

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-G. Lenard

## **Glykogenose Typ Ib: Krankheitsverlauf und therapeutische Optionen**

**Ergebnisse einer Untersuchung von 25 Patienten in Deutschland (und  
Literaturübersicht)**

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Judith Linß

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Häussinger  
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Wendel

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Germing

Meinen Eltern, die mir diesen Weg ermöglicht haben

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>Liste der verwendeten Abkürzungen</b>	<b>2</b>
<b>1 Hintergrund der Studie</b>	<b>3</b>
1.1 Einleitung	3
1.2 Glucose-6-Phosphatase-System & GSD Typ Ia & Ib: Biochemische Grundlagen	3
1.3 GSD Ia & Ib: Klinik & Labor	5
1.4 GSD Ia & Ib: Diagnostik	9
1.5 GSD Ia & Ib: Verlauf & Langzeitkomplikationen	10
1.6 GSD Ia & Ib: Molekulargenetik	11
1.7 GSD Ia & Ib: Therapie	13
1.8 Ziel der Studie	18
<b>2 Methodik</b>	<b>19</b>
2.1 Erfassung der Glykogenose Ib Patienten	19
2.2 Beschreibung der Krankheitsverläufe	19
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1 Patienten mit Glykogenose Ib	23
3.2 Diagnosestellung	24
3.3 Klinischer Verlauf – vor 1980 geborene Patienten	27
3.4 Klinischer Verlauf – nach 1980 geborene Patienten (Vergleich Typ Ia/Ib)	30
3.5 Klinischer Verlauf in Zusammenhang mit Neutropenie und Funktionsstörung der Neutrophilen	37
3.6 Intestinale Probleme	38
3.7 Laborparameter	43
3.8 Genetik	50
3.9 Veränderung der Parameter unter einer Therapie mit G-CSF	52
3.10 Fragebogen	56
<b>4 Diskussion</b>	<b>61</b>
4.1 Allgemeines zu Verteilung und Diagnosestellung der GSD Ib	61
4.2 Vergleich des metabolischen Phänotyps von GSD Ia und Ib	61
4.3 Gibt es unterschiedliche klinische Phänotypen bei GSD Ib ?	62
4.4 Besteht eine Korrelation von Genotyp und (nicht metabolischem) Phänotyp?	68
4.5 Untersuchungen zum therapeutischen Umgang mit G-CSF bei GSD Ib	71
4.6 Entwicklung eines Therapiekonzeptes bei GSD Ib (mit G-CSF)	78
4.7 Zusammenfassung	82
<b>5 Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>

## **Liste der verwendeten Abkürzungen**

ANC	Absolute Neutrophil Count
ATP	Adenosintriphosphat
HMPS	Hexose Monophosphat Shunt
f-MLP	f-Met-Leu-Phe
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
rh G-CSF	rekombinantes humanes G-CSF
r-met-HuG-CSF	rh G-CSF mit N-terminalem Methionin-Rest
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GSD	Glycogen Storage Disease
G6P	Glucose-6-Phosphat
G6Pase	Glucose-6-Phosphatase
G6PT	Glucose-6-Phosphat-Transporter (Translokase)
IL	Interleukin
MRT	Magnetresonanztomographie
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotidphosphat, reduziert
Pi	Phosphat
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PMA	Phorbol Myristat Acetat
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standard Deviation
TNF	Tumornekrosefaktor

# 1 Hintergrund der Studie

## 1.1 Einleitung

Glykogenspeicherkrankheiten (GSD, Glykogenosen) sind angeborene Störungen des enzymatischen Auf- und Abbaus von Glykogen. Die verschiedenen hepatischen Formen gehören zu den häufigsten erblichen Stoffwechselstörungen mit einer geschätzten Inzidenz in Europa von etwa 1:20.000. Die hepatische Ablagerung von normalem oder in seiner Struktur teilweise verändertem Glykogen führt von früher Kindheit an zur Hepatomegalie. Ein weiteres Charakteristikum ist eine unterschiedlich ausgeprägte Neigung zu Hypoglykämien als Folge einer gestörten endogenen Glukoseproduktion.

In Tabelle 1.1.1 sind die verschiedenen Formen der Leber- und Muskelglykogenosen aufgeführt. Ihre numerische Einteilung erfolgte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erstbeschreibung des jeweiligen Enzymdefekts.

### KLASSIFIKATION DER GLYKOGENOSEN

Tabelle 1.1.1: Klassifikation der Glykogenosen

Typ	Enzymdefekt	Vererbung	Manifestation	Rel. Häufigkeit
<b>0</b>	Glykogensynthase	autosomal rezessiv		< 0,1 %
<b>Ia+Ib</b>	Mikrosomales G-6-Pase-Enzymsystem	autosomal rezessiv	Leber	26 %
<b>II</b>	Lysosomale $\alpha$ -1,4-Glucosidase	autosomal rezessiv	Muskel, Herz	15 %
<b>IIIa</b>	Amylo-1,6-Glucosidase	autosomal rezessiv	Leber, Muskel	25 %
<b>IIIb</b>		autosomal rezessiv	Leber	
<b>IV</b>	Branching Enzyme	autosomal rezessiv	Leber	3 %
<b>V</b>	Phosphorylase	autosomal rezessiv	Muskel	3 %
<b>VI</b>	Phosphorylase	autosomal rezessiv	Leber	30 %
	"-b-Kinase	X-chromosom. rez.	Leber	
	"-b-Kinase	autosomal rezessiv	Leber (Muskel)	
	"-b-Kinase	autosomal rezessiv	Muskel	
	"-b-Kinase	autosomal rezessiv	Herzmuskel	
<b>VII</b>		autosomal rezessiv	Muskel	1 %

## 1.2 Glucose-6-Phosphatase-System & GSD Typ Ia & Ib: Biochemische Grundlagen

Die GSD Ia und Ib sind autosomal-rezessiv erbliche Störungen aufgrund einer beeinträchtigten Aktivität des in den Mikrosomen (Bruchstücke des Endoplasmatischen

Retikulums) lokalisierten Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) -Enzymsystems (Cori et al. 1952, Lange et al. 1980, Narisawa et al. 1978). Dieses Enzymsystem ist erforderlich, um in Leber, Nieren und Intestinum aus der phosphorylierten Glukose, die im Rahmen der endogenen Glukoseproduktion durch Glykogenolyse und Glukoneogenese entsteht, Glukose freizusetzen. Dafür wird Glucose-6-Phosphat (G6P) durch einen spezifischen Transporter in das Lumen der zytosolischen Mikrosomen transportiert, wo es durch die G6Pase hydrolysiert wird. Die Produkte, Glukose und anorganisches Phosphat (Pi), werden wiederum aus den Mikrosomen in das Zytoplasma transportiert (s. Abb. 1.1.1). Die ins Blut abgegebene Glukose dient der Aufrechterhaltung der Blutglukosekonzentration im Rahmen der Blutglukose-Homoeostase.

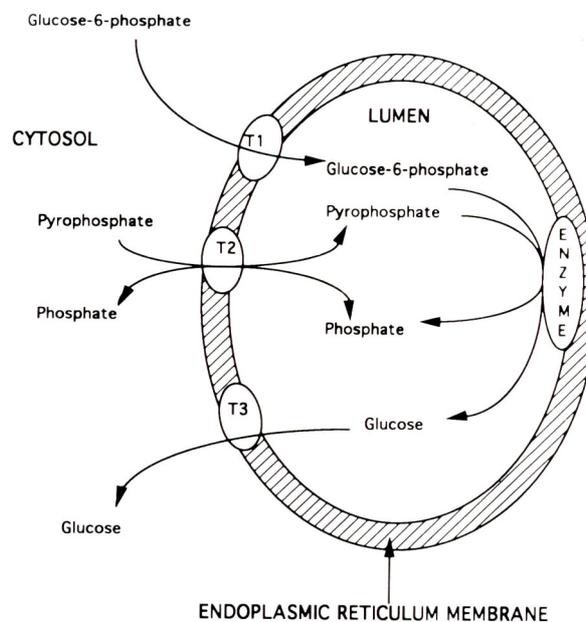


Abbildung 1.1.1 (aus Fernandes et al. 1995): Schematische Darstellung des Endoplasmatischen Retikulums mit G6Pase (Enzyme) und G6P-Translokase (T1)

Die Abbildung zeigt schematisch das Endoplasmatische Retikulum mit G6Pase (Enzyme) und G6P-Translokase (T1).

### HISTORISCHES

Nach der Entdeckung der „Hepato-Nephromegalia glycogenica“ durch von Gierke im Jahre 1929 waren es Cori & Cori, die 1952 das Fehlen der Aktivität der Glucose-6-Phosphatase in den Mikrosomen der Leber als Grund für die Glykogenose I(a) erkannten. Ab 1959 wurde eine zunehmende Anzahl von Patienten beschrieben, die

zwar eine gleiche klinische Symptomatik boten, jedoch den Aktivitätsmangel der Glukose-6-Phosphatase bei der Untersuchung von zuvor tiefgefrorenem Lebergewebe nicht aufwiesen. Für diese Form der Glykogenose schlugen Senior & Lordian 1968 den Terminus „Glykogenose Ib“ vor. Später entwickelten dann Bialek et al. (1977) und Narisawa et al. (1978) bei der GSD Ib die Theorie von einem gestörten Glukose-6-Phosphat-Transport durch die mikrosomale Membran. 1980 wurde dieser spezifische Defekt des mikrosomalen G6P-Transporters bei Patienten mit GSD Ib direkt nachgewiesen (Lange et al. 1980), wobei der Transporter selbst bis heute noch nicht isoliert wurde. Hill et al. (1993) postulierten, dass die G6P-Translokase eine gelähnliche Lipiddomäne in der Membran des ER sei. Hemmerle et al. (1997) bewiesen anhand spezifischer Inhibitoren, dass der Transporter ein eigenständiges Protein ist.

1997 wurde sodann die Sequenz des G6P-Transporter-Gens identifiziert (Gerin et al. 1997) und 1998 die Struktur des Gens beschrieben (Marcolongo et al. 1998). Inzwischen wurden >59 pathogene Mutationen veröffentlicht (Hou et al. 1999, Ihara et al. 2000, Janecke et al. 1999, Santer et al. 2000, Veigha-da-Cunha et al. 1998). Bei der molekulargenetischen Untersuchung hat sich herausgestellt, dass die aufgrund kinetischer Studien in Leberbiopsien getroffene Zuordnung der GSD Typen Ib und Ic und des mutmaßlichen Typs Id zu Defekten in verschiedenen mikrosomalen Substrattransportern des hepatischen G6Pase- Systems nicht haltbar ist. Man geht davon aus, dass allen drei genannten Formen von GSD I Mutationen im G6P-Transporter Gen zugrunde liegen. Anhand größerer Untersuchungen wurde bekannt, dass die relative Häufigkeit von GSD Ia und GSD Ib in der Größenordnung von 5-10:1 liegt (Fernades et al. 2000, Chen et al. 1995).

### **1.3 GSD Ia & Ib: Klinik & Labor**

Merkmale der GSD Typ Ia und Ib -noch ohne Therapie- sind neben Hepatomegalie und Hypoglykämie-Neigung „Puppengesicht“ und Wachstumsretardierung.

#### **METABOLISCHE STÖRUNGEN**

Infolge des defekten G6Pase-Enzymsystems ist bei GSD Ia und Ib die Bildung freier Glukose in der Leber aus phosphorylierten Vorstufen, die über verschiedene Stoffwechselwege (Glykogenolyse, Glukoneogenese, aus Galaktose und Fruktose)

angeliefert werden, blockiert. Sobald die exogenen Glukosequellen (in der Nahrung) während postprandialer oder Nüchternphasen versiegen, wird der Patient bei fast vollständig fehlender hepatischer Glukoseproduktion -es bleibt nur eine minimale Restproduktion (6-8%) freier Glukose aus dem Leberglykogen durch das Debranching Enzym bestehen- hypoglykämisch. Demgegenüber ist der Glykogenabbau in Pyruvat und Laktat intakt und wird durch den sinkenden Blutzuckerspiegel hormonell stimuliert. Die Folge ist eine deutliche Hyperlaktatämie, die sich mit abfallendem Blutzucker noch verstärkt. Eine weitere Konsequenz ist die gesteigerte Fettsäuren- und Cholesterinsynthese aus der Umwandlung überschüssigen Laktats/Pyruvats in Acetyl-CoA, das dann letztlich das Endprodukt des Glykogenabbaus ist. Durch Kombination mit einer verminderten Lipoproteinlipase-Aktivität (Hypoinsulinismus) und einer gesteigerten Lipolyse kommt es zur Hyperlipidämie (Fernandes et al. 2000). Laktat konkurriert ferner mit Harnsäure am Tubulussystem, wodurch es zur Hyperurikämie kommt. Hinzu kommt eine vermehrte Harnsäureproduktion durch erhöhten Abbau von Adenin-Nukleotiden (Chen et al. 1995). Außerdem findet sich bei schlechter Einstellung eine Aktivitätserhöhung der Aminotransferasen.

#### **ZUSÄTZLICHE MERKMALE BEI TYP Ib**

GSD Ib-Patienten bieten typischerweise eine Granulozytopenie und Neutrophilendysfunktion dar. Infolgedessen leiden sie an häufig rezidivierenden bakteriellen Infektionen, sowie besonders an Mundaphten und entzündlichen perianalen Läsionen.

Gelegentlich gibt es Fälle mit Crohn's like disease, die das Vollbild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Bauchschmerzen und Diarrhoen bieten (Couper et al. 1991, Hoover et al. 1996, Roe et al. 1986, Sanderson et al. 1991, Wendel et al. 1987).

#### **Neutropenie**

Seit Erstbeschreibung 1974 (Ragab et al.) ist die Neutropenie bei GSD Ib ein regelmäßig erwähntes Merkmal der Erkrankung (Beaudet et al. 1980). Das Ausmaß der Neutropenie scheint allerdings sehr variabel zu sein. So wurde über Fälle berichtet, in denen die Anzahl der Neutrophilen geringfügig reduziert war, aber auch über solche, bei denen eine komplette Agranulozytose bestand (Schaub & Heyne 1983, Bartram et al. 1981). Häufig liegen die Granulozytenzahlen in einem Bereich  $<1.500/\mu\text{l}$  (Garty et al.

1996). Die Neutropenie kann zyklisch verlaufen. Im allgemeinen kommt es auch während bakterieller Infektionen nicht zu einer signifikanten Granulozytose, wohingegen aber in einigen Fällen ein Granulozytenanstieg auf bis zu 5.000/ $\mu$ l beschrieben wurde (Ambruso et al. 1985). Das Ausmaß der Stimulation der Neutrophilen durch Endotoxin und Adrenalin war geringer als erwartet (Ambruso et al. 1985). Knochenmarksuntersuchungen bei Patienten mit GSD Ib ergaben überwiegend eine myeloische Hyperplasie mit Reifungsstopp auf unterschiedlichen Entwicklungsstufen (Ambruso et al. 1985). Bartram et al. (1981) fanden eine deutlich verminderte Anzahl myelopoetischer Stammzellen im Knochenmark. In sehr seltenen Fällen war der Knochenmarksbefund unauffällig. Auch die Freisetzung reifer Neutrophiler aus dem Knochenmark war deutlich gegenüber der Norm vermindert (Ambruso et al. 1985, Schaub & Heyne 1983).

Die Pathogenese der Neutropenie bei GSD Ib ist weitgehend unklar. Abgesehen von den oben genannten auffälligen Knochenmarksbefunden, könnte das Problem der Neutropenie zusätzlich durch eine unzureichende Mobilisierung von Neutrophilen aus dem peripheren Blut verstärkt werden (Ambruso et al. 1985). Ungeklärt ist insbesondere, in welcher Weise der Defekt des G6P-Transporters bzw. seine metabolischen Folgen sich auf diese hämatologische Störung auswirken. Die Anwesenheit von G6Pase in Zellen des hämatopoetischen Systems ist fraglich, und ein möglicher Defekt im Transport von G6P in diese Zellen bleibt spekulativ. Eine optimale diätetische Einstellung hat keinen Effekt auf die Neutropenie (Garty et al. 1996).

### **Funktionsstörung der neutrophilen Granulozyten**

Auch die beeinträchtigte Phagozytenfunktion der Neutrophilen ist ein charakteristisches Merkmal der GSD Ib (Gitzelmann et al. 1993). Nahezu konstant lässt sich eine gestörte Neutrophilen-Chemotaxis (14 von 15 untersuchten Patienten) mit einer Einschränkung auf 40-0% der chemotaktischen Aktivität von Granulozyten gesunder Kontrollen nachweisen (Ambruso et al. 1985). Ebenso beobachteten Anderson et al. (1981) sowie Koven et al. (1986) eine verminderte Spontan- und gerichtete Migration der Neutrophilen nach Stimulation mit f-MLP (f-Met-Leu-Phe), Pepstatin A und Zymosan. Auch in vivo, beim Rebuck-Test, war die Mobilisierung und Migration der Neutrophilen vermindert (Mc Cabe et al. 1980).

In weiteren Untersuchungen neutrophiler Granulozyten von GSD Ib-Patienten ergab sich eine eingeschränkte Aktivität des sog. „respiratory burst“. Kilpatrick et al. (1990) analysierten in diesem Rahmen drei unabhängige Parameter:

- O<sub>2</sub>-Verbrauch nach Stimulation mit PMA (Phorbol Myristat Acetat)
- Hexose-Monophosphat-Shunt (HMPS)-Aktivität ausgedrückt als Rate der CO<sub>2</sub>-Produktion aus Glucose nach Stimulation mit PMA
- O<sub>2</sub><sup>-</sup> - Bildung nach Stimulation mit PMA oder f-MLP (f-Met-Leu-Phe)

In allen Fällen ergaben sich niedrigere Werte im Vergleich zu Patienten mit GSD Ia oder gesunden Kontrollen.

Zur Erklärung der gestörten Phagozytose wurden folgenden Fakten herangezogen: GSD Ib-Patienten zeigten vergleichsweise verminderte Aktivitäten im Hexose-Monophosphat-Shunt (HMPS), welcher der Bereitstellung von NADPH und Pentosen dient und 30% der Glukose-Oxidation in der Leber übernimmt (Voet & Voet, 1995). Ferner fand sich eine eingeschränkte Glykolyse. Beides könnte zu einer reduzierten Mobilität der Leukozyten aufgrund mangelnder Energie in diesen Zellen führen (Bashan et al. 1988, Seger et al. 1984). Nach Bashan könnte die Ursache der gestörten Phagozytose eine unzureichende Bereitstellung von G6P sein, wodurch eine quantitativ etwa gleich starke Beeinträchtigung sowohl der glykolytischen Aktivität als auch der Aktivität des HMPS resultiert. In diese Richtung deutet auch das Ergebnis der Untersuchung des 2-Deoxyglukose-Transports in Neutrophile von GSD Ib-Patienten. Dieser war gegenüber der Norm um 70% eingeschränkt, wofür ein spezifischer Membrandefekt verantwortlich gemacht wurde (Bashan et al. 1988). Den verminderten O<sub>2</sub>-Verbrauch sowie die stark eingeschränkte bakterizide Aktivität der neutrophilen Granulozyten von Patienten mit GSD Ib im Vergleich zu Kontrollen und GSD Ia-Patienten führten Seger et al. (1984) ebenfalls auf eine unzureichende Synthese von NADPH aufgrund der verminderten HMPS-Aktivität zurück. Daraus resultiere nach ihrer Auffassung eine verminderte Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten zur Bildung bakterizider O<sub>2</sub>-Metabolite. Kilpatrick et al. (1990) lenkten das Augenmerk mehr auf den intrazellulären Calcium-Stoffwechsel. Sie schlossen eine funktionelle Beeinträchtigung der Enzyme sowohl im NADPH-Oxydase-System als auch im HMPS aus und mutmaßten stattdessen eine Störung der Regulation dieser Enzyme. Die Untersucher wiesen in den Phagozyten betroffener Patienten eine verminderte Mobilisierung von Calcium nach, welches als second messenger nicht nur an Glykogenabbau und

Glukose-Transport, sondern auch an der „respiratory burst“-Aktivität wesentlich beteiligt ist. Nach den Ergebnissen Korchaks et al. (1993) spielt Calcium gemeinsam mit der Proteinkinase C eine Rolle bei der  $O_2^-$ -Produktion via Aktivierung der membranassoziierten NADPH-Oxydase. Kilpatrick et al. (1990) und auch Korchak et al. (1993) führten ferner die eingeschränkte Calcium-Mobilisierung auf geringe intrazelluläre Calcium-Speicher zurück. Wolf et al. (1986) vermuteten, dass G6P eine regulierende Funktion bei der Freisetzung von Calcium aus den Calciosomen, einem speziellen Segment des ER, im Pankreas hat. Benedetti et al. (1988, 1986) behaupteten dies von der Leber. In einer späteren Untersuchung führten Bashan et al. (1993) den eingeschränkten Glukose-Stoffwechsel in Neutrophilen von Patienten mit GSD Ib auf einen Defekt in der intrazellulären Glucose-Phosphorylierung zurück. Die Autoren verlassen damit ihre frühere These des Transport-Defekts sowie die der gestörten Calcium-Mobilisierung. Gerin et al. (1999) wiederum kamen auf die Annahme eines Defektes im intrazellulären G6P-Transport in Leukozyten zurück, da sie dieselbe mRNA-Spezies in Leukozyten fanden, wie sie auch in Leber und Niere vorkommt.

### **Funktionsstörung der Monozyten**

Es scheint, dass bei Patienten mit GSD Ib auch die Phagozytose-Eigenschaft der Monozyten eingeschränkt ist, wenn auch nicht so stark wie die der Neutrophilen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass Neutrophile ihre Energie in erster Linie aus der Glykolyse beziehen, wohingegen Monozyten mehr Mitochondrien enthalten, mit denen sie mehr ATP durch oxidative Phosphorylierung gewinnen können (Garty et al. 1996).

## **1.4 GSD Ia & Ib: Diagnostik**

Charakteristische Zeichen der GSD I sind eine ausgeprägte Hepatomegalie, rezidivierende Hypoglykämien schon nach relativ kurzen Nüchternphasen, sowie während der Hypoglykämie erhöhte Blutlaktatspiegel. Im allgemeinen führt diese Symptomatik zur Verdachtsdiagnose im ersten Lebensjahr. Für die Typendiagnostik GSD Ia versus GSD Ib sollte unbedingt nach einer bestehenden Neutropenie gefahndet werden.

Bis 1993 (Identifizierung des G6Pase-Gens) bzw. 1998 (Identifizierung des G6P-Translokator-Gens) war man bei der Diagnostik der GSD I (a und b) nach einem klinischen Vorscreening auf die Enzymuntersuchung in einem Leberbiopsat

angewiesen. Die Bestätigung einer GSD Ia gelang dabei direkt durch den Nachweis einer stark reduzierten Aktivität der G6Pase in zuvor tiefgefrorenem Material. Für die Diagnosesicherung der GSD Ib war es notwendig, frisches Material mit noch intakten Mikrosomen zur biochemischen Untersuchung anzuliefern, das heißt bei 4<sup>0</sup>C und nicht tiefgefroren. Tieffrieren des Gewebes führt zur Zerstörung der Mikrosomen und hat bei der Messung der G6Pase eine normale Aktivität zur Folge, da der „limitierende Faktor“ des G6P-Transports wegfällt (Lange et al. 1980, Narisawa et al. 1987, Burchell et al. 1993).

Seit Bekanntwerden der Gene für die G6Pase und den G6P-Transporter kann man bei der Diagnostik der GSD I (a und b) auf das Durchführen einer Leberbiopsie verzichten. Die Diagnostik lässt sich durch molekulargenetische Untersuchungen führen (Galli et al. 1999, Hou et al. 1999, Janecke et al. 1999, Lei et al. 1993, Santer et al. 2000, Veiga-da-Cunha et al. 1999, Veigha-da-Cunha et al. 1998). Bei Patienten mit GSD Ia findet man ferner eine deutlich erhöhte Aktivität der Plasma-Biotinidase (Burlina et al. 1996).

### **1.5 GSD Ia & Ib: Verlauf & Langzeitkomplikationen**

Unbehandelte Patienten zeigen ein stark vermindertes Wachstum, verzögerte Knochenreifung und Pubertät und können Leberadenome entwickeln mit der Gefahr der späteren Einblutung oder malignen Entartung ab der 2. Lebensdekade. Die erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut kann zu Gicht und Nierensteinen führen. Die Nieren werden ferner durch glomeruläre Hyperfiltration und Hyperperfusion geschädigt. Es kommt zur fokalen segmentalen Glomerulosklerose und interstitiellen Fibrose (Chen et al. 1988, Reitsma-Bierens et al. 1993, Smit et al. 1993). Als Langzeitkomplikationen stehen dementsprechend Leberadenome mit der Gefahr der malignen Entartung sowie Niereninsuffizienz im Vordergrund. Unter konsequenter Vermeidung von Hypoglykämien können die biochemischen Auffälligkeiten begrenzt und das Wachstum verbessert werden. Auch wurde eine Regression bestehender Leberadenome unter intensiver diätetischer Behandlung beobachtet (Fernandes, Smit 2000). Dies könnte zur Bestätigung der Annahme angeführt werden, dass eine Hyperglukagonämie und die langfristige Einwirkung extremer Substratmengen Einfluss auf die Entstehung von Leberadenomen haben. Renale Veränderungen in Form der Glomerulosklerose fanden sich bei fast allen älteren Patienten, anscheinend unabhängig von der diätetischen Einstellung (Fernandes, Smit 2000). Im Falle einer extremen Hyperlipidämie kann es

zur Pankreatitis kommen, häufig beobachtet man auch eine Anämie, sowie eine Osteopenie (Fernandes, Smit 2000). Kikuchi et al. (1990) beschrieben die Entwicklung einer generalisierten Amyloidose bei einer Patientin mit GSD Ib. Ein anderer Patient erkrankte an Myeloischer Leukämie und verstarb an einer malignen Hyperthermie (Simmons et al. 1984).

## **1.6 GSD Ia & Ib: Molekulargenetik**

1993 gelang es Lei et al., das für die G6Pase (Glykogenose Typ Ia) kodierende Gen zu isolieren. Es umfasst 12,5 kb auf Chromosom 17 (Lei et al. 1993). Obwohl der kodierende Bereich mit fünf Exons relativ klein ist, findet sich dennoch eine große Zahl verschiedener Mutationen, von denen inzwischen >36 bei der GSD Ia bekannt sind (Matern et al. 1998).

Gerin et al. (1997) publizierten die ersten Mutationen im Gen des vermeintlichen G6P-Transporters bei zwei Patienten mit GSD Ib. Die Ergebnisse wurden später durch Kure et al. (1998) bestätigt. Das G6PT-Gen umfasst ca. 5 kb genomischer DNA, ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11q23) lokalisiert und enthält neun Exons (Marcolongo et al. 1998). Von diesen fehlt in menschlicher Leber- und Leukozyten-DNA das Exon 7 (Gerin et al. 1999). Das kodierte Protein mit einem Molekulargewicht von 46 kDa besteht aus 429 Aminosäuren (Santer et al. 2000, van de Werve 2000). Es ist durch 10 transmembranäre Helices mit dem ER verbunden, wobei sowohl das Amino- als auch das Carboxylende ins Zytoplasma ragen (Chen et al. 2000, van de Werve et al. 2000; siehe Abbildung 1.6.1).

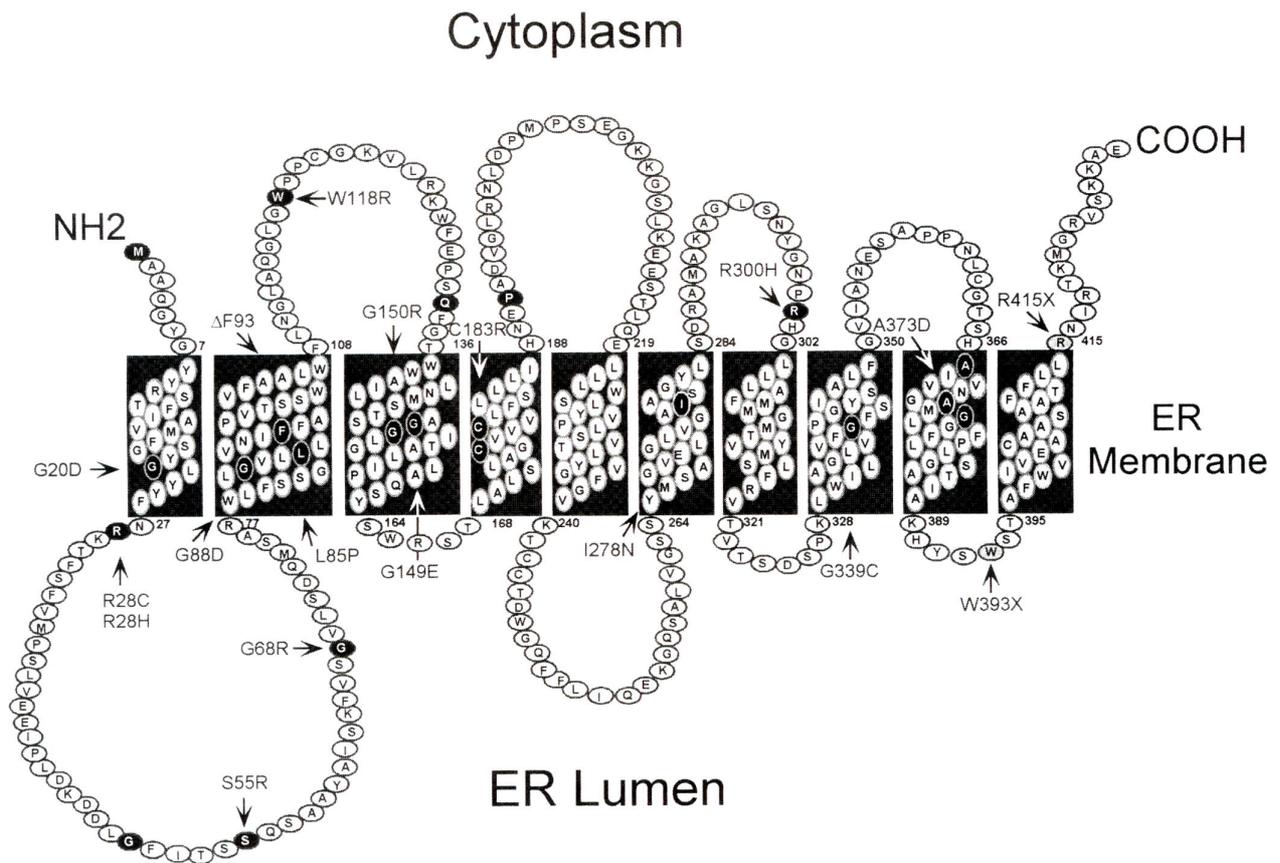


Abbildung 1.6.1: (aus Chen et al. 2000): Modell des G6P-Transporters

Hauptsächlich wird das G6PT-Gen in Leber und Nieren exprimiert, in geringerem Ausmaß aber auch in Leukozyten, passend zur Tatsache, dass ein Defekt des kodierten Proteins nicht nur zu einer gestörten G6Pase-Aktivität führt, sondern auch zu Neutropenie und beeinträchtigter Neutrophilenfunktion (Gerin et al. 1999). Inzwischen wurden auch für dieses Gen >59 pathogene Mutationen veröffentlicht (Hou et al. 1999, Ihara et al. 2000, Janecke et al. 1999, Santer et al. 2000, Veigha-da-Cunha et al. 1998). Während mehrere Autoren aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen übereinstimmend zu dem Schluss kamen, dass alle Formen von GSD I non-a aus Mutationen im G6P-Transporter Gen resultieren (Galli et al. 1999, Janecke et al. 1999, Veiga-da-Cunha et al. 1999), mutmaßten Lin et al. (1999) allerdings, dass es bei GSD Ic einen gesonderten Genlokus geben müsse.

