

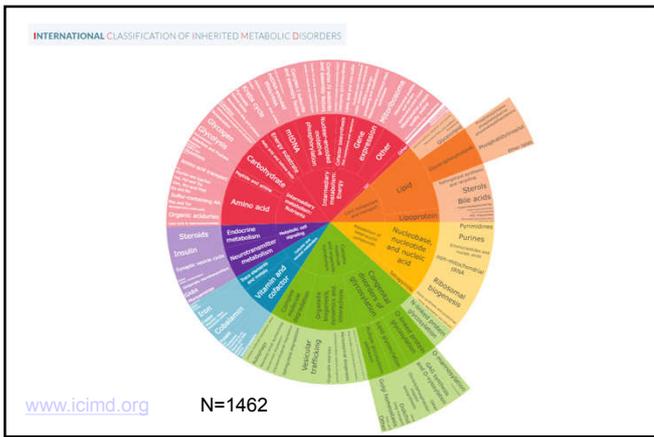
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM



Ernährung bei Stoffwechselerkrankungen

DGKJ-PÄDIATRIE Ernährung, Bochum 2022

Prof. Dr. Thomas Lücke
Universitätskinderklinik Bochum



ICIMD GROUPS & DISEASES

phenyl

Inborn metabolic disease name	Category	Sub Category
Phenylalanine hydroxylase deficiency	Disorders of amino acid metabolism	Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism
Tyrosinase deficiency	Disorders of amino acid metabolism	Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism
Tyrosine aminotransferase deficiency	Disorders of amino acid metabolism	Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism

www.icimd.org

WEITERFÜHRENDE LINKS

Hoytema van Konijnenburg et al.
Orphanet J Rare Dis (2021) 16:170
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01727-2>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

REVIEW Open Access

Treatable inherited metabolic disorders
causing intellectual disability: 2021 review
and digital app

Eva M. M. Hoytema van Konijnenburg^{1*}, Saskia B. Wortmann^{2,3,4†}, Marina J. Koelewyn², Laura A. Tseng^{1,4},
Roderick Houben⁵, Sylvia Stöckler-Ipsiroglu³, Carlos R. Ferreira⁷ and Clara D. M. van Karnebeek^{1,2,4,8*}

116 behandelbare aangeborene Stoffwechselerkrankungen (139 Gene)

Stoffwechseldefekt

Substrat ↑↑↑ • Anstau giftiger Substanzen

Enzym  • Aktivitätsmangel

Produkt ↓↓↓ • Produktmangel

Ernährungstherapie in der Metabolik

Substrat ↑↑↑ • Substratreduktion

Enzym  • Enzymaktivierung

Produkt ↓↓↓ • Produktsubstitution

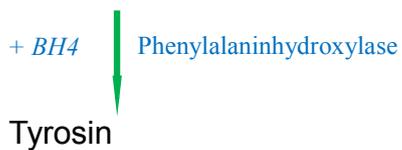
Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Phenylketonurie

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Phenylketonurie

Phenylalanin



Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Phenylketonurie

Klassifikation:

Primär genetische Hyperphenylalaninämien:

- a) Typ I **klassische PKU**, Phe über 20 mg/dl
- b) Typ II milde PKU, Phe über 10 mg/dl
- c) Typ III persistierende Hyperphenylalaninämie, Phe unter 10 mg/dl
- d) atypische PKU, Tetrahydrobiopterin(BH₄) Mangel, Phe 2,5-20 mg/dl

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Grenzwerte des Phe-Spiegels im Blut*

1. - 10. Lebensjahr	0,7 - 4 mg/dl
11. - 16. Lebensjahr	0,7 - 15 mg/dl
> 16. Lebensjahr	< 20 mg/dl

*angepasste Grenzwerte lt. Leitlinie der APS/ASIM (aktuell noch in Diskussion)

0-12 Jahre: 1,0 - 6,0 mg/dl, 13-15 Jahre: 1,0 - 10 mg/dl,
16-17 Jahre: 1,0 - 10 mg/dl, > 17 Jahre: 1,0 - 20 mg/dl

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Was muss man tun bei klassischer PKU?

