

Harnstoffzyklusstörungen **Ein Leitfaden für Patienten, Eltern und Familien**

Jane Gick



www.e-imd.org

Inhalt

Einführung.....	3
Stoffwechselfunktion	4
Wie der Körper mit Eiweiß umgeht.....	4
Harnstoffzyklus.....	5
Welches sind die Symptome?	6
Behandlung	7
.....	
Ziele der Behandlung	7
.....	
Notfallbehandlung bei akuten Erkrankungen	7
Langzeitbehandlung.....	9
.....	
Diät	9
Lebertransplantation.....	10
Medikamentöse Behandlung.....	11
Wie hat mein Kind diese Krankheit bekommen?	11
Wie geschieht das?	12
X–chromosomale Krankheit	13
Wie sieht die Zukunft meines Kindes aus?	14
Schwangerschaft.....	15
Reisen.....	16
Glossar	17

Einführung

Bei Ihrem Kind wurde eine Harnstoffzyklusstörung diagnostiziert.

Am Anfang sind alle Informationen über diese Art von Erkrankung schwer zu verstehen, Besonders zu einem Zeitpunkt, an dem Sie natürlich sehr besorgt sind und plötzlich eine Menge medizinischer Informationen erhalten.

Wir schlagen Ihnen vor, diese Broschüre in aller Ruhe zu lesen und dann alle wichtigen Fragen aufzuschreiben, die Sie Ihrer/m betreuenden Arzt/Ärztin, der Krankenschwester, der Diätspezialistin oder anderen Personen des Stoffwechselteams stellen möchten.



Stoffwechselfunktion

Wenn wir gesund und in guter Verfassung sein wollen, müssen wir unseren Körper regelmäßig mit Nahrung versorgen, um ihm Energie zuzuführen und den Körper aufzubauen und zu erhalten.

Die Nahrung, die wir essen, wird in kleine Einheiten zerlegt. Sie wird entweder für Wachstum und Erhaltung des Körpers verwendet, gespeichert, um für Hungerzeiten zur Verfügung zu stehen, oder als Abfall ausgeschieden. Dies beschreibt allerdings nur das Grundprinzip; die Wirklichkeit ist noch sehr viel komplexer.

Wie der Körper mit Eiweiß umgeht

Eiweißhaltige Nahrungsmittel sind Eier, Milch, Fisch, Fleisch, Käse, Brot usw. Während der Verdauung wird das Eiweiß in kleinere Moleküle oder „Bausteine“ zerlegt, damit es vom Blut transportiert und vom Körper verwendet werden kann.



Was als ein Steak oder als ein Glas Milch begann, wird nun in 20 einzelne „Bausteine“ zerlegt, die als Aminosäuren bekannt sind. Diese Aminosäuren reisen im Blutkreislauf und werden zu den Zellen befördert, wo sie gebraucht werden. Ganz allgemein nehmen wir normalerweise mit der Nahrung viel mehr Eiweiß zu uns als der Körper benötigt. Die überschüssigen Aminosäuren werden vom Körper in kleinere Produkte abgebaut, u. a. Ammoniak und organische Säuren. Hierzu verwendet er Enzyme., Der

