

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tom Lüdde

Kontinuierliches Glucosemonitoring in der Behandlung der Glykogenose Typ I

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Farahs Emami

2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Petra May

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. phil. nat. Charlotte von Gall

Zusammenfassung (deutsch)

Im menschlichen Körper stellt Glykogen die Speicherungsform von Glucose dar. Aufgenommene, akut nicht benötigte Glucose kann in der Leber als Glykogen gespeichert, und bei Bedarf wieder in die Blutbahn freigesetzt werden. Dieser Mechanismus ist lebenswichtig für die autonome Blutzuckerregulation und für die Prävention von lebensbedrohlichen Hypoglykämien. Bei den sogenannten Glykogenosen handelt es sich um eine Gruppe von angeborenen Stoffwechselerkrankungen, bei denen die Freisetzung von Glucose aus Glykogen nicht adäquat möglich ist. Als Folge können Betroffene ihren Blutzuckerspiegel nicht endogen aufrechterhalten und sind auf die ständige Zufuhr von Kohlenhydraten, bzw. Glucose angewiesen. Eine kausale Therapie der Erkrankung ist nicht möglich. Die Behandlung basiert auf einer Ernährungstherapie, die eine ausreichende Aufnahme von Kohlenhydraten gewährleistet, um Unterzuckerungen zu vermeiden. Die Erkrankten müssen zur Kontrolle regelmäßig ihren Blutzucker messen, aktuell werden hierfür auch Glucosemessgeräte zur kontinuierlichen Messung eingesetzt, durch die ein ständiger Informationsgewinn möglich wird. Neben den akut bedrohlichen Hypoglykämien gilt es auch, die weitere pathologische Akkumulation von Glykogen im Rahmen von postprandialen Hyperglykämien zu vermeiden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, inwiefern man durch kontinuierliche Glucosemessung die Kohlenhydrataufnahme anpassen kann und wie sich diese Veränderung konkret auswirkt. Dazu wird in einer retrospektiven Analyse eine Gruppe von an Glykogenose Typ I Erkrankten, die zuvor den Blutzucker auf herkömmliche Art selbst gemessen hat und dann auf kontinuierliche Glucosemessung umgestellt wurde, betrachtet. Der Stoffwechselzustand, abgebildet durch Laborwerte, Körpergewicht und Kohlenhydratverbrauch, unter herkömmlicher Messung wird mit dem Zustand unter kontinuierlicher Messung verglichen. Als Ergebnis zeigte sich bei fast allen Untersuchten eine Reduktion der Kohlenhydratzufuhr und des Gewichts unter kontinuierlicher Messung ohne vermehrtes Auftreten von Hypoglykämien. Bei zu starker Reduktion der Kohlenhydratzufuhr kam es jedoch auch ohne overt Hypoglykämien zu einer Verschlechterung klassischer Stoffwechselfparameter, die die erneute Anpassung der Diät notwendig machte. Insgesamt kann die kontinuierliche Glukosemessung helfen, die Stoffwechseleinstellung zu optimieren, jedoch ist weiterhin eine konsequente ernährungsmedizinische Betreuung der Patienten notwendig.

Zusammenfassung (englisch)

In the human body, glycogen is the storage form of glucose. Glucose that has been resorbed from meals but is not acutely needed is stored in the liver in the form of glycogen so that it can be released back into the bloodstream when needed. This mechanism is vital for autonomous blood glucose regulation and for the prevention of life-threatening hypoglycemia. The glycogen storage diseases are a group of hereditary metabolic diseases in which the release of glucose from glycogen is not adequately possible. As a result, those affected cannot regulate their blood sugar levels themselves and are dependent on a constant supply of dietary carbohydrates or glucose. A causal therapy of the disease is not possible. Instead, therapy is based on a diet that ensures sufficient uptake of carbohydrates to avoid hypoglycemia. Patients need to measure their blood sugar regularly. Currently, continuous glucose monitoring devices are also used, which makes it possible to continuously gain information about blood glucose levels. In addition to acutely life-threatening hypoglycemia, it is also important to avoid pathological accumulation of glycogen caused by postprandial hyperglycemia.

In the context of this work, it is to be examined how the use of continuous glucose monitoring can affect the amount of carbohydrates being administered and effect on the metabolic status. In a retrospective analysis, a population of people suffering from glycogenesis type I, who first measured their blood sugar themselves in the conventional and then switched to continuous glucose monitoring, is observed. The metabolic status, represented by laboratory values, body weight and carbohydrate uptake, under conventional glucose measurement is compared to the state under continuous monitoring. A reduction in carbohydrate uptake and weight was possible for almost everyone with continuous glucose monitoring without an increased frequency of hypoglycemia. Too strong a reduction in carbohydrate intake led to the worsening of classic metabolic parameters even in the absence of overt hypoglycemia necessitating another round of dietary adaptation.

Taken together, continuous glucose monitoring can help to optimize the metabolic state of patients with glycogen storage disease, but frequent medical dietary supervision is still needed.

Abkürzungen

- Abb.** - Abbildung
- AMP** - Adenosinmonophosphat
- ATP** - Adenosintriphosphat
- BMI** - Body-Mass-Index
- cAMP** - cyclisches Adenosinmonophosphat
- cm** - Centimeter
- CoA** - Coenzym A
- dl** - Deziliter
- frz.** - französisch
- GLUT2** - Glucose Transporter 2
- G6PC** - Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit
- G-CSF** - Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor
- g/h** - Gramm pro Stunde
- kb** - Kilobasen
- kg** - Kilogramm
- kg/m²** - Kilogramm pro Quadratmeter
- l** - Liter
- mg** - Milligramm
- mmol** - Millimol
- mmol/l** - Millimol pro Liter
- Nr.** - Nummer
- n.v.** - nicht verfügbar
- Pat.** - Patient
- SD** - Standardabweichung
- SGLT1** - Sodium dependent glucose transporter 1
- SGLT2** - Sodium dependent glucose transporter 2
- SLC37A4** - Solute carrier family 37 member 4
- U** - Units
- UDP** - Uridindiphosphat
- UTP** - Uridintriphosphat
- U/l** - Units pro Liter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Rolle der Kohlenhydrate im menschlichen Körper	1
1.2	Glucose	1
1.3	Glykogen.....	2
1.3.1	Aufbau und Rolle des Glykogens	2
1.3.2	Synthese von Glykogen	3
1.3.3	Speicherung von Glykogen.....	4
1.3.4	Abbau von Glykogen - Glykogenolyse.....	5
1.3.5	Regulation des Glykogenabbaus	6
1.4	Blutzuckerspiegel und autoregulatorische Prozesse	6
1.5	Glykogenspeichererkrankungen.....	7
1.5.1	Grundlagen der Glykogenosen	7
1.5.2	Glykogenose Typ I – Allgemeine Informationen	8
1.5.3	Biochemische Grundlagen der Glykogenose Typ I	8
1.5.3.1	Biochemie und Pathobiochemie der Glykogenose Typ Ia	8
1.5.3.2	Biochemie und Pathobiochemie der Glykogenose Typ Ib.....	10
1.5.4	Krankheitserscheinungen und Laborwertanomalien	11
1.5.4.1	Krankheitserscheinungen der Glykogenose Typ Ia und Typ Ib	11
1.5.4.2	Metabolische und laborchemische Veränderungen	12
1.5.4.3	Besonderheiten bei Glykogenose Typ Ib	13
1.5.5	Diagnose der Glykogenose.....	14
1.5.6	Therapiemöglichkeiten der Glykogenose Typ I.....	15
1.5.6.1	Allgemeine Therapieprinzipien.....	15
1.5.6.2	Die Rolle der Blutzuckermessungen.....	16
1.5.6.3	Medikamentöse Therapie und Kontrolltermine.....	16
1.5.6.4	Zusätzliche Therapiemaßnahmen bei Glykogenose Typ Ib	17
1.6	Ziele der Arbeit.....	17
2	Material und Methoden	19
2.1	Allgemeiner Studienaufbau	19
2.2	Ethikvotum	20
2.3	Patientenpopulation	20
2.3.1	Allgemeines und Kriterien.....	20
2.3.2	Merkmale der Patientenpopulation	21
2.4	Parameter	22
2.4.1	Allgemeine Informationen	22
2.4.2	Laborwerte	24
2.4.3	Kohlenhydrataufnahme	26
2.4.4	Körpergewicht und BMI	27
2.5	Methode der Blutzuckermessung.....	28
2.5.1	Herkömmliche Blutzuckermessung	28
2.5.2	Kontinuierliche Blutzuckermessung.....	29
2.6	Statistik.....	30