1. vollkommener Verzicht auf eiweißreiche Lebensmittel, d.h. Fleisch, Wurst, Fisch, Milch usw.
2. genaues Berechnen und Abwiegen von Lebensmitteln mit geringen Eiweißgehalt, z.B. Obst, Gemüse
3. Einsatz spezieller phenylalaninfreier Aminosäuremischungen

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Verbotene Lebensmittel

- Milch, Milchprodukte, Käse, Eier
- Fleisch, Wurst, Fisch
- handelsübliche Backwaren (Brot, Gebäck usw.)
- Nahrungsmittel (Mehl, Grieß, Haferflocken)
- herkömmliche Teigwaren
- Hülsenfrüchte
- Nüsse, Schokolade
- Süßstoff Aspartam (E 951), z.B. in Kaugummi und Light-Getränken

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Eiweißarme Lebensmittel

- eiweißarme Spezialprodukte, z.B. eiweißarmes Brot, eiweißarmes Gebäck, eiweißarme Nudeln
- Obst, Gemüse, Blattsalate
- Kartoffeln
- Honig, Konfitüre

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

phenylalaninfreie Lebensmittel

- Zucker, Traubenzucker, Gelee
- Speiseöle, Pflanzenfette
- Drops, Lutscher
- Limonaden, Cola-Getränke (excl. Lightprod.), Mineralwasser
- Tee, Kaffee

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Beispiel:

- Schulkind; männlich; 13 Jahre; 50 kg

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Altersgerechte Energiezufuhr

	kcal/Tag	
	Jungen	Mädchen
0 < 4 Monate	550	500
4 < 12 Monate	700	600
1 < 4 Jahre	1300	1200
4 < 7 Jahre	1600	1500
7 < 10 Jahre	1900	1800
10 < 13 Jahre	2200	2000
13 < 15 Jahre	2600	2200
15 < 19 Jahre	3000	2300

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Eiweißzufuhr pro kg KG (130% der D-A-CH-Empfehlungen 2018)

0 - 4 Monate*	1,8 - 2,5 g
4 - 12 Monate*	1,7 g
1 - 4 Jahre	1,3 g
5 - 17 Jahre	1,2 g
Erwachsene < 65 Jahre	1,1 g
Erwachsene > 65 Jahre	1,3 g

*Säuglinge in den ersten 6. Monaten werden ad libitum mit Phe-freier Nahrung gefüttert

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Phe-Toleranz

Säuglinge	30 - 50 mg/kg KG
Kleinkinder	10 - 20 mg/kg KG
Schulkinder	ca. 10 mg/kg KG
Jugendliche und Erwachsene	< 10 mg/kg KG

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Beispiel:

- Schulkind; 13 Jahre; 50 kg

$$50 \text{ kg} \times 10 \text{ mg/kg} = 500 \text{ mg Phe pro Tag}$$

$$50 \text{ kg} \times 1,2 \text{ g/kg} = 60 \text{ g Eiweiß pro Tag}$$

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Berechnung der Eiweißzufuhr

- **1g Nahrungseiweiß entspricht ca. 50 mg Phe**

- Beispiel:

Schulkind darf 500 mg Phe pro Tag,

$$\text{also } 500 : 50 = 10$$

d.h. das Kind darf ca. 10 g natürliches Eiweiß zu sich nehmen.

Die restlichen 50g Eiweiß müssen durch phenylalaninfreie Aminosäuremischungen gedeckt werden.

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

Beispiel eines Tagesplans

- Schulkind, 13 Jahre, 50 kg

- Nährwerte:

2600 kcal

500 mg Phe

insgesamt 60 g Eiweiß,

davon 10g natürliches Eiweiß

50g über **Aminosäuremischungen**

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Phenylketonurie

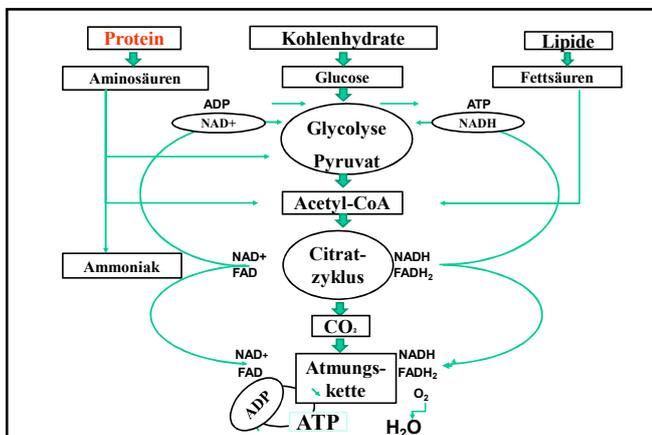
Aminosäuremischungen

- enthalten alle wichtigen Eiweißbausteine, Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente
- auf vier Generationen abgestimmt: Säuglinge, Klein-/Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene
- Einnahme: möglichst zu den Mahlzeiten, auf 3-5 Portionen verteilt