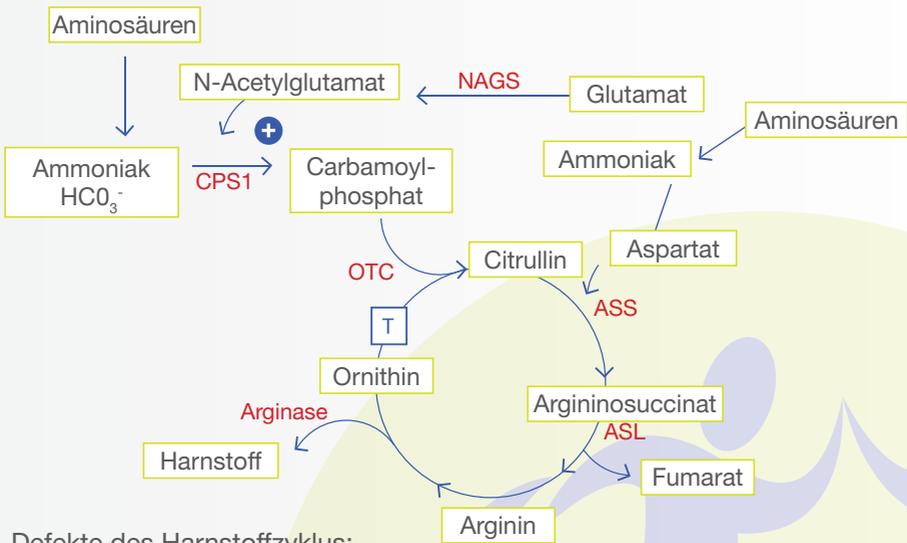
Körper kann keine großen Mengen an Ammoniak und organischen Säuren vertragen. Daher werden diese hauptsächlich in der Leber in harmlose Produkte umgewandelt und dann mit dem Urin ausgeschieden.



Harnstoffzyklus

Nachdem wir die Grundfunktion des Eiweißstoffwechsels erklärt haben, ist es hilfreich, den Harnstoffzyklus näher zu verstehen. Wie bereits beschrieben, benötigt der Körper einen Weg, um überschüssigen Ammoniak zu entfernen. Das geschieht in der Leber durch einen ständigen Prozess, der als „Harnstoffzyklus“ bezeichnet wird. Im Verlauf dieses Zyklus wird giftiges Ammoniak in Harnstoff umgewandelt, der anschließend im Urin ausgeschieden wird.

Im Harnstoffzyklus sind eine Reihe von Enzymen aktiv. Bei Harnstoffzyklusstörungen arbeitet eines dieser Enzyme nicht richtig, wie nachstehend dargestellt.



Defekte des Harnstoffzyklus:

- NAGS – N-Acetylglutamat-Synthase-Mangel
- CPS1 – Carbamoylphosphat-Synthetase 1-Mangel
- OTC – Ornithintranscarbamylase-Mangel
- ASS – Citrullinämie Typ 1 oder Argininosuccinat-Synthetase-Mangel
- ASL – Argininbernsteinsäurekrankheit oder Argininosuccinatlyase-Mangel
- Arginase – Arginase-Mangel

Welches sind die Symptome?

Die Symptome sind individuell verschieden und können in unterschiedlichem Alter auftreten.

Während der ersten Lebensstage kann es einem **Neugeborenen** rasch sehr schlecht gehen, da sein Körper nicht mehr durch die Placenta ernährt und entgiftet wird. Wenn in dieser Situation die Kapazität des Harnstoffzyklus nicht mehr ausreicht und Ammoniak im Blut ansteigt, können Schläfrigkeit, schnelle Atmung und Erbrechen auftreten. Dann ist ein Krankenhausaufenthalt notwendig, um den Ammoniakgehalt im Blut zu senken und den Stoffwechsel wieder auszugleichen.



Auch ältere **Kinder** mit einer Harnstoffzyklusstörung können plötzlich sehr krank werden, obwohl sie zuvor viele Jahre keine Stoffwechselprobleme hatten. Jede sogenannte „Stoffwechselentgleisung“ kann durch eine Krankheit wie z. B. eine Erkältung ausgelöst werden. Manchmal kann auch eine plötzliche Zunahme des mit dem Essen aufgenommenen Eiweißes, z. B. in Ferien oder nach einer Festlichkeit, diese Art der Symptome beschleunigen. Wenn der Arzt nach der medizinischen Vorgeschichte fragt, kommt es häufig vor, dass die Eltern von wählerischen /einseitigen Essgewohnheiten berichten, ohne sich der Tatsache bewusst zu werden, dass ihr Kind von sich aus eine eiweißarme Diät wählt. Im Allgemeinen führen erst der Beginn einer akuten Erkrankung zusammen mit den Anhaltspunkten der Ernährungsvorgeschichte zu den Untersuchungen, die notwendig sind, um eine Harnstoffzyklusstörung diagnostizieren zu können.