### GSD I non-a – Frequenz der Mutationen

Die „truncating-mutation“ c.1211-2delCT spielt eine bedeutende Rolle im Kollektiv mitteleuropäischer Patienten mit GSD I non-a. Sie ist bei 21 deutschen Patienten auf 32% der Chromosomen vertreten. Häufig war auch die Missense-Mutation c.1184G>T mit einem Anteil von 29% (Santer et al. 2000). Veiga-da-Cunha et al. (1999) fanden

diese beiden Mutationen in 22% bzw. 13% bei einer weltweit angelegten Untersuchung von Patienten aus 45 verschiedenen Familien. Nonsense-Mutationen, Insertionen und Deletionen verursachen die Synthese strukturell veränderter Proteine, die je nach Lokalisation des Abbruchs mehr oder weniger stark in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Aber auch die bekannten Missense-Mutationen führen höchstwahrscheinlich zu einer abnormen Faltstruktur des G6P-Transporters und somit zu einer Funktionsstörung (Galli et al. 1999). Eine Korrelation zwischen Typ und Position der genetischen Schädigung und dem Schweregrad der Erkrankung scheint es nicht zu geben (Galli et al. 1999).

### **1.7 GSD Ia & Ib: Therapie**

Sehr wichtiger Bestandteil der Therapie bei Glykogenose ist die diätetische Einstellung. Zur Vermeidung von Hypoglykämien ist neben häufigen im Kohlenhydratgehalt berechneten Mahlzeiten tagsüber eine nächtliche Dauersondierung von Glukose-Polymeren (Maltodextrin) erforderlich, wobei regelmäßige Kontrollen der Blutzuckerkonzentration eine genaue Einschätzung des Glucose-Bedarfs ermöglichen. Die Nahrung sollte lactose- und fructosefrei sein (Däublin et al. 2002). Bei Harnsäurekonzentrationen über der oberen Normgrenze (6 mg/dl) ist eine Behandlung mit Allopurinol in Betracht zu ziehen.

#### **ZUSÄTZLICHE THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN BEI TYP IB**

Bei den meisten Patienten wird in regelmäßigen Abständen wegen bakterieller Infektionen eine Behandlung mit Antibiotika erforderlich, z.T. wird auch eine antibiotische Dauerprophylaxe, meist mit Cotrimoxazol, durchgeführt. Seit 1989 wird zunehmend bei GSD Ib-Patienten mit häufig-rezidivierenden bakteriellen Infektionen oder Crohn's like disease Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) eingesetzt. Ein positiver Effekt auf die Infektionsfrequenz wurde zunächst mit Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) nachgewiesen (Schroten et al. 1991, Hurst et al. 1993), wegen lokaler Haut-Reaktionen am Injektionsort ging man dann zu G-CSF über.

## **G-CSF - EXKURS**

G-CSF ist ein Glykoprotein und wird physiologischerweise von Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen produziert. Es reguliert die Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Progenitorzellen bis zu den reifen neutrophilen Granulozyten (Welte et al. 1988, Demetri & Griffin 1991).

Filgrastim (Neupogen®), rekombinantes humanes G-CSF, besitzt die identische biologische Aktivität wie endogenes humanes G-CSF, hat aber zusätzlich einen N-terminalen Methionin-Rest und ist nicht glykosyliert (Frampton et al. 1994). Lenograstim (Granocyte®) unterscheidet sich hingegen nicht von humanem G-CSF und scheint in vitro stabiler und wirksamer zu sein als Filgrastim (Frampton et al. 1995). Beide Substanzen wurden zur Behandlung iatrogenen und krankheitsbedingter Neutropenien entwickelt. Vorrangig wurde Filgrastim, wie auch Lenograstim, als Bestandteil der Chemotherapie nicht-myelogener Malignome und auch bei Hochdosis-Chemotherapie im Rahmen von Knochenmarkstransplantationen evaluiert. In geringerem Umfang erfolgten Untersuchungen der Medikamente bei der Behandlung der schweren kongenitalen oder zyklischen Neutropenie und anderer Erkrankungen mit erniedrigten Neutrophilenzahlen (Frampton et al. 1994, Frampton et al. 1995). Eine neuere Untersuchung ergab die Äquivalenz von Filgrastim und Lenograstim bei der Mobilisierung peripherer Blut-Stammzellen nach Chemotherapie (Lefrere et al. 1999).

### **Absoluter Neutrophilen Count (ANC) & Infektionen unter G-CSF am Beispiel der kongenitalen Neutropenie**

Zeidler et al. (1993) behandelten 32 Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie und vier Patienten mit schwerer zyklischer Neutropenie mit r-met-HuG-CSF (Filgrastim). 30 der 32 Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie und alle vier Kinder mit zyklischer Neutropenie haben auf diese Therapie mit einem Anstieg der mittleren neutrophilen Granulozytenzahl auf  $>1.000/\mu\text{l}$  angesprochen. Der Anstieg der Neutrophilen war mit einer dramatischen Verbesserung des klinischen Verlaufs assoziiert: Es kam zu einer signifikanten Reduktion 1) der Zahl schwerer bakterieller Infektionen, 2) der Zahl der Episoden mit intravenöser Antibiotika-Therapie und 3) der Anzahl der Klinikaufenthalte (Zeidler et al. 1993). Ein Anstieg des ANC (Absoluter Neutrophilen Count) auf  $>1.000/\mu\text{l}$  mit gleichzeitig deutlicher Verbesserung des klinischen Verlaufs unter G-CSF wurde für weitere Fälle mit kongenitaler Neutropenie (Dale et al. 1993, Hammond et al. 1989, Marcolongo et al. 1995) beschrieben.

Von einer Anhebung der Zahl der Neutrophilen durch G-CSF profitierten auch Patienten mit experimenteller entzündlicher Darmerkrankung und während chirurgischer Eingriffe im kolorektalen Gebiet (Hommes et al. 1996, Wiik et al. 1999).

### **Absoluter Neutrophilen Count (ANC) & Infektionen unter G-CSF am Beispiel der GSD Ib**

Ein günstiger Verlauf im Hinblick auf die Infektionsanfälligkeit wurde im allgemeinen auch für Patienten mit GSD Ib (Dale et al. 1991, Hoover et al. 1996, Hurst et al. 1993, Ishiguro et al. 1993, Mc Cawley et al. 1994, Roe et al. 1992, Schroten et al. 1991, Wang et al. 1990, Welte et al. 1990) beschrieben. Bei der GSD Ib war die Behandlung zum Teil auch wegen gastrointestinaler Symptome begonnen worden (Hoover et al. 1996, Roe et al. 1992, Schroten et al. 1991). Bestehende bakterielle Infektionen verschwanden unter der Behandlung rasch, neue traten während einer Behandlungsdauer von 12 Monaten nicht auf. Bei 3 Patienten verschwanden die hartnäckigen Ulzerationen der Mundschleimhaut unter G-CSF (Schroten et al. 1991, Dale et al. 1991). Kutane Infektionen besserten sich kurz nach den ersten G-CSF-Gaben (Schroten et al. 1991). In einer retrospektiven Analyse von Fällen mit GSD Ib in Europa wurde für alle 18 mit G-CSF behandelten Patienten eine deutliche Besserung des Schweregrads von Infektionen bzw. der entzündlichen Darmerkrankung berichtet (Visser et al. 1999).

### **Wirkmechanismus von G-CSF**

Über den Wirkmechanismus von G-CSF in Hinblick auf den Anstieg der Neutrophilenzahl gibt es unterschiedliche Meinungen. Während einige Autoren die Freisetzung teilweise unreifer Neutrophiler aus dem Knochenmark und die indirekte Aktivierung dieser Zellen durch G-CSF annehmen (Spiekermann et al. 1994), vermuten andere eine beschleunigte Freisetzung von reifen Neutrophilen in die Zirkulation (Marcolongo et al. 1995). Ishiguro et al. (1993) nehmen an, dass der Anstieg der Neutrophilenzahl nicht nur durch Stimulation der Granulopoese und verstärkte Freisetzung reifer Neutrophiler in den Blutkreislauf, sondern auch durch eine längere Überlebenszeit der Neutrophilen im Blutkreislauf zustandekommt.

### **Funktion der Neutrophilen unter G-CSF am Beispiel der GSD Ib**

Unterschiedliche Resultate ergaben sich auch betreffend die Wirkung von G-CSF auf die Funktion der Neutrophilen. So wurden Fälle mit unverändert eingeschränkter Chemotaxis unter G-CSF beschrieben (Mc Cawley et al. 1994, Schroten et al. 1991)

und in einem Fall besserte sich die Neutrophilen-Motilität unter G-CSF (Ishiguro et al. 1993). Ebenso lieferten Untersuchungen zum „respiratory burst“ unterschiedliche Ergebnisse: Einige Autoren berichteten eine unverändert erniedrigte  $O_2^-$ -Produktion (Hurst et al. 1993, Roe et al. 1992), andere beschrieben eine graduelle Korrektur der  $O_2^-$ -Produktion (Mc Cawley et al. 1994) bzw. eine gesteigerte Bildung von  $H_2O_2$  (Schroten et al. 1991). Man spekuliert auch über eine Inhibierung der Apoptose von Neutrophilen durch G-CSF. Experimentell Untersuchungen liegen allerdings bisher nicht vor (aus mündlicher Quelle). Es ist anzunehmen, dass die absolute Neutrophilenzahl größeren Einfluß auf die Infektanfälligkeit bei GSD Ib hat als die Neutrophilenfunktion (Hoover et al. 1996, Wendel et al. 1993).

### **Funktion der Neutrophilen unter G-CSF an verschiedenen anderen Beispielen**

Bei Untersuchungen an Granulozyten von Patienten mit experimenteller Colitis bzw. unter Chemotherapie wurde eine durch G-CSF verminderte Chemotaxis nachgewiesen (Hommes et al. 1996, Spiekermann et al. 1994, Turilli et al. 1995). Bei Untersuchungen zum „respiratory burst“ fanden sich bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung oder kongenitaler Neutropenie mit normaler Neutrophilenfunktion während der Therapie mit G-CSF unverändert normale Parameter für Phagozytose/Killing (Wiik et al. 1999), sowie eine normale Produktion von Zytokinen ( $IL-1\alpha$ ,  $IL-8$ ,  $TNF\alpha$ ) und  $O_2^-$  (Marcolongo et al. 1995). Ferner ergaben Granulozyten-Funktionsuntersuchungen bei Leukämie-Patienten unter Chemotherapie, wie auch bei Kontrollpersonen, eine gesteigerte Expression von Neutrophilen-Oberflächenmarkern, welche die Adhärenz zu Endothelien und die Gewebeeinfiltration vermitteln (Spiekermann et al. 1994). Hommes et al. (1996) konnten bei Kaninchen mit experimenteller Colitis unter hochdosierter G-CSF-Therapie eine verminderte Produktion von Entzündungsmediatoren bei fortbestehender Bildung des Scheimhaut-protectiven  $PGE_2$  zeigen.

### **Dosierung von G-CSF**

Die durch G-CSF erwirkte Steigerung der Neutrophilenzahl zeigte eine deutliche Dosisabhängigkeit (Hommes et al. 1996, Ishiguro et al. 1993, Spiekermann et al. 1994, Welte et al. 1987). Die Verabreichung von G-CSF kann subkutan oder intravenös erfolgen. Als Initial-Dosis bei der Behandlung von Chemotherapie-induzierten Neutropenien, idiopathischen und zyklischen Neutropenien empfehlen Frampton et al. (1994)  $5 \mu\text{g/kg KG} \times \text{d s.c.}$  Eine höhere Startdosis von  $10 \mu\text{g/kg KG} \times \text{d}$  wird für Patienten unter Hochdosis-Chemotherapie und für solche mit schwerer kongenitaler

Neutropenie vorgeschlagen (Frampton et al. 1994). In einer Untersuchung zur r-met-HuG-CSF Langzeitbehandlung von Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie wurden zwischen 0,8 und 120 µg/kg KG x d verabreicht (Zeidler et al. 1993). Der Therapieplan sah vor, alle Patienten initial mit 3 µg/kg KG x d zu behandeln (Welte et al. 1990, Zeidler et al. 1993). Diese Dosis wurde individuell noch gesteigert, falls nicht vorher ein ANC von >1.000/µl erreicht wurde. Entsprechend wurde als Erhaltungsdosis die Menge an G-CSF verabreicht, bei der der ANC >1.000/µl gehalten werden konnte (Zeidler et al. 1993). Die Dosierung von G-CSF in verschiedenen weiteren Studien betrug durchschnittlich etwa 5 µg/kg KG x d, wobei die Spannweite von 0,5 bis 48 µg/kg KG x d reichte.

### **Nebenwirkungen der G-CSF-Therapie**

Die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms mit Transformation in eine myeloische Leukämie sowie das Auftreten einer Leukämie sind als Spätwirkungen einer Langzeit-Anwendung von G-CSF bei Patienten mit chronischer Neutropenie beschrieben worden (Frampton et al. 1994, Zeidler et al. 1993). Die Knochenmarkszytogenetik des Patienten mit akuter monoblastischer Leukämie zeigte das Bild einer Translokation t(11;14), die bei einer Routine-Karyotypanalyse vor Beginn der G-CSF-Therapie nicht nachgewiesen worden war. Das Myelodysplastische Syndrom bei einem anderen Patienten war assoziiert mit einer Monosomie 7 der myeloischen Zellen (Zeidler et al. 1993). Allerdings wurde von einer Prädisposition bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie für eine leukämische Transformation bereits vor der Ära der G-CSF-Therapie, also auch ohne Einfluß von G-CSF berichtet (Gilman et al. 1970, Rosen & Kang 1979). Dunn et al. (2000) fanden keinen Anhalt für eine Stimulation maligner Blasten durch G-CSF bei der Behandlung von Patienten mit Chemotherapie bei Akuter Myeloischer Leukämie.

Das Auftreten einer Osteopenie/Osteoporose bei nahezu einem Viertel der Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie ist ätiologisch nicht eindeutig zu klären. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung könnte sein, dass Osteoklasten entweder in der Zahl oder in ihrer Aktivität zunehmen, hervorgerufen entweder durch Pathomechanismen der Grunderkrankung oder durch hohe endogene oder pharmakologische G-CSF-Spiegel (Zeidler et al. 1993, Lee et al. 1991). Für die These, die Osteopenie sei eine Folge der kongenitalen Neutropenie, spricht eine weitere

Untersuchung, die keinen Zusammenhang zwischen Knochenmineralisierung oder Knochenumsatz-Parametern und G-CSF-Dosis ergab (Fewtrell et al. 1997). Häufiger Befund ist eine meist asymptomatische Splenomegalie (Dale et al. 1991, Dale et al. 1993, Hammond et al. 1989, Zeidler et al. 1993, Visser et al. 1999, Wang et al. 1990). Auch Vaskulitiden wurden beschrieben, welche Zeidler et al. (1993) mit dem raschen Neutrophilen-Anstieg assoziierten. Lokale oder allergische Reaktionen fanden sich hauptsächlich bei der Anwendung von GM-CSF (Hurst et al. 1993, Schroten et al. 1991, Wendel et al. 1993).

## **Fazit**

Ein konkreter Nutzen der G-CSF-Therapie für die Glykogenose Ib-Patienten konnte bislang nicht zweifelsfrei bewiesen werden. Außerdem gibt es weder klar definierte Indikationen für die Anwendung von G-CSF, noch ein Schema der Verabreichung.

## **1.8 Ziel der Studie**

Die vorliegende Studie soll beitragen zur Klärung folgender Fragen:

1. Unterscheidet sich die GSD Ib hinsichtlich der Stoffwechselfparameter von der GSD Ia?
2. Gibt es bei der GSD Ib Unterschiede im klinischen (nicht metabolischen) Phänotyp?
3. Besteht bei Patienten mit GSD Ib eine Korrelation zwischen dem Genotyp und dem klinischen (nicht metabolischen) Phänotyp?
4. Ist die Behandlung der GSD Ib-Patienten mit G-CSF wirksam?  
sowie
5. zur Entwicklung eines Therapiekonzeptes bezüglich der Infektionskomplikationen infolge der Neutropenie.

## **2 Methodik**

### **2.1 Erfassung der Glykogenose Ib Patienten**

Es wurde die Erfassung sämtlicher in Deutschland betreuter und behandelter Patienten mit GSD Ib angestrebt. Dazu wurde eine Umfrage an allen pädiatrischen Stoffwechsellzentren Deutschlands durchgeführt, wodurch 13 Patienten erfasst wurden. Durch Vermittlung der Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V., die nach Einwilligung der betroffenen Eltern eine Liste einiger Mitglieder zur Verfügung stellte, wurden drei Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Weitere neun werden an der Kinderklinik bzw. an der medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf betreut. Die Patienten anderer Kliniken waren zum Teil ebenfalls in Düsseldorf bekannt. Die Erfassung ihrer Daten gelang dank der freundlichen Mitarbeit der jeweils betreuenden Ärzte in sieben Fällen in den entsprechenden Kliniken. Von acht Patienten wurden die gesamten Akten für kurze Zeit zur Einsicht an die Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf gesandt. Eine klinische Nachuntersuchung wurde nicht vorgenommen. Die Analyse der Akten erfolgte im Zeitraum von 1997 bis 2000.

### **2.2 Beschreibung der Krankheitsverläufe**

Die Analyse der Krankheitsverläufe der Patienten mit Glykogenose Ib erfolgte retrospektiv durch Studium der Krankenakten. Es wurden Daten zu folgenden Bereichen erhoben:

1. Diagnosestellung: Zeitpunkt, klinische Symptome und diagnostische Maßnahmen
2. Metabolische Einstellung: Aspekte der Diättherapie sowie der metabolischen Kontrolle
3. Parameter der Nierenfunktion/Nephropathie
4. Angaben zur Granulozytenzahl und -funktion, Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen, Parameter einer chronischen Entzündung
5. Therapie der Infektionen: Aspekte der G-CSF-Behandlung

Zur Beurteilung v.a. der Stoffwechselsituation erfolgte eine Teilung der Gruppe in vor 1980 geborene Patienten und nach 1980 geborene Patienten, da sich erst in der Gruppe der letztgenannten die regelmäßige Behandlung mit einer nächtlichen Magensonde mit kontinuierlicher Kohlenhydratzufuhr zu etablieren begann. Die Daten

wurden z.T. mit denen der entsprechenden Patienten mit GSD Ia verglichen, die in Düsseldorf betreut werden.

### **DIÄT UND MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG**

Folgende Parameter der Diät-Behandlung wurden analysiert:

- Kohlenhydratzufuhr tagsüber in mg/kg x min
- Methode der nächtlichen Glucosezufuhr: Mageninfusion/ungekochte Stärke
- Kohlenhydratzufuhr nachts in mg/kg x min
- Gabe von Allopurinol

### **METABOLISCHE KONTROLLE**

Zur Beurteilung der metabolischen Kontrolle wurden folgende Parameter erhoben:

- Längenwachstum und Gewicht als „standard deviation score“ (KIGS-Programm (Pharmacia & Upjohn): benutzt wurden die Referenzwerte aus der Züricher Studie: Prader A et al., Helv. Paediatr. Acta Suppl 1988; 51: 1-125)
- Blutzuckerprofile
- Ausmaß der Lactatproduktion (Laktat im 24-h-Urin, bezogen auf Kreatinin)
- Serum-Konzentration der Triglyceride (Berechnung der Jahresmittelwerte für die einzelnen Patienten und daraus Berechnung der Gesamtmittelwerte für alle Patienten in Abhängigkeit vom Alter)
- Aktivität der Transaminasen
- Sonographie der Leber zur Beurteilung von Größe, Dichte und dem Vorliegen von Adenomen

### **PARAMETER DER NEPHROPATHIE:**

- Proteinurie
- Plasma-Kreatinin-Konzentration
- Kreatinin-Clearance

### **ANÄMIE**

Hier wurden transfusionspflichtige Fälle herausgestellt.

## **INFEKTIONEN & NEUTROPENIE**

Zur Beurteilung der Neutropenie und Anfälligkeit gegenüber Infektionen wurden herangezogen:

- Anzahl der Infektionen pro Jahr
- Granulozytenzahl und -funktion

Die Erfassung der pro Patient beschriebenen Infektionen sollte ein Ranking und somit eine Einteilung der Erkrankung in unterschiedliche Schweregrade ermöglichen. Zur Beurteilung der Neutropenie wurde folgendermaßen verfahren: Aus den vorliegenden Granulozytenzahlen wurden pro Patient die Jahresmediane errechnet, woraus wiederum Gesamt-Mittelwerte gebildet wurden. Diese wurden graphisch für die einzelnen Patienten mit ihrer entsprechenden Nummer dargestellt, geordnet nach zunehmender Granulozytenzahl. In Anlehnung an die Einteilung in verschiedene Normbereiche je nach Alter ergaben sich insgesamt 3 Werte für die aufeinanderfolgenden Lebensabschnitte. Zum Teil musste auf Einzelwerte zurückgegriffen werden. In anderen Fällen lagen keine konkreten Daten vor, sondern lediglich die Beurteilung der Parameter als normal. Diese wurden beim Vergleich der Werte nicht berücksichtigt. Es wurde ferner unterschieden zwischen Bestimmungen der Granulozytenzahlen ohne und nach G-CSF-Gabe.

Untersuchungen der Neutrophilenfunktion lagen in einer begrenzten Anzahl von Fällen vor. Diese wurden, soweit möglich, miteinander verglichen sowie mit Fällen aus der Literatur.

## **PLASMATISCHE ENTZÜNDUNGSPARAMETER**

- Gesamteiweiss
- Immunglobuline
- saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein

Der Analyse der Granulozytenzahlen entsprechend erfolgte die Untersuchung der vorliegenden Werte für Gesamteiweiss, Immunglobuline und das saure  $\alpha_1$ -Glykoprotein als Parameter einer chronischen Entzündung.

## **G-CSF-THERAPIE**

Folgende Aspekte der G-CSF-Therapie wurden untersucht:

- Dosierung in mg/kg KG x Woche
- Häufigkeit der Verabreichung (kontinuierlich/intermittierend)
- Infektionsfrequenz unter G-CSF
- Granulozytenzahlen und –funktion unter G-CSF

## **MOLEKULARGENETIK**

Die Mutationsanalyse für 19 Patienten erfolgte in Kiel durch PD Dr. Santer. Eine Patientin wurde von Dr. Veiga-da-Cunha in Brüssel genetisch charakterisiert, drei weitere von Dr. Janecke in Innsbruck. Es erfolgte eine Gegenüberstellung von Mutationen und Klinik der Patienten mit dem Versuch einer Korrelation von Genotyp und (nicht metabolischem) Phänotyp. Von drei Patienten lagen keine molekulargenetischen Untersuchungen vor

## **FRAGEBOGEN**

Um eine persönliche Einschätzung ihrer Situation durch die älteren Patienten (ab 15 Jahre) bzw. die Eltern der jüngeren Patienten zu erhalten, wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) konzipiert und verschickt. Erfasst werden sollten folgende Bereiche:

- Bewertung der eigenen Anfälligkeit gegenüber Infektionen (gegebenenfalls Bewertung durch die Eltern), d.h. Angabe konkreter Zahlen zur Häufigkeit bestimmter Infektionen pro Zeiteinheit (HNO, Lunge und Bronchien, Gastrointestinaltrakt, Haut und Schleimhäute)
- im Falle einer G-CSF-Behandlung Bewertung dieser Therapie in Form einer Punkteskala von 0 bis 6

Es wurden insgesamt 18 Fragebögen verschickt bzw. durch die betreuenden Ärzte an die Patienten weitergegeben, von denen schließlich 16 ausgefüllt zur Auswertung vorlagen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten mit Glykogenose Ib

Insgesamt wurden 25 Patienten in die Studie einbezogen, 13 ♀ und 12 ♂. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Analyse der Akten (1999/2000) lag bei 12 Jahren. Der jüngste Patient war ein Jahr alt, die älteste Patientin 36 Jahre. Patient Nr. **16** war bereits im Alter von neun Jahren verstorben. Tabelle 3.1.1 zeigt alle Patienten mit laufender Nummer, Initialen, Geburtsdatum, Nationalität und betreuender Klinik.

Tabelle 3.1.1: Untersuchte Patienten mit GSD Ib

Pat.Nr.	Initialen (Geschlecht)	Geburtsdatum	Nationalität	betreut in
1	STM (w)	*06.05.1963	deutsch	Düsseldorf
2	STU (w)	*28.12.1969	deutsch	Düsseldorf
3	AG (w)	*30.11.1972	deutsch	Leipzig
4	VI (w)	*09.09.1974	deutsch	Flensburg (Kiel)
5	PE (w)	*28.07.1976	deutsch	Düsseldorf
6	GA (m)	*21.09.1979	türkisch	Düsseldorf
7	SUA (w)	*24.07.1984	deutsch	München
8	GAK (w)	*09.09.1984	deutsch	Heidelberg
9	HN (w)	*24.09.1984	deutsch	München
10	WS (m)	*20.01.1985	deutsch	Göttingen
11	WE (w)	*02.01.1986	deutsch	Düsseldorf
12	EM (w)	*16.05.1986	deutsch	Düsseldorf
13	HC (w)	*13.01.1987	deutsch	Bremen
14	GOA (m)	*24.05.1987	griechisch	Düsseldorf
15	LP (m)	*24.05.1988	deutsch	Düsseldorf
16	TD (m)*	*14.11.1988	deutsch	Krefeld (Düsseldorf)
17	BI (m)	*04.01.1991	türkisch	Pforzheim (Heidelberg)
18	RS (w)	*11.05.1991	deutsch	Augsburg
19	FF (m)	*23.12.1991	deutsch	Heidelberg
20	SEA (w)	*30.09.1992	deutsch	Münster
21	LJ (m)	*07.01.1994	deutsch	Flensburg (Kiel)
22	DT (m)	*15.11.1995	türkisch	Mannheim (Heidelberg)
23	EJ (m)	*13.07.1996	deutsch	Marburg
24	THM (m)	*12.03.1997	deutsch	Leipzig
25	TOM (m)	*07.01.1999	kroatisch	Düsseldorf
		*†29.03.1998		

## GESCHLECHTSVERHÄLTNIS

Tabelle 3.1.2 zeigt die Geschlechtsverteilung in zwei Gruppen von Patienten, denen, die vor 1980 (1963 – 1979) und denen, die nach 1980 geboren wurden.

Tabelle 3.1.2: Geschlechtsverhältnis der untersuchten Patienten mit GSD Ib

	weiblich	männlich
<b>vor 1980 geboren</b>	5	1
<b>nach 1980 geboren</b>	8	11

## NATIONALE HERKUNFT

Die nationale Herkunft der Patienten ist in Tabelle 3.1.3 aufgeführt.

Tabelle 3.1.3: Nationale Herkunft der untersuchten Patienten mit GSD Ib

	Pat.-Anzahl	konsanguin
<b>deutsch</b>	20	0
<b>türkisch</b>	3	3
<b>kroatisch</b>	1	0
<b>griechisch</b>	1	0

Alle türkischen Patienten entstammen konsanguinen Ehen.

## 3.2 Diagnosestellung

### ART DER DIAGNOSESTELLUNG

In 20 Fällen wurde die Diagnose Glykogenose Ib durch eine entsprechende Befundkonstellation der Enzymmessung in einem Leberbiopsat gestellt. Bei zwei Patienten wurde die Diagnose GSD Ib aufgrund der typischen Trias: Hypoglykämien, Hyperlaktatämie und Hepatomegalie in Kombination mit einer Neutropenie vermutet und durch Mutationsnachweis im Gen der G6P-Translokase gesichert. In drei Fällen lagen über die Art der Diagnosestellung keine Angaben vor. Tabelle 3.2.1 zeigt die angewandten diagnostischen Methoden.

Tabelle 3.2.1: Bei den untersuchten Patienten angewandte diagnostische Methoden

	Pat.-Anzahl		Pat.-Anzahl
<b>Leberbiopsie</b>	20	davon Sonderfall*	2
<b>Molekulargenetik</b>	2		

\*Bei den beiden ältesten Patienten (**1** und **2**) konnte jahrelang die GSD Ib nicht gesichert werden. Leberadenome und eine progrediente Niereninsuffizienz ab der zweiten Lebensdekade wurden zusammen mit mäßig ausgeprägten Hypoglykämien als deutliche Hinweise auf GSD I gewertet. Es gab allerdings keine Anzeichen für häufige bakterielle Infektionen. Bei der Patientin **2** wurde erneut im Alter von 20 Jahren eine Leberbiopsie durchgeführt mit dem Ergebnis: GSD I non-a. Schließlich wurden im Jahre 1999 bei der Patientin **1** (Schwester von Patientin **2**) zwei pathogene Mutationen im Gen der G6P-Translokase identifiziert (Veiga-da-Cunha 1999). Die Untersuchung der bereits extrahierten DNA bei Patientin **2** misslang aus technischen Gründen, so dass die Diagnose GSD Ib bei ihr auf einer Annahme beruht.

#### ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG

Der Altersmedian bei Diagnosestellung betrug für die Gruppe der vor 1980 geborenen Patienten sechs Jahre (Range 1 Jahr bis 16 ½ Jahre). In der Gruppe der nach 1980 geborenen Patienten wurde bei 14 die Diagnose im ersten Lebensjahr gestellt ( $8 \pm 3$  Monate). Bei fünf weiteren erfolgte die Diagnosestellung im Alter zwischen 17 und 51 Monaten ( $25 \pm 15$  Monate). In den Tabellen 3.2.2 bis 3.2.4 ist für alle Patienten das Alter bei Diagnosestellung aufgeführt. Bei einigen Patienten gab es vor der endgültigen Diagnose bereits eine andere Verdachtsdiagnose. Diese wird in den entsprechenden Fällen in Klammern aufgeführt.

Tabelle 3.2.2: Alter bei Diagnosestellung (vor 1980 geborene GSD Ib-Patienten)

Pat. Nr.	Geburtsdatum	Alter bei Diagnosestellung (in Jahren und Monaten)
<b>1</b>	*06.05.1963	8J 5M
<b>2</b>	*28.12.1969	16J 7M
<b>3</b>	*30.11.1972	1J
<b>4</b>	*09.09.1974	3J 9M (n)
<b>5</b>	*28.07.1976	3J
<b>6</b>	*21.09.1979	9J 7 M (III)
	<b>Median:</b>	<b>6 Jahre</b>
	<b>Range:</b>	<b>1 Jahr – 16 Jahre 7 Monate</b>

Tabelle 3.2.3: Alter bei Diagnosestellung (nach 1980 geborene GSD Ib-Patienten mit Diagnosestellung im 1. Lebensjahr)

Pat. Nr.	Geburtsdatum	Alter bei Diagnosestellung (vorherige Diagnose)
8	*09.09.1984	6 Monate
9	*24.09.1984	11 Monate
10	*20.01.1985	1 Jahr 1 Monat
11	*02.01.1986	9 Monate (nicht Ia)
12	*16.05.1986	1. Lebensjahr
13	*13.01.1987	8 Monate
14	*24.05.1987	4 Monate
15	*24.05.1988	8 Monate
16	*14.11.1988	8 Monate
18	*11.05.1991	8 Monate
20	*30.09.1992	6 Monate
22	*15.11.1995	1 Monat
23	*13.07.1996	9 Monate
25	*07.01.1999	7 Monate
	<b>Median:</b>	<b>8 Monate</b>
	<b>Range:</b>	<b>1 - 13 Monate</b>

Tabelle 3.2.4: Alter bei Diagnosestellung (nach 1980 geborene GSD Ib-Patienten mit Diagnosestellung nach dem 1. Lebensjahr)

Pat. Nr.	Geburtsdatum	Alter bei Diagnosestellung (vorherige Diagnose)
7	*24.07.1984	1 Jahr 6 Monate
17	*04.01.1991	1 Jahr 5 Monate (I)
19	*23.12.1991	1 Jahr 5 Monate (Ia)
21	*07.01.1994	4 Jahre 3 Monate
24	*12.03.1997	~2Jahre
	<b>Median:</b>	<b>18 Monate</b>
	<b>Range:</b>	<b>17 Monate - 4Jahre 3 Monate</b>

### 3.3 Klinischer Verlauf – vor 1980 geborene Patienten

Seit 1980 wurde bei Patienten mit GSD I das Prinzip der kontinuierlichen Bereitstellung ausreichender Mengen von Glukose verwirklicht. Dieses besteht in der Verabreichung häufiger kleinerer, nach dem Kohlenhydratgehalt berechneter Mahlzeiten tagsüber und einer kontinuierlichen Infusion von Glukose oder Glukosepolymeren durch eine nasogastrische Sonde über Nacht oder auch durch die nächtliche Verabreichung ungekochter Stärke. Erst dadurch gelang eine wirksame Beeinflussung der sekundären metabolischen Störungen mit einer durchschlagenden Verbesserung des Behandlungsergebnisses. Vor 1980 wurde die diätetische Beeinflussung des Stoffwechsels der Patienten nur sehr begrenzt durchgeführt. Es wurden Tag und Nacht alle zwei bis drei Stunden bestimmte Kohlenhydratmengen gefüttert, was die sekundären metabolischen Störungen nur unzureichend beseitigte.