3	<i>Ergebnisse</i>	31
3.1	Allgemeine Informationen	31
3.2	Fallbeschreibungen der Patienten	31
3.2.1	Pat. Nr. I	31
3.2.2	Pat. Nr. II	32
3.2.3	Pat. Nr. III	33
3.2.4	Pat. Nr. IV	33
3.2.5	Pat. Nr. V	34
3.2.6	Pat. Nr. VI	35
3.2.7	Pat. Nr. VII	36
3.2.8	Pat. Nr. VIII	36
3.2.9	Pat. Nr. IX	37
3.2.10	Pat. Nr. X	38
3.2.11	Pat. Nr. XI	38
3.2.12	Pat. Nr. XII	39
3.2.13	Pat. Nr. XIII	40
3.2.14	Pat. Nr. XIV	40
3.3	Betrachtung der Laborwerte	42
3.3.1	Triglyceride	42
3.3.2	Harnsäure	45
3.3.3	GOT	48
3.3.4	GPT	51
3.3.5	Lactat (Tag)	54
3.3.6	Lactat (Nacht)	57
3.4	Betrachtung des Kohlenhydratverbrauchs	60
3.4.1	Kohlenhydratverbrauch am Tag	60
3.4.2	Kohlenhydratverbrauch in der Nacht	64
3.5	Betrachtung des Körpergewichts	69
3.6	Blutzuckerprofile	71
4	<i>Diskussion</i>	73
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	73
4.1.1	Zusammenfassung der Veränderungen im Kohlenhydratverbrauch	73
4.1.2	Zusammenfassung der Gewichtsveränderung	74
4.1.3	Zusammenfassung der Laborwertveränderungen	74
4.2	Diskussion der angewendeten Methoden	75
4.3	Diskussion der Ergebnisse	77
4.4	Schlussfolgerung	80
4.5	Ausblick	82
5	<i>Literatur- und Quellenverzeichnis</i>	83

1 Einleitung

1.1 Die Rolle der Kohlenhydrate im menschlichen Körper

Kohlenhydrate bilden einen wichtigen Grundbaustein der Ernährung. So schreibt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: *„Eine vollwertige Mischkost sollte begrenzte Fettmengen und mehr als 50% der Energiezufuhr in Form von Kohlenhydraten enthalten.“* [1].

„Unter der Bezeichnung „Kohlenhydrate“ wurden ursprünglich Monosaccharide zusammengefasst, die neben Kohlenstoff die Elemente Wasserstoff und Sauerstoff wie im Wasser im Verhältnis 2:1 enthalten und denen die Summenformel $C_n (H_2O)_n$ zukommt (frz.: hydrate de carbone). Diese über 100 Jahre alte Definition ist heute nicht mehr streng gültig, da viele Kohlenhydrate existieren, in denen Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff nicht in diesem Verhältnis auftreten.“ [2]. Eingeteilt werden die Kohlenhydrate in verschiedene Gruppen, die sich u.a. an der Anzahl der beteiligten Monosaccharide, also Einzelementen, orientieren. So gibt es die Zucker (Mono- und Disaccharide), zu denen auch das Monosaccharid Glucose gehört, die Oligosaccharide, bestehend aus drei bis neun Monosaccharid-Einheiten, und die Polysaccharide, bestehend aus mindestens zehn Monosaccharid-Einheiten [3].

1.2 Glucose

Laut der obigen Definition zählt auch Glucose zu den Kohlenhydraten. Glucose ist einer der wichtigsten Energielieferanten für den menschlichen Körper. Besonders das zentrale Nervensystem ist von einer ständigen Versorgung mit Glucose abhängig, hier haben Neurone den höchsten Verbrauch an Energie, den sie durch Glucose bedecken [4]. Glucose wird sowohl einzeln als Zucker oder aber auch in Form von komplexeren Oligo- oder Polysacchariden über Nahrungsmittel aufgenommen. Die Verdauung dieser Kohlenhydrate beginnt bereits im Mund mit Hilfe von Speichelamylase und läuft weiter im Darm durch Pankreasamylase und Bürstensaumenzyme, wodurch aus den aufgenommenen Nahrungsbestandteilen letztlich einzelne Glucosemoleküle abgespalten

und für die Aufnahme bereitgestellt werden [5]. Die anschließende Resorption in die Enterozyten und in den Blutkreislauf erfolgt zunächst apikal in einem Symport mit Natrium über den SGLT1-Transporter und danach basolateral durch erleichterte Diffusion über den GLUT2-Transporter in den Blutkreislauf [6].

1.3 Glykogen

1.3.1 Aufbau und Rolle des Glykogens

Der menschliche Körper hat die Fähigkeit, bei einer erhöhten Glucosezufuhr, das heißt wenn mehr Glucose aufgenommen wird, als zum jeweiligen Zeitpunkt eigentlich benötigt wird, die überschüssige Glucose zu speichern, um sie bei Bedarf zur Erhöhung der Glucosekonzentration im Blut wieder freizusetzen und so den Blutzuckerspiegel autonom zu regulieren. Die Speicherungsform der Glucose ist das sogenannte Glykogen. In diesem Molekül sind eine Vielzahl von Glucosemonomeren über $\alpha 1 \rightarrow 4$ -glykosidische Bindungen verknüpft und zudem noch an Verzweigungsstellen über $\alpha 1 \rightarrow 6$ -glykosidische Bindungen miteinander verbunden, sodass ein komplexes Gerüst entsteht [7]. Auf diese Weise kann ein Glykogen-Molekül bis zu 55.000 Glucosemonomere enthalten [8]. Dieser beschriebene Aufbau wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

Schematische Darstellung von Glycogen

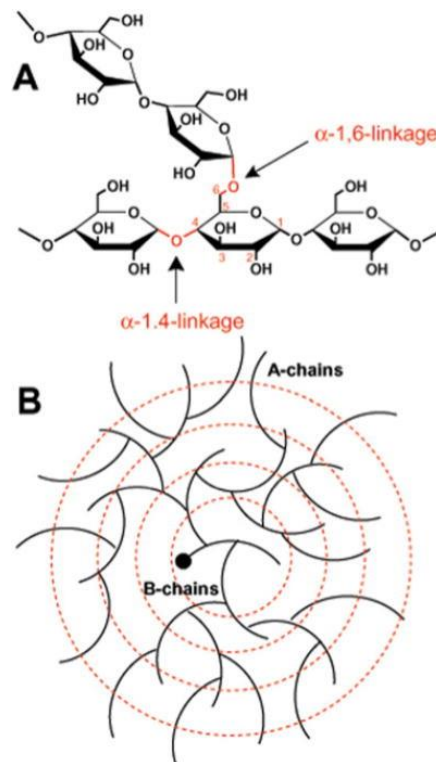


Abb 1: Schematische Darstellung von Glycogen. A: Die einzelnen Glucosemonomere sind über alpha-1,4-glykosidische Bindungen miteinander verbunden und zusätzlich durch alpha-1,6-glykosidische Bindungen quervernetzt. B: Die durch die Quervernetzung entstehenden *B-chains* sorgen für eine komplexere Verbindung zwischen mehreren *A-chains* [7]

1.3.2 Synthese von Glykogen

Bei der Synthese von Glykogen kommt es selten zu einer kompletten Neusynthese eines Glykogenmoleküls, vielmehr wird hauptsächlich ein bereits bestehendes Glykogengerüst vergrößert und mit weiteren Glucosemonomeren bestückt. Die Anheftung neuer Glucoseeinheiten an Glykogen erfordert mehrere einzelne Reaktionsschritte. Zunächst muss die vorhandene Glucose aktiviert werden, indem sie unter Energieaufwand phosphoryliert wird. Hierbei entsteht durch die vom Enzym Hexokinase, bzw. Glucokinase katalysierte Reaktion Glucose-6-phosphat. Glucose-6-phosphat wird im Anschluss strukturell umgebaut, sodass Glucose-1-phosphat entsteht. Entscheidender Teil bei dieser Reaktion ist das Enzym Phosphoglucomutase.