Es gibt auch eine Gruppe älterer Kinder oder Erwachsener, bei denen immer wieder Phasen mit Erbrechen und Benommenheit auftreten. Bei diesen kann ein kurzer Aufenthalt im Krankenhaus notwendig sein, wo man ihnen zusätzliche Flüssigkeiten verabreicht, häufig durch einen Tropf direkt in die Vene. Meist wird erst nach mehr als einem Krankenhausaufenthalt ein Arzt auf das Problem aufmerksam und kann nach weiteren Untersuchungen eine Harnstoffzyklusstörung diagnostizieren.



Behandlung

Ziele der Behandlung

Das Hauptziel der Behandlung besteht darin, einen Anstieg des Ammoniakwertes im Blut zu vermeiden. Bei Krankheit und Infektion besteht die Antwort des Körpers darin, die Vorräte des Körpers zur Energiegewinnung zu nutzen. Dadurch wird auch gespeichertes Eiweiß freigesetzt, wodurch sich der Ammoniakgehalt erhöhen kann.



Notfallbehandlung bei akuten Erkrankungen

Wenn sich Ihr Kind nicht wohl fühlt, sollte es mit Notfallmaßnahmen behandelt werden. Notfallmaßnahmen sind bei allen Patienten mit Harnstoffzyklusstörung notwendig, auch bei denjenigen mit einer leichten Form der Krankheit. Diese Behandlung ist individuell verschieden.

Notfallmaßnahmen bestehen aus der Gabe eines stark zuckerhaltigen Energiegetränks. Es muss eingenommen werden, wenn sich Ihr Kind unwohl fühlt und eine normale Diät nicht verträgt. Dabei handelt es sich um eine harmlose Lösung, die, wenn sich Ihr Kind nach dem Beginn der Notfallbehandlung damit sofort erholt, keine Nebenwirkungen mit sich bringt. Die zusätzlichen Kalorien verhindern, dass der Körper seine eigenen Reserven angreift. Eine Verzögerung beim Beginn der Notfallmaßnahme kann gefährlich sein. Wenn Sie Zweifel haben, sollten Sie sich mit Ihrem örtlichen Stoffwechselteam in Verbindung setzen.



Die Notfallmaßnahme wird so verschrieben, dass sie für Ihr Kind individuell geeignet ist, sie wird regelmäßig überprüft und die Stärke der Lösung wird mit zunehmendem Alter und Gewicht des Kindes erhöht. Es ist wichtig, dass die Anweisungen während der Krankheit genau befolgt werden und dass das Kind die Trinklösung, die ihm in regelmäßigen Abständen während des Tages und der Nacht gegeben wird, gut verträgt.

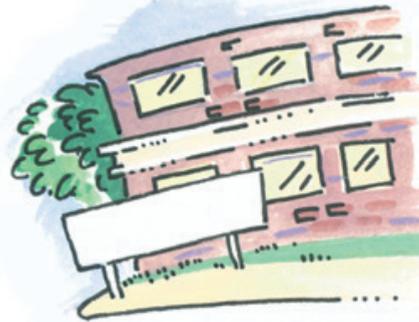
Ihre Diätspezialistin wird Sie bezüglich der Notfallbehandlung beraten und Ihnen schriftliche Anweisungen geben.