Beispiel eines Kostplans folgt im Workshop

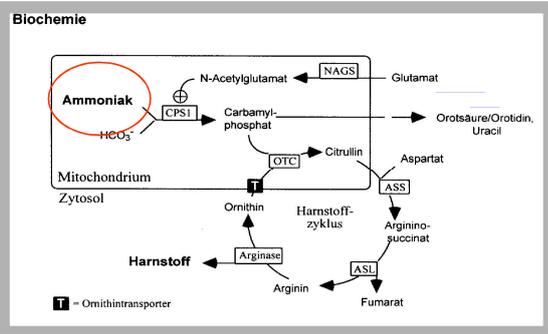
Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Harnstoffzyklusdefekte



Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Harnstoffzyklus (modifiziert nach Zschocke Hoffmann)



Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Definition Stoffwechseldefekt

Substrat ↑↑↑ • Anstau giftiger Substanzen

Enzym  • Aktivitätsmangel

Produkt ↓↓↓ • Produktmangel

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Harnstoffzyklusdefekte

- Initial Glukose-Infusion, ANABOLIE
- Substratreduktion** • Initial Eiweißkarenz
- Initial Natrium-Benzoat
- später Umstellung auf Phenylbutyrat
- Ggf. Dialyse
- Produktsubstitution** • Eiweißdefinierte Kost /Aminosäurepulver
- L-Arginin
- Lebertransplantation?

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Notfallbehandlung bei Harnstoffzyklusdefekten

Glukoseinfusion 10-15(-20) mg/kgKG/min (evt.+Insulin)
 evtl. Intralipid 0,5-1 g/kgKG/d (cave Fettsäureoxidationsstörung?),
 Benzoat 250-500 mg/kgKG(iv),
 Phenylbutyrat 250-500 mg/kgKG
 Arginin-HCl 250-350 mg/kgKG/d (iv)
 Carnitin 100mg/kgKG (cave langkett. Fettsäureoxidation)
 evtl. Dialysebereitschaft (NH₃ > 400 µM)

Notfallbehandlung!

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Dauertherapie bei Harnstoffzyklusdefekten

- eiweißarme Ernährung supplementiert mit essentiellen Aminosäuren
- Argininhydrochlorid
- Phenylbutyrat (Ammonaps)
- ggfs. Carnitin (niedrigdosiert)
- Lebertransplantation ???

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Normalwerte der Ammoniakkonzentration

	Ammoniak (µmol/l)	Ammoniak (µg/dl)
Neugeborene	bis 110	bis 187
jenseits des Neugeborenenalters	unter 80	unter 136

Ernährung bei Harnstoffzyklusdefekten

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Was muss man tun?

1. ausreichende Energiezufuhr
2. strenge eiweißarme Diät
3. Einsatz von Gemischen aus essentiellen Aminosäuren

[Beispiel eines Kostplans folgt im Workshop](#)

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Verbotene Lebensmittel

- Milch, Milchprodukte
- Fleisch, Wurst
- Fisch
- Eier
- Getreide/-erzeugnisse (Brot, Kekse, Grieß)
- Hülsenfrüchte
- Mais
- Nüsse
- Teigwaren

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

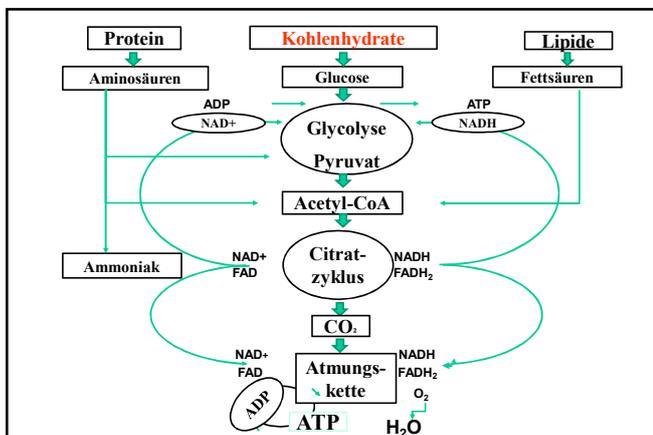
Erlaubte Lebensmittel

- Wasser, Limonade, Kaffee, Tee
- verdünnter Fruchtsirup
- Margarine, Speiseöle, Butter
- Zucker, Traubenzucker
- Süßigkeiten ohne Gelatine
- Honig, Konfitüre
- Instant - Götterspeise