Im nächsten Schritt reagiert das zuvor gebildete Glucose-1-phosphat mit Uridintriphosphat (UTP), wobei Uridindiphosphat-Glucose (UDP-Glucose) und Pyrophosphat entstehen. Katalysiert wird diese Reaktion vom Enzym Glucose-1-phosphat-UTP-Transferase [8, 9]. Zuletzt wird die synthetisierte UDP-Glucose unter Abspaltung von UDP über die oben beschriebene $\alpha 1 \rightarrow 4$ -glykosidische Bindung an das Glykogerüst angehängt. Schlüsselenzym bei dieser Synthese ist das Enzym Glykogen-Synthase [9]. Zur Verknüpfung mit zusätzlichen $\alpha 1 \rightarrow 6$ -glykosidischen Bindung wird das sog. *branching enzyme* benötigt, das diese Bindungen herstellt und somit für eine bessere Löslichkeit und eine erhöhte und schnellere Verfügbarkeit von Glucose beim Abbau sorgt [10].

Bei der vollständigen Neusynthese wird als Ausgangspunkt das Glykoprotein Glykogenin benötigt. Vereinfacht dargestellt dient es bei Beginn der Glykogensynthese als *Primer* und Glykosyltransferase für mehrere UDP-Glucose-Bestandteile, von denen dann Glucose abgespalten und über $\alpha 1 \rightarrow 4$ -glykosidische Bindungen angehängt wird. Glykogenin legt folglich quasi den Grundstein für die spätere Arbeit von Glykogen-Synthase und *branching enzyme* [8]. Neueste Untersuchungen zeigen jedoch, dass das *Primer-Enzym* Glykogenin nicht zwingend für die Glykogen-Synthese notwendig ist [11].

1.3.3 Speicherung von Glykogen

Das synthetisierte Glykogen wird hauptsächlich in der Leber und in der Skelettmuskulatur gespeichert, wobei es wichtig ist zu erwähnen, dass lediglich das in der Leber gespeicherte Glykogen für die Regulation des Blutglucosespiegels verwendet werden kann, nicht aber das in der Skelettmuskulatur gespeicherte Glykogen. Letzteres kann ausschließlich zur Energiebereitstellung für den Muskel selbst verwendet werden, da ein Enzym zur Glucosefreisetzung in die Blutbahn (Glucose-6-Phosphatase) fehlt [11].

1.3.4 Abbau von Glykogen - Glykogenolyse

Bei Bedarf kann wie bereits erwähnt die in den (Leber-)Glykogenmolekülen gespeicherte Glucose wieder aus der vernetzten Struktur herausgelöst und in den Blutkreislauf freigesetzt werden, um beispielsweise bei Zeiten von Nahrungskarenz den Blutzuckerspiegel dennoch auf einem relativ stabilen Niveau zu halten [12]. Dieser Abbau des Glykogens wird als Glykogenolyse bezeichnet. Am Prozess sind mehrere Enzyme beteiligt, die die verschiedenen benötigten Reaktionen katalysieren und so einen Abbau von Glykogen bzw. eine Freisetzung von Glucose erst möglich machen. Der Abbau des Glykogens erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst ist hierfür das Enzym Glykogen-Phosphorylase entscheidend [13]. Diese Phosphorylase hängt an die freien Enden der Glucose-Monomere im Glykogenmoleküle jeweils eine Phosphat-Gruppe an und spaltet damit die $\alpha 1 \rightarrow 4$ -glykosidischen Bindungen, sodass Glucose-1-phosphat entsteht und freigesetzt wird. Dieses wird in einem weiteren Schritt vom Enzym Phosphoglucomutase zu Glucose-6-phosphat umgewandelt, was nun weiterverarbeitet werden kann. Die Glykogen-Phosphorylase kann jedoch ausschließlich die $\alpha 1 \rightarrow 4$ -glykosidischen Bindungen auflösen, nicht jedoch die $\alpha 1 \rightarrow 6$ -glykosidischen Bindungen an den Verzweigungsstellen des Glykogens. Aus diesem Grund wird die Ablösung der einzelnen Glucosemonomere genau vier Moleküle vor einer $\alpha 1 \rightarrow 6$ -glykosidischen Bindung unterbrochen, sodass ein Rest von vier Glucosemonomeren an der abzulösenden Kette übrigbleibt. Für den weiteren Abbau des Glykogens wird ein zusätzliches Enzym benötigt, das sogenannte *debranching enzyme*. Dieses Enzym überträgt zunächst drei der vier verbliebenen Glucosemoleküle auf das freie Ende einer anderen Kette und verbindet es an dieser Stelle mit einer neuen $\alpha 1 \rightarrow 4$ -glykosidischen Bindung. Das letzte verbliebene Glucosemonomer, das über eine $\alpha 1 \rightarrow 6$ -glykosidische Bindung eine Verzweigung zu einer anderen Kette bildet, wird dann vom *debranching enzyme* hydrolytisch abgespalten, sodass direkt freie Glucose entsteht [14].

1.3.5 Regulation des Glykogenabbaus

Die Glykogenolyse in der Leber dient zusammengefasst der Regulierung des Blutzuckerspiegels, um diesen auch bei Nahrungskarenz aufrecht zu halten. Reguliert wird die Aktivität der beteiligten Enzyme in erster Linie durch die Hormone Glukagon und Adrenalin, die beide unter anderem bei Hungerphasen vom Körper ausgeschüttet werden [7]. Die Ausschüttung der Hormone führt zu einer gesteigerten Aktivität des Enzyms Adenylatzyklase, was einen Anstieg von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) durch erhöhte Bildung zur Folge hat. Die erhöhte Konzentration von cAMP aktiviert das nächste Enzym in der Kaskade, die Proteinkinase A, die wiederum durch Phosphorylierung eine Phosphorylase-Kinase in einen aktiven Zustand versetzt [15]. Diese durch die Proteinkinase A aktivierte Phosphorylase-Kinase aktiviert nun ihrerseits durch Phosphorylierung das Schlüsselenzym der Glykogenolyse, die bereits oben erwähnte Glykogen-Phosphorylase [16]. Auf diese Weise kontrolliert die Ernährungssituation hormonell die Aktivität der jeweiligen Enzyme und entscheidet somit auch darüber, ob Glykogen ab- oder aufgebaut wird.