Wenn Ihr Kind während der Notfallbehandlung weiterhin erbricht und sich sein Zustand offensichtlich nicht bessert, müssen Sie:

- sich entweder an Ihren örtlichen Arzt wenden und eine Einweisung in das Krankenhaus veranlassen,
- oder zur Notaufnahme des Krankenhauses gehen
- oder direkt Ihre Kinderklinik anrufen

Bei der Aufnahme im Krankenhaus wird die bis dahin als Trinklösung verabreichte Notfallbehandlung wahrscheinlich als Glukoseinfusion direkt in die Vene verabreicht. Dadurch kann sich der Magen nach dem Erbrechen ausruhen. Später kann die Glukoselösung wieder zum Trinken gegeben werden, gefolgt von einer besonderen Diät. Bei der Unterstützung durch die Glukoseinfusion braucht man nicht mehr darauf zu bestehen, dass große Volumen getrunken werden.

Während des Aufenthalts im Krankenhaus müssen Bluttests durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Blutwerte wieder normal werden. Eine der Blutuntersuchungen misst den Ammoniakwert. Während der Krankheitsphasen kann dieser ansteigen; daher muss er regelmäßig überprüft werden.



Wenn Ihr Kind während des Krankenhausaufenthalts nicht gut auf die Glukoseinfusion anspricht, sind weitere Massnahmen nötig. Wenn der Ammoniak auf sehr hohe Konzentrationen ansteigt, treten Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Verwirrung auf, die als Warnzeichen dafür anzusehen sind, dass das Gehirn in Mitleidenschaft gezogen wird. Um dies zu vermeiden, kann eine Behandlung mit Arzneimitteln durch die Vene nötig sein. Ihr Kind nimmt diese Arzneimittel vielleicht bereits ein. Die verwendeten Medikamente heißen z.B. Natriumphenylbutyrat, Natriumbenzoat und Arginin (ihre Wirkung wird weiter unten in der vorliegenden Broschüre beschrieben)., Wenn Ihr Kind nach der Anwendung aller dieser Arzneimittel immer erhöhte Ammoniakwerte hat, muss es auf die Intensivstation gebracht werden, wo es an eine Dialysemaschine angeschlossen wird. Die Dialyse filtert das patienteneigene Blut durch eine Maschine, entfernt das schädliche Ammoniak und führt das gefilterte Blut wieder in den Körper zurück.



Langzeitbehandlung

Diät

Bei Patienten mit diagnostizierter Harnstoffzyklusstörung wird meist die Eiweißaufnahme durch die Ernährung eingeschränkt.

Die Einschränkung der Eiweißmenge ist wichtig, da dies die Belastung des Harnstoffzyklus reduziert. Das Ziel besteht darin, dem Körper ausreichend Eiweiß für das Wachstum zuzuführen, aber gleichzeitig die Mengen so zu reduzieren, dass Ihr Kind sie verträgt. Es besteht die Tendenz, dass die vertragenen Eiweißmengen mit der Zeit abnehmen, da sich mit zunehmendem Alter die Wachstumsgeschwindigkeit verlangsamt.

Ihre Diätspezialistin wird Ihnen erklären, wie man das Eiweiß berechnet. Dadurch werden Sie in der Lage sein, die in der Ernährung erlaubte Eiweißmenge zu kontrollieren. Dies betrifft nur die eiweißhaltigen Nahrungsmittel, alle anderen Nahrungsmittel können in beliebigen Mengen gegessen werden und brauchen nicht gewogen zu werden.

In vielen Fällen kann die Lebensmittelabneigung so schwer werden, dass es



schwierig ist, ausreichend Energie zuzuführen. In diesem Fall wird die Verwendung einer Sonde zur Ernährung unerlässlich.

Die Ernährung über eine Sonde kann erfolgen, indem eine sehr feine Sonde durch die Nase bis in den Magen geleitet wird. Diese Sonden werden als Nase-Magen-Sonden oder transnasale Magensonden bezeichnet. Sie sind nicht für einen langfristigen Gebrauch empfohlen.

Wenn sich herausstellt, dass eine Langzeitsondenernährung erforderlich ist, kann die Einführung einer „Gastrostomiesonde“ notwendig werden. Eine Gastrostomiesonde wird direkt in den Magen eingeführt, dazu ist ein kleiner chirurgischer Eingriff unter Narkose erforderlich. Wenn das Kind nicht an eine Ernährung angeschlossen ist, wird die Sonde abgeklemmt und über der Sonde werden Kleider getragen, die die Stelle abdecken.

