskeltonus vor und unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.28: Einteilung der Patienten anhand der kognitiven Fähigkeiten vor und unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.29: Einteilung der Patienten anhand der Sprache vor und unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.30: Einteilung der Patienten anhand des Sprachverständnisses vor und unter Ammonaps^R
- Tabelle 4.31: Auflistung der Bildungseinrichtungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten
- Tabelle 4.32: Auflistung der Zusatzbehandlungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten
- Tabelle 4.33: Einteilung der Patienten anhand der Verträglichkeit
- Tabelle 4.34: Einteilung der Patienten anhand der Nebenwirkungen
- Tabelle 4.35: Einteilung der Patienten anhand der Entwicklung vor Diagnosestellung und aktuell

- Tabelle 4.36: Einteilung der Patienten anhand des Muskeltonus vor Diagnosestellung und aktuell
- Tabelle 4.37: Einteilung der Patienten anhand der kognitiven Fähigkeiten vor Diagnosestellung und aktuell
- Tabelle 4.38: Einteilung der Patienten anhand der Sprache vor Diagnosestellung und aktuell
- Tabelle 4.39: Einteilung der Patienten anhand des Sprachverständnisses vor Diagnosestellung und aktuell
- Tabelle 4.40: Auflistung der Bildungseinrichtungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten
- Tabelle 4.41: Auflistung der Zusatzbehandlungen und Angabe der Zahl der besuchenden Patienten

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Werner
 Vornamen: Christoph Ulrich
 Geburtsdatum/ -ort: 17.02.1977, Ulm a.d. Donau
 Anschrift: Birkenlauhstr. 17
 89081 Ulm
 Eltern: Herbert Werner und Rotraut Werner,
 geborene Reis
 Familienstand: ledig

Schulbildung:

08/1983 – 06/1987
 08/1987 – 06/1996
 Schönenberg-Grundschule in Ulm-Lehr
 Humboldt-Gymnasium Ulm
 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

07/1996 – 04/1997
 Stabsmusikkorps der Bundeswehr beim
 BMVG

Hochschulbildung:

05/1997 - 04/2000
 09/1997 - 10/1997
 05/2000 - 11/2004
 03/2002
 09/2003
 10/2003 - 09/2004
 11/2004
 Seit 08/2005
 Ludwig-Maximilian-Universität München:
 Studiengang Medizin, Vorklinik
 Pflegepraktikum im
 Rehabilitationskrankenhaus Ulm,
 kinderorthopädische Station
 Technische Universität München:
 Studiengang Medizin, klinischer Abschnitt
 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 Praktisches Jahr:
 Chirurgisches Tertial: Krankenhaus
 München-Bogenhausen
 Pädiatrisches Tertial: Kinderklinik München-
 Schwabing
 Internistisches Tertial: III. Medizinische Klinik
 des Klinikums Rechts der Isar
 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 Approbation als Arzt
 Assistenzarzt im Rehabilitationszentrum
 Gaißach, Kinder-Jugendliche-Erwachsene
 der Deutschen Rentenversicherung
 Oberbayern

München, den 19. Dezember 2006

Danksagung:

Herzlicher Dank gilt allen, die mich bei der Entstehung, Durchführung und vor allem der Vollendung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben:

Hierbei sind zunächst alle Mitarbeiter der Kinderklinik München Schwabing zu erwähnen, die mir bei der technischen Durchführung des Versuchsteils zur Seite standen. Stellvertretend für das klinisch chemische Institut München Schwabing (KCI) gilt der Dank besonders Herrn Dr. Klaus Gempel.

Weiter bedanke ich mich für die Unterstützung der Firma Orphan Europe, welche in enger und guter Zusammenarbeit die vorgestellte Studie zur Argininbernsteinsäurekrankheit ermöglichte. Vielen Dank hierfür besonders an Frau Dr. Barbara Donnerstag.

Vielen Dank an Dr. Otto Steiner für seine akribischen Korrekturen der Arbeit, welche mich vor der ein oder anderen Peinlichkeit bewahrten.

Ein ganz besonderer Dank Julia und meiner Familie, sowie meinen Freunden, allen voran hierbei jedoch meinen Eltern, die sich als einzige wohl noch mehr über die Fertigstellung der Arbeit freuen als ich selbst. Ihnen und meinem Onkel Meinolf vielen Dank für sanfte und auch notwendige unsanfte Ermunterungen.

Jedoch der größte Dank geht an Professor Pontz, den für mich wohl idealen Doktorvater. Er überließ mir nicht nur ein interessantes Thema, sondern stand mir jederzeit hilfreich, tatkräftig und bereitwillig zur Seite, wobei sich unsere Treffen nicht nur auf den Inhalt der Arbeit beschränkten. Vielmehr war er mir stets auch bei der Planung meiner weiteren beruflichen Zukunft mit seiner ganzen Erfahrung und Tatkraft eine große Hilfe, war hier ein geradezu väterlicher Rückhalt. Ihnen lieber Professor Pontz vielen, vielen Dank und das Beste für die Zukunft.

Christoph Werner