1.4 Blutzuckerspiegel und autoregulatorische Prozesse

Wie oben bereits beschrieben ist ausschließlich die Leber in der Lage, durch den Prozess der Glykogenolyse den Blutzuckerspiegel zu erhöhen [17]. In der Muskulatur dient der Glykogenabbau ausschließlich der Eigenversorgung des Muskelgewebes. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ausschließlich freie Glucose aus den Zellen ins Blut transportiert werden kann. Limitierender Faktor hierfür ist der Transporter GLUT2, der für den Transport von Glucose aus dem Gewebe in das Blut verantwortlich ist [18, 19]. Er ist lediglich durchlässig für freie Glucose. Betrachtet man nun die einzelnen Schritte der Glykogenolyse, so fällt auf, dass aus dem gespeicherten Glykogen hauptsächlich Glucose-1-phosphat herausgelöst wird und lediglich durch die hydrolytische Spaltung des *debranching enzyme* ein geringer Anteil an freier Glucose entsteht. Das entstandene Glucose-1-phosphat wird im nächsten Schritt verarbeitet zu Glucose-6-phosphat, katalysiert wird diese Reaktion durch die Phosphoglucomutase [20]. Basierend auf diesen Ausführungen wird deutlich, dass aus Glucose-6-phosphat in einem folgenden

Reaktionsschritt freie Glucose entstehen muss. Für diese Reaktion wird das Enzym Glucose-6-phosphatase benötigt. Durch hydrolytische Spaltung entsteht bei der Reaktion aus Glucose-6-phosphat Glucose und freies Phosphat [21]. Erst die reine Glucose kann durch den Transporter die Zelle verlassen und so ins Blut gelangen, um dort an der Blutzuckerkonzentration mitzuwirken. Da in der Muskulatur Glucose-6-phosphatase nicht exprimiert wird, kann das durch die Glykogenolyse gebildete Glucose-6-phosphat die Zelle auch nicht verlassen und wird direkt für die eigene Energieversorgung verwendet [22].

Wichtig ist zudem zu erwähnen, dass Glucose-6-phosphat auch im Rahmen der Gluconeogenese als Zwischenprodukt entsteht und somit auch als Folge von Hypoglykämien. Auch hier braucht es als letzten Schritt zur Regulation des Blutzuckers das Enzym Glucose-6-phosphatase [23].

1.5 Glykogenspeichererkrankungen

1.5.1 Grundlagen der Glykogenosen

Bei den Glykogenosen handelt es sich um eine Gruppe von angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Alle diese Stoffwechselstörungen sind Erkrankungen, die den Glucose- und Glykogenstoffwechsel im menschlichen Körper betreffen [24] und von denen es aktuell 14 verschiedene Typen gibt [25]. Konkret sind aufgrund von genetischen Mutationen verschiedene Enzyme des Glykogenstoffwechsels gar nicht oder defekt ausgebildet, sodass sie die jeweiligen Reaktionen nicht katalysieren können und folglich diese Reaktionen überhaupt nicht oder nicht ausreichend stattfinden [14, 26]. Folgen sind meist eine pathologische Glykogenspeicherung und, sofern die Leber betroffen ist, eine Hypoglykämieeignung. Die kumulative Inzidenz der Glykogenosen liegt bei etwa 1:20.000 Neugeborenen [27].

1.5.2 Glykogenose Typ I – Allgemeine Informationen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten mit der häufigsten Form der Glykogenose, der Glykogenose Typ I, untersucht. Die Glykogenose Typ I, auch Morbus von Gierke genannt, wurde 1929 das erste Mal von Edgar von Gierke beschrieben, folglich aus diesem Grund auch später nach ihm benannt [28-30]. Mit einer Inzidenz von 1:100.000 gehört die autosomal-rezessive Erkrankung zu den selteneren Krankheiten [31]. Die Glykogenose Typ I kann wiederum in fünf verschiedene Subtypen eingeteilt werden, wobei jedoch lediglich eine Einteilung in Typ Ia und Typ Ib klinisch relevant ist [32].

1.5.3 Biochemische Grundlagen der Glykogenose Typ I

1.5.3.1 Biochemie und Pathobiochemie der Glykogenose Typ Ia

Bei der Glykogenose Typ Ia ist das betroffene Enzym die Glucose-6-phosphatase. Diese katalysiert wie weiter oben bereits beschrieben die Reaktion von Glucose-6-phosphat zu Glucose und Phosphat durch hydrolytische Spaltung, sodass ein Transport der Glucose durch GLUT2 in die freie Blutlaufbahn ermöglicht wird. Ein Fehlen des Enzyms führt folglich dazu, dass Glucose-6-phosphat nicht zu Glucose abgebaut und somit auch keine Glucose in die Blutbahn abgegeben werden kann, um den Blutzuckerspiegel zu regulieren. Dies betrifft sowohl das aus dem Glykogenabbau als auch das aus der Gluconeogenese stammende Glucose-6-Phosphat. Die Glucose-6-phosphatase ist ein Enzym, das hauptsächlich in der Leber, aber auch zum Teil in den Nieren vorhanden ist. Als sogenanntes membran-assoziiertes Protein ist es, wie der Name schon sagt, nicht frei im Cytoplasma, sondern an der Membran des endoplasmatischen Retikulum zu finden (vgl. Abb. 2) [33]. Das Gen, das für das 357 Aminosäuren-große Glykoprotein codiert, liegt auf dem Chromosom 17q21, hat eine Größe von 12,5kb und enthält fünf Exons [34, 35]. Bis heute sind 54 *missense-Mutationen*, zehn *nonsense-Mutationen*, 17 Insertionen/Deletionen und drei Mutationen beim Spleißen im betroffenen Gen bekannt, von denen 50 *missense-Mutationen*, zwei *nonsense-Mutationen* und zwei Insertionen/Deletionen Auswirkungen auf die Funktionalität haben [35]. Erst die Arbeit von Cori und Cori [36] stellte die Funktionsweise der Glucose-6-phosphatase und ihre

Bedeutung für den Glykogenstoffwechsel sowie die damit verbundene Regulation des Blutzuckerspiegels dar und zeigte damit erstmals den Pathomechanismus hinter der von von Gierke beschriebenen Erkrankung.

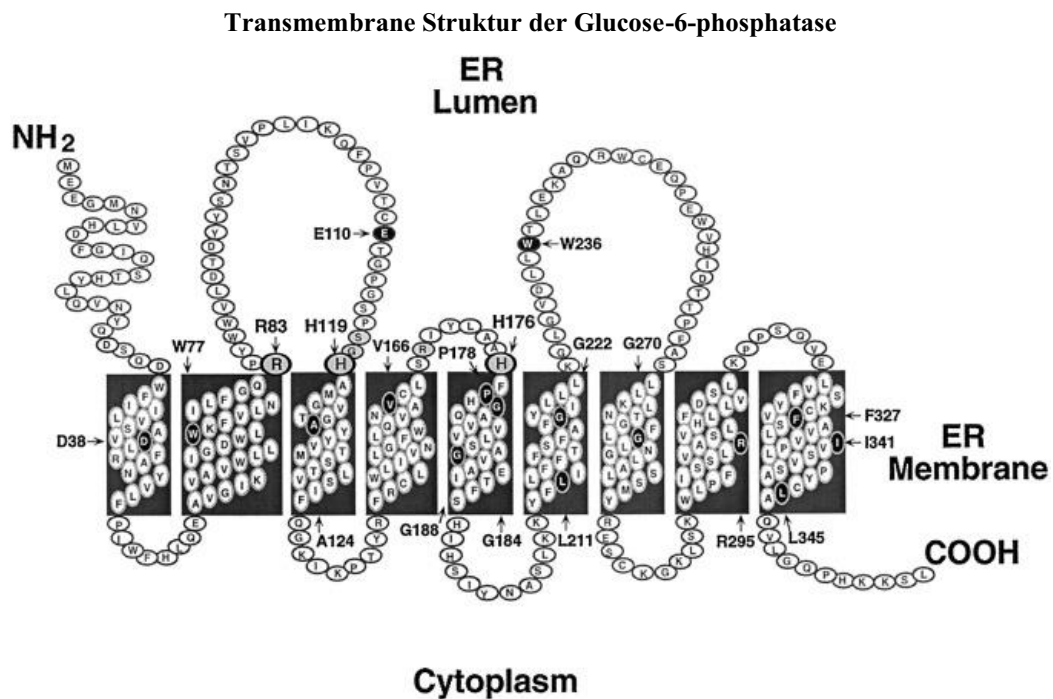


Abb. 2: Transmembrane Struktur der Glucose-6-phosphatase: Das Enzym ist mit neun Transmembrandomänen in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums verankert, wobei das aktive Zentrum innerhalb der Zellorganelle ausgerichtet ist. Die Buchstaben mit den Zahlen stehen für die jeweilige Aminosäure und deren Position. Schwarze Aminosäuren geben Positionen gängiger Mutationen an, schattierte Aminosäuren zeigen Positionen, die zum aktiven Zentrum des Enzyms beitragen. [37]