Lebertransplantation

Zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen können Lebertransplantationen verwendet werden, wenn sich die üblichen Therapien als schwierig erweisen.

Medikamentöse Behandlung

Die Langzeitbehandlung zur Senkung des Ammoniakgehalts beinhaltet die Anwendung verschiedener Medikamente. Diese werden patientenspezifisch in verschiedenen Kombinationen verabreicht. Manche Patienten nehmen überhaupt keine Medikamente ein.

ARGININ: ist eine essentielle Aminosäure, die Teil des Harnstoffzyklus ist. Arginin wird bei Arginase-Mangel nicht angewendet. Die Einnahme von zusätzlichem Arginin als Medikament trägt dazu bei, dass der Harnstoffzyklus wirksamer arbeitet.

CITRULLIN: kann bei Patienten mit CPS1-Mangel oder OTC-Mangel als Ersatz für Arginin dienen.

NATRIUMBENZOAT: dieses Arzneimittel reduziert die Ammoniakkonzentration im Blut.

NATRIUMPHENYLBUTYRAT: dieses Arzneimittel wird zur Reduzierung der Ammoniakkonzentration im Blut verwendet.

CARGLUMSÄURE: ist auch als **N-CARBAMYLGLUTAMAT** bekannt und ist das Arzneimittel der Wahl bei NAGS-Mangel. Es kann auch verwendet werden, wenn eine Harnstoffzyklusstörung vermutet wird, und zwar als Teil des Untersuchungsprozesses oder des Therapieversuchs.

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Medikamente wie von Ihrem Arzt verschrieben nehmen.

Wie hat mein Kind diese Krankheit bekommen?

Harnstoffzyklusstörungen sind im Allgemeinen genetisch bedingt. Das bedeutet, dass sie nicht durch irgendein Ereignis während der Schwangerschaft ausgelöst wurden. Genetische Störungen sind angeboren und das Muster, nach dem Ihr Kind die Erkrankung entwickelte, wird nachstehend beschrieben.

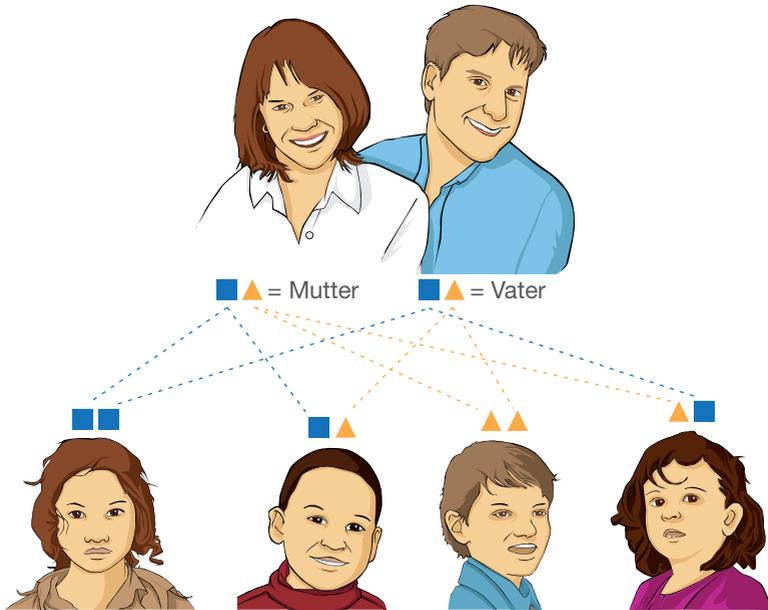
Wenn das Gen sowohl von der Mutter als auch vom Vater vererbt wurde, wird es als autosomal rezessiv beschrieben.