Aufgrund dieser Unterschiede in der Behandlung erfolgte die Beurteilung des klinischen Verlaufs der vor 1980 und der nach 1980 geborenen getrennt, und zwar sowohl für die Patienten mit GSD Ia und GSD Ib. In Tabelle 3.3.1 sind für die erstgenannte Gruppe von GSD Ib-Patienten die wichtigsten Parameter des klinischen Verlaufs (Wachstum, Langzeitkomplikationen an Leber und Niere) dargestellt.

Tabelle 3.3.1: Daten zu Diagnosezeitpunkt, Behandlungsweise, Wachstum und Langzeitkomplikationen der vor 1980 geborenen Patienten mit GSD Ib

Pat.Nr., Geschlecht	Geburtsjahr	Alter bei Diagnose Stellung (Jahre)	Nächtliche Sonde	Endgröße (SD)	Leberadenome mit (Jahre)
1, w	1963	8	nein	-1,79	25 (mit 35 Nierenversagen)
2, w	1969	16	ab 16. LJ teilweise	-2,98	16 (mit 27 Leber-, Nierentransplantation)
3, w	1972	1	nein	-6,49	mit 24 Nierenversagen
4, w	1974	3	nein	+1,05	18
5, w	1976	3	ab 5. LJ	-2,30	keine mit 23
6, m	1979	9	nein	-2,89	keine mit 20

Zum Vergleich werden die entsprechenden Daten der sechs langjährig an der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf behandelten Patienten mit GSD Ia, geboren zwischen 1968 und 1979, gegenübergestellt (Tabelle 3.3.2).

Tabelle 3.3.2: Daten zu Diagnosezeitpunkt, Behandlungsweise, Wachstum und Langzeitkomplikationen der vor 1980 geborenen Düsseldorfer Patienten mit GSD Ia

Initialen, Geschlecht	Geburtsjahr	Alter bei Diagnose-Stellung (Jahre)	nächtliche Sonde	Endgröße (SD)	Leberadenome mit (Jahre)
HA, w	1968	12	13.-15. LJ	+0,22	18
SW, w	1971	8 Monate	10.-13. LJ	-1,29	keine mit 23
CM, m	1973	11	12.-16.LJ	-2,03	21
SN, w	1974	11 Monate	ab 5. LJ	-2,28	keine mit 25
KS, w	1979	8 Monate	nein	-0,92	18

### WACHSTUMSVERLAUF

Die sechs vor 1980 geborenen Patienten mit GSD Ib waren bis auf eine Ausnahme (Pat. 4) mit einem Wachstum deutlich unter  $-2$  SD des Mittelwertes stark minderwüchsig. Vier von ihnen, darunter auch Pat. 4, hatten niemals eine Sonde (Tabelle 3.3.3).

Tabelle 3.3.3: Wachstumsverlauf der vor 1980 geborenen GSD Ib-Patienten in SD zu verschiedenen Zeitpunkten

Pat. Nr.	3Jahre	6Jahre	8Jahre	10Jahre	16Jahre	20Jahre	Sonde
1		-3,58	-3,39			-1,79	/
2				-5,12	-5,66	-2,98	ab 16J9 M
3	-6,46	-7,03	-7,68	-7,34	-9,93	-6,49	/
4		-0,66	-0,22	-0,18	1,08	1,05	/
5				-4,46	-2,68	-2,30	ab 5J
6			-4,12	-3,78	-2,76	-2,89	/

### Behandlung:

- 1 erst sehr später Beginn der nächtlichen Einnahme von Maisstärke
- 2 vor Sondenbeginn Mondamin
- 3 Spät- und Nacht Mahlzeiten, angereichert mit Mondamin
- 4 Mondamin als Nacht Mahlzeit
- 6 abends und nachts Mondamin

### NEPHROPATHIE

Bei der Erfassung der Nephropathie zeigt sich, dass die drei ältesten Patienten eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen, eine weitere Patientin wurde wegen eines akuten Nierenversagens behandelt. In Tabelle 3.3.4 sind

Parameter der zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion mit zunehmendem Alter dargestellt.

Tabelle 3.3.4: Parameter der Nephropathie bei vier GSD Ib-Patienten

Pat.	Alter (Jahre)	Proteinurie	Plasma- Kreatinin	Kreatinin- Clearance	Blutdruck (mmHg)	
		(mg/l) (n: < 60mg/d)	(mg/dl) n: 0,5-0,9 (w)	(ml/min) n: >95 (w)		
1	25	139	1,0			
	27	400	1,0	82		
	34	150	1,7		160/120	
	35	671	3,3		145/95	
	36	209	4,0		(unter Kerlone)	
2	15		0,7	116		
	18		1,4	116		
	19	500	1,9	66		
	20	2500	2,5	49		
	21		4,0		110-140/80-95	
	22	Beginn der Dialyse				
	28	kombinierte Nieren- und Lebertransplantation				
3	3	Nephrolithiasis	1,9			
	7		1,1			
	9	re. Niere kaum noch sekretorische Leistung				
	17	hochgradige metabolische Azidose und Anurie				
	19		1,9			
	20	Proteinurie	2,3			
	21		2,6		(Aufnahme zur forcierten Diurese)	
	23		4,3			
24		6,6		(Verlegung ins Dialysezentrum)		
5	10	"nach subtotaler Colektomie bei ausgeprägten Verwachsungen innerhalb des Abdomens mit Ureterummauerung Autotransplantation der re. Niere"				
	18	"akutes Nierenversagen bei Exsikkose nach massivem Erbrechen und Durchfall mit anschließender Restitution der Nierenfunktion"				
			3,9			
			0,6	62		
	24	176	0,8	44		
25	725	0,4	126			

## ANÄMIE

Bei Pat. 2 kam es im Alter von elf bis 17 Jahren immer wieder zu Nasen- und Zahnfleischbluten, weshalb sehr häufig Transfusionen notwendig waren (15 mal dokumentiert). Auch Pat. 3 wurde zwischen dem siebten und 22. Lebensjahr immer

wieder transfusionspflichtig (zehnmal dokumentiert); im Alter von 20 Jahren, bei bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, erfolgten mehrere Erythropoetinbehandlungen, allerdings ohne signifikanten Erfolg. Pat. 4 erhielt einmalig eine Transfusion. Bei Pat. 1 wird mehrmals eine leichte bzw. renale Anämie erwähnt. Die Patientin erhielt Erythropoetin und Eisen, worunter die Anämie innerhalb von zwei Monaten rückläufig war. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Anämie wahrscheinlich in jungen Jahren, bei noch voll erhaltener Nierenfunktion, auf eine Blutungsneigung bei Thrombozytopathie aufgrund schlechter metabolischer Einstellung zurückzuführen ist. Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion kommt es dann zur renalen Anämie.

### **3.4 Klinischer Verlauf – nach 1980 geborene Patienten (Vergleich Typ Ia/Ib)**

Aufgrund der engmaschigeren Kontrolle wurden in der Gruppe der nach 1980 geborenen Patienten zusätzlich zu den klinischen Verlaufsdaten auch metabolische Parameter (KH-Zufuhr, Lipide) untersucht. Diese wurden mit den Ergebnissen einer Studie von Däublin et al. (2002) über GSD Ia-Patienten in Düsseldorf verglichen. Der besseren Vergleichbarkeit halber werden diese Daten der Düsseldorfer GSD Ia-Patienten in den folgenden Paragraphen jeweils direkt gegenübergestellt.

#### **DIÄTETISCHE BEHANDLUNG**

Von insgesamt 19 nach 1980 geborenen Patienten wurden 14 schon ab dem ersten Lebensjahr mit einer nächtlichen Magensonde zur kontinuierlichen intragastralen KH-Zufuhr versorgt, drei erhielten erst später eine Sonde, und zwei wurden niemals sondiert.

Für die in Düsseldorf betreuten Patienten lassen sich folgende Grundsätze im Ernährungsregime festhalten: Die Patienten erhalten eine nächtliche intragastrale Dauerinfusion von Glukose-Polymeren in Wasser sowie häufige in Kohlenhydratgehalt berechnete Mahlzeiten tagsüber. Dabei sollte die verabreichte Menge an Kohlenhydraten in etwa dem Bedarf entsprechen, der normalerweise durch endogene Glukose-Produktion bereitgestellt wird. Zur Annäherung an die individuell erforderliche Kohlenhydratmenge werden Tagesprofile der Blutglukose-Konzentration ermittelt. Erwünscht sind Werte zwischen 80 und 100 mg/dl (4,5 - 5,5 mmol/l). Die Nahrung sollte frei von Laktat-Vorstufen wie Lactose und Saccharose sein und nur sehr

eingeschränkte Mengen an Galaktose und Fruktose in Obst und Gemüse enthalten. Es werden Vitaminzusätze und Calcium verabreicht. Die Ernährungsregimes der anderen Behandlungszentren stimmen weitgehend mit dem für Düsseldorf beschriebenen überein. Teilweise werden die Mahlzeiten um zusätzliche Kohlenhydrate in Form von ungekochter Stärke (Depoteffekt) ergänzt. Unter dem dargestellten Diätregime wurden verschiedene Parameter ermittelt.

### KOHLLENHYDRATZUFUHR

Die mittlere Kohlenhydratzufuhr tags und nachts wurde für verschiedene Altersabschnitte untersucht und ist nachfolgend für einige nach 1980 geborene Patienten dargestellt (Tabelle 3.4.1).

Tabelle 3.4.1: Kohlenhydratzufuhr (in mg/kg KG x min) tags und nachts in Bezug auf das Alter bei den GSD Ib-Patienten

	<b>1 Jahr tags</b>	<b>1 Jahr nachts</b>	<b>6 Jahre tags</b>	<b>6 Jahre nachts</b>	<b>12 Jahre tags</b>	<b>12 Jahre nachts</b>
<b>Pat.Nr.</b>						
<b>8</b>	13,3	11,6	10,0		7,9	5,4
<b>10</b>			7,2	5,9	4,5	3,0
<b>11</b>	13,5	8,7	12,0	6,1	7,7	4,0
<b>12</b>			7,3	5,6	7,2	3,4
<b>13</b>				6,5	6,0	5,0
<b>14</b>	17,5	9,1	12,4	6,6	8,0	3,0
<b>15</b>	11,0	6,9	7,2	7,2		
<b>17</b>	13,0	13,0	10,0			
<b>18</b>	8,5	7,0				
<b>22</b>	12,3	9,0				
<b>23</b>	12,0	8,5				
<b>25</b>	9,5	5,4				
<b>Mittelwert</b>	<b>12,29</b>	<b>8,80</b>	<b>9,44</b>	<b>6,32</b>	<b>6,88</b>	<b>3,97</b>
<b>Standardabw.</b>	<b>2,45</b>	<b>2,21</b>	<b>2,09</b>	<b>0,52</b>	<b>1,26</b>	<b>0,94</b>
<b>Anzahl</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

Tabelle 3.4.2: Kohlenhydratzufuhr (in mg/kg KG x min) tags und nachts in Bezug auf das Alter (Düsseldorfer GSD Ia-Patienten)

	<b>1 Jahr tags</b>	<b>1 Jahr nachts</b>	<b>5 Jahre tags</b>	<b>5 Jahre nachts</b>	<b>11 Jahre tags</b>	<b>11 Jahre nachts</b>
<b>Mittelwert</b>	11,9	6,9	8,9	5,2	7,1	3,7
<b>Standardabw.</b>	1,3	0,9	1,5	0,7	0,9	0,7
<b>Anzahl</b>	13	13	11	11	9	9

## WACHSTUMSVERLAUF

Bei der Betrachtung des Wachstums der nach 1980 geborenen Patienten wurde unterschieden zwischen Patienten, die nachts schon im ersten Lebensjahr eine Sonde erhielten, solchen, die erst nach dem ersten Lebensjahr sondiert wurden und denen, die mit ungekochter Stärke ernährt wurden. Die Tabellen 3.4.3 bis 3.4.7 zeigen das Wachstum der nach 1980 geborenen Patienten in SD.

### Wachstumsverlauf bei Beginn der nächtlichen Sondierung bereits im 1. Lebensjahr

Tabelle 3.4.3: Wachstum der GSD Ib-Patienten in SD zu verschiedenen Zeitpunkten (Beginn der nächtlichen Sondierung schon im 1. Lebensjahr)

Pat. Nr.	< 1Jahr	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	12 Jahre
8		-0,79	-0,73		-0,86	-0,87
9	-3,94	-3,30	-2,79	-1,94		
11	-2,35	-0,98	-0,45	-0,80	-0,70	-0,20
12		+0,62	+2,16	-0,40	-0,04	-0,14
13	-2,10	-0,86	-1,47	-1,14	-0,87	-1,27
14	-4,50		-2,50	-2,78	-2,29	-2,47
15		-0,36	+0,11	-1,18	-1,15	-1,13
17		-2,55	-0,66	-0,65		
19	-0,39	+0,76	+0,72	+1,20		
20				-1,05		
22	-0,61	-1,77	-1,19	-3,02		
23	-2,69	-2,12	-0,85			
25	+3,09	+2,00				
<b>Mittelwert</b>	<b>-1,69</b>	<b>-0,85</b>	<b>-0,70</b>	<b>-1,18</b>	<b>-0,99</b>	<b>-1,01</b>
<b>Standardabw.</b>	<b>2,24</b>	<b>1,49</b>	<b>1,33</b>	<b>1,15</b>	<b>0,67</b>	<b>0,78</b>
<b>n</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

Tabelle 3.4.4: Wachstumsverlauf der Düsseldorfer GSD Ia-Patienten in SD (Beginn der nächtlichen Sondierung im 1. Lebensjahr)

	1 Jahr	2 Jahre	4 Jahre	8 Jahre	12 Jahre
<b>Mittelwert</b>	<b>-1,02</b>	<b>-0,19</b>	<b>+0,05</b>	<b>-0,46</b>	<b>-0,26</b>
<b>Standardabw.</b>	<b>0,91</b>	<b>1,07</b>	<b>0,90</b>	<b>0,72</b>	<b>0,39</b>
<b>n</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>9*</b>

\*hier gehen auch die Werte der Patienten mit späterem Sondierungsbeginn ein

## Wachstumsverlauf bei Beginn der nächtlichen Sondierung erst nach dem 1. Lebensjahr

Tabelle 3.4.5: Wachstumsverlauf der nach 1980 geborenen GSD Ib-Patienten in SD (Beginn der nächtlichen Sondierung erst nach dem 1. Lebensjahr)

Pat. Nr.	< 1Jahr	2 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	12 Jahre	16 Jahre
10	-0,46	-2,19	-2,47	-0,72	-0,57	-0,66
16*	+0,15		-1,75	-1,98		
18		-0,91	+0,11			
<b>Mittelwert</b>	<b>-0,16</b>	<b>-1,55</b>	<b>-1,37</b>	<b>-1,35</b>		
<b>Standardabw.</b>	<b>0,43</b>	<b>0,91</b>	<b>1,33</b>	<b>0,89</b>		
<b>n</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>		

\*Pat. mit PEG, verstorben im Alter von 9 Jahren

Tabelle 3.4.6: Wachstumsverlauf der Düsseldorfer GSD Ia-Patienten in SD (Beginn der nächtlichen Sondierung erst nach dem 1. Lebensjahr)

	2 Jahre	4 Jahre	8 Jahre	12 Jahre
<b>Mittelwert</b>	<b>-3,6</b>	<b>-0,9</b>	<b>+0,05</b>	<b>-0,26</b>
<b>Standardabw.</b>				<b>0,39</b>
<b>n</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>9*</b>

\*hier gehen auch die Werte der Patienten mit früherem Sondierungsbeginn ein

## Wachstumsverlauf ohne nächtliche Sondierung

Tabelle 3.4.7: Wachstumsverlauf der nach 1980 geborenen GSD Ib-Patienten in SD (keine nächtliche Sondierung)

Pat.Nr.	< 1Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	12 Jahre	16 Jahre
7		-2,55	-2,67	-2,29	-2,35	-2,06
21		-0,35	+0,25			

## HEPATOMEGALIE

In allen Fällen blieb eine Hepatomegalie auch unter der Therapie bestehen. Im allgemeinen wiesen die Patienten in der Sonographie eine Strukturverdichtung bzw. erhöhte Echogenität auf. Bei keinem der nach 1980 geborenen Patienten ließ sich ein Leberadenom nachweisen. Däublin et al. (2002) kamen in ihrer Studie über die GSD Ia-Patienten zu ganz ähnlichen Ergebnissen.

## **SPLENOMEGALIE**

Splenomegalie bestand in zehn Fällen, wovon drei eine massiv vergrößerte Milz zeigten. Diese drei und vier weitere wurden mit G-CSF behandelt, was als Ursache für die Splenomegalie in Frage kommen könnte. Es bleibt unklar, in welchem Ausmaß die Milzvergrößerung schon vor der Behandlung bestanden hat.

## **ANÄMIE**

Pat. **16** wurde laut vorliegenden Angaben zweimal transfundiert, im Alter von sechs bzw. acht Jahren, und erhielt außerdem Erythropoetin. Pat. **22** bekam mit zwei Jahren einmalig eine Transfusion. Bei letzterem besteht eine chronische Anämie, wahrscheinlich als Begleitphänomen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Pat. **10** zeigte laut Akte einmal Nasenbluten bei Anämie.

## **BLUTZUCKERPROFIL & HYPOGLYKÄMIEN**

Es sollten für alle Teilnehmer der Studie die klinisch relevanten Hypoglykämien erfasst werden, die nach der Diagnosestellung aufgetreten waren. Elf Patienten boten mehr oder weniger stark ausgeprägte Hypoglykämien mit vermehrten Schwitzen und muskulärer Hypotonie, von diesen zeigten drei und darüberhinaus sechs weitere Blutzuckerabfälle mit Bewußtseinsstörungen. Insgesamt erlitten 15 Patienten hypoglykämische Krampfanfälle, davon sechs sogar mehrfach.

Allgemein traten Hypoglykämien vor allem im Rahmen von Infektionen, besonders im Magen-Darm-Bereich, auf, sowie auch durch Ausfall oder Diskonnektierung der Nahrungspumpe bzw. nach längeren Nahrungspausen. Es wurde ferner eine verstärkte Hypoglykämieeigung bei Belastung oder konzentrierter Tätigkeit beobachtet.

## **LACTATURIE**

Untersucht wurden die nach 1980 geborenen Patienten, wobei nur für die nachfolgend aufgeführten Patienten **10**, **11**, **12** und **15** in den Einheiten übereinstimmende und damit vergleichbare Lactat-Werte vorlagen. In der Abbildung 3.4.1 sind Einzelwerte zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt. Der Orientierung dient der Normbereich von  $\leq 0,06$  mmol/mmol Kreatinin.

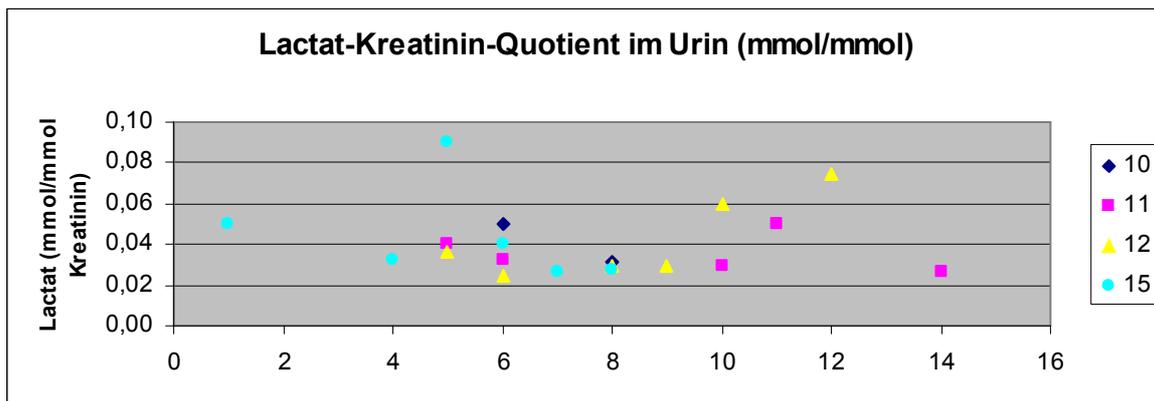


Abbildung 3.4.1: Lactat-Kreatinin-Quotient im Urin

Die mittlere Lactat-Ausscheidung aller vier oben aufgeführten Patienten betrug im Verlauf  $0,041 \pm 0,015$  mmol/mmol Kreatinin.

Entsprechende Werte ergaben auch die Untersuchungen Däublins, der bei acht gut überwachten GSD Ia-Patienten ein Urin-Lactat von  $0,042 \pm 0,021$  mol/mol Kreatinin tagsüber sowie  $0,040 \pm 0,017$  mol/mol Kreatinin nachts nachwies. Bei vier weiteren Patienten mit schlechter Compliance wurde hingegen bei suboptimalen Blutzuckerkonzentrationen eine deutlich erhöhte Lactatausscheidung gefunden mit  $0,150 \pm 0,12$  mol/mol Kreatinin tagsüber und  $0,244 \pm 0,025$  mol/mol Kreatinin nachts (Däublin et al. 2002).

### HARNSÄURE & ALLOPURINOL

Es wurde nicht die Harnsäure-Konzentration im Blut untersucht, sondern eine Erfassung derjenigen Patienten vorgenommen, bei denen eine Behandlung mit Allopurinol erforderlich war. 13 Patienten wurden regelmäßig oder sogar dauernd mit Allopurinol behandelt, fünf Patienten intermittierend bzw. kurzfristig. In sieben Fällen ist bis zum Untersuchungszeitpunkt Allopurinol noch nicht zum Einsatz gekommen. Im allgemeinen besteht eine Therapieindikation ab einer Harnsäurekonzentration von 6 mg/dl.

### LEBERENZYME

Die Aminotransferasen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchweg erhöht und haben sich nach Optimierung der Stoffwechseleinstellung rasch normalisiert. In Einzelfällen mit schlechter Compliance blieben sie leicht erhöht. Es gab keine anderen Hinweise auf Leber-Funktionsstörungen. Entsprechend normalisierten sich auch bei

den GSD Ia-Patienten die initial erhöhten Aminotransferasen in allen Fällen innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Therapiebeginn (Däublin et al. 2002).

### PLASMALIPIDE

Die Triglyceride waren auch unter guter Stoffwechseleinstellung erhöht, wobei insgesamt eine mit zunehmendem Alter rückläufige Tendenz zu verzeichnen war. Für die einzelnen Patienten liegen z.T. nur lückenhafte Daten vor. Es folgt eine Darstellung der Werte der nach 1980 geborenen Patienten, unterteilt in zwei Gruppen:

- 1) alle nach 1980 geborene GSD Ib-Patienten (Abb. 3.4.2) im Vergleich mit den von Däublin et al. (2002) untersuchten Düsseldorfer GSD Ia-Patienten (Abb. 3.4.3)

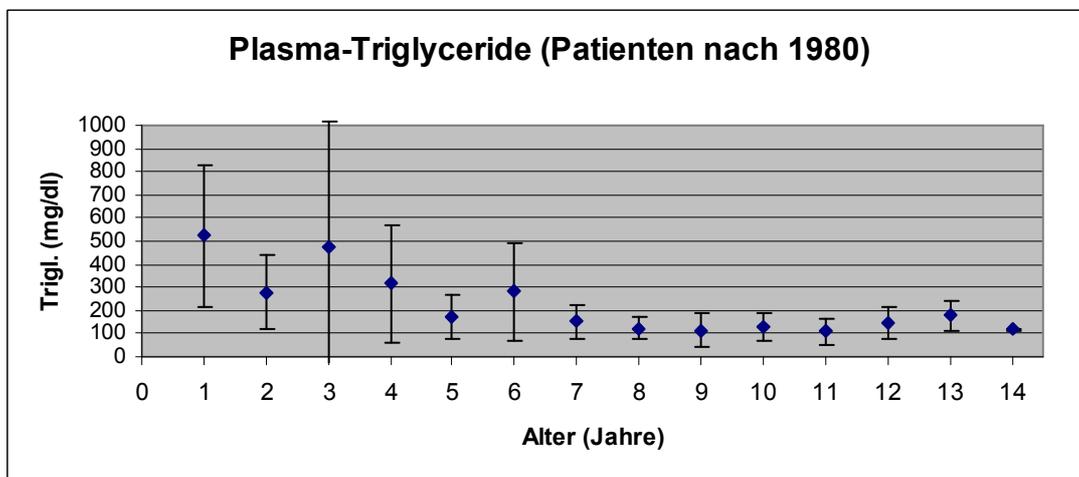


Abbildung 3.4.2: Plasma-Triglyceride aller nach 1980 geborenen GSD Ib-Patienten in Abhängigkeit vom Alter (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

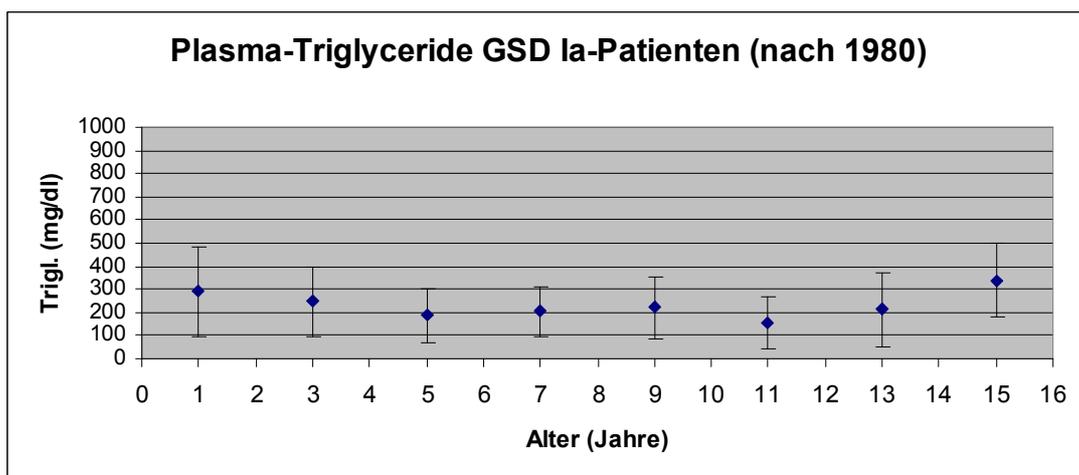


Abbildung 3.4.3: Plasma-Triglyceride der nach 1980 geborenen GSD Ia-Patienten in Abhängigkeit vom Alter (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

2) getrennte Darstellung der gut überwachten Düsseldorfer GSD Ib-Patienten **11**, **12** und **15**, sowie des ebenfalls in Düsseldorf behandelten Patienten **14** mit unregelmäßiger Überwachung (Abb. 3.4.4)

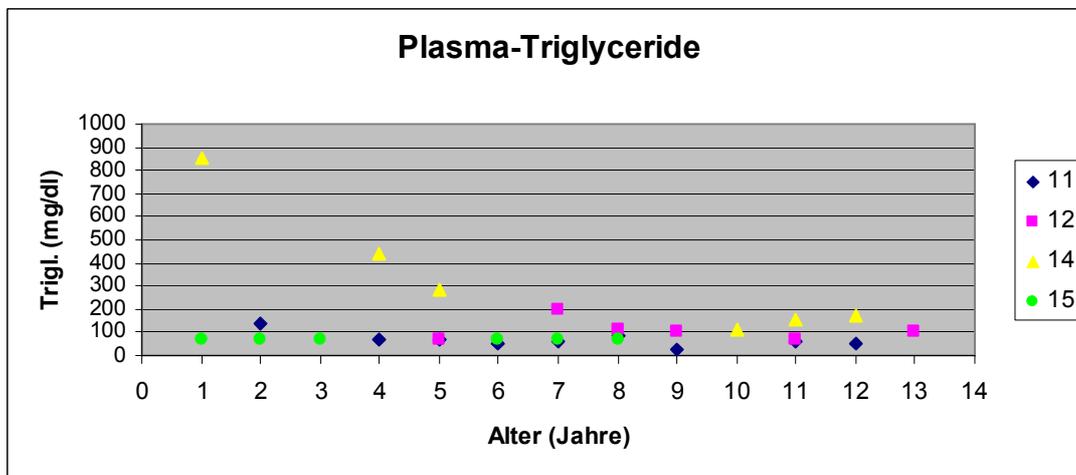


Abbildung 3.4.4: Triglyceride der Patienten **11**, **12**, **14** und **15** in Abhängigkeit vom Alter (Jahres-Mittelwerte)

### 3.5 Klinischer Verlauf in Zusammenhang mit Neutropenie und Funktionsstörung der Neutrophilen

#### HÄUFIGKEIT VON INFEKTIONEN

Nachfolgend ist die -aus den Akten ermittelbare- durchschnittliche Häufigkeit der bakteriellen Infektionen der einzelnen Patienten pro Jahr dargestellt (Abb. 3.5.1). Es wird unterschieden zwischen Patienten, die nicht mit G-CSF behandelt wurden und solchen, die im späteren Verlauf G-CSF erhielten. Letztere zeigten vor der Behandlung eine höhere Infektionsfrequenz.

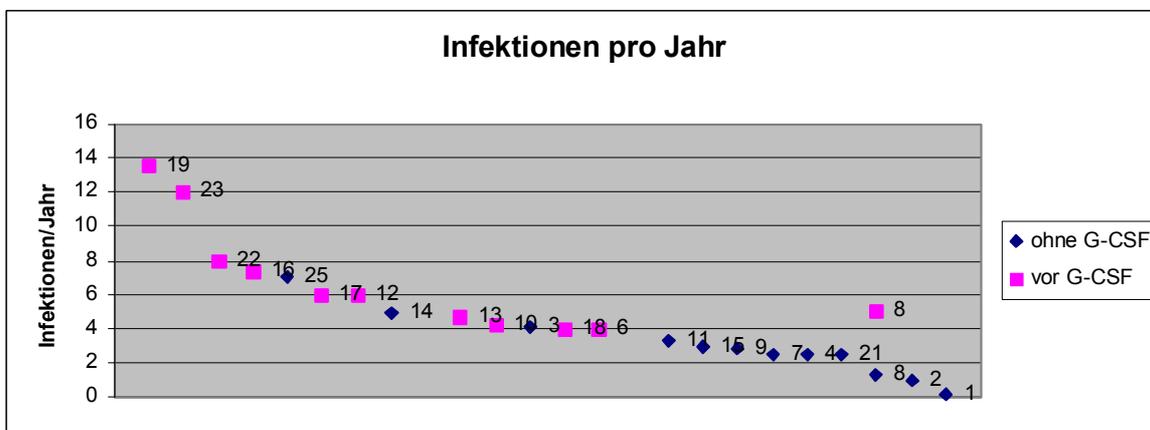


Abbildung 3.5.1: Häufigkeit von Infektionen bei den Patienten mit GSD Ib ohne bzw. vor G-CSF (Die Zahlen entsprechen den Patientennummern)

## ART DER INFEKTIONEN

Die insgesamt am häufigsten vorkommenden Infektionen wurden untersucht hinsichtlich ihrer Verteilung auf die verschiedenen Patienten. Die Häufigkeit der einzelnen Infektionen pro Patient bleibt dabei unberücksichtigt.