Störung des Aminosäure/Proteinstoffwechsels- Harnstoffzyklusdefekte

Eiweißarme Lebensmittel

- Obst
- Gemüse
- Kartoffeln
- Reis
- Sahne
- eiweißarme Spezialprodukte, z.B. eiweißarmes Brot, eiweißarme Nudeln
- Obstsäfte
- Apfelmus



Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Klassische Galaktosämie

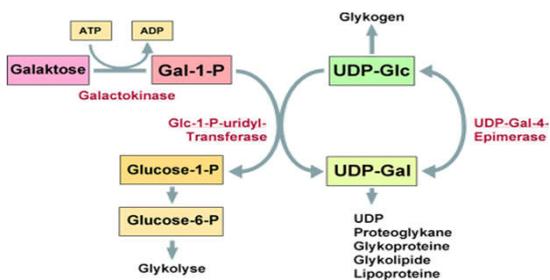
Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Klassische Galaktosämie

- **Defekt:** Galaktose-1-P-Uridyl-Transferase
- autosomal rezessiv
- GALT-Gen, verschiedene Mutationen
- **Häufigkeit:** 1:40000 (klassische Form)
- keine Umwandlung von Galaktose zu Glukose
- Galaktose-1-P-Intoxikation

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Galaktosämie



<http://www.medicin.uni-koeln.de/institute/kchemie/Diagnostik/Parameter/Daten/GalaktoseStoffwechEnzym.html>

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Galaktosämie

Klinik:

- Beginn nach Start der Milchernährung

Symptome:

- Nahrungsverweigerung
- Erbrechen, Diarrhoe
- Hypoglykämie/ zerebrale Krampfanfälle
- Leberschädigung (Hepatomegalie/ Ikterus)

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Klass. Galaktosämie

unbehandelt:

- **Symptom-Trias:**
Leberschädigung
Katarakt
geistige Retardierung

Aus: Nyhan and Ozand, Chapma and Hall Medical

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Galaktosämie

- Diagnose: Neugeborenen-Screening
- Therapie: laktosefreie, galaktosearme Diät
bei Hypoglykämie: i.v./p.o. Glukose
bei akzidenteller Galaktose-zufuhr: Magenentleerung

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Galaktosämie

Therapieziel:

- Gal-1-P (Erythrozyten) 2-4 mg/dl (n: 0-0,3)

Prognose:

- insgesamt nicht so gut
- Abnahme des Intelligenzquotienten
- Entwicklung neurologischer Symptome
z.B. Ataxie, Tremor

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Was muss man tun?

1. lactosefreie, galactosearme Diät
2. lebenslange Einhaltung der Diät

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Verbotene Lebensmittel

- Milch und Milchprodukte
- Innereien
- Lebensmittel mit lactosehaltigen
Zusatz, z.B. Brot/Backwaren,
Fertigprodukte, Fast Food

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Geeignete Lebensmittel

- Teigwaren, Reis, Kartoffeln
- Grieß, Mehl, Stärke
- Fleisch, Fisch, Eier
- Obst, Fruchtsäfte
- Gemüse
- Tee, Kaffee, Wasser
- Pflanzenöl
- Konfitüre, Honig, Gelee
- Margarine ohne Milch-/Joghurtzusatz
- Süßigkeiten ohne Milchzusätze
- Sojamilch, Sojaprodukte

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Versteckte Lactose-/Galactosequellen

- Kaffeeweißer, Sahneersatz,
„milchfreie“ Halbbitterschokolade,
Frischwurst-aufschnitt, Wurst, „light“ -
Mayonnaise, Salatdressing, Instant –
Produkte, Fertiggerichte
- Medikamente und Zahnpasta

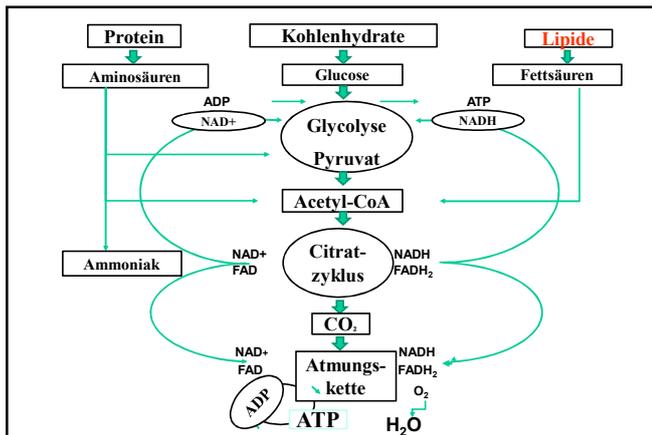
!Zutatenliste immer genau durchlesen!