ER=Endoplasmatisches Retikulum

1.5.3.2 Biochemie und Pathobiochemie der Glykogenose Typ Ib

Anders als bei der Glykogenose Typ Ia ist bei Typ Ib nicht die Glucose-6-phosphatase, sondern ein anderes, mit der Glucose-6-phosphatase in einem Komplex stehendes Enzym betroffen: Die Glucose-6-phosphat-Translokase. Erstmals wurde diese neue Variante der Glykogenose Typ I, die nicht auf einem Fehler im Glucose-6-phosphatase-Gen basiert, im Jahre 1978 von Narisawa beschrieben [38]. Das für das Enzym codierende Gen SLC37A4 findet sich auf Chromosom 11q23, hat eine Größe von 5,3kb und beinhaltet neun Exons [39]. Wichtig ist es, wie der Name schon vermuten lässt, für den Transport von Glucose-6-phosphat. Da die Glucose-6-phosphatase mit neun Transmembrandomänen im Endoplasmatischen Retikulum verankert ist und sich das aktive Zentrum des Enzyms innerhalb des Lumens des Endoplasmatischen Retikulums befindet [37], wird ein Transport von Glucose-6-phosphat in das Lumen benötigt, da es nicht ohne Weiteres die Membran passieren kann. Diese Aufgabe wird von der Glucose-6-phosphat-Translokase übernommen, die Glucose-6-phosphat im Antiport mit Phosphat ins Endoplasmatische Retikulum befördert, damit es dort von der Glucose-6-phosphatase verarbeitet werden kann [40-42]. Verschiedene Mutationen im Glucose-6-phosphat-Translokase-Gen, die zu einer Beeinträchtigung der Enzymfunktion führen, behindern dementsprechend den Transport und damit auch den Abbau von Glucose-6-phosphat (vgl. Abb. 3).

Glucose-6-phosphatase- und Glucose-6-phosphat-Translokase-System

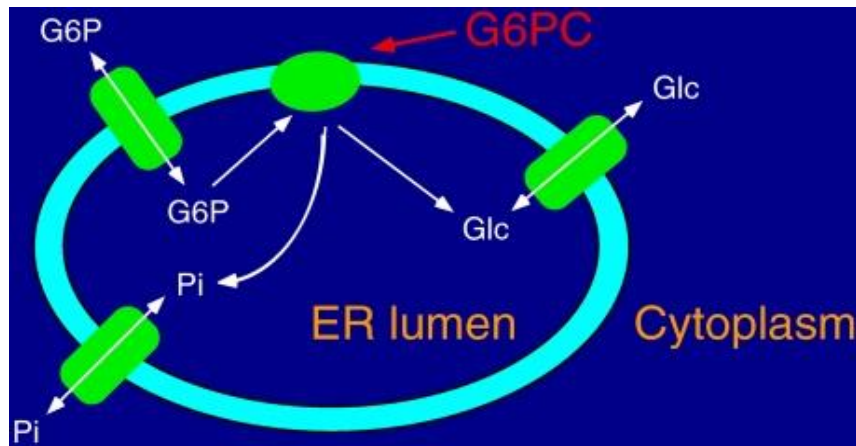


Abb. 3: Glucose-6-phosphatase- und Glucose-6-phosphat-Translokase-System: Glucose-6-phosphat betritt mit Hilfe der Glucose-6-phosphat-Translokase das Endoplasmatische Retikulum, wo es von der Glucose-6-phosphatase zu Glucose und Phosphat gespalten wird. Beide Stoffe verlassen das Endoplasmatische Retikulum wieder über gesonderte Transportproteine.

G6P=Glucose-6-Phosphat; Pi=Phosphat; ER=Endoplasmatisches Retikulum; Glc=Glucose;
G6PC=Glucose-6-phosphatase [21]

© 2009 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

1.5.4 Krankheitserscheinungen und Laborwertanomalien

1.5.4.1 Krankheitserscheinungen der Glykogenose Typ Ia und Typ Ib

Ungefähr 80% der von Glykogenose Typ I betroffenen Personen leiden unter der Typ Ia Variante, 20% unter der Typ Ib Variante [39]. Klinische Merkmale der Erkrankung sind bei beiden Subtypen zum Großteil ähnlich. Im Vordergrund stehen hierbei besonders die Hypoglykämien, die bereits in der Neugeborenenperiode in Phasen ohne Nahrungszufuhr auftreten und ohne rechtzeitige Behandlung zu bleibenden Hirnschäden oder sogar zum Tod führen können. Die Hypoglykämien sind durch den Umstand zu erklären, dass der Körper durch den jeweiligen Enzymdefekt nicht dazu in der Lage ist, Glucose in die Blutbahn freizusetzen, weder durch Abbau von Glykogen noch durch Gluconeogenese. Durch den verminderten Abbau von angereichertem Glucose-6-phosphat kommt es zu einer gesteigerten Synthese von Glykogen und damit zu einer verstärkten und pathologischen Akkumulation des Speicherungsmoleküls besonders in der Leber [43]. Dies äußert sich morphologisch besonders durch eine bei den Patienten oftmals stark ausgeprägte Hepatomegalie und *steatosis hepatis*, teilweise in Kombination mit

(multiplen) Leberadenomen, die in manchen Fällen entarten können, sowie auch Nephromegalie durch Glykogenspeicherung in der Niere. Diese Organomegalie führt besonders im Kindesalter zu einem nach vorne gewölbtem Bauch. Bei inadäquater Behandlung fallen im Kindesalter zudem Wachstumsverzögerungen und Probleme bei der Motorik auf [44-46]. Weitere Symptome, die auftreten können, sind eine Dysfunktion der Thrombozyten und damit einhergehende Blutungsneigung, Osteopenie [47], Anämien sowie Schädigung der Nierenglomeruli und des Tubulussystems bis hin zum terminalen Nierenversagen. Zudem gibt es einen Zusammenhang zum Auftreten von Ovarialzysten im Rahmen eines PCO-Syndroms und Hypothyreosen [39, 44]. Eine für das PCO-Syndrom pathophysiologisch mitverantwortliche Insulinresistenz im Körper ist ebenfalls im Zusammenhang mit Glykogenspeichererkrankungen beschrieben, was den Bezug zwischen beiden Erkrankungen erklären könnte [48].

1.5.4.2 Metabolische und laborchemische Veränderungen

Dies sind vor allem Hypoglykämien (bei längerer Zeit ohne Nahrungsaufnahme), Hyperurikämie, Lactatazidose, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie [45, 49, 50]. Letztendlich sind alle genannten Veränderungen auf eine Akkumulation von Glucose-6-phosphat (durch Glykogenolyse und Gluconeogenese) durch einen verminderten Abbau zu Glucose und Phosphat zurückzuführen. Das nun vermehrt vorhandene Glucose-6-phosphat wird über die Zwischenstufen der Glykolyse verstärkt zu Pyruvat umgebaut. Pyruvat wird entweder zu Lactat umgewandelt, dessen Anhäufung zu einer Azidose führt, oder es erfolgt der verstärkte Abbau zu Acetyl-CoA, das wiederum als Substrat für die Produktion von Cholesterin und Fettsäuren dient [51-53]. Unterstützt wird dieser Prozess zusätzlich durch eine erhöhte Lipolyse [54]. Die Hyperurikämie kommt hauptsächlich dadurch zustande, dass durch die oben beschriebene Weiterverarbeitung von akkumuliertem Glucose-6-phosphat es zu einem hohen Verbrauch von Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) kommt und dadurch vermehrt Adenosinmonophosphat (AMP) anfällt. AMP wird nachfolgend im Rahmen des Purin-Metabolismus zu Harnsäure abgebaut [55, 56], wobei die renale Harnsäureausscheidung durch Lactat gehemmt wird.