Im menschlichen Körper trägt jeder Mensch mehrere Defekte in seinen genetischen Informationen.



Wie geschieht das?

Nachstehende Darstellung zeigt, wie dies geschieht.



- ■ Nicht befallenes Kind- kein Träger
- ▲ Nicht befallenes Kind – trägt den genetischen Defekt
- ▲ ▲ Kind mit Wilson-Krankheit
- ▲ Nicht befallenes Kind - trägt den genetischen Defekt

X-chromosomale Krankheit

Das Geschlecht eines Menschen wird durch die sogenannten Geschlechtschromosomen bestimmt. Es gibt zwei Typen, die X-Chromosomen und die Y-Chromosomen. Eine Frau besitzt 2X-Chromosomen während ein Mann jeweils 1 X - und 1 Y-Chromosom besitzen.

Die häufigste Harnstoffzyklusstörung ist der OTC-Mangel. .OTC wird als X-chromosomale Krankheit vererbt. Das bedeutet, dass bei Jungen, die nur ein X-Chromosom besitzen, diese Krankheit häufig schlimmer ist als bei Mädchen. Gelegentlich kann ein Kind auch eine Harnstoffzyklusstörung entwickeln, die nicht vererbt ist. Bei allen Harnstoffzyklusstörungen ist es wichtig, dass ein Genetiker hinzugezogen wird, um festzustellen, ob sich die Krankheit unabhängig entwickelt hat oder ob sie vererbt wurde.

Sie werden Gelegenheit haben, einen Genetiker zu treffen, um mit ihm über die Krankheit Ihres Kindes zu sprechen.



Wie sieht die Zukunft meines Kindes aus?

Wie bereits oben beschrieben, kann die Schwere von Harnstoffzykluskrankheiten sehr unterschiedlich sein. In manchen Fällen verläuft die Krankheit so glimpflich, dass der Facharzt das Kind nur einmal pro Jahr zu sehen braucht. Bei dieser Patientengruppe kann der Arzt anlässlich der jährlichen Untersuchung die Veränderungen feststellen, die auftreten können, wenn der Patient älter wird. Mit zunehmendem Alter kann es nötig sein, die Eiweißaufnahme zu reduzieren und mit der Einnahme von Arzneimitteln zu beginnen.

Bei schwerer befallenen Kindern ist es wichtig, dass sie regelmäßig von einem Stoffwechselteam untersucht und beurteilt werden. Wahrscheinlich benötigen die schwerer befallenen Kinder die Unterstützung der örtlichen sozialen Dienste der Gemeinde, um zusätzlich zu dem Stoffwechselspezialisten Zugang zu Facharztteams zu erhalten. Es werden Sozialarbeiter für besondere Bedürfnisse, Sprachtherapeuten, Physiotherapie, Kinderärzte der Gemeinde, Kinderkrankenschwestern usw. gebraucht.

Schwer befallene Kinder können Lernschwierigkeiten haben, daher muss vielleicht beurteilt werden, ob die ihnen zuteil werdende Schulbildung für die Lernmöglichkeiten der Kinder geeignet sind.

Schwangerschaft

Die Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen wird ständig verbessert, nicht zuletzt durch anhaltende Forschungsarbeiten.

Um ein gesundes Baby zu bekommen, ist eine erhebliche Menge an Stress und Müdigkeit für den Körper erforderlich. Wenn Sie eine Patientin mit einer Harnstoffzyklusstörung sind, erhöhen die Auswirkungen einer Schwangerschaft dieses Stressniveau und können Probleme sowohl für die Mutter als auch für das Kind bedeuten, wenn keine geeignete Überwachung vorhanden ist.

Wenn möglich, sollten alle Schwangerschaften geplant und vorher mit dem beratenden Facharzt abgesprochen werden. Dies gilt für die schwangere Harnstoffzykluspatientin wie auch für Mütter, die Überträgerin für eine Harnstoffzyklusstörung sind.