Störung des Kohlenhydratstoffwechsels- Galaktosämie

Calcium

- kann aufgrund fehlender Milch und Milchprodukte zum kritischen Nährstoff werden
- Einsatz von calciumangereicherten Lebensmitteln und calciumreichen Mineralwasser

Beispiel eines Kostplans folgt im Workshop



Störung des Lipidstoffwechsels

Störungen der Fettsäureoxidation

Störung der Fettsäureoxidation

Störungen der Fettsäureoxidation

- **Very long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Mangel:**
Acylcarnitine: C14:1 erhöht; Urin: C6-C14 Dicarbonsäuren erhöht
- **Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase Mangel:**
Acylcarnitine: C 6, C 8 erhöht; Urin: C6-C10 Dicarbonsäuren erhöht
- Mangelhafte Ketonkörperproduktion und Hemmung der Gluconeogenese
- **Hypoketotische Hypoglykämie**, Hyperammonämie möglich

Störung der Fettsäureoxidation- VLCAD

Very long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Mangel:

- Acylcarnitine: C14:1 erhöht; Urin: C6-C14 Dicarbonsäuren erhöht
- Katabolie vermeiden! Sonst hypoketotische Hypoglykämie!
- Notfalltherapie: Glukosegabe (10g/kg KG) plus ggf Elektrolyte, Vorsicht mit Carnitin!
- Langzeittherapie: Fastenperioden länger 3-6-8 Stunden vermeiden
Reduktion langkettiger Fettsäuren
Einsatz mittelkettiger Triglyceride (MCT-Kost)

[Beispiel eines Kostplans folgt im Workshop](#)

Störung der Fettsäureoxidation-MCAD

Medium Chain Acyl CoA Dehydrogenase Mangel

- Fettsäuren können nur bis Kettenlänge C12 abgebaut werden
- Acylcarnitine: C 6, C 8 erhöht; Urin: C6-C10 Dicarbonsäuren erhöht
- Katabolie vermeiden! Sonst hypoketotische Hypoglykämie!
- Notfalltherapie: Glukosegabe (10g/kg KG) plus ggf Elektrolyte; nach Diagnosesicherung plus 100 mg/kg KG Carnitin.
- Langzeittherapie: Fastenperioden länger 3-6-8 Stunden vermeiden

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

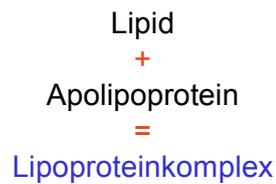
Hypercholesterinämie

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Apolipoprotein

- Lipid-komplexierende Eigenschaften
- überführt in eine wasserlösliche Form
- ermöglicht den Transport lipophiler Substanzen in wässrigen Medien wie Blut und Lymphe

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie



Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

LDL

- LDL sind reich an Cholesterin und Apoprotein B 100
- LDL binden an Apoproteinrezeptoren von Hepatozyten und peripheren Zellen und **transportieren Cholesterin zu den Geweben.**
- Hohe Plasmakonzentrationen an LDL-Cholesterin sind mit gehäuftem Auftreten **atherosklerotischer Gefäßschäden** und frühzeitiger koronarer Herzkrankheit assoziiert.

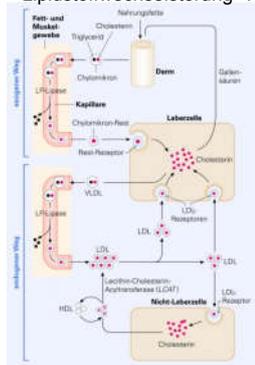
Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

HDL

- Leber und Darm sezernieren cholesterinarmes HDL ("nascent HDL"), **welches Cholesterin aus den Geweben (und aus VLDL und LDL) aufnimmt und der Leber zuführt.**
- Im Gegensatz zu LDL wirkt ein hoher HDL-Spiegel im Plasma protektiv gegen die Atherosklerose.