Tabelle 3.5.1: Art und Verteilung der verschiedenen Infektionen bei den GSD Ib-Patienten

Art der Infektion	Pat.-Anzahl	
Inf. der ob. Luftwege	21	84%
Aphthen	18	72%
Bronchitis	18	72%
Otitis	17	68%
Gastroenteritis	16	64%
Hautinfektionen	15	60%
Abszeß/Phlegmone	15	60%
Pneumonie	15	60%
Angina	13	52%
Konjunktivitis	8	32%
HWI	7	28%
Gingivitis	6	24%
Parodontitis	2	8%
Gelenkschmerzen	1	4%

### 3.6 Intestinale Probleme

#### ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNG

Bei den Patienten **5** und **12** lag das Vollbild einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung vor. Die Fälle sind publiziert (Wendel et al. 1987, Biggemann et al. 1989). Diese beiden und sechs weitere Patienten mit intestinalen Symptomen sind im folgenden tabellarisch aufgeführt (Tabelle 3.6.1). Es sei an dieser Stelle noch einmal erwähnt, dass insgesamt 18 der 25 Patienten z.T. häufig unter Mundaphthen litten. Neun Patienten machten anale Prozesse wie Rhagaden, Fissuren oder Absesse durch.

Tabelle 3.6.1: Übersicht der GSD Ib-Patienten mit Symptomen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung

Pat.	Klinik & Therapie	Radiologischer Befund	Histologie
<b>5</b>	<b>seit früher Kindheit</b> rezidivierende perianale und orale Schleimhautläsionen, Bauchschmerzen und Durchfälle		
	<b>mit 8 Jahren</b> Wachstumsstillstand, Ileus, Resektion des stark entzündlich veränderten Colon ascendens und von Teilen d. distalen Ileums während der folgenden 4 Jahre sorgfältige Behandlung mit allen zur Verfügung stehenden Medikamenten mit eher unbefriedigendem Ergebnis		transmurale chronisch-entzündliche Läsionen wie bei M.Crohn
	<b>mit 13 Jahren</b> Persistierende Bauchschmerzen, stark ausgeprägte Abszesse in der Wangenschleimhaut, Durchfälle	Hinweise auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Koloskopie: Ulzeration	ulzeröse Kolitis
	<b>mit 14 Jahren</b> weiterhin ausgeprägte Klinik über lange Zeit Sondenernährung	radiologische Zeichen eines M. Crohn Koloskopie: weitgehend unauffällig	
	<b>mit 15 Jahren</b> Darmerkrankung scheint in Remission zu sein Beginn einer G-CSF- Therapie im Verlauf weiterhin häufig Bauchschmerzen	weiterhin Zeichen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung	
	<b>mit 19 Jahren</b>		kein Hinweis auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung
	<b>mit 20 Jahren</b> operative Anlage einer PEG kurze Zeit später schwerste Infektion mit nekrotisierender Fasziiitis		
	<b>mit 22 Jahren</b> Periumbilikale Bauchschmerzen und Diarrhoe	Koloskopie: granuläre Schleimhautveränderungen der linken Flexur, Rötungen im Sigma DDP n. Sellink: o.B.	keine chronotypischen Veränderungen
	<b>mit 24 Jahren</b> krampfartige Bauchschmerzen, Tenesmen, Stuhl unauffällig Therapie mit Methylprednisolon erfolglos, Besserung unter Steigerung der G-CSF-Dosierung		

Pat.	Klinik & Therapie	Radiologischer Befund	Histologie
<b>12</b>	<b>mit 28 Monaten</b> Rezidivierende Bauchschmerzen, Erbrechen, Gewichtsverlust Remission unter kontinuierlicher Sondenernährung sowie medikamentöser Therapie <b>mit 3 ½ Jahren</b> mutmaßliches Crohn-Rezidiv Cortison-Behandlung	entzündliche Läsionen des Dünndarms wie bei M. Crohn	
	<b>8 Monate lang</b> Ernährung komplett über die Sonde	unauffällig Koloskopie: entzündliche Schleimhaut-Veränderungen in 4 Bereichen	Zeichen einer ulzerösen Kolitis
	<b>mit 4 Jahren</b> Beginn einer G-CSF-Therapie gelegentlich Bauchschmerzen <b>mit 7 ½ Jahren</b> wiederum Bauchschmerzen, Aphte in der Wangenschleimhaut, perianale Aphte G-CSG höher dosiert <b>in den folgenden 4 Jahren</b> kein weiterer Schub der Colitis	deutlicher Befall des terminalen Ileums im Sinne einer Crohn's like disease  Koloskopie: akute Kolitis	chronische, mäßig floride Entzündung
<b>9</b>	<b>im 7. Und 8. Lebensjahr</b> hartnäckige Durchfälle, chronisch Aphten im Mund		
<b>11</b>	<b>4. Lebensjahr</b> Gingivitis, Mundaphten, Perianalphlegmone <b>mit 10 Jahren</b> häufig Durchfälle Behandlung mit Azulfidine	kein Nachweis einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung	Diskr. Uncharakteristische Entzündung des Kolons, vereinzelt Ulzerationen, Crohn-ähnlich
	<b>mit 12 Jahren</b> keine Darmprobleme, häufig Aphten im Mund, Gingivahyperplasie		
<b>17</b>	<b>mit 6 ½ Jahren</b> wäßrig-grünliche Stühle, z.T. mit Blutauflagerungen, rez. Bauchschmerzen Besserung unter G-CSF		

Pat.	Klinik & Therapie	Radiologischer Befund	Histologie
18	<p><b>mit 3 Jahren</b> Bauchschmerzen Besserung unter Cotrimoxazol und G-CSF</p> <p><b>mit 7 Jahren</b> immer wieder Bauchschmerzen, selten aphtöse Schleimhautläsionen mit rascher Abheilung unter erhöhter G-CSF-Dosis</p> <p><b>mit 8 Jahren</b> Phasen von Durchfall mit Besserung nach Nahrungsumstellung</p>	kein Hinweis auf chronisch-entzündliche Darmerkrankung	
22	<p><b>mit 2 Jahren</b> wäßrige Stühle, perianale Läsionen Besserung unter Colitis-Therapie und zeitweilig parenteraler Ernährung</p> <p><b>3. Lebensjahr</b> seitens der chronischen Darmerkrankung keine wesentlichen Probleme, 3mal Darminfekte ohne Keimnachweis Beginn einer G-CSF-Therapie</p> <p><b>5. Lebensjahr</b> schwere Ernährungsprobleme bei massivem Reflux, nach Fundoplicatio und Anlage eines Gastrostomas weiter Probleme, einigermaßen feste Stühle nur bei Dauersondierung, keine Abszesse, keine Aphten seit G-CSF-Therapie</p>	Koloskopie: multiple Läsionen im gesamten Kolon	
20	<p><b>1. Lebensjahr</b> Anlage eines Anus praeter wegen hartnäckiger pararektaler Entzündungen, ab Ende des 1. Lebensjahres auch G-CSF- Therapie</p> <p><b>4. Lebensjahr</b> Spaltung eines Analabszesses</p> <p><b>5. Lebensjahr</b> Reizloses Fortbestehen des Anus praeter</p>		

## PEG

Es ist nicht ganz ungewöhnlich, dass auf Wunsch der Eltern zur Vermeidung einer nasogastralen Sondierung eine perkutane endoskopische Gastrostomie angelegt wird. Die Patienten **5**, **16** und **22** erhielten eine PEG. Im Gegensatz zu den nur mit leichteren lokalen entzündlichen Veränderungen behafteten Eintrittsstellen der PEG bei Patienten mit GSD Ia ergaben sich bei den GSD Ib-Patienten schwerwiegende Komplikationen: Patient **5** erlitt eine schwere nekrotisierende Faszitis, die chirurgisch saniert werden musste. Die PEG wurde schnellstens wieder entfernt. Patient **16** litt wiederholt an Entzündungen der Sondeneintrittsstelle sowie an Bauchdeckenabszessen, die mit jeweils erhöhten G-CSF-Dosierungen (zur Steigerung des neutrophilen Counts) behandelt wurden, sowie mehrfach operative Revisionen erforderlich machten. Lediglich Patient **22** wies über inzwischen 5 Jahre unter gleichzeitig durchgeführter G-CSF- Therapie keine Komplikationen auf.

### 3.7 Laborparameter

#### ZAHL DER NEUTROPHILEN GRANULOZYTEN – OHNE G-CSF-THERAPIE

Die Erfassung der Zahlen neutrophiler Granulozyten erfolgte entsprechend der altersabhängigen Einteilung in drei Normbereiche. Die Patienten sind mit den ihnen jeweils zugeteilten Nummern aufgeführt, geordnet nach ansteigender Granulozytenzahl.

#### 1. Lebensjahr

Bis auf eine Ausnahme lag bei allen Patienten im ersten Lebensjahr der Absolute Neutrophilen Count (ANC) unterhalb der unteren Normgrenze ( $<2.250/\mu\text{l}$ ).

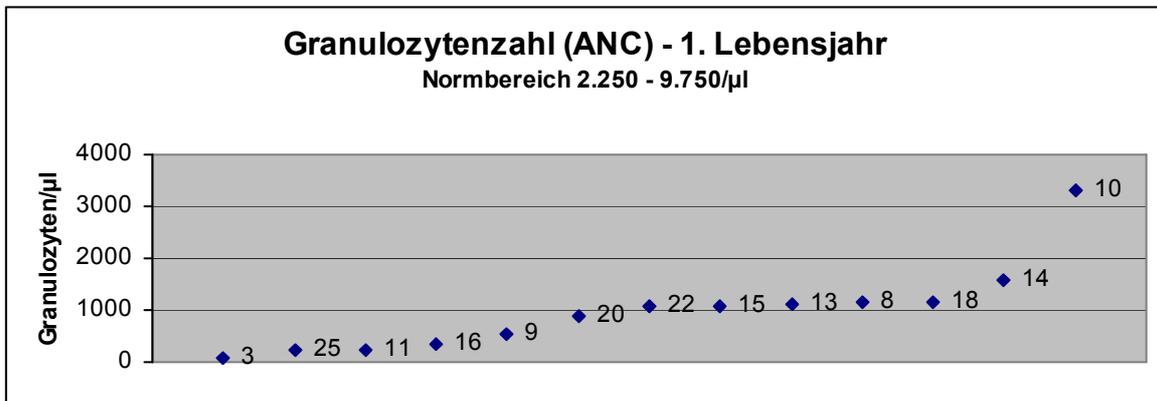


Abbildung 3.7.1: ANC (Absolute Neutrophil Count) bei den verschiedenen GSD Ib-Patienten im 1. Lebensjahr (Jahresmediane)

Für die Patienten **3**, **8**, **14** und **15** handelt es sich um Einzelwerte. Bei Patient **10** stellt der Wert einen Mittelwert aus nur zwei Angaben dar. Die übrigen Werte sind jeweils Jahresmediane für die betreffenden Patienten. (Für den nicht aufgeführten Pat.**19** lag kein konkreter Wert vor, sondern lediglich die Beurteilung „erniedrigte Granulozytenzahlen“)

#### Lebensalter von 1 – 14 Jahren

In Abbildung 3.7.2 ist der ANC für die Patienten im Alter zwischen 1 und 14 Jahren dargestellt. Außer für zwei Patienten lag dieser weit unterhalb des Normbereichs. Es fällt auf, dass diejenigen Patienten, die später mit G-CSF behandelt wurden, besonders tiefe ANC-Werte aufwiesen.

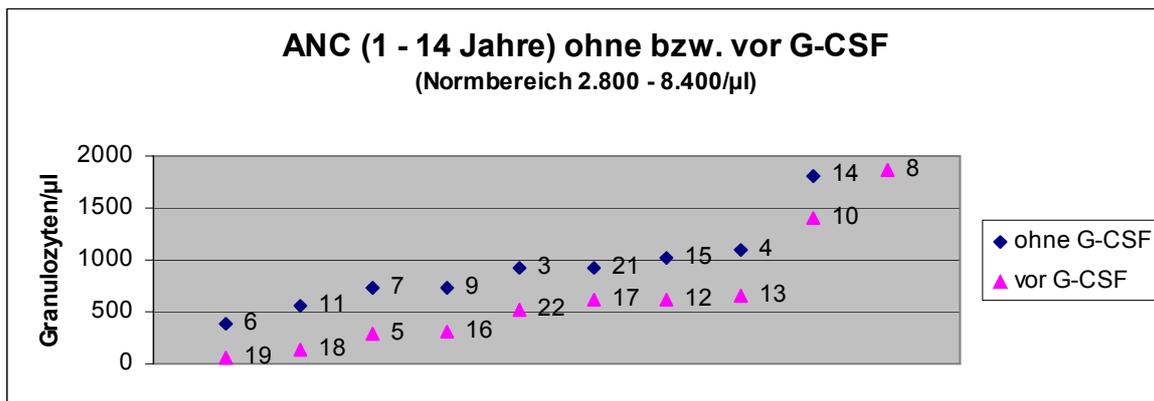


Abbildung 3.7.2: ANC bei den verschiedenen GSD Ib-Patienten im Alter von 1-14 Jahren (Jahresmediane) ohne bzw. vor einer Behandlung mit G-CSF.

Bei Patient **12** handelt es sich um einen Einzelwert. Die übrigen Werte sind gemittelt aus den jeweiligen Jahresmedianen. (Für die hier nicht aufgeführten Patientinnen **1** und **2** lagen keine konkreten Angaben vor. Jedoch wurde wiederholt erwähnt, dass sich die Granulozytenzahlen im Normbereich bewegten)

### Lebensalter > 14 Jahre

In Abbildung 3.7.3 ist der ANC für das Alter über 14 Jahre aufgetragen.

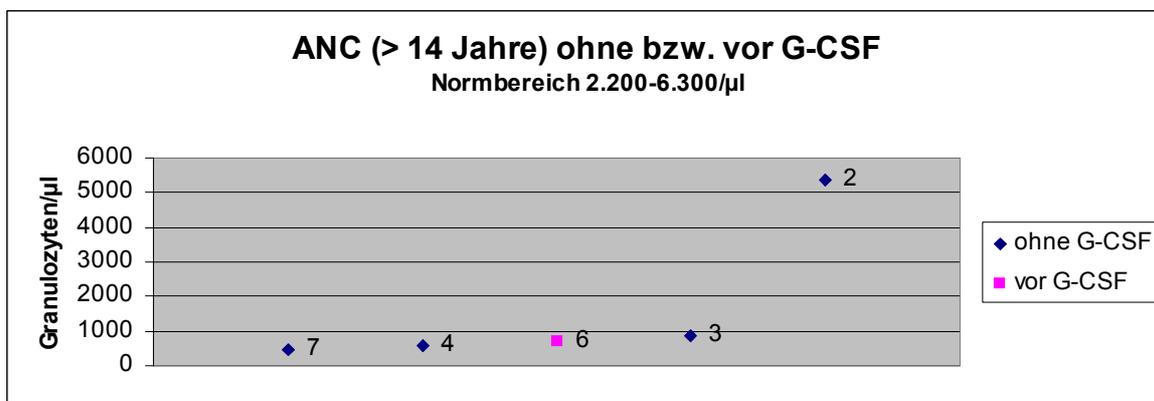


Abbildung 3.7.3: ANC bei verschiedenen GSD Ib-Patienten im Alter über 14 Jahre (Jahresmediane) ohne bzw. vor einer Behandlung mit G-CSF.

Für die Patienten **2** und **7** handelt es sich um Einzelwerte. Die anderen Werte sind gemittelt aus den jeweiligen Jahrsmedianen. (Es wird wiederholt erwähnt, dass sich die Granulozytenzahlen der Patientinnen **1** (hier nicht aufgeführt) und **2** im Normbereich befanden)

## FUNKTION NEUTROPHILER GRANULOZYTEN – OHNE G-CSF-THERAPIE

Tabelle 3.7.1: Darstellung verschiedener Granulozytenfunktionen mit Untersuchungsergebnissen einzelner GSD Ib-Patienten aus unterschiedlichen Zentren

Funktion	Vermindert	Normal	n
Spontanmigration der Granulozyten	4	2	6
Wanderung auf einen chemotaktischen Reiz hin	10	2	12
Produktion von O <sub>2</sub> <sup>-</sup> Radikalen in Granulozyten	3	3	6
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Produktion in Granulozyten	7	4	11

### Spontanmigration der Granulozyten

Die ungerichtete Wanderung der Granulozyten war bei vier von sechs untersuchten Patienten mäßig bis stark eingeschränkt. Für die beiden anderen untersuchten Patienten wurde eine normale Spontanmigration angegeben.

### Wanderung der Granulozyten auf einen chemotaktischen Reiz hin

Die Wanderung der Granulozyten auf ein chemotaktisches Stimulans hin war bei acht von zwölf untersuchten Patienten mäßig bis stark eingeschränkt. Zwei Patienten zeigten gar keine gerichtete Migration; bei zwei weiteren Patienten war die Chemotaxis im Vergleich zu Kontrollen normal.

### Oxidativer Burst

#### Produktion von Sauerstoffradikalen (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) in Granulozyten

Die Granulozyten von sechs untersuchten Patienten wiesen in drei Fällen eine erniedrigte und in drei Fällen eine normale O<sub>2</sub><sup>-</sup>-Produktionsrate auf.

#### H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Produktion der Granulozyten

Bei elf nicht mit G-CSF behandelten Patienten fanden sich in vier Fällen normale H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Produktionsraten der Granulozyten, die übrigen sieben zeigten z.T. deutlich erniedrigte Werte.

### Glucose-Transport in Neutrophilen

Bei sechs Patienten wurde der Transport von Glucose in polymorphkernige Granulozyten bestimmt. Bis auf eine Ausnahme zeigten hier alle erniedrigte Werte.

## GRANULOPOESE

Sechs Patienten erhielten in unterschiedlichem Alter eine Knochenmarkspunktion. In einem Fall fand sich ein Normalbefund mit ausreichend Granulozyten-Vorstufen. In

einem anderen Fall war die Granulopoese mäßig zurückgedrängt. Zwei Patienten wiesen eine Differenzierungsstörung bzw. eine Ausreifungshemmung auf. In den beiden übrigen Fällen fand sich ein hyperzelluläres Knochenmark mit gesteigerter Myelopoese und entsprechender Linksverschiebung.

## SEROLOGISCHE PARAMETER

### Gesamteiweiss

Von 21 Patienten zeigten sechs erhöhte Werte für Gesamteiweiss im Serum. In vier Fällen war der Wert nur leicht erhöht, bei zwei Patienten lagen deutliche Erhöhungen vor, bei einem Patienten davon sehr hohe Werte mit über 10 mg/dl (Abb. 3.7.4).

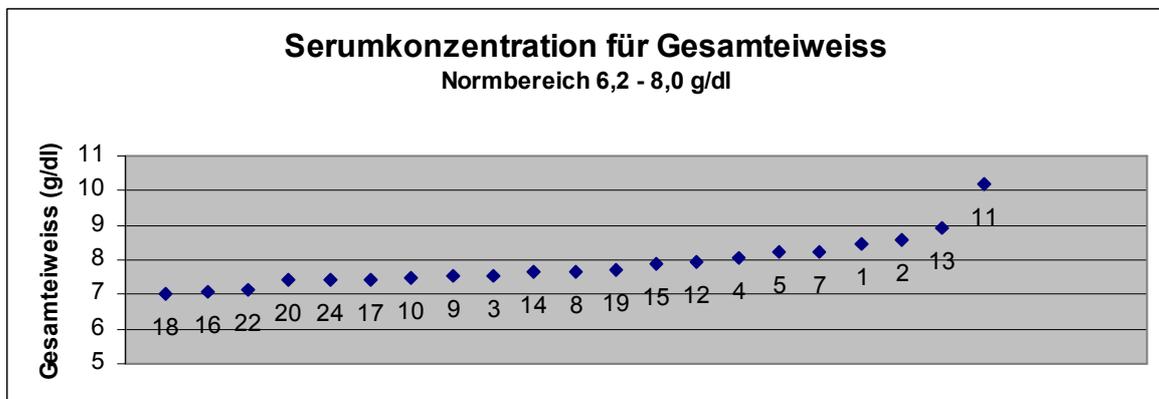


Abbildung 3.7.4: Serumkonzentration für Gesamteiweiss aller GSD Ib-Patienten im Vergleich

Die Werte sind jeweils gemittelt aus allen pro Patient vorliegenden Daten für den gesamten Verlauf. (Für die Patienten **6**, **21** und **25** wurde in den Unterlagen „unauffällig“ vermerkt, für Patient **23** gab es keine Angabe)

### Immunglobuline

Die Darstellung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM erfolgt jeweils für zwei getrennte Altersbereiche (Abb. 3.7.5 bis 3.7.10). Aufgeführt werden die Mittelwerte der für die einzelnen Patienten vorliegenden Daten.

#### IgG

Die Serumkonzentrationen des IgG waren im Alter von drei bis neun Jahren bei sechs von acht Patienten zum Teil deutlich, für die Patienten **11** und **13** exzessiv erhöht.

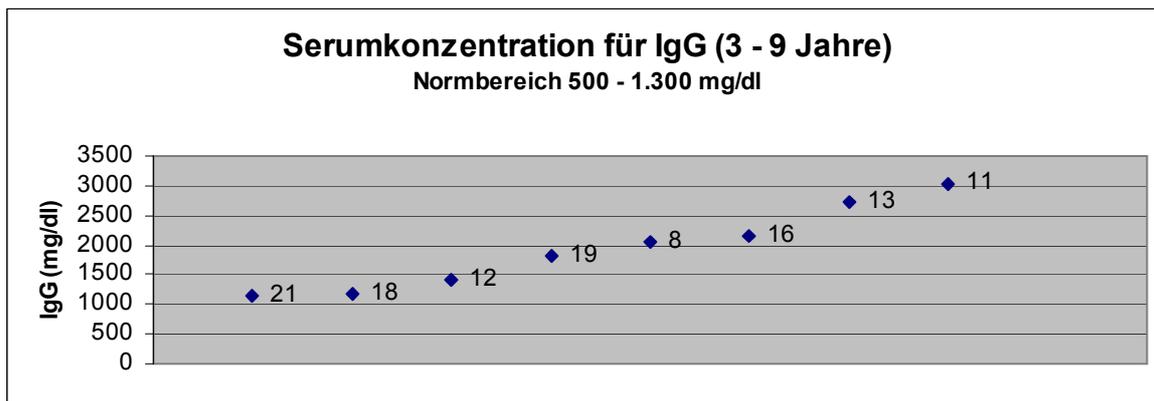


Abbildung 3.7.5: Serumkonzentrationen für IgG für die verschiedenen GSD Ib-Patienten im Alter von 3-9 Jahren

(Für die nicht aufgeführten Patienten **4** und **10** lagen keine Angaben bzw. ein „Normalbefund“ vor )

Im Alter von 9 bis 13 Jahre wiesen 4 von 5 Patienten erhöhte IgG-Spiegel im Serum auf. Wiederum waren die Spiegel für die Patienten 13 und 11 exzessiv erhöht.

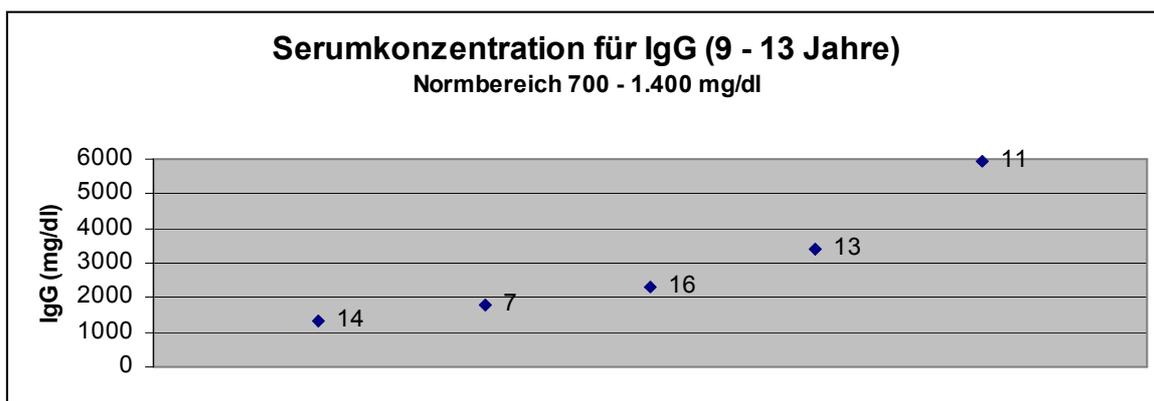


Abbildung 3.7.6: Serumkonzentrationen des IgG für die verschiedenen GSD Ib-Patienten im Alter von 9-13 Jahren

(Für die nicht aufgeführten Patienten **6** und **10** lagen keine Angaben bzw. ein „Normalbefund“ vor )

### IgA

Im Alter von drei bis fünf Jahren wiesen fünf von sieben Patienten erhöhte IGA-Spiegel im Serum auf (Abb. 3.7.7). Hier waren die Spiegel der drei Patienten **19**, **16** und **11** stark erhöht.

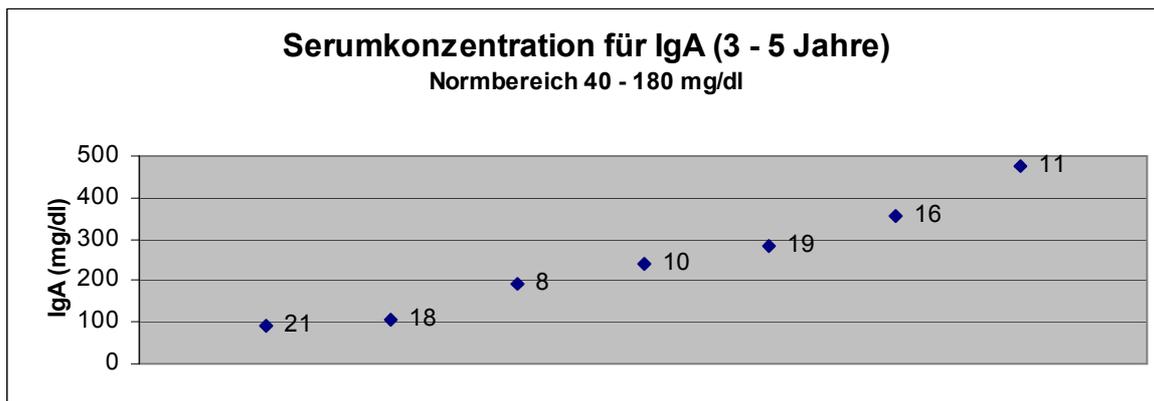


Abbildung 3.7.7: Serumkonzentrationen für IgA im Alter von 3-5 Jahren

(Für die nicht aufgeführten Patienten **4** und **13** lagen keine Angaben bzw. die Beurteilung „normal“ vor)

Im Alter von fünf bis dreizehn Jahren zeigten sieben von zehn Patienten erhöhte Werte (Abb. 3.7.8). Wiederum hatte Patient **11** stark erhöhte Werte.

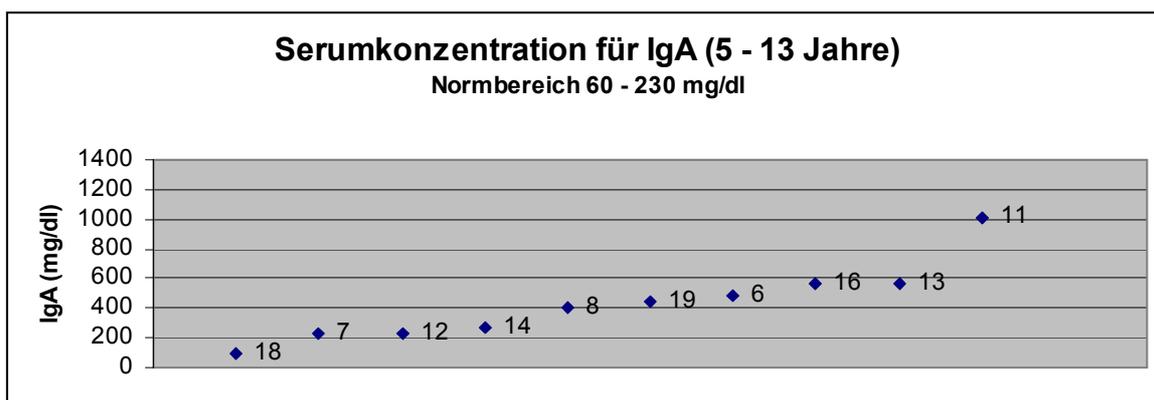


Abbildung 3.7.8: Serumkonzentrationen für IgA im Alter von 5-13 Jahren

(Für den nicht aufgeführten Patienten **10** lagen keine konkreten Angaben vor, jedoch die Beurteilung als „normal“)

### IgM

Die Serumkonzentrationen für IgM waren bei der Hälfte der untersuchten Patienten im Alter von drei bis fünf Jahren erhöht (Abb. 3.7.9); im Alter von fünf bis dreizehn Jahren zeigten sechs von neun Patienten erhöhte Werte (Abb. 3.7.10).

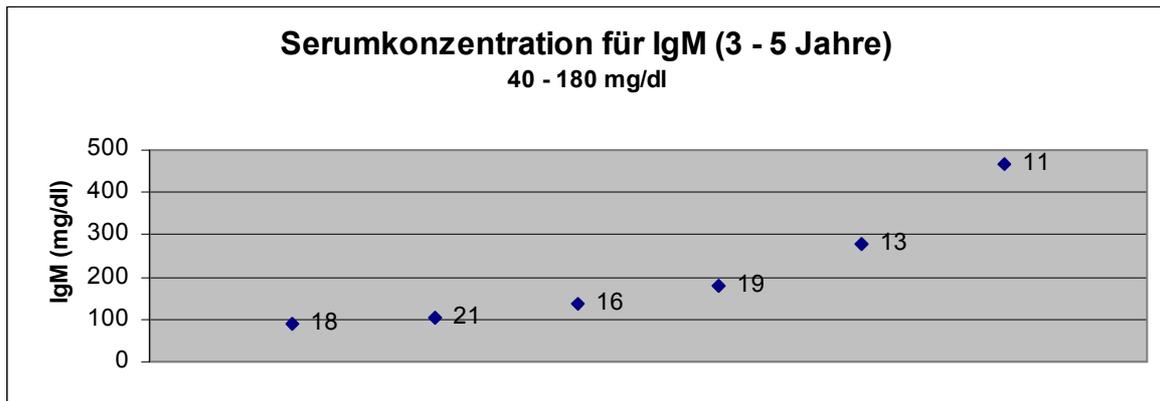


Abbildung 3.7.9: Serumkonzentrationen für IgM im Alter von 3-5 Jahren

(Für die nicht aufgeführten Patienten **4**, **8** und **10** lagen keine konkreten Werte vor, jedoch die Beurteilung als „normal“ )

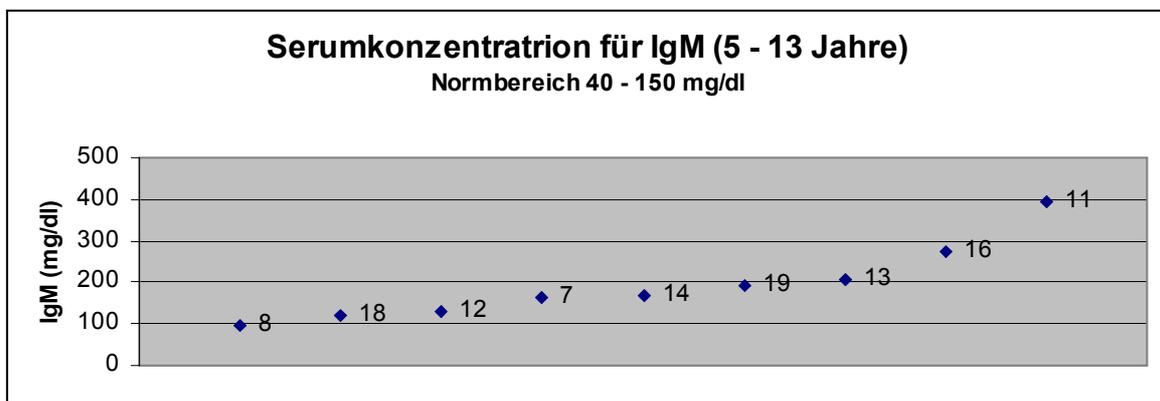


Abbildung 3.7.10: Serumkonzentrationen für IgM im Alter von 5-13 Jahren

(Für die nicht aufgeführten Patienten **6** und **10** lagen keine konkreten Werte vor, jedoch die Beurteilung als „normal“ )

### Saures $\alpha$ 1-Glykoprotein

Die Serumkonzentration des Parameters saures  $\alpha$ 1-Glykoprotein ist lediglich bei sieben von 23 Patienten bestimmt worden (Abb. 3.7.11). Bei fünf Patienten waren die Konzentrationen temporär oder dauernd erhöht.