1.5.4.3 Besonderheiten bei Glykogenose Typ Ib

Bei Patienten, die unter der Glykogenose Typ Ib leiden, besteht zusätzlich zu den oben erwähnten Symptomen eine Neutropenie in Kombination mit einer neutrophilen Dysfunktion, was erstmals 1980 beschrieben wurde [57, 58]. Dies äußert sich bei Patienten unter anderem durch rezidivierende, bakterielle Infektionen. Zudem gibt es oftmals Problematiken in der Mukosa des Mundraums, wo Aphten und Ulzerationen entstehen können [39]. Des Öfteren besteht auch ein Zusammenhang zu entzündlichen Darmerkrankungen, typischerweise in Form einer *Crohn's-like disease* [59]. Grund für die Neutropenie und die Dysfunktion der Zellen sind unter anderem eine stark gesteigerte Apoptose [60] sowie eine fehlerhafte Glykosylierung von intrazellulären Proteinen [61]. Dies wiederum ist nach aktuellen Erkenntnissen bezüglich der Pathophysiologie der Glykogenose Typ Ib zurückzuführen auf die Akkumulation von 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat, das Produkt einer Nebenreaktion bei der Synthese von 1,5-Anhydroglucitol, das ein Glucose-Analogon darstellt [62]. Die Glucose-6-phosphat-Translokase, die bei der Glykogenose Typ Ib defekt ist, transportiert nicht nur Glucose-6-phosphat, sondern auch 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat ins endoplasmatische Retikulum, wo es eigentlich abgebaut wird. Durch den Enzymdefekt und die darauffolgende Anreicherung des Zwischenprodukts wird die Phosphorylierung von Glucose zur Glucose-6-phosphat gehemmt und folglich auch die Glykolyse, die für die neutrophilen Granulozyten den Hauptenergiegewinn darstellt (vgl. Abb. 4) [63, 64]. Aus diesem Grund kommt es zu vermehrter Apoptose und Dysfunktion der Zellen [65].

Akkumulation von 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat in neutrophilen Granulozyten

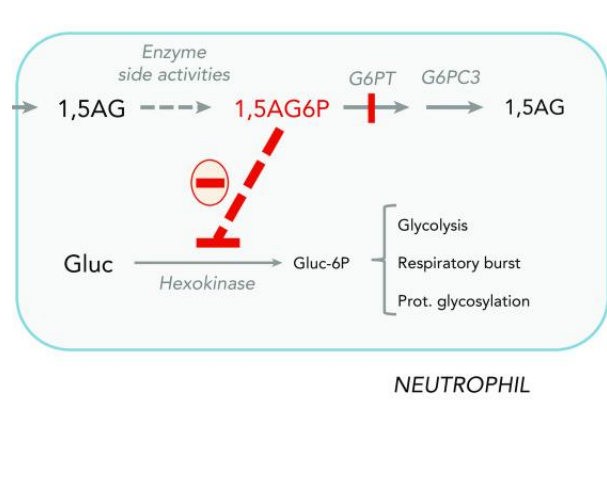


Abb.4: Akkumulation von 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat in neutrophilen Granulozyten: Durch fehlende Transportfunktion der Glucose-6-phosphat-Translokase kann 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat im Endoplasmatischen Retikulum der Neutrophilen nicht abgebaut werden und akkumuliert. In hoher Konzentration blockiert es die Reaktion der Hexokinase und damit auch den ersten Schritt der Glykolyse, sodass in der Zelle keine ausreichende Energie bereitgestellt werden kann und es zur Apoptose kommt. 1,5AG=1,5-Anhydroglucitol; 1,5AG6P=1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat; G6PT=Glucose-6-phosphat-Translokase; G6PC3=Phosphatase; Gluc=Glucose; Gluc-6P=Glucose-6-phosphat. Abbildung in Anlehnung an Wortmann, Van Hove et al. [65]. © 2020 by The American Society of Hematology.

1.5.5 Diagnose der Glykogenose

Die Diagnose der Erkrankung stützt sich zunächst auf das klinische Bild der Patienten. Hier stehen insbesondere die wiederholt auftretenden Hypoglykämien im Säuglingsalter im Vordergrund sowie ebenfalls die im weiteren Verlauf auftretende Vorwölbung des Bauches durch Hepatomegalie. Ebenfalls charakteristisch ist das optische Bild der Kinder. Diese präsentieren sich oftmals mit einer kleinen Körpergröße in Kombination mit einem deutlich abgerundeten Gesicht und ausgeprägten, prall erscheinenden Wangen. Die oben beschriebenen Veränderungen bezüglich der Laborwerte werden in Kombination mit dem klinischen Bild ebenfalls zur Beurteilung und zum Erstellen einer Verdachtsdiagnose miteinbezogen [14, 29]. Bei Verdacht auf Glykogenose Typ I war es früher üblich, eine Probe aus Lebergewebe zur Biopsie zu entnehmen, um die jeweilige Enzymaktivität überprüfen zu können. Aktuell wird die Diagnose hauptsächlich mit Hilfe molekulargenetischer Analysen gestellt. Hierbei wird das Gen der Glucose-6-phosphatase *G6PC*, beziehungsweise das Gen der Glucose-6-phosphat-Translokase

SLC37A4, sequenziert und analysiert, um Mutationen zu detektieren oder es wird alternativ gezielt nach häufig auftretenden Mutationen gesucht [14, 39, 66].

1.5.6 Therapiemöglichkeiten der Glykogenose Typ I

1.5.6.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Eine kausale Therapie der Erkrankung ist aktuell noch nicht allgemein verfügbar. Grundprinzip der therapeutischen Maßnahmen liegt in der Aufrechterhaltung eines normoglykämischen Zustandes und der Regulierung der Fett-, Lactat- und Harnsäurewerte, bzw. zusätzlich der Neutrophilenzahl bei Glykogenose Typ Ib. Ziel ist es somit folglich, die Stoffwechselsituation adäquat anzupassen und durch regelmäßige Kontrollen möglichst nah am physiologischen Zustand zu halten, sodass auch Langzeitfolgen vermieden werden [45]. Umgesetzt werden diese Ziele durch eine gezielte Ernährungstherapie unter Beihilfe von geschulten Ernährungsberaterinnen und Ernährungsberatern, die die Patienten betreuen und den zuständigen Arzt, bzw. die zuständige Ärztin unterstützen [67, 68]. Da eines der Hauptprobleme der Patienten hypoglykämische Zustände sind, die aufgrund der Enzymdefekte nicht autonom reguliert oder gar verhindert werden können, bedarf es einer regelmäßigen Zufuhr von Kohlenhydraten, um den Blutzuckerspiegel konstant zu halten. Meist nach einem festgelegten Schema in Form eines Ernährungsplanes sollen folglich in kleineren Abständen mehrere kleine Mahlzeiten aufgeteilt auf den gesamten Tag konsumiert werden [39]. Diese Schemata müssen im Laufe des Lebens an das Alter und den Lebensstil der Patienten angepasst werden. Insbesondere ist hier die Dauer der Schlafperioden zu nennen, die mit steigendem Alter (Säugling zu Erwachsenen) in der Regel zunehmen. Für die Nächte hat sich entweder der Einsatz von nasogastralen oder PEG-Sonden bewährt, die insbesondere für Säuglinge weiterhin notwendig sind, über die die Patienten auch in der Nacht Kohlenhydrate aufnehmen können, oder auch die Gabe von ungekochter Maisstärke vor dem Schlaf, da der Abbau und damit auch die Glucose-Bereitstellung aus dem Produkt lange Zeit in Anspruch nimmt, was aber erst ab dem Kleinkindesalter bei entsprechend ausgereifter Verdauungsfunktion möglich ist [69].