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Stoffwechsel der Lipoproteine



Exogener Weg
(Transport von Nahrungsfetten zur Leber)

Endogener Weg
(Transport von Lipoproteinen ins Gewebe)

Quelle: Apo-Zeitung 2007

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Primäre Hyperlipidämien

Lipidphänotyp	Genetischer Defekt	Phänotyp n. Fredrickson	Klinische Symptome
Familiäre Hypercholesterinämie	LDL-Rezeptor Defekt	Ila	Xanthome, erhöhtes Risiko für AS
Polygene Hypercholesterinämie	multifaktoriell	Ila	Keine Xanthome, erhöhtes Risiko für AS
Familiäre gemischte Hyperlipoproteinämie	Apo B 100 Erhöhung?	Ila, Iib, IV	Erhöhtes Risiko für AS
Dysbetalipoproteinämie	Apo E-2 Homozygotie	III	Xanthome, erhöhtes Risiko für AS
Familiäre Hypertriglyceridämie	unbekannt	IV	Erhöhtes Risiko für AS
Lipoproteinlipase Mangel	LPL-Mangel	I	Chylomikronämie-syndrom
Apoprotein C-II Mangel	Apo C-II Mangel	I, V	Chylomikronämie-syndrom

AS: Arteriosklerose

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Fam. Hypercholesterinämie (Typ IIa)

- *Labor:* Ges. Chol. und LDL-Chol. im Plasma: *erhöht*, LDL-Cholesterin: *erhöht* (*heterozygot: >300mg/dl, homozygot: >600mg/dl*)
- Meist familiäre Hypercholesterinämie durch LDL-Rezeptor-Defekt oder Apo B-Mutation.
- Heterozygote Träger (1:500) erleiden meist bereits im Alter von 30 Jahren einen Herzinfarkt, bei Homozygoten (1:500000) kann dieses Ereignis schon in der Kindheit auftreten.
- *Klinik:* Xanthome an Haut und Sehnen sowie einen Arcus lipoides.

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie



Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Hypercholesterinämie bei Kindern

Praktisches Vorgehen:
nach 6 Monaten Diät und mehr Bewegung:

Nüchtern BE mit Diff. der Lipide;

LDL-C >190 mg/dl + neg. Familienanamnese (FA):
Therapieerweiterung (Medik. ab 8. LJ)

LDL-C >160 mg/dl + pos. FA oder Risikofaktoren:
Therapieerweiterung (Medik. ab 8. LJ)

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Ernährung bei Hypercholesterinämie

- Bei Hypercholesterinämie ist:
 - eine begrenzte Zufuhr gesättigter sowie trans-isomerer Fettsäuren (zusammen bis ca. 8-12% der Energiezufuhr)
 - mit Ersatz durch einfach ungesättigten Fette (>10% der Energie)
 - und mäßiger Zufuhr mehrfach ungesättigter Fettsäuren (ca. 7-10% der Energie)
 - sowie begrenzter Cholesterinzufuhr (bis ca. 200 mg/Tag im Kindesalter bzw. 250 mg/Tag bei Adoleszenten) ratsam.

Beispiel eines Kostplans folgt im Workshop

S2k-Leitlinie 027/068: Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen

Lipidstoffwechselstörung- Hypercholesterinämie

Medikamentöse Therapie

- **Statine** werden bei Kindern und Jugendlichen mit Hypercholesterinämie: Medikamente der ersten Wahl ab einem Alter von 8 (Pravastatin) oder ab 10 Jahren (andere Statine)
 - Kontrolle der CK und der ALAT/GPT erforderlich!
- **Ezetimib** ist ab dem Alter von 10 Jahren zugelassen und kann als Monotherapie (10 mg/d) oder in Kombination mit Statinen oder Anionenaustauscherharzen eingesetzt werden.
- **Anionenaustauscherharze** sind als Medikamente zweiter Wahl zur Monotherapie oder in Kombination mit Statinen zur Cholesterinsenkung wirksam und sehr sicher.
- Lipidapherese?

S2k-Leitlinie 027/068: Diagnostik und Therapie von Hyperlipidämien bei Kindern und Jugendlichen



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

luecke.thomas@rub.de
 www.kinderklinik-bochum.de
 www.metabolicum-ruhr.de