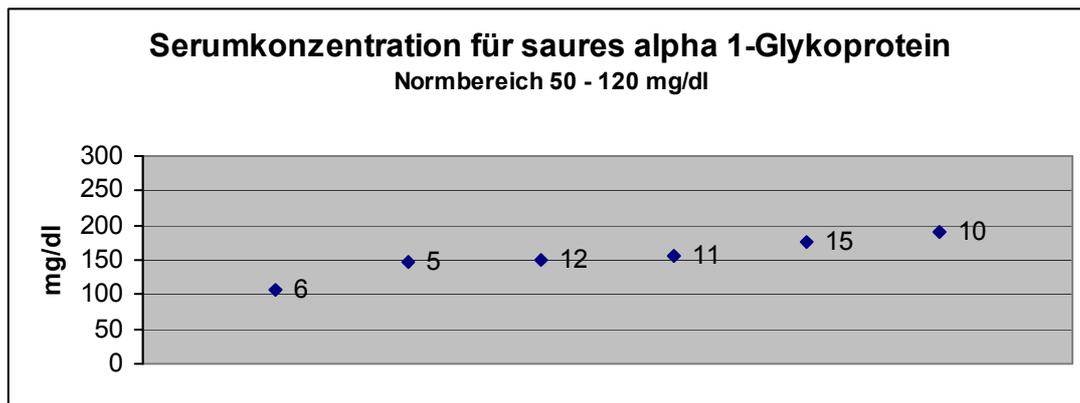


Abbildung 3.7.11: Serumkonzentrationen für Saures  $\alpha$ 1-Glykoprotein bei 6 GSD Ib-Patienten

Die Werte sind gemittelt aus den gegebenen Daten. (Für den nicht aufgeführten Pat. 8 lag lediglich die Bewertung des Glykoproteins als „normal“ vor)

### BSG

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war bei den untersuchten Patienten ausnahmslos und permanent erhöht. Temporär bestanden sehr starke Erhöhungen.

## 3.8 Genetik

### KORRELATION GENOTYP – (NICHT METABOLISCHER) PHÄNOTYP

Anhand der vorliegenden Mutationen sowie der aus den Akten erarbeiteten klinischen Merkmale der Patienten erfolgte der Versuch einer Korrelation von Genotyp und klinischem Phänotyp. Wie der nachfolgend abgebildeten Übersicht zu entnehmen ist, wurde eine Einteilung des Phänotyps in drei verschiedene klinische Schweregrade vorgenommen (Tabelle 3.8.1). Kriterien hierfür waren Granulozytenzahl, Anzahl von Infektionen und besonders Anzahl von Mundaphten. Dem gegenüber gestellt wurden die verschiedenen Mutationen.

Tabelle 3.8.1: Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp bei den GSD Ib-Patienten

Form	Charakteristika	Pat. Nr.	Genetik 1. Allel	2. Allel		
<b>I. schwer</b>	ANC < 1.000/µl > 4,5 Infektionen/Jahr Aphten +/++	3	c.1211delCT (...400X)	c.1211delCT (...400X)		
		25 (Ø A)	c.1211delCT (...400X)	c.1211delCT (...400X)		
	<b>oder</b> > 3 Infektionen/Jahr auch unter G-CSF	17	c.1211delCT (...400X)	c.1211delCT (...400X)		
		22	c.1211delCT (...400X)	c.1211delCT (...400X)		
		12	c.1211delCT (...400X)	c.1184G>T (Gly339Cys)		
		5	c.651delAG (...189X)	c.651delAG (...189X)		
		19	lvs1+1G>T (...51X)	lvs1+1G>T (...51X)		
		20*	c.580G>A (Trp137X)	c.580G>A (Trp137X)		
		16**				
		<b>II. mäßig</b>	ANC < 1000/µl zw. 2 und 4,5 Inf./Jahr Aphten -/+	6	c.1211delCT (...400X)	c.1211delCT (...400X)
				4	c.1211delCT (...400X)	c.1184G>T (Gly339Cys)
9	c.1211delCT (...400X)			c.844C>A (Tyr225X)		
11 (A++)	c.1211delCT (...400X)			c.528insC (...130X)		
18	c.1211delCT (...400X)			c.528insC (...130X)		
21	c.1211delCT (...400X)			c.1268G>A (Ala367Thr)		
7	c.1184G>T (Gly339Cys)			c.1071A>C (His301Pro)		
<b>oder</b> ANC > 1000/µl zw. 2 und 4,5 Inf./Jahr	10		c.1211delCT (...400X)	c.1184G>T (Gly339Cys)		
	15		c.1184G>T (Gly339Cys)	c.1184G>T (Gly339Cys)		
	14		c.1211delCT (...400X)	c.1211delCT (...400X)		
<b>oder</b> maximal 3 Inf./Jahr unter G-CSF	8 (A++)	lvs8+1G>A	c.850G>A (Trp227X)			
	24	c.1211delCT (...400X)	c.1184G>T (Gly339Cys)			
	13 (A++)	c.1184G>T (Gly339Cys)	c.1184G>T (Gly339Cys)			
		23	c.1184G>T (Gly339Cys)	c.1184G>T (Gly339Cys)		
<b>III. mild</b>	ANC > 1000/µl < 2 Infektionen/Jahr keine Aphten	1***	c.567 A>C (Gln133Pro)	c.1295G>A (Gly376Ser)		
		2***				

\*Granulozyten < 1000/µl, subjektiv viele Infektionen, aber schlecht objektivierbar

\*\*Pat. inzwischen verstorben

\*\*\*Pat. 1 und 2 sind Geschwister

A=Aphten

Es ist offensichtlich, dass die unterschiedlichen Mutationen sowohl in der Patientengruppe mit schwerem als auch in der mit mäßig schwerem Verlauf vorkommen.

Zählt man die Allele mit „truncating-mutations“ in jeder Gruppe, so sind diese häufiger in der Patientengruppe mit schwerer Form (15/16) als in der Patientengruppe mit mäßiger Form (15/30). Aus der Patientengruppe mit milder Form ist nur eine Patientin molekulargenetisch untersucht worden. Sie weist zwei Missense-Mutationen auf.

### 3.9 Veränderung der Parameter unter einer Therapie mit G-CSF

Eine Behandlung mit G-CSF erfolgte bei insgesamt 14 Patienten. Bei einer Patientin fand diese Therapie nur vorübergehend statt. Die übrigen wurden längerfristig mit G-CSF behandelt. 13 Patienten erhielten Neupogen®, zwei von ihnen wurden im Verlauf auf Granocyte® umgestellt, ein Patient wurde von Anfang an mit Granocyte® behandelt.

#### DOSIERUNG VON G-CSF

Über die Dosierung von G-CSF lagen bei den verschiedenen Patienten z.T. sehr unterschiedliche Angaben vor. In den meisten Fällen wurden neben einer eher niedrigen Dosis als Dauertherapie zur Behandlung akuter Infektionen höhere Mengen an G-CSF verabreicht. Der besseren Vergleichbarkeit halber wurden alle vorliegenden Werte umgerechnet in „**µg G-CSF/kg KG und Woche**“. Für die einzelnen Patienten wurden dann aus allen jeweils vorhandenen Angaben Mittelwerte gebildet, die nachfolgend tabellarisch dargestellt sind (Tabelle 3.9.1).

Tabelle 3.9.1: G-CSF in µg/kg KG und Woche bei den GSD Ib-Patienten

Pat.Nr.	Mittelwert	Max	Min
24	8	10	5
10	11	21	6
8	14	Einzelwert	
6	14	21	12
19	15	26	10
12	19	28	14
23	23	35	14
17	27	35	8
22	28	35	20
18	35	42	25
13	35	Einzelwert	
20	42	53	35
5	49	105	18
16*	78	134	40
<b>Mittelwert</b>	<b>28</b>	<b>45</b>	<b>17</b>
	<b>(4µg/kg x d)</b>	<b>(7µg/kg x d)</b>	<b>(2µg/kg x d)</b>
<b>Standardabw.</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>11</b>
<b>Median</b>	<b>25</b>	<b>35</b>	<b>14</b>
<b>Range</b>	<b>8 - 78</b>	<b>10 - 134</b>	<b>5 - 40</b>

\* Der Patient ist inzwischen verstorben. Die angegebenen hohen G-CSF-Dosen erhielt er kurz vor seinem Tode.

## INFEKTIONEN UNTER G-CSF

Hier kommt die Infektionsfrequenz der mit G-CSF behandelten Patienten vor und unter Therapie zur Darstellung (Abb. 3.9.1). Bis auf Patient **19** zeigten alle unter G-CSF eine niedrigere oder zumindest gleichbleibende (Patienten **8** und **17**) Infektionshäufigkeit. Für die Patienten **5** und **24** gab es keine Angaben für den Zeitraum vor der Therapie.

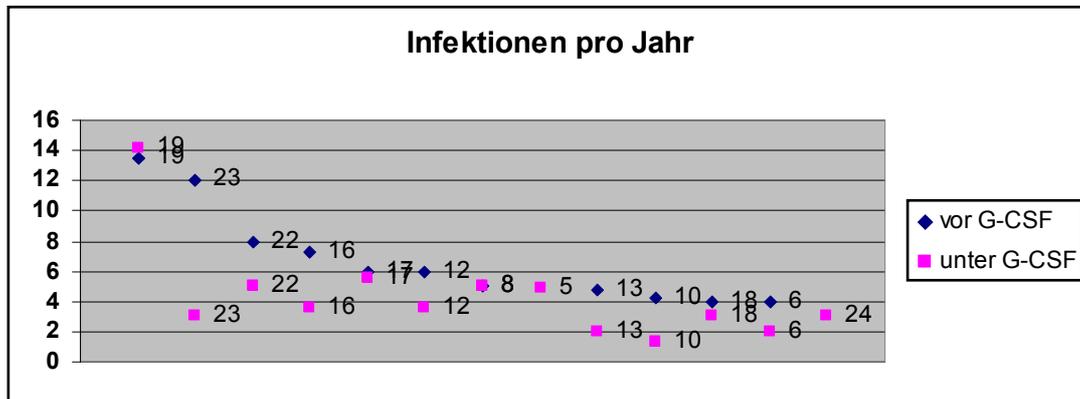


Abbildung 3.9.1: Infektionsfrequenz der GSD Ib-Patienten vor und unter G-CSF-Behandlung

## GRANULOZYTENZAHLEN UNTER G-CSF

### 1 – 14 Jahre, vor bzw. unter G-CSF

In Abbildung 3.9.2 dargestellt sind die Granulozytenzahlen derselben Patienten jeweils vor bzw. unter G-CSF-Behandlung im Zeitraum zwischen 1 und 14 Jahren. Abgesehen von den Patienten **8** und **10**, zeigten alle einen z.T. deutlichen Anstieg des ANC (Absolute Neutrophil Count) unter G-CSF. Dabei wurden Zahlen von mindestens 1.000 Granulozyten/ $\mu$ l erreicht.

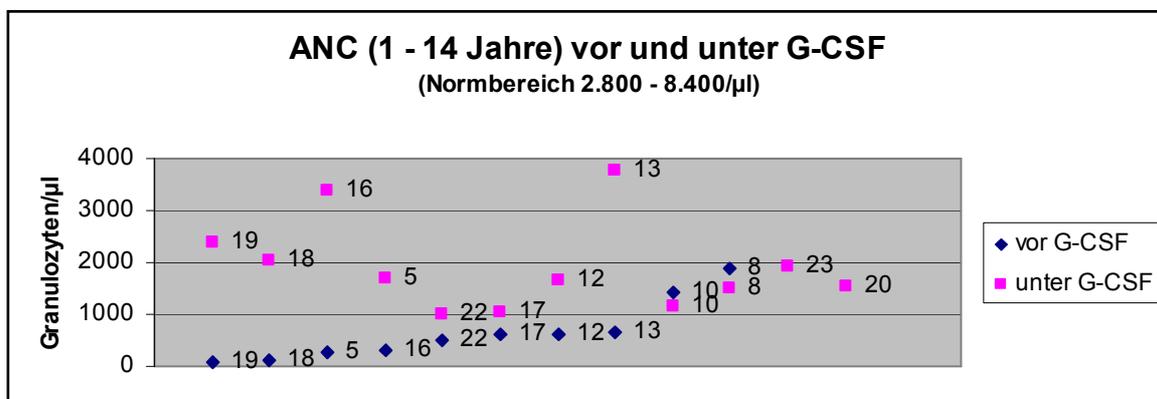


Abbildung 3.9.2: ANC (Absolute Neutrophil Count) der GSD Ib-Patienten im Zeitraum von 1-14 Jahre vor und unter G-CSF-Behandlung

Für die Patienten **20** und **23** lagen vor G-CSF-Behandlung im festgelegten Altersbereich keine Werte vor. Bei Patientin **12** vor G-CSF-Behandlung handelt es sich um einen Einzelwert. Die restlichen Werte sind gemittelt aus den jeweiligen Jahresmedianen.

### älter als 14 Jahre

Dargestellt sind Granulozytenzahlen verschiedener Patienten über 14 Jahre ohne bzw. vor und unter GCF-Behandlung (Abb. 3.9.3). Patientin **2** lag auch ohne G-CSF-Therapie deutlich über 1000 Granulozyten/ $\mu$ l. Die mit G-CSF behandelten Patienten **5**, **6** und **10** zeigten ebenfalls Werte von wenigstens 1000 Granulozyten/ $\mu$ l.

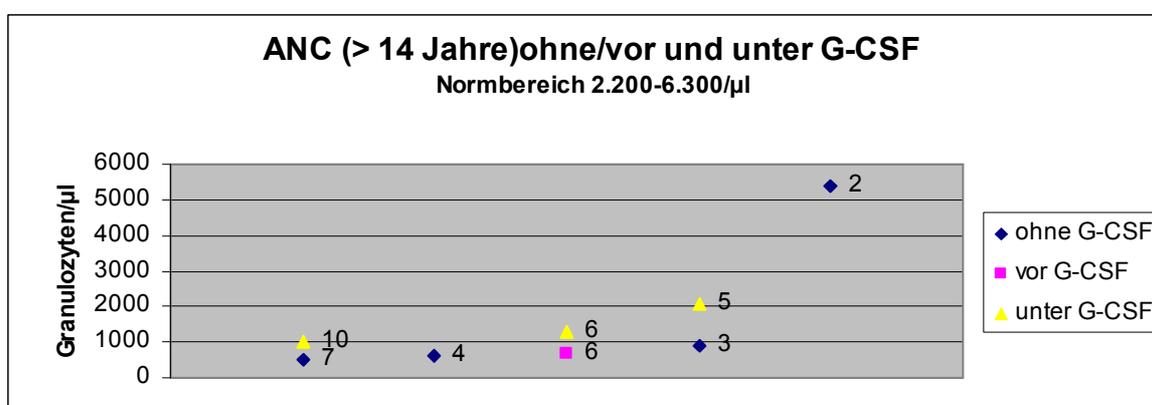


Abbildung 3.9.3: ANC der GSD Ib-Patienten über 14 Jahre vor und unter G-CSF-Behandlung

Lediglich für Patient **6** liegen Werte vor und unter Therapie mit G-CSF vor. Für die Patienten **7** und **10** existieren nur Einzelwerte. Die restlichen Werte sind gemittelt aus den jeweiligen Jahrsmedianen. (Für Patientin **1** liegen keine konkreten Daten vor. Es wird allerdings wiederholt erwähnt, dass sich die Granulozytenzahlen im Normbereich befinden)

### GRANULOZYTENFUNKTION UNTER G-CSF

Tabelle 3.9.2: Darstellung verschiedener Granulozytenfunktionen mit Untersuchungsergebnissen einzelner GSD Ib-Patienten aus unterschiedlichen Zentren

Funktion	vermindert	verbessert	n
Spontanmigration der Granulozyten	1	1	2
Wanderung auf einen chemotaktischen Reiz hin	2	1	3
Produktion von O <sub>2</sub> - Radikalen in Granulozyten	1	1	2
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Produktion in Granulozyten	0	3	3

## **Spontanmigration der Granulozyten**

Von zwei unter G-CSF untersuchten Patienten zeigte einer eine zunehmend eingeschränkte Granulozytenwanderung. Die Spontanmigration der Granulozyten des anderen Patienten lag zunächst im unteren Normbereich, bei einer zweiten Messung ergaben sich normale Werte.

## **Wanderung der Granulozyten auf einen chemotaktischen Reiz hin**

Von drei unter G-CSF untersuchten Patienten hatten zwei eine gleichbleibend schlechte bzw. eine sich weiter verschlechternde gerichtete Granulozyten-Migration. Bei einem Patienten verbesserte sich die chemotaktische Aktivität.

## **Oxidativer Burst**

### **Produktion von Sauerstoffradikalen ( $O_2^-$ ) in Granulozyten**

Die  $O_2^-$ -Produktion der Granulozyten eines unter G-CSF-Therapie beobachteten Patienten normalisierte sich vorübergehend, bevor sie sich erneut etwas verschlechterte. Die Neutrophilen einer weiteren Patientin, von der vor G-CSF-Therapie keine Daten vorlagen, zeigten unter G-CSF erniedrigte  $O_2^-$ -Produktionsraten.

### **$H_2O_2$ -Produktion der Granulozyten**

Unter G-CSF-Therapie zeigte ein Patient mit zuvor erniedrigter  $H_2O_2$ -Produktion seiner Granulozyten verbesserte Werte, zwei weitere hatten im Vergleich zu gesunden Kontrollen Normalwerte.

## **NEBENWIRKUNGEN VON G-CSF**

Als Nebenwirkung von G-CSF fand sich einerseits eine Milzvergrößerung: Die Bestimmung der Milzgröße lag bei zehn der 14 mit G-CSF behandelten Patienten vor. Alle zehn zeigten eine Splenomegalie, die in einem Fall als ausgeprägt, in zwei weiteren als massiv bezeichnet wurde.

Andererseits tauchten knochenbezogene Nebenwirkungen auf: Vier Patienten litten unter Knochenschmerzen. Diese konnten im einzelnen gelindert werden durch Dosisreduktion von G-CSF, Aufteilung einer Tagesdosis G-CSF in zwei kleinere Injektionen bzw. in einem Fall durch Absetzen von G-CSF. Eine Patientin gibt im Fragebogen Frakturen im Bereich der Wirbelsäule bei verminderter Knochendichte an. Mit der Frage nach einer malignen Entartung des hämatopoetischen Systems durch G-CSF wurde in zwei Fällen eine Knochenmarkspunktion unter G-CSF-Therapie

vorgenommen. Beide Präparate zeigten eine Hyperzellularität mit Linksverschiebung. In einem dieser Fälle wurde kein Anhalt für eine neoplastische Transformation gefunden und eine Monosomie 7 ausgeschlossen. Im anderen Fall gab es hierzu keine Angaben. Eine Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom wurde bei keinem der hier untersuchten Patienten diagnostiziert.

### 3.10 Fragebogen

Ein Fragebogen zur persönlichen Einschätzung ihrer Situation wurde von insgesamt 16 Patienten zur Auswertung vorgelegt.

#### ANFÄLLIGKEIT GEGENÜBER INFEKTIONEN

Befragt, ob sie sich besonders infektionsanfällig fühlten, antworteten zehn von 16 Patienten mit ja, fünf hielten sich für nicht sehr anfällig gegenüber Infektionen. Ein Patient wollte sich nicht näher festlegen (Abb. 3.10.1).

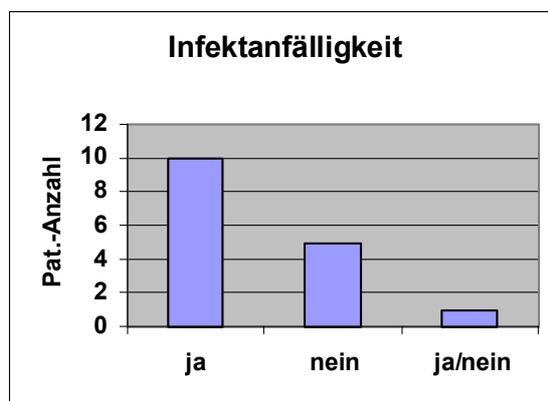


Abbildung 3.10.1: Selbsteinschätzung der Anfälligkeit gegenüber Infektionendurch die einzelnen GSD Ib-Patienten

Es wurde weiter erfragt, welche Organsysteme vermehrt von Infektionen betroffen waren.

#### HNO

Sieben Patienten waren laut ihrer Angaben alle zwei Monate und/oder öfter von einer HNO-Infektion betroffen. Fünf Patienten gaben an, zweimal im Jahr an HNO-Infektionen zu erkranken, die übrigen vier einmal pro Jahr und seltener (Abb. 3.10.2).

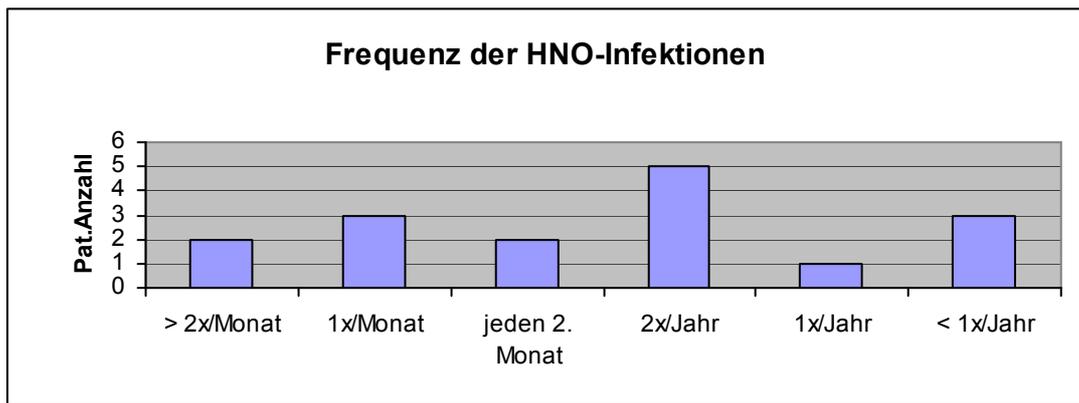


Abbildung 3.10.2: Frequenz der HNO-Infektionen

### LUNGE & BRONCHIEN

Entzündungen der Lunge und Bronchien traten bei vier Patienten jeden zweiten Monat und/oder öfter auf. Drei Patienten gaben an, zweimal im Jahr an solchen Infektionen zu erkranken. Die meisten der Befragten (neun) litten seltener als einmal pro Jahr an Erkrankungen der Lunge oder Bronchien (Abb. 3.10.3).

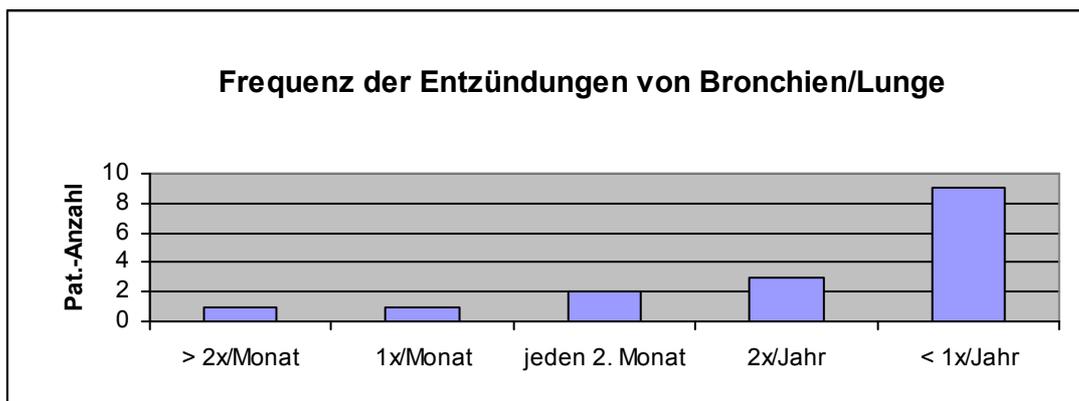


Abbildung 3.10.3: Frequenz der Entzündungen von Lunge und Bronchien

### GASTROINTESTINALTRAKT

Sieben Patienten gaben an, mindestens alle zwei Monate an gastrointestinalen Infektionen zu leiden. Vier Patienten waren zweimal im Jahr von Infektionen des Verdauungstrakts betroffen, die übrigen fünf seltener als einmal pro Jahr (Abb. 3.10.4).

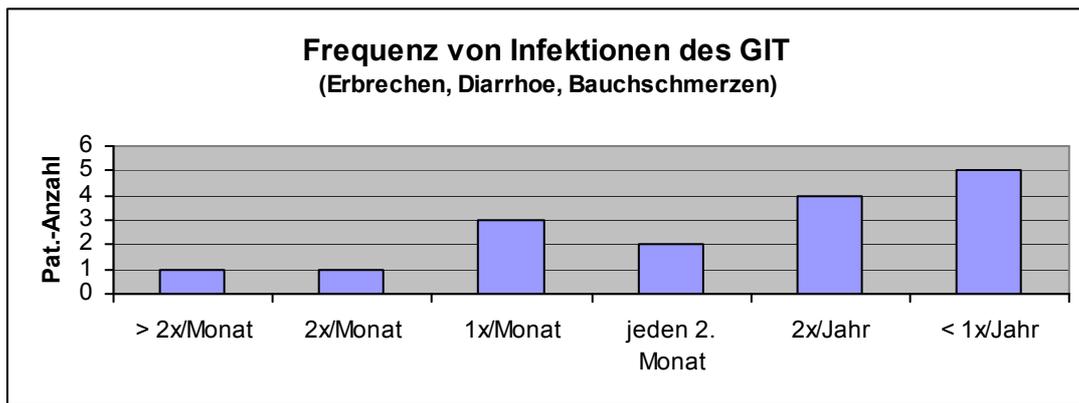


Abbildung 3.10.4: Frequenz von Infektionen des Gastrointestinaltraktes

### APHTEN

Aphtöse Veränderungen der Mundschleimhaut waren gemeinsam mit den HNO-Infektionen führend in der Häufigkeit ihres Auftretens. Vier Patienten litten einmal im Monat unter Aphten, fünf weitere noch häufiger. Zweimal im Jahr betroffen waren drei Patienten, die übrigen vier gaben an, einmal pro Jahr und seltener Aphten zu haben (Abb. 3.10.5).

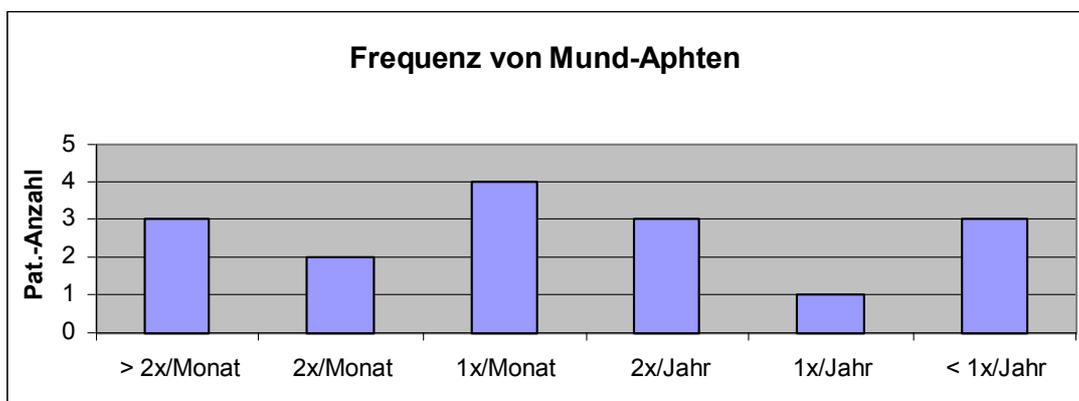


Abbildung 3.10.5: Frequenz von Mundaphten

### ANTIBIOTIKATHERAPIE

Dieser Punkt des Fragebogens sollte die Häufigkeit von Antibiotika-Behandlungen erfassen. 13 Patienten bedurften laut ihren Angaben mindestens einmal pro Jahr einer antibiotischen Therapie, wobei nur zwei eine Dauerprophylaxe angaben, einer jeden Monat und drei weitere jeden zweiten Monat mit Antibiotika behandelt wurden. Drei Patienten gaben an, weniger als einmal pro Jahr eine solche Therapie zu erhalten (Abb. 3.10.6).

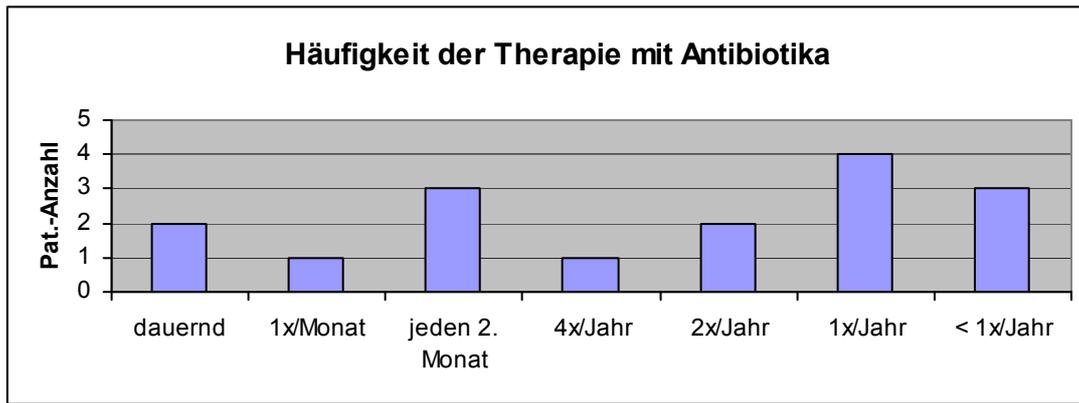
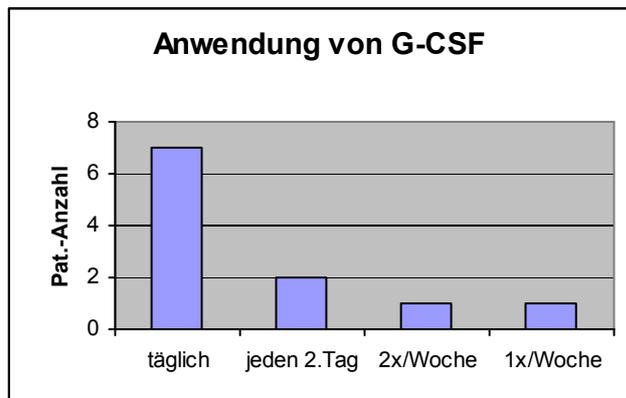
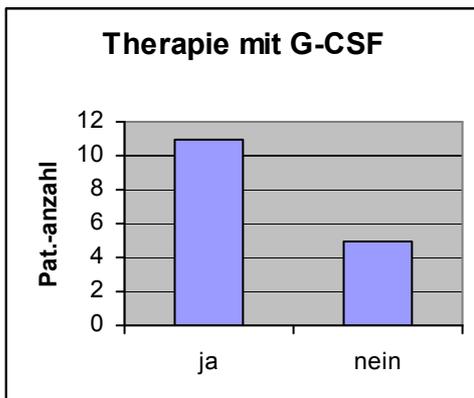


Abbildung 3.10.6: Häufigkeit der Therapie mit Antibiotika

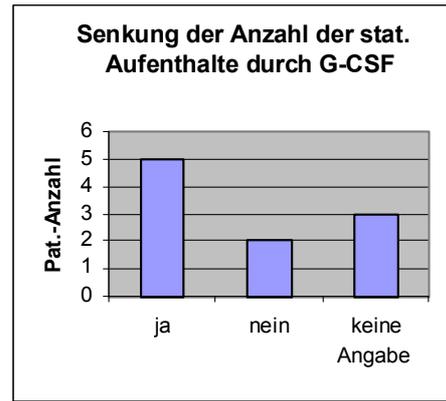
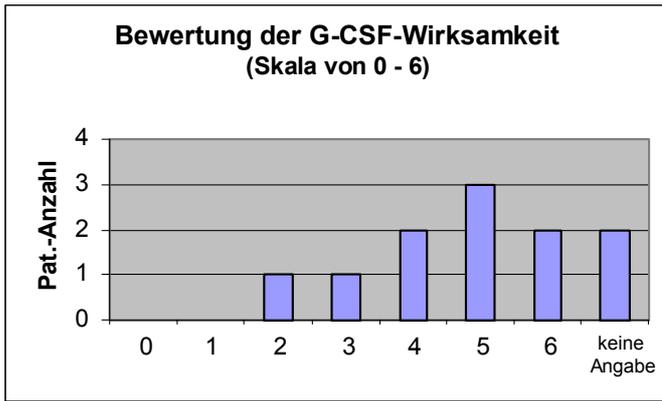
### G-CSF-THERAPIE

Die folgenden Graphiken zeigen den Anteil derjenigen Patienten, die mit G-CSF behandelt wurden gegenüber denen, die keine solche Therapie erhielten, sowie die Dosierung von G-CSF bei den einzelnen. Elf von 16 Patienten waren bereits mit G-CSF behandelt worden, sieben davon täglich, zwei jeden zweiten Tag, die anderen beiden zweimal bzw. einmal pro Woche (Abb. 3.10.7 und 3.10.8).