1.5.6.2 Die Rolle der Blutzuckermessungen

Für die Einstellung eines neuen Ernährungsplans sowie für die Gewährleistung eines selbstständigen Lebensstils ist es unerlässlich, regelmäßige Blutzuckerkontrollen durchzuführen, um ggf. noch asymptomatische Hypoglykämien zu erkennen und bei Bedarf handeln zu können [39, 46]. Die regelmäßigen Blutzuckerkontrollen sollen auch die Nahrungsaufnahme der Patienten kontrollieren und eine Anpassung ermöglichen. Sie erfolgen in der Regel auf herkömmlichem Weg durch eine Selbstmessung mit einem Blutzuckermessgerät nach Gewinnung von Blut an der Fingerkuppe durch Stechen mit einer Lanzette. Neuerdings wird bei vielen Patienten mit Glykogenosen jedoch auch eine kontinuierliche Blutzuckermessung mit Hilfe eines implantierten Messensors durchgeführt, der den Blutzuckerspiegel kontinuierlich misst. Hierdurch wird ein ständiger Informationsgewinn über den aktuellen Blutzuckerwert ermöglicht, was wiederum eine genauere und kurzfristigere Anpassung der Kohlenhydratzufuhr erlaubt.

1.5.6.3 Medikamentöse Therapie und Kontrolltermine

Ebenfalls eingesetzt werden unter Umständen auch Medikamente, die bezüglich der Stoffwechselsituation supportiv wirken. Als Beispiel kann hier der Wirkstoff Allopurinol genannt werden, der eine Senkung der Harnsäurekonzentration bewirkt. Weitere Medikamente, die zur Unterstützung eingesetzt werden können, sind unter anderem Lipidsenker und ACE-Hemmer gegen arterielle Hypertonie [69]. Im Rahmen von regelmäßigen Kontrollterminen in den betreuenden Kliniken werden außerdem die relevanten Blutwerte (Triglyceride, Harnsäure, und Leberwerte (GOT/GPT) im Blut sowie das Lactat im Sammelurin) kontrolliert. Wichtig sind zudem regelmäßige sonographische Kontrollen der Leber und der Nieren, um hier Veränderungen oder Neoplasien frühzeitig detektieren zu können.

1.5.6.4 Zusätzliche Therapiemaßnahmen bei Glykogenose Typ Ib

Bei der Glykogenose Typ Ib stellt neben den Hypoglykämien die Immundysfunktion eine besondere Problematik dar. Durch die weiter oben beschriebenen pathophysiologischen Prozesse kommt es bei Patienten mit Glykogenose Typ Ib zu einer Neutropenie und neutrophiler Dysfunktion, resultierend in sich wiederholenden bakteriellen Infektionen und Entzündungen des Darmtrakts. Behandelt werden diese Patienten meist mit G-CSF, wodurch eine Linderung der Symptome und ein tendenzieller Anstieg der Granulozytenzahl erreicht wird [70, 71]. G-CSF ist ein Wachstumsfaktor, der bei der Granulopoese eine wichtige Rolle spielt. Die externe Gabe des Stoffes als Medikament beschleunigt die Granulopoese und steigert zudem deren Leistung [72-74]. Des Weiteren zeigen aktuelle Studien, dass eine kausale Therapie basierend auf den Ausführungen zur Pathogenese der Neutropenie und neutrophilen Dysfunktion mit einem SGLT2-Inhibitor ebenfalls erfolgreich ist. Hierbei wird das sich akkumulierende 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphat ähnlich wie Glucose vermehrt über den Urin ausgeschieden, sodass die Konzentration im Körper, insbesondere auch im Knochenmark, sinkt. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch ein Anstieg der Neutrophilen mit der Möglichkeit, G-CSF abzusetzen oder zumindest zu reduzieren, resultiert, ohne dass gefährliche Hypoglykämien provoziert werden [65].

1.6 Ziele der Arbeit

Wie bereits erwähnt basiert die Therapie bei beiden Formen der Glykogenose Typ I zu einem großen Teil auf einer adäquaten Ernährungsanpassung, wobei sehr darauf geachtet werden muss, dass in regelmäßigen Zeitabständen Kohlenhydrate aufgenommen werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Auf der anderen Seite sollten aber auch nicht zu viele Kohlenhydrate aufgenommen werden, um eine zu hohe Anreicherung von Glykogen und Lipiden in der Leber sowie Hyperglykämien nicht zu begünstigen. Demzufolge sollte auch die Lactose- und Fruktoseaufnahme stark reduziert werden, was wiederum oft die resultierende Notwendigkeit ergibt, beispielsweise Calcium und Vitamin D substituieren zu müssen. Die Vermeidung einer zu hohen Anreicherung von Glykogen wird jedoch in der Therapie sowohl von ärztlicher Seite als auch von der Seite der Patienten oftmals

vernachlässigt, da der Fokus in erster Linie auf den zu vermeidenden Hypoglykämien liegt, jedoch häufig mit dem Resultat, dass insbesondere im Erwachsenenalter mehr Kohlenhydrate aufgenommen werden (sollen) als eigentlich benötigt.

Aktuell wird bei Patienten mit Morbus von Gierke auch immer häufiger eine kontinuierliche Blutzuckermessung mit einer implantierten Sonde durchgeführt. Hieraus ergibt sich im Gegensatz zur herkömmlichen Messung der Vorteil eines ständig ablaufenden Informationsgewinns über die aktuelle Blutzuckerkonzentration. Akute Veränderungen des Blutzuckerspiegels können folglich umgehend detektiert werden und so kann folglich auch die Art, Menge und Häufigkeit der aufgenommenen Nahrung kurzfristig geändert werden.

Erste Erkenntnisse und Vermutungen zeigen, dass durch die kontinuierliche Blutzuckermessung eine effizientere Kohlenhydrataufnahme erzielt werden kann, die zum einen weniger Hypoglykämien zulässt, und zum anderen auch Hyperglykämien und damit auch eine zu hohe Aufnahme an Kohlenhydraten vermeidet.

Im Rahmen dieser Arbeit soll aus diesen Gründen die Kohlenhydrataufnahme, das Körpergewicht sowie die Veränderung von relevanten Laborwerten bei einer erwachsenen Patientengruppe mit Glykogenose Typ Ia und Ib, die vorher eine herkömmliche Blutzuckermessung durchgeführt und dann ein Messgerät zur kontinuierlichen Messung erhalten hat, in einer retrospektiven Datenanalyse betrachtet werden. Die Fragestellung lautet folglich:

Wie verändert eine kontinuierliche Blutzuckermessung mit implantiertem Sensor die Kohlenhydrataufnahme und die sich hieraus entwickelnde Stoffwechselsituation bei erwachsenen Patienten mit Glykogenose Typ I im Vergleich zur herkömmlichen Blutzuckermessmethode?

Da neben den Hypoglykämien auch die Hyperglykämien für diese Patienten langfristig schädlich sein können, kann diese Messmethode potenziell einen Benefit für die Patienten hinsichtlich der langfristigen Lebensqualität darstellen. Ziel der Arbeit ist es somit zu erforschen, wie und wie stark die kontinuierliche Messmethode die genannten Parameter tatsächlich verändert und ob sie in Zukunft bei erwachsenen Patienten als Standard eingesetzt werden sollte, um Patienten mit dieser noch unheilbaren Erkrankung besser versorgen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeiner Studienaufbau

Wie bereits in den Zielen der Arbeit erläutert, geht es im Rahmen der Arbeit darum herauszufinden, welche Auswirkungen ein Wechsel der Blutzuckermessmethode von herkömmlicher Art durch Selbstmessung aus Kapillarblut zu kontinuierlicher Messung durch ein Glucosemessgerät mit subkutanem Sensor hat. Hierzu wurde eine Patientengruppe aus dem Zentrum für angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf als zu betrachtende Population ausgewählt. Der Einfachheit halber wird im Folgenden lediglich die männliche Form für die Patienten verwendet. Gemeint sind aber immer beide Geschlechter. Alle Patienten der Gruppe sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung an Glykogenose Typ I erkrankt und in der Stoffwechselambulanz in Behandlung. Sie hatten jeder einzeln, abgestimmt auf den individuellen Krankheitsverlauf und Erkrankungszustand, in regelmäßigen Abständen Termine in der Ambulanz zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung der jeweiligen Stoffwechselsituation. Im Rahmen dieser Kontrolluntersuchungen wurden bei allen Patienten bestimmte Parameter gemessen, die in Zusammenhang mit Glykogenose Typ I stehen, bzw. als Marker für den Stoffwechsel im Körper gelten. Zum einen waren diese Parameter Laborwerte, die durch Blutabnahmen und Urinuntersuchungen eruiert wurden. Konkret handelt es sich um Triglyceride, Harnsäure, Leberwerte (GOT/GPT) im Blut sowie um Lactat im Sammelurin. Zudem wurde das Gewicht der Patienten regelmäßig dokumentiert.