Während Ihrer Schwangerschaft werden Sie sowohl von Ihrem beratenden Facharzt als auch von Ihrem örtlichen Geburtshilfeteam betreut. Dadurch wird sichergestellt, dass während der Schwangerschaft sowohl der Mutter als auch dem Baby die beste verfügbare Unterstützung zuteil wird. Wahrscheinlich werden Sie intensiver überwacht und manche der Behandlungen, ob Diät oder Arzneimittel, können geändert werden.



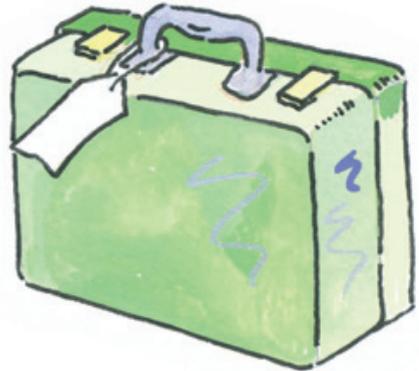
Reisen



Bei Reisen gibt es normalerweise für Menschen mit Harnstoffzyklusstörung keine Hindernisse. Es ist jedoch sinnvoll, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, wenn man eine längere Reise oder eine Auslandsreise plant.

Es kann nützlich sein, zu überprüfen, ob Ihr Reiseziel über die geeigneten medizinischen Einrichtungen verfügt, falls Sie dort krank werden.

Sie sollten einige Informationen bezüglich der Art Ihrer Krankheit bei sich haben, die Ihnen von Ihrem Ärzteteam gegeben werden. Außerdem gibt es zu diesem Zweck hergestellte Notfallkarten, die spezifische Informationen über Ihre Krankheit und Behandlung enthalten. Bei längeren Aufenthalten im Ausland kann Ihr Ärzteteam Ihnen einen Arzt vor Ort empfehlen, der sich um Ihre Gesundheit kümmern kann.



Glossar

Akut: plötzlich beginnend, schwer

Aminosäuren: Eiweißbausteine

Ammoniak: toxisches Nebenprodukt der Eiweißzersetzung im Körper

Chronisch: langfristig

Dekompensation: ein Begriff aus dem Stoffwechsel, der den Beginn einer Krankheit beschreibt, die im Körper durch die Zersetzung des in den Zellen und im Gewebe gespeicherten Eiweißes entsteht. Die Dekompensation wird im Allgemeinen von Durchfall und Erbrechen oder einer kleinen Infektion ausgelöst.

Eliminierung: anderes Wort für die Ausscheidung von «Abfallmaterial» über den Harn oder den Stuhl

Enzym: ein chemischer Stoff im Körper, der dafür sorgt, dass chemische Reaktionen ablaufen

Gastrostomie: eine Ernährungssonde, die direkt durch die Bauchwand in den Magen eingeführt wird

Intravenös: in die Vene

Nasensonde: eine Ernährungssonde, die durch die Nase in den Magen führt

Oral: durch den Mund

Pädiater: Kinderarzt

Harnstoff: Ausscheidungsprodukt von Ammoniak, ist weniger toxisch, wird im Harn ausgeschieden

Weitere Informationen und Kontakte mit Patientenorganisationen finden Sie unter www.e-imd.org

Wenn Sie Fragen zu Ihrer Behandlung oder zu einem anderen Aspekt der Harnstoffzyklusstörung haben, wenden Sie sich bitte an Ihren beratenden Arzt, Ihre darauf spezialisierte klinische Krankenschwester, oder Ihre Diätspezialistin.

Diese Broschüre ist Teil des im Rahmen des Gesundheitsprogramms von der Europäischen Union subventionierten Projekts E-IMD. Weitere Informationen dazu finden Sie unter http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm

E-IMD möchte dem Eurowilson-Netzwerk seinen besonderen Dank für die freundliche Zurverfügungstellung der in dieser Broschüre verwendeten Illustrationen aussprechen (www.eurowilson.org).