Abbildungen 3.10.7 und 3.10.8: Anwendung von G-CSF

Die Patienten sollten ferner ihre persönliche Einschätzung der Wirksamkeit von G-CSF angeben, orientiert an einer Punkteskala von 0 bis 6 (keine bis deutliche Besserung der Infektionsproblematik). Die meisten Patienten beurteilten die G-CSF-Wirksamkeit als gut bis sehr gut, drei vergaben fünf Punkte, zwei sogar sechs Punkte, weitere zwei Patienten vergaben vier Punkte. Drei und zwei Punkte wurden jeweils einmal vergeben, einer und null Punkte dagegen gar nicht. Zwei Patienten machten keine Angabe (Abb. 3.10.9). Die Senkung der Anzahl stationärer Aufenthalte durch G-CSF wurde ebenfalls erfragt. Bejaht wurde diese von fünf Patienten, bestritten von zwei Patienten, drei machten keine Angabe (Abb. 3.10.10).



Abbildungen 3.10.9 und 3.10.10: Bewertung der Wirksamkeit von G-CSF

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeines zu Verteilung und Diagnosestellung der GSD Ib**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankheitsverläufe von 25 in Deutschland betreuten Patienten mit GSD Ib analysiert. Aufgrund eines Umbruchs in der diätetischen Behandlung um 1980 wurde die Gruppe der vor 1980 geborenen Patienten von der Gruppe der nach 1980 geborenen Patienten getrennt. Während bei den Erstgenannten das weibliche Geschlecht deutlich überwog ( $\text{♀} : \text{♂} = 5 : 1$ ), fanden sich in der Gruppe der nach 1980 Geborenen mehr männliche Patienten ( $\text{♀} : \text{♂} = 8 : 11$ ). Die Gründe für diese Unterschiede in der Geschlechtsverteilung sind nicht ersichtlich.

Bei fast allen Patienten wurde die Diagnose durch enzymatische Untersuchung des Lebergewebes gestellt. Seit etwa vier Jahren kann den Patienten mit Verdacht auf GSD Ia und GSD Ib die Leberbiopsie erspart bleiben, da die Diagnosestellung molekulargenetisch möglich ist. Sehr wahrscheinlich ist bei klinisch auffälligem Kind (Hepatomegalie, Hypoglykämie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie) die Unterscheidung zwischen den beiden Formen noch vor Bekanntwerden der molekulargenetischen Analyse durch Nachweis einer Neutropenie und eines gestörten Glucosetransports in die Granulozyten zugunsten einer GSD Ib zu treffen. Inwieweit allerdings in jedem Fall von GSD Ib (und das gilt besonders für das Säuglingsalter) eine Neutropenie vorliegt, bleibt fraglich. Nach einer Untersuchung von Visser et al. (2000) gibt es Fälle, bei denen die Neutropenie erst jenseits des Säuglingsalters auftrat. Diese Beobachtung kann durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Allerdings lagen nicht für alle hier untersuchten Patienten Granulozytenzahlen im ersten Lebensjahr vor.

### **4.2 Vergleich des metabolischen Phänotyps von GSD Ia und Ib**

Der Vergleich der jeweils sechs vor 1980 geborenen und noch nicht optimal behandelten Patienten mit GSD Ia und GSD Ib ergab bezüglich des Wachstums (hier des gestörten Wachstums) und der verschiedenen Langzeitkomplikationen wie Leberadenome und Nephropathie keine wirklich ins Auge fallenden Unterschiede.

Beim Vergleich der nach 1980 geborenen Patienten mit GSD Ia und GSD Ib mit der Möglichkeit der optimalen metabolischen Behandlung ergaben sich gewisse Unterschiede bei verschiedenen Parametern. Diese lassen sich dadurch erklären, dass die Vergleichsgruppe der GSD Ia-Patienten eine sehr einheitliche und strikte Behandlung erfuhr, da diese in nur einem Zentrum, nämlich in der Stoffwechselabteilung der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf betreut wurden, während die Patienten mit GSD Ib in ihrer Betreuung auf insgesamt 13 Stoffwechselzentren verteilt waren. Allein dadurch waren gewisse Unterschiede bei der Behandlung innerhalb der Gruppe der GSD Ib-Patienten zu erwarten.

In beiden Gruppen kam den Patienten die kontinuierliche nächtliche Kohlenhydratzufuhr (z.B. durch eine Magentropfinfusion), die ein sehr konstantes Blutglukose-Profil gewährleistet, gleichermaßen zugute. Dies zeigte sich im Aufholwachstum nach Beginn der nächtlichen Sondierung, im weiteren Wachstumsverlauf während der Kindheit und Jugend, im normalen Eintritt der Pubertät, in den eher geringfügigen Veränderungen der Leber (nur mäßig ausgeprägte Hepatomegalie, fehlende Adenome), dem geringeren Schweregrad der Nephropathie sowie in der Verbesserung der relevanten klinisch-chemischen Parameter im Plasma (Lipide, Kreatinin, Transaminasen, Harnsäure) und im Urin (Laktatausscheidung).

Für einen statistischen Vergleich zwischen GSD Ia und Ib war das hier untersuchte Patientenkollektiv zu gering. Der nicht statistische Vergleich der verschiedenen Parameter ergab aber, dass sich die GSD Ib in metabolischer Hinsicht (Klinik und Behandlung) nicht nennenswert von der GSD Ia unterscheidet. Insofern bestätigt die vorliegende Untersuchung die in Übersichtsartikeln häufig konstatierte Behauptung der vollständigen metabolischen Vergleichbarkeit der beiden Typen von GSD I (Ambruso et al. 1985, Bashan et al. 1989, Chen und Burchell 1995, Gahr und Heyne 1983, Gitzelmann et al. 1993, Roe et al. 1986, Schaub et al. 1983).

#### **4.3 Gibt es unterschiedliche klinische Phänotypen bei GSD Ib ?**

##### **INFEKTIONSNEIGUNG / BAKTERIELLE INFEKTIONEN**

Die Häufigkeit von Infektionen variierte bei 23 der 25 untersuchten Patienten mit GSD Ib stark mit zwei bis 14 Infektionen pro Jahr. Deutlich abzugrenzen waren nur die

beiden ältesten Patientinnen (Schwestern), welche sich mit <1 Infektion pro Jahr praktisch normal verhielten. Die genaue Anzahl der Infektionen ließ sich allerdings anhand der aus den Krankenakten erhobenen Daten nicht feststellen, da diese z.T. nur unvollständig notiert worden waren. Man muss davon ausgehen, dass ein Großteil der Infektionen, welche nicht zu stationären Aufenthalten geführt haben, nicht erfasst wurden. Die vorliegende Aufarbeitung kann also lediglich der groben Orientierung dienen. In Wirklichkeit scheint die Belastung der Kinder mit GSD Ib durch häufig rezidivierende bakterielle Infektionen noch weit größer zu sein, was sich bei fast allen untersuchten Patienten in permanent erhöhten serologischen Entzündungsmarkern wie einer beschleunigten BSG und z.T. exzessiv stimulierten Immunglobulinen bei erhöhtem Gesamteiweiß widerspiegelte.

Aufgrund der aus den Krankenakten erhobenen Daten konnte bei 90% der hier untersuchten Patienten eine erhebliche Anfälligkeit gegenüber bakteriellen Infektionen konstatiert werden. Bei der Analyse von 61 in der Literatur gut dokumentierten Fälle von GSD Ib (Ambruso et al. 1985, Beaudet et al. 1980, Couper et al. 1991, Dale et al. 1991, Di Rocco et al. 1984, Hoover et al. 1996, Ishiguro et al. 1993, Koven et al. 1986, Lachaux et al. 1993, Longhi et al. 1989, Roe et al. 1986, Seger et al. 1984, Ueno et al. 1986, Visser et al. 2000, Wang et al. 1990, Welte et al. 1990) lag der Anteil mit mindestens 85% ähnlich hoch. In diesem Zusammenhang erstaunt es, dass sich in der von uns durchgeführten Fragebogenaktion nur rund 60% der Patienten als sehr infektionsanfällig bezeichnet haben. Hierbei könnte es sich um einen Gewöhnungseffekt oder auch um einen Verdrängungsmechanismus handeln.

Betrachtet man die Art der bakteriellen Infektionen, so werden für die 61 in der soeben zitierten Literatur gut dokumentierten Fälle von GSD Ib besonders häufig Mundaphten und Gingivitis, perianale Ulzerationen und Abszesse, Infektionen der oberen Luftwege (Bronchitis, seltener Pneumonie) und eitrige Hautinfektionen erwähnt. Wir haben versucht, durch Auswertung der Krankenakten und durch die Patientenbefragung einen Anhalt für die relative Häufigkeit der verschiedenen Infektionen zu bekommen. Die auf diese Weise ermittelten Ergebnisse stimmten weitgehend überein: so hatten laut Aktenrecherche 84% der Patienten Infektionen der oberen Luftwege; die Auswertung des Fragebogens ergab 81%. Am zweithäufigsten zu verzeichnen waren Mundaphten mit 72% (81%). Gastroenteritiden, wozu auch Erbrechen und Durchfall gerechnet wurden, waren mit 64% (69%) vertreten. 60% (44%) der Patienten hatten eine

Pneumonie durchgemacht. Als besonders unangenehm wurden die häufig rezidivierenden und äußerst schmerzhaften Mundaphten empfunden, sowie eine fast konstant vorhandene Gingivitis, die sich offenbar auch durch konsequente Mundpflege nicht vermeiden lässt. Die Patientin **13** machte mit zwei Jahren eine schwere Mastoiditis durch. In der Literatur ist ebenfalls ein Patient mit Mastoiditis beschrieben, der außerdem an einer Septikämie mit Streptococcus pneumoniae erkrankte (Koven et al. 1986). Ueno et al. (1986) berichten von einem Fall mit schwerer Streptococcus viridans-Bakteriämie. Ein anderer Patient entwickelte infolge zahlreicher entzündlicher Erkrankungen eine sekundäre Amyloidose (Kikuchi et al. 1990).

Bei sorgfältiger Analyse der Krankheitsverläufe kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, dass bei vielen Patienten mit GSD Ib erst die Neigung zu rezidivierenden bakteriellen Infektionen eine fast unerträgliche und auch gefährliche Bürde darstellt. So haben manche Patienten (z.B. Pat. **5**) schon in der ersten Lebensdekade mehrere schwerste und lebensbedrohliche Infektionen durchgemacht, und Pat. **10** ist einer schweren Pneumonie im Alter von 10 Jahren erlegen.

Um der individuellen Anfälligkeit eines Patienten gegenüber bakteriellen Infektionen und ihrer Gefährlichkeit Rechnung tragen zu können, scheint es dringend erforderlich, den Krankheitsverlauf von Patienten mit GSD Ib regelmäßig in einem Kalender protokollieren zu lassen, ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen (Asthma, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom). Eine solche Dokumentation ist besonders in Hinblick auf den Einsatz von Antibiotika (evtl. antibiotische Dauerprophylaxe) und die später zu diskutierende Indikationsstellung zur Anwendung von G-CSF unerlässlich und sollte dringend fester Bestandteil des Behandlungsregimes werden. Spezielle, beim Patienten verbleibende Behandlungstagebücher, die sowohl die metabolischen als auch die (anti)-infektiösen Aspekte der Behandlung berücksichtigen, sollten von Stoffwechselexperten entwickelt werden.

### **GASTROINTESTINALE STÖRUNGEN**

In unserem Patientengut litten zwei der 25 Patienten an einer histologisch gesicherten chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn). Über beide Patienten wurde in Publikationen berichtet (Biggemann et al. 1989, Wendel et al. 1987). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Morbus Crohn bei der Patientin **5** war diese Erkrankung im Rahmen einer GSD Ib noch vollkommen neu und die Publikation

(Wendel et al. 1987) ist ein Brief auf die Erstbeschreibung dieser Komplikation durch Roe et al. (1986). Inzwischen ist der M. Crohn (auch als Crohn's like disease bezeichnet) eine gut bekannte enterale Komplikation bei GSD Ib, auf die jeder Patient laufend untersucht werden sollte. Im Rahmen solcher gezielter Untersuchungen konnte bei vier unserer Patienten, die zu bestimmten Zeiten unter hartnäckigen Bauchschmerzen in Kombination mit Durchfällen (bei ausgeprägten Entzündungsparametern) litten, ein M. Crohn nicht objektiviert werden. Somit trat diese Komplikation nur bei 8% unserer Patienten auf. In genau der gleichen Häufigkeit (8%) lag ein gesicherter M. Crohn bei fünf der 61 bereits oben erwähnten in der Literatur gut dokumentierten Fälle von GSD Ib vor (Couper et al. 1991, Hoover et al. 1996, Lachaux et al. 1993, Roe et al. 1986). Hiernach zu urteilen handelt es sich beim M. Crohn um eine eher seltene Komplikation der GSD Ib.

Visser et al. (1999) nannten kürzlich weit höhere Zahlen (55%) für das Vorkommen einer Crohn's like disease; ihrer Meinung nach war eine solche bei zehn von 18 GSD Ib-Patienten, die mit G-CSF behandelt wurden, vorhanden. Allerdings führten die Autoren die allgemein bekannten Begleitsymptome des M. Crohn wie Mundaphten und perianale Läsionen bereits als hinweisend auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (M. Crohn) an. Auch Dieckgraefe et al. (2002) kamen bei Wertung von Mundaphten als Begleiterscheinungen für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung bei insgesamt 37 GSD Ib-Patienten mit 75% zu ähnlich hohen Zahlen. Demgegenüber boten nur 30% dieser Patienten endoskopische, radiologische oder histologische Kriterien für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (Dieckgraefe et al. 2002).

Wie bereits erwähnt, hatten auch in der vorliegenden Untersuchung 72% der Patienten häufig rezidivierende Mundaphten, z.T. mit deutlicher Beeinträchtigung durch Schmerzen. Ein nachweisbarer florider M. Crohn fand sich aber nur, und auch nur vorübergehend, bei den beiden oben erwähnten Patienten. Unserer Meinung nach handelt es sich bei den hartnäckigen Mundaphten um ein von der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung losgelöst zu betrachtendes Phänomen in Zusammenhang mit der Neutropenie, zumal die Aphten bei einigen Patienten unter der Behandlung mit G-CSF mit geringerer Häufigkeit auftraten. Dennoch erscheint der Einwurf von Visser et al. (1999) und Dieckgraefe et al. (2000) berechtigt, dass ein M.

Crohn als Komplikation bei GSD Ib zu selten diagnostiziert wird. Bei sorgfältiger diagnostischer Aufarbeitung der Patienten mit GSD Ib ist wahrscheinlich eine stärkere Häufung zu erwarten.

Drei Patienten erhielten im Laufe ihrer Erkrankung eine Perkutane Endoskopische Gastrostomie. Zwei von ihnen erlitten bald nach der Anlage im Eintrittsbereich schwerste (lebensbedrohliche) bakterielle Infektionen, die einer chirurgischen Intervention mit Sondentfernung bedurften. Die Erfahrungen zeigen, dass vom Anlegen einer PEG - ein nicht selten geübtes Verfahren bei Patienten mit GSD Ia - bei Patienten mit GSD Ib wegen der extremen Gefahr der bakteriellen Infektion abzuraten ist.

## **STÖRUNGEN DER GRANULOZYTENZAHL UND –FUNKTION**

### **Granulozytenzahlen**

23 der untersuchten 25 Patienten mit GSD Ib zeigten eine Neutropenie. Ausnahmen waren auch hier die beiden ältesten Patientinnen, die Schwestern **1** und **2**. Bei 16 Patienten fanden sich für die neutrophilen Granulozyten sehr konstant Werte  $<1.000/\mu\text{l}$ . Für 13 Patienten sind die Granulozytenzahlen im ersten Lebensjahr dokumentiert. Bis auf einen Patienten (Pat. **10**), für den allerdings nur zwei Werte vorlagen, wiesen alle im Säuglingsalter bereits eine Neutropenie (mit maximal  $2.250$  Granulozyten/ $\mu\text{l}$ ) auf; bei sechs Patienten lagen die Neutrophilen durchschnittlich unter  $1.000$  Granulozyten/ $\mu\text{l}$ . Bei der Sichtung der Literatur (Bashan et al. 1988, Beaudet et al. 1980, Couper et al. 1991, Dale et al. 1991, Di Rocco et al. 1984, Gahr & Heyne 1983, Gitzelmann et al. 1993, Hoover et al. 1996, Hurst et al. 1993, Ishiguro et al. 1993, Koven et al. 1986, Lachaux et al. 1993, Longhi et al. 1989, Roe et al. 1986, Schaub & Heyne 1983, Seger et al. 1984, Ueno et al. 1986, Wang et al. 1990) waren von 85 gut dokumentierten Patienten mit GSD Ib 73 (86%) neutropenisch mit einem Absoluten Neutrophilen Count (ANC)  $< 1.500/\mu\text{l}$ . Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine persistierende Neutropenie mit z.T. extrem tiefen Werten (weit unter  $1000/\mu\text{l}$ ) ein bis auf wenige Ausnahmen regelmäßig vorkommendes Phänomen bei GSD Ib ist.

### **Granulozytenfunktion**

Bei einem Teil der Patienten lagen Ergebnisse von Funktionsuntersuchungen der Granulozyten vor. Eine vergleichende Beurteilung der an unterschiedlichen Orten und

mit unterschiedlichen Methoden durchgeführten Funktionsuntersuchungen erwies sich als nahezu unmöglich. Allerdings lässt sich feststellen, dass in 95 % der untersuchten Patienten, nämlich bei 17 von 18, wenigstens einer der untersuchten Funktionsparameter deutliche Einschränkungen aufwies: So war bei 78% der untersuchten Patienten eine eingeschränkte Chemotaxis der Granulozyten zu verzeichnen. Die Produktion von  $O_2^-$ -Radikalen durch die Neutrophilen war bei 50% der untersuchten Fälle erniedrigt, die von  $H_2O_2$  in 64%. Bei 83% der untersuchten Patienten war der Transport von Glukose in die Granulozyten vermindert.

In der Literatur ist bei 32 von 35 untersuchten Patienten eine eingeschränkte Granulozyten-Chemotaxis beschrieben (Ambruso et al. 1985, Beaudet et al. 1980, Couper et al. 1991, Di Rocco et al. 1984, Gitzelmann et al. 1993, Ishiguro et al. 1993, Koven et al. 1986, Lachaux et al. 1993, Longhi et al. 1989, Roe et al. 1992, Seger et al. 1984, Ueno et al. 1986). Untersuchungen des "respiratory burst" deckten ebenfalls bei einem Großteil der Patienten Funktionseinschränkungen der Granulozyten auf (Di Rocco et al. 1984, Ueno et al. 1986). So war der  $O_2^-$ -Verbrauch durch die Neutrophilen bei allen untersuchten Patienten vermindert (Gahr & Heyne et al. 1993, Gitzelmann et al. 1993, Kilpatrick et al. 1990, Seger et al. 1984). In je 85% der Fälle zeigte sich eine erniedrigte HMPS-Aktivität (Bashan et al. 1988, Gitzelmann et al. 1993, Kilpatrick et al. 1990, Seger et al. 1984) bzw. eine eingeschränkte  $O_2^-$ -Produktion (Dale et al. 1991, Gahr & Heyne 1993, Gitzelmann et al. 1993, Kilpatrick et al. 1990, Roe et al. 1992, Seger et al. 1984). Bei rund 60% der Patienten fielen Untersuchungen der Phagozytoseleistung (Beaudet et al. 1980, Gahr & Heyne 1993, Longhi et al. 1989, Seger et al. 1984) bzw. der bakteriziden Aktivität der Neutrophilen (Beaudet et al. 1980, Couper et al. 1991, Gahr & Heyne 1993, Gitzelmann et al. 1993, Koven et al. 1986, Roe et al. 1986, Seger et al. 1984) pathologisch aus. Der Glukose-Transport in neutrophile Granulozyten war bei allen dokumentierten Patienten reduziert (Bashan et al. 1989, Bashan et al. 1988, Longhi et al. 1989).

Eine Einschränkung der Granulozytenfunktion lässt sich also ebenfalls bei den meisten Patienten mit GSD Ib nachweisen, wengleich zu genaueren Aussagen über die Art und den Schweregrad dieser Einschränkung standardisierte Funktionsanalysen zu fordern sind.

Die vorliegende Untersuchung gibt eine klare Definition unterschiedlicher Phänotypen nicht her. Es lassen sich lediglich die beiden ältesten Patientinnen, die Geschwister **1** und **2**, abgrenzen, da diese im Gegensatz zu den anderen Patienten kaum von Infektionen betroffen waren und meist normale Granulozytenzahlen aufwiesen.

#### **4.4 Besteht eine Korrelation von Genotyp und (nicht metabolischem) Phänotyp?**

Bei 23 der erfassten Patienten wurden Mutationsanalysen durchgeführt. Für alle Patienten konnten jeweils zwei gegenüber dem Wildtyp veränderte Allele des G6PT-Gens nachgewiesen werden. Phänotypisch ließ sich aus der Patientenpopulation nur ein Geschwisterpaar mit ungewöhnlich leichtem klinischen Verlauf bei fehlender schwerer Neutropenie abgrenzen. Eine dieser Schwestern wies zwei zuvor noch nicht beschriebene Missense-Mutationen (c.567A>C (Gln133Pro); c.1295G>A (Gly376Ser)) im G6PT-Gen auf, die andere Schwester wurde nicht molekulargenetisch untersucht.

Bei dem Versuch einer Aufteilung der verbleibenden 21 Patienten in Gruppen unterschiedlichen Schweregrades der Erkrankung gelang unter Heranziehung der Parameter Häufigkeit bakterieller Infektionen, Anzahl und Hartnäckigkeit von Mundaphten sowie der Granulozytenzahl, wenn überhaupt, eine nur sehr weiche Abgrenzung in zwei Gruppen mit unscharfem Übergang. Als „schwer“ betroffen (Gruppe I) wurden dabei Patienten mit durchschnittlich <1.000 Granulozyten/ $\mu$ l, >4,5 Infektionen pro Jahr und häufigen Mundaphten bezeichnet. Demgegenüber hatten Patienten mit einem etwas leichteren, hier als mäßig ausgeprägt bezeichneten Krankheitsbild (Gruppe II) auch durchschnittlich <1.000 Granulozyten/ $\mu$ l, zwischen 2 und 4,5 Infektionen pro Jahr aber nur seltener Mundaphten. Schon die Schwierigkeiten bei der Definition unterschiedlicher nicht-metabolischer Phänotypen bei über 90% der von uns untersuchten Patienten zeigen an, dass bis auf ganz seltene Ausnahmen eine eindeutige Phänotyp-Genotyp-Korrelation bei der GSD Ib nicht herzustellen ist.

Grundsätzlich kann man bei der Untersuchung von Genotyp-Phänotyp Beziehungen davon ausgehen, dass etwa 90% aller Mutationen, welche erbliche Stoffwechselstörungen verursachen, Punktmutationen, kleine Deletionen oder kleine Insertionen sind. Diese lassen sich aufgrund ihrer Auswirkungen in zwei Gruppen

unterteilen. Eine Gruppe besteht aus Punktmutationen, die zur Substitution einer Aminosäure führen, sowie aus in-frame Deletionen oder Insertionen, welche innerhalb des Leserasters zu Deletionen/Insertionen einer oder weniger Aminosäuren der kodierten Polypeptidkette führen. Die andere Gruppe umfasst „truncating-mutations“, Punktmutationen also, welche als Nonsense-Mutationen zur Umwandlung eines Codons in ein Stopcodon führen, sowie out-of frame Deletionen/Insertionen und Splicing-Mutationen, welche das Leseraster verändern und so durch ein vorzeitiges Stopcodon zum Kettenabbruch führen (Gregersen et al. 2001).

Im Vergleich zu Wildtyp-Proteinen werden die „Missense-Mutanten“ der ersten Gruppe zwar meist auf normale Weise und in normaler Menge synthetisiert, sind aber in ihrer Sekundär- und Tertiärstruktur verändert und demnach auch in ihrer Funktion beeinträchtigt. In dieser Gruppe gibt es einerseits Krankheiten, die durch die negative Dominanz falsch strukturierter Proteine verursacht werden, indem diese die Funktion von Partnerproteinen inhibieren. Zum anderen gibt es Erkrankungen, deren Pathologie durch Aggregation missgefalteter Proteine bestimmt wird, sowie solche, bei denen das in seiner Faltung veränderte Protein durch intrazelluläre Proteasen abgebaut wird (Gregersen et al. 2001). Viele Stoffwechselkrankheiten gehören dieser letztgenannten Kategorie an, in der sogenannte Protein-Qualitäts-Kontroll-Systeme der Zelle dafür sorgen, Faltungsintermediate oder missgefaltete Proteine aus dem Proteinsyntheseweg zum „reifen“ Protein zu entfernen. Im Zusammenhang damit ist anzunehmen, dass genetische wie auch umweltbedingte Unterschiede zwischen verschiedenen Gewebearten sowie auch zwischen verschiedenen Individuen ausschlaggebend sind für den Umgang der Zelle mit Missense-Mutanten (Gregersen et al. 2001). Die gleiche Missense-Mutante könnte also je nach Träger der Mutation unterschiedlichen Protein-Qualitäts-Kontroll-Systemen zum Opfer fallen. Zusammenfassend gilt, dass der Effekt einer Missense-Mutation in einem Gen auf die Funktion des vom Gen kodierten Polypeptids (Proteins) neutral, mehr oder weniger einschränkend oder völlig zerstörend sein kann (Gregersen et al. 2001). Bei den „truncating-mutations“ kann man davon ausgehen, dass überhaupt nur mRNA-Species mit einem Stopcodon sehr nahe am oder im letzten Exon eines Gens eine Proteinsynthese ermöglichen. Bei allen anderen „truncating-mutations“ wird wahrscheinlich kein Protein synthetisiert (Gregersen et al. 2001).

Bei Übertragung dieser Erkenntnisse auf die in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchung der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit GSD Ib kann man darauf schließen, dass bei dem Geschwisterpaar mit ungewöhnlich leichtem klinischen Verlauf (Gruppe III) die beiden Missense-Mutationen c.567A>C (Gln133Pro – in der ersten zytoplasmatischen Schleife des G6P-Transporters lokalisiert) und c.1295G>A (Gly376Ser – in der transmembranären Helix 9 lokalisiert) im G6PT-Gen die Funktion des G6P-Translokators nur relativ wenig beeinträchtigen.

In den beiden anderen nur sehr schwer gegeneinander abgrenzbaren Gruppen mit „schwer“ (Gruppe I) oder „mäßig“ (Gruppe II) ausgeprägtem (nicht-metabolischem) Phänotyp der GSD Ib lagen in einem großen Prozentsatz identische Mutationen im G6P-Translokator Gen vor. Zwei Mutationen überwogen zahlenmäßig in beiden Gruppen. Dabei handelt es sich zum einen um die „truncating-mutation“ c.1211delCT (bei 9 der 16 Allele in Gruppe I und bei 11 der 28 Allele in Gruppe II) mit Abbruch der Polypeptidkette in Position 400 bei einer Gesamtlänge der intakten Polypeptidkette von 429 Aminosäuren. Die zweithäufigste Mutation war die Missense-Mutation c.1184G>T (bei einem der 16 Allele in Gruppe I und bei 10 der 28 Allele in Gruppe II) mit Austausch der kurzen Aminosäure Glycin gegen die längere und schwefelhaltige Aminosäure Cystin in Position 339.

Im Falle des Abbruchs der Polypeptidkette in Position 400 fallen die für die korrekte Faltung und Stabilität des Proteins erforderlichen Aminosäuren 415-417 am zytoplasmatischen Ende der Carboxyl-Domäne, ausgehend von der transmembranären Helix 10 (Aminosäuren 396 bis 414) der Translokase, fort (Chen et al. 2000; siehe Abbildung 1.6.1). Solche Mutationen, die zur Synthese eines verstümmelten Proteins führen, dem zwei Lysin-Reste am Carboxyl-Ende fehlen, welche zur Retention des Transporters in der Membran des ER erforderlich sind, erlauben keinen G6P-Transport (Jackson et al. 1990, Marcolongo et al. 1998, Veiga da Cunha et al. 1998). Ein Funktionsausfall des Transporters kann somit auch für die sechs anderen vorliegenden „truncating-mutations“ postuliert werden, die sämtlich einen Abbruch der Polypeptidkette an noch früherer Stelle bewirken.

In unserer Gruppe I sind von insgesamt 16 Mutationen 15 „truncating-mutations“, die in sieben von acht Fällen homozygot vorliegen. Dabei handelt es sich neben der bekannten Deletion c.1211delCT (bei insgesamt neun Allelen) um eine weitere Deletion, eine Nonsense-Mutation sowie eine Splicing-Mutation (IVS1+1G>T), die

einen Abbruch der Polypeptidkette in Position 51 nach sich zieht. Übrig bleibt die ebenfalls schon erwähnte Punktmutation c.1184G>T.

In Gruppe II finden sich bei insgesamt 28 Allelen 15 „truncating-mutations“, wobei es sich in elf Fällen um die bekannte Mutation c.1211delCT handelt, die hier bei nur zwei Patienten homozygot vorliegt. Unter den übrigen 13 Mutationen taucht die Punktmutation c.1184G>T zehnmal auf (davon dreimal in homozygoter Form). Sie führt offenbar zu einer schwerwiegenden Änderung mitten in der Polypeptidregion der achten transmembranären Helix. In Transfektionsstudien wurde für diese Mutation keine mikrosomale G6P-Transportaktivität nachgewiesen (Chen et al. 2000). Bei den drei restlichen Mutationen in Gruppe II handelt es sich um zwei weitere Punktmutationen und um eine Splicing-Mutation, deren Auswirkungen in Transfektionsstudien bisher nicht untersucht sind. Interessanterweise ist bei den schwer betroffenen Patienten der Gruppen I und II mit Compound-Heterozygotie jeweils eine „truncating-mutation“ oder die G339C Mutation vorhanden.

Zur Betonung der Problematik einer eindeutigen Zuordnung von Genotyp und (nicht metabolischem) Phänotyp bei unseren Patienten ist Pat. 4 hervorzuheben. Die Patientin hat trotz geringer Granulozytenzahlen selten an Infektionen gelitten und sich selbst im Fragebogen als „nicht besonders infektionsanfällig“ bezeichnet. Sie weist zwar die beiden häufigen Mutationen c.1211delCT und c.1184G>T auf, könnte klinisch aber durchaus in die Gruppe mit „milder“ Verlaufsform eingestuft werden.

Aufgrund unserer Untersuchung könnte gelten, dass immer, wenn mindestens ein Allel eine „truncating-mutation“ oder die den G6P-Transporter inaktivierende G339C Mutation aufweist, ein schwerer nicht-metabolischer Verlauf resultiert. In unserem Patientenkollektiv lässt sich eine weitere Auftrennung des Phänotyps mit den zugrunde gelegten Kriterien nicht erzielen. Eindeutig ließ sich nur ein Geschwisterpaar phänotypisch und genotypisch vom Gros der schwer betroffenen Patienten abgrenzen.

#### **4.5 Untersuchungen zum therapeutischen Umgang mit G-CSF bei GSD Ib**

Es wurden insgesamt 14 unserer 25 Patienten mit G-CSF behandelt. Die Behandlungszeiträume erstreckten sich zwischen einem und acht Jahren. Häufigste

Indikation waren rezidivierende bakterielle Infektionen, v.a. der oberen Luftwege und der Haut, sowie auch Mundaphten und wiederholte Durchfallerkrankungen.

### DOSIERUNG VON G-CSF

Über die Dosierung von G-CSF lagen bei den verschiedenen untersuchten Patienten sehr unterschiedliche Angaben vor. In den meisten Fällen wurden neben einer eher niedrigen Dosis als Dauertherapie zur Behandlung akuter Infektionen höhere Mengen an G-CSF verabreicht. Die mittlere Dosis betrug 29 µg/kg KG und Woche (~ 4 µg/kg KG und Tag), wobei die Spannbreite von 8 bis zu 78 µg/kg KG und Woche (~ 1 – 11 µg/kg KG und Tag) reichte.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über in der Literatur beschriebene Dosierungen von G-CSF bei verschiedenen Formen der Neutropenie. Beim Vergleich zeigte sich, dass die bei unseren Patienten mit GSD Ib angewandten Dosierungen von G-CSF in der gleichen Größenordnung lagen wie die in anderen Fällen verabreichten Dosen.

Tabelle 4.5.1: G-CSF-Dosierungen aus der Literatur bei Kongenitaler Neutropenie und GSD Ib (in aufsteigender Dosierung)

Dosis (µg/kg KG x d)	Autor	Grunderkrankung/Indikation
0,5 bis 10	Dale et al. 1991	GSD Ib
2,0 bis 3,0	Wang et al. 1990	GSD Ib
3,0	Welte et al. 1990	GSD Ib
3,45 bis 11,5	Dale et al. 1993	Kongenitale Neutropenie
3,0 bis 10,0	Hammond et al. 1989	Kongenitale Neutropenie
5,0	Hoover et al. 1996	GSD Ib
später 2,5 bis 3,5		nach Splenektomie wegen Milzinfarkt
6,0 bis 48,0	Kearns et al. 1993	Kongenitale Neutropenie
5,0	Marcolongo et al. 1995	Kongenitale Neutropenie
3,0	Schroten et al. 1991	GSD Ib Pat. 1
8,0		GSD Ib Pat. 2

In einer neueren Arbeit berichten Zeidler und Mitarbeiter (2000) über das detaillierte Vorgehen bei der G-CSF-Behandlung von Patienten mit Kongenitaler Neutropenie. Im Rahmen einer Studie wurden 300 Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie mit G-CSF behandelt, wobei die verabreichten Mengen von 0,3 bis 120 µg/kg KG und Tag reichten. Die meisten Patienten erhielten 3 – 10 µg/kg KG am Tag. Das hierbei angewandte Dosierungsschema mit ansteigender Dosierung sah folgende Vorgehensweise vor: nach Beginn der rHG-CSF-Therapie mit 5 µg/kg x Tag subkutan

sollte die Dosis auf 10 µg/kg x Tag und nachfolgend jeweils um 10 µg/kg x Tag in 14tägigen Intervallen gesteigert werden, falls der ANC weiterhin unter 1000/µl blieb. Sobald der ANC um 1000/µl gehalten werden konnte, war eine weitere Dosiserhöhung nicht erforderlich, da bei Neutrophilenzahlen in diesem Bereich die Infektionshäufigkeit dramatisch abnimmt.

Eine weitere Möglichkeit der Handhabung von G-CSF als Therapie bei GSD Ib bieten die weiter unten angefügten „Consensus Guidelines for the Management of Glycogen Storage Disease Type Ib“ der „European Study on Glycogen Storage Disease Type Ib“ von Visser et al. (2000).

### **EINFLUSS VON G-CSF AUF INFEKTIONEN**

Bei elf Patienten konnte die Häufigkeit bakterieller Infektionen ohne und mit Behandlung mit G-CSF verglichen werden. Bis auf eine Ausnahme zeigten alle Patienten unter G-CSF weniger Infektionen als vorher bzw. in zwei Fällen gleichbleibend viele Infektionen, wobei sicherlich auch hier die schon erwähnte Unsicherheit betreffend die tatsächliche Anzahl von Infektionen berücksichtigt werden muss.

Auch in der Literatur wird bei 25 von 26 gut dokumentierten Patienten eine Verbesserung der klinischen Situation unter G-CSF beschrieben (Dale et al. 1991, Hoover et al. 1996, Hurst et al. 1993, Lachaux et al. 1993, Roe et al. 1992, Schroten et al. 1991, Visser et al. 1999, Wang et al. 1990, Welte et al. 1990).

### **EINFLUSS VON G-CSF AUF GRANULOZYTENZAHLEN & -FUNKTIONEN**

Von 12 Patienten, die im Alter von einem bis 14 Jahren mit G-CSF behandelt wurden, lag keiner bei der Untersuchung unter G-CSF mit dem ANC unter 1.000/µl. Bei zehn Patienten wurden die Granulozytenzahlen vor und unter G-CSF dokumentiert. Der Vergleich ergab in acht Fällen einen z.T. deutlichen Anstieg der Granulozyten unter G-CSF, wobei aber nur vier Patienten >2000/µl erreichten. Bei 24 in der Literatur gut dokumentierten GSD Ib-Patienten stieg der ANC unter G-CSF in allen Fällen ebenfalls auf mindestens 1.500/µl (Dale et al. 1991, Hoover et al. 1996, Hurst et al. 1993, Lachaux et al. 1993, Schroten et al. 1991, Visser et al. 1999, Wang et al. 1990, Welte et al. 1990).

Daten zur Untersuchung der Granulozytenfunktion unter G-CSF-Therapie lagen bei nur fünf unserer Patienten vor. Bei einer Patientin verbesserten sich alle untersuchten Parameter. In zwei Fällen besserte sich je eine von zwei bzw. drei untersuchten Funktionen, während die anderen unverändert blieben. Für die beiden übrigen Patienten, bei denen die untersuchten Parameter normal ausfielen, existierten keine Voruntersuchungen, weshalb auch hier kein eindeutiger Beweis einer Verbesserung der Granulozytenfunktion durch G-CSF erbracht werden konnte. Die Ergebnisse der Granulozytenfunktionstests unter G-CSF in der Literatur waren ebensowenig einheitlich. So wurden unter Therapie z.T. unveränderte, z.T. verbesserte Granulozytenfunktionen beschrieben, häufig lagen allerdings gar keine Voruntersuchungen vor (Ambruso et al. 1993, Hurst et al. 1993, Ishiguro et al. 1993, Mc Cawley et al. 1994, Roe et al. 1992, Schrotten et al. 1991).

Als eindeutiger G-CSF-Effekt konnte also lediglich der Anstieg der Granulozytenzahlen nachgewiesen werden, wohingegen der Einfluss auf die Granulozytenfunktion fraglich blieb. Zur weiteren Klärung der Beeinflussung auch der Granulozytenfunktion durch G-CSF ist es erforderlich, die Granulozyten der verschiedenen Patienten im Rahmen einer Studie vor und zu bestimmten Zeitpunkten der Behandlung unter definierten Bedingungen am besten im selben Labor zu untersuchen.

#### **HINWEISE ZUM EINSATZ VON G-CSF AUS DER PATIENTENBEFRAGUNG**

Von 16 befragten Patienten hatten elf bereits Erfahrungen mit der G-CSF-Behandlung gemacht. Dabei erhielten sieben Patienten G-CSF täglich, zwei jeden zweiten Tag und zwei zweimal bzw. einmal pro Woche.

Die G-CSF-Wirksamkeit wurde von den Patienten anhand einer Punkteskala von 0 – 6 überwiegend gut eingeschätzt. Sieben Patienten vergaben vier und mehr Punkte. Drei und zwei Punkte wurden jeweils einmal vergeben, einer und null Punkte dagegen gar nicht. Die Senkung der Anzahl stationärer Aufenthalte durch G-CSF wurde ebenfalls erfragt. Bejaht wurde diese von fünf Patienten, bestritten von zwei Patienten, drei machten keine Angabe. Die meisten Patienten äußerten vor allem in Bezug auf die Mund-Aphten und die Peridontitis eine deutliche Besserung unter G-CSF. Besonders hervorzuheben ist, dass einige Patienten, die bereits G-CSF spritzten, nicht mehr bereit waren, die Behandlung zu beenden, da sie eine Zunahme der oralen und perianalen Affektionen befürchteten.

Vier Patienten gaben im Fragebogen gute Erfahrungen mit dem Präparat Q10 in Kombination mit Selen an, worunter die Infektionshäufigkeit rückläufig war.

### **NEBENWIRKUNGEN VON G-CSF**

Von den insgesamt 14 Patienten, die mit G-CSF behandelt wurden, kam es bei zehn zu einer Milzvergrößerung. Vier Patienten litten im Zusammenhang mit der G-CSF-Therapie unter Knochenschmerzen. Es scheint, dass beide Symptome unter Reduktion der G-CSF-Dosis eine rückläufige Tendenz zeigten.

Von einer Milzvergrößerung unter G-CSF berichten auch Dale et al. (1991), Hammond et al. (1998), Wang et al. (1990) und Zeidler et al. (1993). In der europäischen Studie zur GSD Ib wird bei vier von 18 mit G-CSF behandelten Patienten die Entwicklung einer Splenomegalie beschrieben (Visser et al. 1999). Ursache der Milzvergrößerung ist wahrscheinlich eine Stimulation der extramedullären Myelopoese durch G-CSF. Bei zwei australischen Patienten mit GSD Ib wurde sogar eine Splenektomie bei Hypersplenismus erforderlich. Die Geschwister hatten unter G-CSF eine Splenomegalie entwickelt. Da bei dem Versuch einer Reduktion der G-CSF-Dosis sofort ein starker Abfall des ANC sowie eine Verschlimmerung der Infektionsproblematik auftraten, hatte man schließlich die Milz entfernt. Im Anschluss war eine deutliche Verbesserung der Gesamtsituation zu verzeichnen mit einer niedrigeren erforderlichen Erhaltungsdosis von G-CSF (Peters et al. 2000). Ein weiterer Patient mit GSD Ib wurde aufgrund eines Hypersplenismus splenektomiert (Hoover et al. 1996).

Zwei der Patienten aus der Europäischen Studie, die über ein Jahr lang mit G-CSF behandelt wurden, zeigten eine verminderte Knochendichte, zwei hatten passagere Knochenschmerzen (Visser et al. 1999). Von Knochenschmerzen berichten ferner Lachaux et al. (1993), sowie Roe et al. (1992). Lokale Reaktionen an der Einstichstelle traten vor allem nach Gabe von GM-CSF auf (Hurst et al. 1993, Schroten et al. 1991), sind aber auch in Verbindung mit G-CSF beschrieben worden (Lachaux et al. 1993, Ishiguro et al. 1993).

Bei zehn von 18 Patienten aus der Europäischen Studie wurden keine Nebenwirkungen festgestellt (Visser et al. 1999).

### **EMPFOHLENE VORSICHTSMAßNAHMEN**

Bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie kam es im Laufe der Therapie mit G-CSF zu einer Konversion in ein MDS bzw. eine Leukämie (Zeidler et al. 2000). Bei diesen Patienten lagen allerdings meist genetische Abnormitäten, z.B. Monosomie-7 oder Mutationen im G-CSF-Rezeptor vor, die auf eine genetische Prädisposition für eine maligne Transformation hinweisen. Ob und wie sich G-CSF auf diese Veranlagung auswirkt, bleibt unklar. Es empfiehlt sich daher dringend die jährliche Kontrolle der Knochenmarkzytogenetik zur Identifizierung einer Monosomie-7 oder einer anderen Veränderung, die auf eine Transformation hinweist. Dies könnte eine frühzeitige therapeutische Intervention ermöglichen. Zeidler et al. (2000) empfehlen ferner die regelmäßige Analyse des G-CSF-Rezeptors aus heparinisiertem Blut oder Knochenmark, um Veränderungen rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

### **SCHLUSSFOLGERUNG**

Wie für andere Pharmaka gilt auch für den Einsatz von G-CSF die Prämisse des Abwägens von Nutzen gegenüber Nebenwirkungen. Da stark erniedrigte Granulozytenzahlen bemerkenswert häufig vor allem mit Schleimhautentzündungen einhergehen, ist hier die G-CSF-Gabe zu erwägen, die über einen Anstieg der Neutrophilen fast immer auch zum Rückgang von oralen Aphten oder perianalen Entzündungen führt. Kommt es dabei zu einer Splenomegalie oder zu Knochenschmerzen, so lassen sich diese Nebenwirkungen meist über eine Dosisreduktion einschränken oder rückgängig machen.

Es ist ein kritischer Umgang mit G-CSF bei GSD Ib zu empfehlen und grundsätzlich individuell abzuwägen, ob einer verstärkten Infektionsneigung nicht ebensogut mit frühzeitiger und gezielter Antibiotikatherapie begegnet werden kann.

In jedem Fall besteht ein dringender Handlungsbedarf angesichts der Infektionen, die eine schwere Belastung für die Patienten mit GSD Ib darstellen. Hierin unterscheidet sich das Krankheitsbild deutlich von dem der GSD Ia.

### **NEUERE DATEN NACH BEENDIGUNG DER ERHEBUNG**

A) Patientin **11** stellte sich im Alter von 14 Jahren mit Karditis, wandernder Polyarthrit, Fieber, erhöhter BSG und serologischen Zeichen einer abgelaufenen Streptokokkeninfektion vor, was zur Diagnose eines Rheumatischen Fiebers führte.

Möglicherweise war die Patientin durch ihre GSD Ib prädisponiert für das Rheumatische Fieber, und zwar aufgrund einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A und dadurch extrem hohe Konzentrationen an Streptokokken-Antikörpern.

- B) Bei Patientin **5** trat bei hochdosierter G-CSF-Therapie eine aseptische Knochennekrose des Talus auf. Später kam es disseminiert an beiden Unterschenkeln zu Pyoderma gangrenosum. Dabei handelt es sich um eine ulzerierende Hauterkrankung, deren Ätiologie und Pathogenese zwar nicht geklärt sind, es wurden aber Abnormitäten im Immunsystem beschrieben. Häufig finden sich in Assoziation mit der Pyoderma gangrenosum entzündliche Darmerkrankungen, Arthritis, Paraproteinämie und hämatologische Erkrankungen (Callen et al. 1998).
- C) Patient **6** entwickelte eine Anorexie mit psychischer Beeinträchtigung und außerdem weitere perianale Abszesse.
- D) Scherer et al. (2000) evaluierten den Effekt einer G-CSF-Langzeittherapie auf die Signalgebung des Knochenmarks bei GSD Ib-Patienten in der MRT. Von sechs untersuchten Patienten waren vier seit durchschnittlich fünfeinhalb Jahren mit G-CSF behandelt worden, bei den anderen beiden war keine Therapie mit G-CSF erfolgt. Die Patienten zeigten bereits ohne G-CSF-Therapie in der MRT bildmorphologische Veränderungen des Knochenmarks als Ausdruck einer erhöhten myelopoetischen Aktivität bei Leukozytenfunktionsstörung. Bei den Patienten unter G-CSF-Therapie waren die Signalveränderungen durch zusätzliche Stimulation der Hämatopoese verstärkt. Entsprechend zeigten Aspirationsbiopsien bei allen vier Patienten unter G-CSF eine nahezu vollständige Umwandlung des Fettmarks in blutbildendes Mark, mit Hyperplasie insbesondere der Granulopoese (Scherer et al. 2000). Biopsie-Ergebnisse der Patienten ohne G-CSF-Theapie lagen nicht vor.

Auch zwei Patienten der vorliegenden Studie zeigten unter G-CSF eine Hyperzellularität des Knochenmarks mit Linksverschiebung. Den gleichen Befund boten zwei der sechs untersuchten Patienten ohne G-CSF.

Die dargestellten Beobachtungen legen nahe, dass es im Verlauf einer G-CSF-Langzeit-Therapie an einen Punkt der Sättigung kommen muss, an dem die Umwandlung von Fettmark in blutbildendes Mark erschöpft ist. Es kann dann durch

weitere Dosissteigerung kein zusätzlicher Benefit in Form steigender Neutrophilenzahlen erzielt werden kann. Es ist zu überlegen, das Knochenmark-MRT bei GSD Ib diagnostisch und auch zur Verlaufskontrolle unter G-CSF-Therapie hinzuzuziehen.

#### **4.6 Entwicklung eines Therapiekonzeptes bei GSD Ib (mit G-CSF)**

Im Gegensatz zur inzwischen recht gut etablierten Handhabung der metabolischen Störungen bei der GSD Ib gibt es auf dem Gebiet der Infektionsproblematik noch große Unsicherheiten. Besonders der Umgang mit G-CSF ist bislang wenig hinterfragt worden und bedarf dringend eingehender Untersuchung.

Wie in Kapitel 4.5 bereits erläutert, ist aufgrund der in dieser Studie erhobenen Daten keine zwingende Indikation für eine G-CSF-Behandlung auszumachen. Bei nur zwei Patienten wurde G-CSF gezielt angesetzt zur Behandlung einer „Chron's like disease“. In den anderen Fällen handelte es sich mehr um einen experimentellen Einsatz des Medikamentes. Um hier zukünftig zu klareren Verhältnissen zu gelangen, ist es dringend indiziert, sich auf eine Behandlungsstrategie zu einigen und die Anwendung von G-CSF innerhalb einer Studie vorzunehmen. Visser et al. (2000) schlagen in Anlehnung an ihre europäische Untersuchung ein spezielles „follow-up“ für Patienten mit GSD Ib vor.

Es folgt die Darstellung einer guideline, auf die sich verschiedene Stoffwechselspezialisten geeinigt haben (Konferenz Fulda 2000):

## **Guideline**

### Alle drei Monate

- Anamnese (Häufigkeit von Infektionen, Antibiotikatherapie, Stationäre Aufenthalte, Diarrhoe)
- Körperliche Untersuchung (periorale und perianale Entzündung, pustulöse Hautaffektionen)
- Blutbild und Differentialblutbild

### Alle sechs Monate

- Bestimmung des faekalen  $\alpha$ -1-Antitrypsins (soll nach den Erkenntnissen der Niederländischen Gruppe ein guter Indikator für das Vorliegen einer Crohn's like disease sein)

### Einmal pro Jahr

- Sonographie der Milz

### Nur bei Komplikationen

- KM-Biopsie (Zellularität, Morphologie, Verhältnis des Myelopoetischen zum Erythroetischen Anteil)

### Bei gegebender Indikation

- Bildgebende Untersuchungen des Gastrointestinaltraktes
- Koloskopie mit Biopsie und histologischer Untersuchung

### **Indikationen für eine G-CSF-Therapie**

- ANC < 200/ $\mu$ l
- Eine lebensbedrohliche Infektion mit der Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie im vergangenen Jahr
- Schwere Darmerkrankung, nachgewiesen durch Koloskopie und Biopsie
- Schwere Durchfälle, die eine stationäre Aufnahme erforderlich machen oder das normale Leben erheblich beeinträchtigen

### **Follow-up GSD Ib – G-CSF**

#### Komplette Evaluierung wie oben beschrieben einschließlich

- Untersuchung des Knochenmarks
- Koloskopie
- Sonographie des Abdomens
- Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins
- Bestimmung der Knochendichte

#### Therapiestart

- Startdosis 2,5  $\mu$ g/kg KG x Tag subkutan
- Nach Therapiebeginn regelmäßige Bestimmung des ANC (Ziel-ANC: > 1.000/ $\mu$ l)
- Fortsetzung der Verabreichung der benötigten Erhaltungsdosis für einen ANC > 1.000/ $\mu$ l
- Anpassung der Dosis in Schritten von 5 $\mu$ g/kg x Tag (bis maximal 25 $\mu$ g/kg x Tag)

## **Follow-up**

### Jeden Monat

- Blutbild und Differentialblutbild

### Alle drei Monate

- Anamnese (Häufigkeit von Infektionen, Antibiotikatherapie, Stationäre Aufenthalte, Diarrhoe)
- Körperliche Untersuchung (periorale und perianale Entzündung, pustulöse Hautaffektionen)

### Alle sechs Monate

- Serologische Entzündungsparameter (CRP, Immunglobuline)
- Sonographie des Abdomens
- Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins
- Bestimmung des faekalen  $\alpha$ -1-Antitrypsins

### Einmal pro Jahr

- KM-Biopsie (Zellularität, Morphologie, Verhältnis des Myelo-poetischen zum Erythro-poetischen Anteil)
- Bestimmung der Knochendichte

Dokumentation von Nebenwirkungen (lokale Rötung an der Einstichstelle, Knochenschmerzen, Systemische Symptome)

## 4.7 Zusammenfassung

Die Glykogenose Ib ist eine autosomal-rezessiv erbliche Störung des enzymatischen Abbaus von Glykogen aufgrund einer beeinträchtigten Aktivität des Glucose-6-Phosphat-Transporters. Zusätzlich zu den metabolischen Veränderungen (Hepatomegalie, Hypoglykämie-Neigung und Wachstumsretardierung) weisen die GSD Ib-Patienten eine Granulozytopenie und Neutrophilendysfunktion auf, infolgedessen sie an häufig rezidivierenden bakteriellen Infektionen, sowie besonders an Mundaphten und entzündlichen perianalen Läsionen leiden. Gelegentlich gibt es Fälle mit Crohn's like disease, die das Vollbild einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Bauchschmerzen und Diarrhoen bieten. Die Diagnose der Crohn's like disease lässt sich bei den betreffenden Patienten histologisch sichern. 1997 wurden die ersten Mutationen im Gen des vermeintlichen G6P-Transporters, der selbst bisher noch nicht isoliert wurde, publiziert. Inzwischen sind über 59 Mutationen bekannt.

Die vorliegende Studie gibt einen Überblick über die Krankheitsverläufe von 25 in Deutschland betreuten Patienten mit GSD Ib. Ziel der Untersuchung war die Klärung folgender Fragen:

1. Unterscheidet sich die GSD Ib hinsichtlich der Stoffwechsellparameter von der GSD Ia?
2. Gibt es bei der GSD Ib Unterschiede im klinischen (nicht metabolischen) Phänotyp?
3. Besteht bei Patienten mit GSD Ib eine Korrelation zwischen dem Genotyp und dem klinischen (nicht metabolischen) Phänotyp?
4. Ist die Behandlung der GSD Ib-Patienten mit G-CSF wirksam?  
sowie
5. die Entwicklung eines Therapiekonzeptes bezüglich der Infektionskomplikationen infolge der Neutropenie.

Ad 1: Der Vergleich der untersuchten Patienten mit einem Patientenkollektiv mit GSD Ia ergab keine wesentlichen Unterschiede in metabolischer Hinsicht (Klinik und Therapie). Er unterstreicht aber die herausragende Bedeutung einer konsequenten diätetischen Einstellung mit Drosselung der erhöhten Lactatwerte in den Normbereich für eine normale körperliche Entwicklung.

Ad 2: Die Untersuchung gibt eine klare Definition unterschiedlicher Phänotypen der GSD Ib nicht her. Es ließen sich lediglich die beiden ältesten Patientinnen, Schwestern, abgrenzen, da diese im Gegensatz zu den anderen Patienten kaum von Infektionen

betroffen waren und überwiegend Granulozytenzahlen aufwiesen, die zumindest im unteren Normbereich lagen.

Ad 3: Mit den zur Verfügung stehenden Daten lässt sich eine eindeutige Korrelation zwischen Genotyp und (nicht metabolischem) Phänotyp nicht herstellen. Aufgrund der vorliegenden Untersuchung könnte gelten, dass immer, wenn mindestens ein Allel eine „truncating-mutation“ oder die den G6P-Transporter inaktivierende G339C Mutation aufweist, ein schwerer nicht-metabolischer Verlauf resultiert. Eine weitere Auftrennung des Phänotyps war jedoch mit den zugrunde gelegten Kriterien in unserem Patientenkollektiv nicht möglich. Eindeutig ließ sich nur ein Geschwisterpaar phänotypisch und genotypisch vom Gros der schwer betroffenen Patienten abgrenzen.

Ad 4: Während der Behandlung der Patienten mit G-CSF war in den meisten Fällen eine Verbesserung der klinischen Situation mit weniger Infektionen bei steigenden Granulozytenzahlen (bis in den unteren Normbereich) zu verzeichnen. Auch die subjektive Beurteilung der G-CSF-Wirksamkeit durch die Patienten bzw. ihre Eltern (Fragebogen) fiel überwiegend positiv aus. Es ließ sich jedoch in keinem der Fälle eine klare Indikation für die Behandlung mit G-CSF ausmachen. Vielmehr war die Therapie bei den einzelnen Patienten experimentell begonnen worden. Es ist ein kritischer Umgang mit G-CSF bei GSD Ib zu empfehlen und grundsätzlich individuell abzuwägen, ob einer verstärkten Infektionsneigung nicht ebensogut mit frühzeitiger und gezielter Antibiotikatherapie begegnet werden kann.

Ad 5: Aufgrund der oben erwähnten fehlenden klaren Indikation für den Einsatz von G-CSF bei GSD Ib ist es dringend erforderlich, sich auf eine Behandlungsstrategie zu einigen und die Anwendung des Wachstumsfaktors innerhalb einer prospektiven Studie zu evaluieren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Visser und Mitarbeiter in ihrer Europäischen Studie. Beispielhaft haben die Autoren eine guideline für Patienten mit GSD Ib entworfen, die in der vorliegenden Studie zur Orientierung aufgegriffen wurde. Ferner sind zur künftig vollständigen Erfassung von Häufigkeit und Art der Infektionen bei den Patienten „Infektionsprotokolle“ notwendig, um therapeutische Effekte (Erfolge) auch im ambulanten Bereich besser einschätzen zu können.

## 5 Literaturverzeichnis

- Ambruso DR, Thurman GW, Cusack NA, Occena R, Sokol RJ (1993). G-CSF treatment of a patient with glycogen storage disease (GSD) improves ulcerative colitis but has no effect on functional capacity of neutrophils (PMNs). *Pediatr Res* 33: 796 (Abstract).
- Ambruso DR, McCabe ERB, Anderson D, Beaudet A, Ballas LM, Brandt I, Brown B, Coleman R, Dunger DB, Falletta JM, Friedman HS, Haymond MW, Keating JP, Kinney TR, Leonard JV, Mahoney DH, Matalon R, Roe TF, Simmons P, Slonim AE (July 1985). Infectious and bleeding complications in patients with glycogenosis Ib. *AJDC* 139: 691-97.
- Anderson DC, Mace ML, Brinkley BR, Martin RR, Smith CW (March 1981). Recurrent infection in glycogenosis type Ib: Abnormal neutrophil motility related to impaired redistribution of adhesion sites. *J Inf Dis* 143: 447-59.
- Arion WJ, Canfield WK (1993). Glucose-6-phosphatase and type 1 glycogen storage disease: some critical considerations. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 7-13.
- Bartram CR, Przyrembel H, Wendel U, Bremer HJ, Schaub J, Haas JR (1981). *Case Reports: Glycogenosis type Ib complicated by severe granulocytopenia resembling inherited neutropenia.* *Eur J Pediatr* 137: 81-84.
- Bashan N, Potashnik R, Peist A, Peleg N, Moran A, Moses SW (1993). Deficient glucose phosphorylation as a possible common denominator and its relation to abnormal leukocyte function in glycogen storage disease Ib patients. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 44-48.
- Bashan N, Potashnik R, Peleg N, Moran A, Moses SW (1990). Short Communication: Uptake and transport of hexoses into polymorphonuclear leukocytes of patients with glycogen storage disease 1b. *J Inher Metab Dis* 13: 252-54.
- Bashan N, Potashnik R, Phillip M, Shin YS, Moses SW (1989). Short Communication: A method for the diagnosis of glycogen storage disease type Ib using polymorphonuclear leukocytes. *J Inher Metab* 12 (Suppl 2): 346-48.
- Bashan N, Hagai Y, Potashnik R, Moses SW (May 1988). Impaired carbohydrate metabolism of polymorphonuclear leukocytes in glycogen storage disease Ib. *J Clin Invest* 81: 1317-22.
- Beaudet A, Anderson DC, Michels VV, Arion WJ, Lange AJ (Dec 1980). Neutropenia and impaired neutrophil migration in type Ib glycogen storage disease. *J Pediatr* 97: 906-10.
- Benedetti A, Fulceri R, Romani A, Comporti M (1988). MgATP-dependent glucose-6-phosphate-stimulated calcium accumulation in liver microsomal fractions. *J Biol Chem* 263: 3466-73.
- Benedetti A, Fulceri R, Ferro M, Comporti M (1986). On a possible role for glucose-6-phosphatase in the regulation of liver cell cytosolic calcium concentration. *Trends Biochem Sci* 11: 284-85.
- Bialek DS, Sharp WJ, Kane HL, Elders J, Nordlie RC (1977). Latency of glucose-6-phosphatase (G-6-P) in type Ib glycogen storage disease (GSD). *J Pediatr* 91: 838.
- Bianchi L (1993). Glycogen storage diseases I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 63-70.

- Biggemann B, Reckmann M, Koletzko B, Pfeil A, Bremer HJ, Wendel U (1989). Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type I b. SSIEM 27<sup>th</sup> Annual Symposium Munich P 039.
- Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Rugeiro M, Davis M, Koci B, Hammond W, Gillio A, Welte K (1994). Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 88: 723-30.
- Briggs JN, Haworth MD (1964). *Case Reports*: Liver glycogen disease. Report of a case of hyperuricemia, renal calculi and no demonstrable enzyme defect. *Am J Med* 36: 443-49.
- Burchell A, Waddell ID (1993). The molecular basis of the genetic deficiencies of five of the components of glucose-6-phosphatase system: improved diagnosis. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 18-21.
- Burdach StEG (1985). Lithium in der Therapie hämatologischer Erkrankungen des Kindesalters. *Monatsschr Kinderheilkd* 133: 72-79.
- Burlina AB, Dermikol M, Muntau A, Piovan S, Grazian L, Zacchello F, Shin Y (1996). *Short Communication*: Increased plasma biotinidase activity in patients with glycogen storage disease type Ia: Effect of biotin supplementation. *J Inherit Metab Dis* 19: 209-12.
- Cairo MS, van de Ven C, Toy C, Mauss D, Sender L (1989). Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor primes neonatal granulocytes for enhanced oxidative metabolism and chemotaxis. *Pediatr Res* 26: 395-99.
- Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD, Freedman M, Smith-Whitley K, Rolland M, Kurtzberg J (2001). Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type Ib. *Blood* 97: 376-82.
- Callen JP (1998). Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 351: 581-85.
- Chen LY, Lin B, Pan CJ, Hiraiwa H, Chou JY (2000). Structural requirements for the stability and microsomal activity of the human glucose-6-phosphate transporter. *J Biol Chem* 275: 34280-6.
- Chen YT, Burchell A (1995). Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York, Mc Graw-Hill: pp 935-65.
- Chen YT, Bazzarre CH, Lee MM, Sidbury JB, Coleman RA (1993). Type I glycogen storage disease: Nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 56-9.
- Chen YT, Coleman RA, Scheinmann JI, Kolbeck PC, Sidbury JB (1988). Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 318: 7-11.
- Corbeel L, Boogaerts M, Van den Berghe G, Everaerts MC, Marchal G, Eeckels R (1983). Haematological findings in type Ib glycogen storage diseases before and after portacaval shunt. *Eur J Pediatr* 140: 273-75.
- Cori GT, Cori CF (1952). Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 199: 161-67.

- Couper R, Kapelushnik J, Griffiths AM (1991). Neutrophil dysfunction in glycogen storage disease Ib: Association with crohn's-like colitis. *Gastroenterology* 100: 549-54.
- Däublin G, Schwahn B, Wendel U (2002). Type I glycogen storage disease: favorable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr (Suppl)* in press.
- Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, Wang W, Jakubowski A, Winton E, Lalezari P, Robinson W, Glaspy JA, Emerson S, Gabrilove J, Vincent M, Boxer LA (1993). A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 81: 2496-502.
- Dale DC, Bolyard AA, Michels BR et al (1991). Long-term g-csf therapy for neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *Blood* 86 (Suppl 1): 426a.
- Demetri GD, Griffin JD (1991). Granulocyte colony stimulating factor and its receptor. *Blood* 78: 2791.
- Dieckgraefe B, Korzenik J (2002). Association of glycogen storage disease Ib and an intestinal phenotype resembling crohn's disease: results of a north american survey. *Eur J Pediatr (Suppl)* in press.
- Dionisi VC, Bartuli A, Mazziotta MRM, Sabetta G (1990). Early introduction of uncooked cornstarch for the treatment of glycogen storage disease type I. *Acta Paediatr Scand* 79: 978-79.
- Di Rocco M, Borrone C (1984). Neutropenia and impaired neutrophil function in glycogenosis type Ib. *J Inherit Metab Dis* 7: 151-54.
- Fellows RA, Berdon WE, Baker DH, Harris R (1975). Barium enema findings in type I hepatorenal glycogen storage disease. *Pediatr Radiol* 3: 75-7.
- Fernandes J, Smit GPA (2000). Glycogen storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G (eds) *Inborn metabolic diseases*. Springer, Berlin 2000: pp 87-101.
- Gahr M, Heyne K (1983). Impaired metabolic function of polymorphonuclear leukocytes in glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr* 140: 329-30.
- Galli L, Orrico A, Marcolongo P, Fulceri R, Burchell A, Melis D, Parini R, Gatti R, Lam CW, Benedetti A, Sorrentino V (1999). Mutations in the glucose 6-phosphate transporter (G6PT) gene in patients with glycogen storage diseases type Ib and Ic. *FEBS Letters* 459: 255-58.
- Garty BZ, Douglas SD, Danon YL (1996). Immune deficiency in glycogen storage disease type Ib. *Isr J Med Sci* 32: 1276-81.
- Gerin I, Veiga-da-Cunha M, Noël G, van Schaftingen E (1999). Structure of the gene mutated in glycogen storage disease type Ib. *Gene* 227: 189-95.
- Gerin I, Veiga-da-Cunha M, Younes A, Collet JF, Van Schaftingen E (1997). Sequence of a putative glucose 6-phosphate translocase, mutated in glycogen storage disease type Ib. *FEBS Letters* 419: 235-38.
- Gilman PA, Jackson DP (1970). Congenital agranulocytosis: Prolonged survival and terminal acute leukaemia. *Blood* 36: 576-85.

- Gitzelmann R, Bosshard NU (1993). Defective neutrophil and monocyte functions in glycogen storage disease type Ib: a literature review. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 33-38.
- Gregersen N, Bross P, Andresen BS, Pedersen CB, Corydon TJ, Bolund L (2001). The role of chaperone-assisted folding and quality control in inborn errors of metabolism: Protein folding disorders. *J Inher Metab Dis* 24: 189-212.
- Hammond WP, Price TH, Souza LM, Dale DC (1989). Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 320: 1306-11.
- Hayde M, Widhalm K (1990). Effects of cornstarch treatment in very young children with type I glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 149: 630-33.
- Hemmerle H, Burger HJ, Below P, Schubert G, Rippel R, Schindler PW, Paulus E, Herling AW (1997). Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. *J Med Chem* 40: 137-45.
- Herrmann F, Lindemann A, Mertelsmann R (1989). Review article: Polypeptides controlling hematopoietic blood cell development and activation. *Blut* 58: 173-79.
- Heyne K, Hosenfeld D, Grote W, Schaub J (1984). Glycogen storage disease type Ib: familial bleeding tendency. *Eur J Pediatr* 143: 7-9.
- Heyne K, Gahr M (1980). Phagocytotic extra-respiration: differences between cases of glycogenosis type Ia and Ib. *Eur J Pediatr* 133: 186.
- Heyne K, Gahr M (1980). *Letters*: Differentiation between glycogenosis type Ia and Ib by measurement of extra respiration during phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. *Eur J Pediatr* 133: 69.
- Hill DJ, Dawidowicz EA, Andrews ML, Karnovsky MJ (1983). Modulation of microsomal glucose-6-phosphate translocase activity by free fatty acids: implications for lipid domain structure in microsomal membranes. *J Cell Physiol* 115: 1-8.
- Hoover EG, DuBois JJ, Samples TL, McCullough JS, Chenaille PJ, Montes RG (1996). Treatment of chronic enteritis in glycogen storage disease type Ib with granulocyte colony-stimulating factor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22: 346-50.
- Hou DC, Kure S, Suzuki Y, Hasegawa Y, Hara Y, Inoue T, Kida Y, Matsubara Y, Narisawa K (1999). Glycogen storage disease type Ib: Structural and mutational analysis of the microsomal glucose-6-phosphate transporter gene. *Am J Med Genet* 86: 253-57.
- Höffken K, Schmidt CG, Mertelsmann RH, Herrmann F (1990). Modulation physiologischer Regulationsmodulismen durch Zytokine. *Dt Ärztebl* 87: 2410-16.
- Hurst D, Kilpatrick L, Becker J, Lipani J, Kleman K, Perrine S, Douglas SD (1993). Recombinant human gm-CSF treatment of neutropenia in glycogen storage disease Ib. *A J Pediatr Hematol/Oncol* 15: 71-76.
- Igarashi Y, Kato S, Narisawa K, Tada K, Amano Y, Mori T, Takeuchi S (1984). A direct evidence for defect in glucose-6-phosphate transport system in hepatic microsomal membrane of glycogen storage disease type Ib. *Biochem Biophys Res Commun* 119: 593-97.
- Ihara K, Kuromaru R, Hara T (1998). Genomic structure of the human glucose-6-phosphate translocase gene and novel mutations in the gene of a Japanese patient with glycogen storage disease type Ib. *Hum Genet* 103: 493-96.

- Ishiguro A, Nakahata T, Amano Y, Yasui K, Koike K, Komiyama A, Shimbo T (1993). Improvement of neutropenia and neutrophil dysfunction by granulocyte-colony stimulating factor in a patient with glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr* 152: 18-20.
- Jaconi MEE, Theler JM, Schlegel W, Lew PD (1993). Cytosolic free  $Ca^{2+}$  signals in single adherent human neutrophils: generation and functional role. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 26-32.
- Janecke AR, Mayatepek E, Utermann G (2001). Molecular genetics of type I glycogen storage disease. *Mol Genet Metab* 73: 117-25.
- Janecke AR, Lindner M, Erdel M, Mayatepek E, Moslinger D, Podskarbi T, Fresser F, Stockler-Ipsiroglu S, Hoffmann GF, Utermann G (2000). Mutation analysis in glycogen storage disease type I non-a. *Hum Genet* 107: 285-89.
- Janecke AR, Bosshard NU, Mayatepek E, Schulze A, Gitzelmann R, Burchell A, Bartram CR, Janssen B (1999). Short report: Molecular diagnosis of type 1c glycogen storage disease. *Hum Genet* 104: 275-77.
- Kikuchi M, Haginoya K, Miyabayashi S, Igarashi Y, Narisawa K, Tada K (1990). Secondary amyloidosis in glycogen storage disease Ib. *Eur J Pediatr* 149: 344-45.
- Kilpatrick L, Garty BZ, Lundquist KF, Hunter K, Stanley CA, Baker L, Douglas SD, Korchak HM (1990). Impaired metabolic function and signaling defects in phagocytic cells in glycogen storage disease type Ib. *J Clin Invest* 86: 196-202.
- Kimmerle R, Schuster M, Neises G, Wendel U (1999). Adult patients with GSD 1: Prevalence and late complications in north rhine. *J Inherit Metab Dis* 22 (Suppl 1): 41 (Abstract).
- Korchak HM, Garty BZ, Stanley CA, Baker L, Douglas SD, Kilpatrick L (1993). Impairment of calcium mobilization in phagocytic cells in glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 39-43.
- Koven NL, Clark MM, Cody CS, Stanley CA, Baker L, Douglas SD (1986). Impaired chemotaxis and neutrophil (Polymorphonuclear Leukocyte) function in glycogenosis type Ib. *Pediatr Research* 20: 438-42.
- Kure S, Suzuki Y, Matsubara Y et al. (1998). Molecular analysis of glycogen storage disease type Ib: identification of a prevalent mutation among Japanese patients and assignment of a putative glucose-6-phosphate translocase gene to chromosome 11. *Biochem Biophys Res Commun* 248: 426-31.
- Kuzuya T, Matsuda A, Yoshida S, Kuniaki N, Tada K, Saito T, Matsushita M (1981). *Medical Intelligence*: An adult case of type Ib glycogen storage disease. *N Engl J Med* 308: 566-69.
- Lachaux A, Boillot O, Stamm D, Canterino I, Dumontet C, Regnier F, Floret D, Hermier M (1993). Treatment with lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 123: 1005-8.
- Lange AJ, Arion WJ, Beudet AL (1980). Type 1b glycogen storage disease is caused by a defect in the glucose-6-phosphate translocase of the microsomal glucose-6-phosphatase system. *J Biol Chem* 255: 8381-84.
- Lee MY, Fukunaga R, Lee TJ, Lottsfeldt JL, Nagata S (1991). Bone modulation in sustained hematopoietic stimulation in mice. *Blood* 77: 2135-41.

- Lee PJ, Patel JS, Fewtrell M, Leonard JV, Bishop NJ (1995). Bone mineralisation in type I glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 154: 483-87.
- Lefrere F, Bernard M, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Belanger C, Hermine O, Arnulf B, Buzyn A, Varet B (1999). Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients. *Leuk Lymphoma* 35: 501-5.
- Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY (1993). Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type 1a. *Science* 262: 580-83.
- Lin B, Hiraiwa H, Pan CJ, Nordlie RC, Chou JY (1999). Type-1c glycogen storage disease is not caused by mutations in the glucose-6-phosphate transporter gene. *Hum Genet* 105: 515-17.
- Longhi R, Giovannini M, Biasucci G, Ciaponi M, Locatelli V, Shin YS (1989). GSD type Ib. Evaluation of PMN function in 5 patients. *SSIEM 27<sup>th</sup> Annual Symposium Munich P 036*.
- Matern D, Lang C, Beck S, Brandis M, Seydewitz HH (1998). Diagnostik der Glykogenose Typ Ia. *Monatsschr Kinderheilkd* 146: 660-64.
- Marcolongo P, Barone V, Priori G, Pirola B, Giglio S, Biasucci G, Zammarchi E, Parenti G, Burchell A, Benedetti A, Sorrentino V (1998). Structure and mutation analysis of the glycogen storage disease type 1b gene. *FEBS Letters* 436: 247-50.
- Mc Cabe ERB, Melvin TR, O'Brien D et al. (1980). Neutropenia in a patient with type Ib glycogen storage disease: in vitro response to lithium chloride. *J Pediatr* 97: 944-46.
- Mc Cawley LJ, Korchak HM, Douglas SD et al. (1994). In vitro and in vivo effects of granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils in glycogen storage disease type 1b: granulocyte colony-stimulating factor therapy corrects the neutropenia and the defects in respiratory burst activity and Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Pediatr Res* 35: 84-90.
- Moses SW (1990). Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11: 155-74.
- Narisawa K, Igarashi Y, Tada K (1987). Glycogen Storage Disease Type Ib: Genetic disorder involving the transport system of intracellular membrane. *Enzyme* 38: 177-83.
- Narisawa K, Otomo H, Igarashi Y, Arai N, Otake M, Tada K (1982). Glycogen storage disease type Ib due to a defect of glucose-6-phosphate translocase. *J Inherit Metab Dis* 5: 227-28.
- Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H, Tada K (1978). A new variant of glycogen storage disease type 1 probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system. *Biochem Biophys Res Commun* 83: 1360-64.
- Nordlie RC, Sukalski KA, Johnson WT (1993). Human microsomal glucose-6-phosphatase system. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 2-6.
- Peters H, Tiedemann K, Auldish A, Francis D, Casanelia S, Warwick L, Boneh A (2000). Splenectomy in glycogen storage disease type Ib. *J Inherit Metab Dis* 23 (Suppl 1): 164 (Abstract 327-P).
- Quesenberry PJ (1989). Treatment of a marrow stem-cell disorder with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 320: 1343-45.

- Ragab AH, Zarkowsy HS, Keating JP, Pagliara A (1974). The regulation of granulopoiesis in childhood neutropenic disorders and acute leukemia. *Pediatr Res* 8: 407 (Abstract).
- Reitsma WCC, Troelstra JA, Luijk WHJ van, Smit GPA, Fernandes J (1990). Hyperfiltration in patients with glycogen storage disease type I. *Pediatr Nephrol* 4: C49.
- Reitsma-Bierens WCC (1993). Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 60-62.
- Roe TF, Coates TD, Thomas DW, Miller JH, Gilsanz V (1992). Brief Report: Treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with granulocyte colony-stimulating factors. *N Engl J Med* 326: 1666-69.
- Roe TF, Thomas DW, Gilsanz V, Isaacs H, Atkinson JB (1986). Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 109: 55-59.
- Rosen RB, Kang SJ (1979). Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocyte leukaemia. *J Pediatr* 94: 406-8.
- Rothe G, Oser A, Valet G (1988). Dihydrorhodamine 123: a new flow cytometric indicator for respiratory burst activity in neutrophil granulocytes. *Naturwissenschaften* 75: 354-55.
- Sanderson IR, Bisset WM, Milla PJ, Leonard JV (1991). Chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type 1b. *J Inher Metab Dis* 14: 771-76.
- Santer R, Rischewski J, Block G, Kinner M, Wendel U, Schaub J, Schneppenheim R (2000). *Mutation in brief: Molecular analysis in glycogen storage disease 1 non-A: DHPLC detection of the highly prevalent exon 8 mutations of the G6PT1 gene in german patients.* *Hum Mut* 16: 177.
- Santer R, Block G, Schneppenheim R, Eichmann D, Wendel U, Schaub J (1999). High prevalence of exon 8-mutations of glucose-6-phosphate-translocase in german patients with glycogen storage disease Ib. *J Inher Metab Dis* 22 (Suppl. 1): 39 (Abstract P29).
- Schaison G, Eden OB, Henze G, Kamps WA, Locatelli F, Ninane J, Ortega J, Riikonen P, Wagner HP (1998). *Review: Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a european panel.* *Eur J Pediatr* 157: 955-65.
- Schaub J, Heyne K (1983). Review: Glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr* 140: 283-88.
- Scherer A, Engelbrecht V, Neises G, May Ph, Balsam A, Spiekerkötter U, Wendel U, Mödder U (2001). MR imaging of bone marrow in glycogen storage disease type Ib. *Klin Pädiatr* 21: 56-62.
- Schroten H, Roesler J, Breidenbach T, Wendel U, Elsner J, Schweitzer S, Zeidler C, Burdach S, Lohmann-Matthes ML, Wahn V, Welte K (Nov 1991). Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 119: 748-54.
- Seger R, Steinmann B, Tiefenauer L, Matsunaga T, Gitzelmann R (1984). *Short Communication: Glycogenosis Ib: Neutrophil microbicidal defects due to impaired hexose monophosphate shunt.* *Pediatr Res* 18: 297-99.

- Selby R, Starzl TE, Yunis E, Todo S, Tzakis AG, Brown BI, Kendall RS (1993). Liver transplantation for type I and IV glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 71-76.
- Senior B, Lordian L (1968). Studies of liver glycogenoses, with particular reference to the metabolism of intravenously administered glycerol. *New Engl J Med* 279: 958-65.
- Shin Y (1993). Biochemical aspects of glycogen storage disease type I: Summary of the discussions. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 85-86.
- Simmons PS, Smithson WA, Gronert GA, Haymond MW (1984). Acute myelogenous leukemia and malignant hyperthermia in a patient with type Ib glycogen storage disease. *J Pediatr* 105: 428-31.
- Smit GPA (1993). The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 52-55.
- Smit GPA, Berger R, Potasnick R, Moses SW, Fernandes J (1984). The dietary treatment of children with type I glycogen storage disease with slow release carbohydrate. *Pediatr Res* 18: 879-81.
- Stegner H, Evert W, Gaedicke G (1980). Glykogenose Typ I mit normaler Aktivität der Glucose-6-Phosphatase in vitro. *Monatsschr Kinderheilkd* 128: 432-34.
- Ueno N, Tomita M, Ariga T, Ohkawa M, Nagano S, Takahashi Y, Arashima S, Matsumoto S (1986). Impaired monocyte function in glycogen storage disease type Ib. *Eur J Pediatr* 145: 312-14.
- Ullrich K, Smit GPA (1993). Clinical aspects of glycogen storage disease type I: Summary of the discussions. *Eur J Pediatr* 152 (Suppl 1): 87-88.
- Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT, Leonard JV, Maire I, Wendel U, Vikkula M, van Schaftingen E (1999). The putative glucose-6-phosphate- translocase-gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I-non-a. *Eur J Hum Genet* 7: 717-23.
- Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT, de Barys T, de Lonlay P, Dionisi-Viski C, Fenske CD, Lee PJ, Leonard JV, Maire I, McConkie-Rosell A, Schweitzer S, Vikkula M, van Schaftingen E (1998). A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose-6-phosphate translocase is mutated in glycogen storage disease Ib and Ic. *Am J Hum Genet* 63: 976-83.
- Verhoeven AJ, Visser G, Van Zwieten R, Gruszczynska B, Tien Poll-The DWEE, Smit PA (1999). A convenient diagnostic function test of peripheral blood neutrophils in glycogen storage disease type Ib. *Pediatr Res* 45: 881- 85.
- Vertesy L, Burger HJ, Kenja J, Knauf M, Kogler H, Paulus EF, Ramakrishna NV, Swamy KH, Vijayakumar EK, Hammann P (2000). Kodaistatins, novel inhibitors of glucose-6-phosphate-translocase T1 from *aspergillus terreus* thom DSM 11247. Isolation and structural elucidation. *J Antibiot (Tokyo)* 53: 677-86.
- Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune Ph, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Smit GPA (2000). Neutropenia, neutrophil dysfunction and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. *J Pediatr* 137: 187-91.
- Visser G, Rake JP, Smit GPA (1999). The long-term use of granulocyte-colony stimulating factor in glycogen storage disease type I-non-a. *J Inherit Metab Dis* 22 (Suppl. 1): 41 (Abstract P32).

- Voet D, Voet JG (1995). The pentose phosphate pathway. In: John Wiley & Sons (eds) Biochemistry. New York, Inc: pp 617- 623.
- Waddell ID, Burchell A (1993). Identification, purification and genetic deficiencies of the glucose-6-phosphatase system transport proteins. Eur J Pediatr 152 (Suppl 1): 14-17.
- Waddell ID, Hume R, Burchell A (1989). A direct method for the diagnosis of human hepatic type Ib and type Ic glycogen storage disease. Clin Sci 76: 573-79.
- Wang W, Arnold B, Crist W, Keating J (1990). Correction of chronic neutropenia in a patient with glycogen storage disease type Ib with granulocyte-colony stimulating factor., Blood 76 (Suppl 1): 171 (Abstract 673).
- Welte K, Dale D (1996). Review Article: Pathophysiology and treatment of severe chronic neutropenia. Am Hematol 72: 158-65.
- Welte K, Zeidler C, Pietsch T et al. (1990). Correction of neutropenia in children with glycogenesis Ib by treatment with GM-CSF. Blood 76 (Suppl 1): 171 (Abstract 675).
- Welte K (1988). Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF): Biochemistry, biology and pathophysiology. Klin Pädiatr 200: 157-64.
- Welte K, Bonilla MA, Gillio AP, Boone TC, Potter GK, Gabrilove JL, Moore MAS, O'Reilly RJ, Souza LM (1987). Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor/effects on hematopoiesis in normal and cyclophosphamide-treated primates. J Exp Med 165: 941-48.
- Wendel U, Schroten H, Burdach S, Wahn V (1993). Glycogen storage disease type Ib: infectious complications and measures for prevention. Eur J Pediatr 152 (Suppl 1): 49-51.
- Wendel U, Bremer HJ (1987). *Letter*: Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib. J Pediatr 110: 166.
- Werve, van de G, Lange A, Newgard C, Mechin MC, Li Y, Berteloot A (2000). New lessons in the regulation of glucose metabolism taught by the glucose-6-phosphat system. Eur J Biochem 267: 1533-49.
- Wiik HT, Syrjala HP, Silvennoinen-Kassinen SH, Laurila JJ, Haukipuro KA (1999). Use of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in colorectal surgery. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18:819-22.
- Wolfsdorf JI, Crigler JF (1999). Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 29: 136-43.
- Wolfsdorf JI, Crigler JF (1997). Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I glycogen storage disease. Am J Clin Nutr 65: 1507-11.
- Worsaae N, Staehr Johansen K, Christensen KC (1982). Impaired in vitro function of neutrophils in chron's disease. Scand J Gastroenterol 17: 91-96.
- Zeidler C, Schwinzer B, Welte K (2000). Schwere angeborene Neutropenie: Neue Aspekte der Diagnostik und Therapie. Klin Pädiatr 212: 145-52.
- Zeidler C, Reiter A, Yakistan E, Koci B, Riehm H, Welte K (1993). Langzeitbehandlung mit rekombinantem humanen Granulozyten-Kolonien stimulierenden Faktor bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie. Klin Pädiatr 205: 264-71.

## FRAGEBOGEN – GLYKOGENOSE 1B

Name:

Geburtsdatum:

### 1) Wann wurde bei Ihnen eine Glykogenose 1b diagnostiziert?

Datum:

### 2) Halten Sie sich für besonders krankheitsanfällig?

ja:            nein:

### 3) Wenn ja, welche Bereiche sind am stärksten betroffen, und wie oft kommt es zu den genannten Infektionen?

- 
- a) Hals-Nase-Ohren (Starke Erkältung, Ohrenentzündung)
- öfter als 2x pro Monat
  - 2x pro Monat
  - 1x pro Monat
  - jeden 2. Monat
  - 2x pro Jahr
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- b) Lunge, Bronchien (Lungenentzündung, Bronchitis)
- öfter als 2x pro Monat
  - 2x pro Monat
  - 1x pro Monat
  - jeden 2. Monat
  - 2x pro Jahr
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- c) Verdauungstrakt (Durchfall, blutige Stühle, Erbrechen, Bauchschmerzen)
- öfter als 2x pro Monat
  - 2x pro Monat
  - 1x pro Monat
  - jeden 2. Monat
  - 2x pro Jahr
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- d) Haut, Schleimhäute
- Läsionen im Mundbereich (Aphten)
  - Läsionen im Gesäßbereich (Analabszesse)
  - öfter als 2x pro Monat
  - 2x pro Monat
  - 1x pro Monat
  - jeden 2. Monat
  - 2x pro Jahr
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- e) Ergänzungen: \_\_\_\_\_
- 
-

**4) Kam es aufgrund schwerer Infektionen zu stationären Aufenthalten?**

Wenn ja, bitte Angabe der Anzahl der stationären Aufenthalte: \_\_\_\_\_

**5) Müssen Sie häufig Antibiotika einnehmen?**

wenn ja, wie oft?

ja:    nein:

- 
- Dauerprophylaxe
  - 2x pro Monat
  - 1x pro Monat
  - jeden 2. Monat
  - 2x pro Jahr
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- 

**6) Sind Sie bereits mit G-CSF (z.B. NEUPOGEN<sup>®</sup>, GRANOCYTE<sup>®</sup>) behandelt worden?**

ja:    nein:

wenn ja, weiter mit Frage 7)

wenn nein, weiter mit Frage 10)

**7) Wie oft erhalten Sie G-CSF?**

a) als Dauertherapie

- 
- täglich
  - 2x pro Woche
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- 

b) als Akuttherapie bei Infektion:

- 
- täglich
  - 2x pro Woche
  - andere Angaben: \_\_\_\_\_
- 

**8) Wie würden Sie Ihren Zustand unter G-CSF-Therapie auf einer Skala von 0 bis 6 beurteilen?**

*Zutreffendes bitte ankreuzen:*

---

keine	0	1	2	3	4	5	6	deutliche
Besserung								Besserung

---

**9) Konnte die Häufigkeit der stationären Aufenthalte seit Beginn der G-CSF-Therapie gesenkt werden?**

ja:    nein:

**10) Haben Sie mit anderen Medikamenten/Therapiemaßnahmen Erfahrungen gemacht?**

ja:    nein:

**11) Wenn ja, um welche Medikamente/Therapieformen handelt es sich, und wie wenden Sie sie an (wie oft)?**

Eigene Anmerkungen (bitte auch die Rückseite benutzen):

# LEBENS LAUF

## PERSÖNLICHE DATEN

---

Name	Judith Linß
Geburtstag	28. April 1975
Geburtsort	Düsseldorf
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Hans-Karl Linß, Lehrer      Regine Linß-Gregor, Lehrerin

## SCHULBILDUNG

---

1981 - 1985	St.-Martinus-Grundschule, Dormagen-Zons
1985 - 1994	Bettina-von-Arnim-Gymnasium, Dormagen
Mai 1994	Allgemeine Hochschulreife

## MEDIZINSTUDIUM

---

Beginn Oktober 1994	Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
März 1998 - August 1998	Faculté de médecine Necker-Enfants Malades, Paris (im Rahmen des Austauschprogramms Socrates)

## EXAMINA

August 1996	Ärztliche Vorprüfung
August 1997	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 2000	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
November 2001	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

## FAMULATUREN

März - April 1998	Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (Prof. Scheinmann) Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Juli - September 1998	Pädiatrische Ambulanz (Prof. Chéron) Hôpital Necker-Enfants malades, Paris
März - April 1999	Neonatologie Von Haunersches Kinderspital, München

## PRAKTIKA

WS 1996/1997	Sonographie-Grundkurs, medizindidaktisches Pilotprojekt
SS 1997	Kursus f. Advanced Cardiac Life Support, Institut für klinische Anästhesiologie

## PRAKTISCHES JAHR

Oktober 2000-Februar 2001	Innere Medizin: Endokrinologie, Diabetologie (Dr. Donnet) Centre Hospitalier Universitaire, Pointe-à-Pitre
Februar-Mai 2001	Pädiatrie: Allg. Pädiatrie, Pneumologie, Neonatologie (Prof. Lenard) Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Mai-September 2001	Chirurgie: Klinik für Allgemeinchirurgie und Traumatologie (Prof. Röher) Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

## DISSERTATION

1997-2001	"Glykogenose Ib: Krankheitsverlauf u. therap. Untersuchung v. 25 Patienten in Deutschland " bei Univ.-Prof. Dr. med. U. Wendel, Kinderklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
-----------	--

## BERUF

---

Seit April 2002	Ärztin im Praktikum im Fachgebiet Kinderheilkunde im Evangelischen Krankenhaus, Düsseldorf
-----------------	---

# **Glykogenose Typ Ib: Krankheitsverlauf und therapeutische Optionen**

## **Ergebnisse einer Untersuchung von 25 Patienten in Deutschland (und Literaturübersicht)**

JUDITH LINß

Die vorliegende Studie gibt einen Überblick über die Krankheitsverläufe von 25 in Deutschland betreuten Patienten mit Glykogenose Typ Ib (GSD Ib). Bei der GSD Ib handelt es sich um eine autosomal-rezessiv erbliche Störung des enzymatischen Abbaus von Glykogen aufgrund einer beeinträchtigten Aktivität des Glucose-6-Phosphat-Transporters (G6PT). Zusätzlich zu den metabolischen Veränderungen (Hepatomegalie, Hypoglykämie-Neigung und Wachstumsretardierung) weisen die GSD Ib-Patienten eine Granulozytopenie und Neutrophilendysfunktion auf, infolgedessen sie an häufig rezidivierenden bakteriellen Infektionen, sowie besonders an Mundaphten und entzündlichen perianalen Läsionen leiden. Gelegentlich gibt es Fälle mit Crohn's like disease. Die Gesamtheit dieser nicht metabolischen klinischen Merkmale wird hier auch als nicht metabolischer Phänotyp bezeichnet (s.u.). Für das Gen des bisher selbst noch nicht isolierten G6PT sind inzwischen über 59 Mutationen bekannt.

Der in dieser Studie vorgenommene Vergleich der untersuchten Patienten mit einem Patientenkollektiv mit GSD Ia ergab keine wesentlichen Unterschiede in metabolischer Hinsicht. Eine klare Definition unterschiedlicher -nicht metabolischer- Phänotypen war durch die Untersuchung nicht zu erreichen. Es ließen sich lediglich die beiden ältesten Patientinnen, Schwestern, phänotypisch vom Gros der schwer betroffenen Patienten abgrenzen. Auch genotypisch waren diese beiden die einzigen, die sich von der Gruppe der Patienten abhoben. Eine eindeutige Korrelation zwischen Genotyp und (nicht metabolischem) Phänotyp war aber bei den übrigen Patienten mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht herzustellen.

Während die Behandlung einzelner Patienten mit G-CSF überwiegend zu einer Verbesserung der klinischen Situation führte, ließ sich in keinem Fall eine klar definierte Indikation für diese Therapie ausmachen. Hieraus folgt die dringende Notwendigkeit einer eingehenden Evaluation der Anwendung von G-CSF bei GSD Ib innerhalb einer prospektiven Studie. Zur Orientierung hierfür könnte die guideline dienen, die in Anlehnung an die Europäische Studie von Visser und Mitarbeitern aufgegriffen wurde. Außerdem sollten „Infektionsprotokolle“ zur künftig vollständigen Erfassung von Häufigkeit und Art der Infektionen bei den Patienten eingesetzt werden, um therapeutische Effekte (Erfolge) auch im ambulanten Bereich besser einschätzen zu können.

Univ.-Prof. Dr. med. U. Wendel

## DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. U. Wendel danke ich für seine freundliche Betreuung und seine stete Hilfe beim Verfassen dieser Arbeit.

Ferner möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung meiner Untersuchungen beraten und unterstützt haben, besonders:

Herrn Prof. Dr. med. H. Schroten, Uni-Kinderklinik Düsseldorf, für sein Interesse und die Unterstützung bei Fragen auf dem Gebiet der Infektiologie

Herrn Dr. med. G. Däublin, Kinderklinik Aurich, der die Daten der Patienten mit Glykogenose Ia zur Verfügung stellte

Frau Dr. med. B. Meyburg, Kinderklinik Mannheim,

Frau Dr. med. A. Muntau-Heger, Uni-Kinderklinik München,

Frau PD Dr. med. R. Kimmerle, Frau Dr. med. G. Neises und Herrn Dr. med. M. Schwarz, Uni-Klinik Düsseldorf,

Herrn Prof. Dr. med. P. Bührdel, Uni-Kinderklinik Leipzig,

Herrn Dr. med. Claßen, Kinderklinik Bremen,

Herrn Prof. Dr. med. P. Heidemann, Kinderklinik Augsburg,

Herrn Prof. Dr. med. G. F. Hoffmann, Uni-Kinderklinik Marburg,

Herrn PD Dr. med. Korenke, Uni-Kinderklinik Göttingen,

Herrn PD Dr. med. E. Mayatepek, Uni-Kinderklinik Heidelberg,

Herrn PD Dr. med. R. Santer, Uni-Kinderklinik Kiel,

und Herrn Prof. Dr. med. H. Schulte-Wissermann, Kinderklinik Krefeld

für die freundliche Kooperation bei der Einsichtnahme in die Krankenakten

Frau Dr. med. G. Visser für ihr Interesse und die freundliche Bereitschaft zum Austausch von Erfahrungen auf dem Gebiet der Glykogenose Ib

der Familie Welling und der Selbsthilfegruppe Glykogenose Deutschland e.V. sowie allen Patienten

für die Erlaubnis zur Verwendung ihrer Daten und die Beantwortung des Patienten-Fragebogens

meiner Familie und meinem Freund für die unermüdliche Unterstützung in jeder Form.