Aus den in Teil I beschriebenen Grundlagen bezüglich der Therapie von Patienten mit Glykogenose Typ I lässt sich entnehmen, dass diese hauptsächlich auf dem Ernährungsverhalten basiert. Die Art und Weise der Ernährung, aber natürlich auch deren Inhalt muss genau an den jeweiligen Menschen angepasst sein, sodass ein möglichst physiologischer Stoffwechselzustand erreicht wird. Aus der Wichtigkeit des Themas Ernährung ergibt sich die Tatsache, dass für die optimale Behandlung der Patienten es auch auf das Mitwirken von geschulten Ernährungsberaterinnen und Ernährungsberatern ankommt. Diese erstellen unter anderem Ernährungspläne und dokumentieren hierauf

aufbauend die Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten pro Tag. Genau dieser Parameter wurde ebenfalls in der Arbeit betrachtet und im Verlauf analysiert.

Die zu untersuchende Variable war die Art der Blutzuckermessung. Alle Patienten haben zuerst auf herkömmliche Art den Blutzucker selbst manuell gemessen und waren in der Stoffwechselambulanz in Behandlung. Im Anschluss bekamen sie ein System zur kontinuierlichen Glucosemessung. Die Einsatzdauer der jeweiligen Messmethode und der Zeitpunkt des Wechsels waren immer unterschiedlich. Die oben genannten Parameter (Laborwerte, Gewicht, Kohlenhydrataufnahme) wurden im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse in einem Vorher-Nachher-Vergleich betrachtet. Konkret ging es darum zu untersuchen, wie unter kontinuierlicher Messung die Kohlenhydratzufuhr angepasst werden kann und wie sich diese Veränderung auf die anderen Parameter auswirkt.

2.2 Ethikvotum

Für die Arbeit liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor. Die Studiennummer lautet 2022-2015.

2.3 Patientenpopulation

2.3.1 Allgemeines und Kriterien

Die Ambulanz für angeborene Stoffwechselerkrankungen bei Erwachsenen in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf ist in Deutschland eine der größten Ambulanzen ihrer Art bezogen auf die Anzahl der dort behandelten Patienten. Insgesamt wurden 14 Patienten in die zu untersuchende Population eingeschlossen. Diese Zahl wirkt dem Anschein nach gering, betrachtet man jedoch die allgemeine Inzidenz der Glykogenose Typ I und die Tatsache, dass im Universitätsklinikum eine verhältnismäßig sehr hohe Anzahl an Patienten behandelt wird, ist die Patientenpopulation durchaus repräsentativ. Es wurden alle

Patienten miteinbezogen, die an Glykogenose Typ I leiden und bei denen beide Formen der Blutzuckermessung in der oben genannten Reihenfolge durchgeführt wurden. Ausschlusskriterien waren eine Nichtteilnahme an den regelmäßigen Kontrollterminen, ein Nichtvorhandensein der Diagnose Glykogenose Typ I, eine noch aktuell erfolgende Anpassung der Kohlenhydratzufuhr, ein nicht mögliches Ermitteln des Zeitpunkts des Messmethodenwechsels, und wenn die kontinuierliche Blutzuckermessung nicht eingesetzt, bzw. das Gerät nicht korrekt benutzt wurde.

2.3.2 Merkmale der Patientenpopulation

Alle Patienten leiden an Glykogenose Typ I, davon zehn an Glykogenose Typ Ia (ca. 71,43 %) und vier an Glykogenose Typ Ib (ca. 28,57 %).

Die Patientengruppe kann zudem aufgeteilt werden in sieben männliche Teilnehmer (50 %) und sieben weibliche Teilnehmerinnen (50 %). Von den sieben Männern leiden vier unter Glykogenose Typ Ia (57,14 %) und drei unter Glykogenose Typ Ib (42,86 %). Bei den sieben Frauen leiden sechs an Glykogenose Typ Ia (ca. 85,71 %) und eine an Glykogenose Typ Ib (ca. 14,29 %).

Das durchschnittliche Alter der Patienten war zum Aufnahmezeitpunkt der Daten 31,38 Jahre (Mittelwert), bzw. 33 Jahre, wenn man den Median betrachtet. Weiter aufgetrennt auf das Geschlecht war bei den Männern der Mittelwert 33,83 Jahre und der Median 33,5 Jahre. Bei den Frauen war der Mittelwert 29,29 Jahre und der Median 29 Jahre.

Der älteste männliche Patient war 49 Jahre alt und gleichzeitig die älteste Person der gesamten Patientenpopulation. Der jüngste Mann war 21 Jahre alt.

Die älteste Frau war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 36 Jahre alt, die jüngste Frau und gleichzeitig auch jüngste Patientin der gesamten Gruppe war 20 Jahre alt. Bei der Berechnung der Altersdaten wurde ein männlicher Patient, der bereits verstorben war, nicht miteingeschlossen. Von Ihm wurden dennoch die Parameter, die bis zu seinem Tod vorhanden waren, miteinbezogen.

Zwei der männlichen Teilnehmer waren zudem zweieiige Zwillinge, außerdem gab es eine Person in der Gruppe, die aufgrund einer in der Kindheit aufgetretenen, stärkeren Hypoglykämie geistig eingeschränkt ist.

2.4 Parameter

2.4.1 Allgemeine Informationen

Die Patienten wurden regelmäßig zu Kontrollterminen in die Stoffwechselambulanz einbestellt, um den Stoffwechselzustand überprüfen zu können. Die Intervalle, in denen die Personen zur Kontrolle kommen sollten, gliederten sich meist in alle sechs oder alle drei Monate. Dies war abhängig von der jeweiligen Einschätzung der betreuenden Ärzte bezüglich des individuellen Verlaufs und Krankheitscharakteristika der Patienten.

Im Rahmen der Kontrolltermine wurden verschiedene Parameter zur Beurteilung des Stoffwechselzustandes der Patienten bestimmt. Diese waren Laborwerte, das Gewicht und die tägliche Kohlenhydrataufnahme. Wie im Allgemeinen Studienaufbau beschrieben, wurden bei den Laborwerten in dieser Arbeit die Triglyceride, Harnsäure, und Leberwerte (GOT/GPT) im Blut sowie das Lactat im Sammelurin betrachtet. Zusätzlich wurde bei den Patienten das Gewicht und der Kohlenhydratverbrauch mit Hilfe der erstellten Ernährungspläne und der Ernährungsanamnese untersucht. Da es sich bei dem Design der Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, waren alle Daten und zu erfassende Parameter bereits vorhanden und wurden nicht neu erhoben. Die Ergebnisse und Befunde der Laborwerte waren alle im digitalen Krankenhausinformationssystem „Medico“ des Universitätsklinikum Düsseldorf gespeichert und sortiert. Die Gewichtsangaben der Patientinnen und Patienten wurden sowohl digital aus dem System als auch vereinzelt analog aus den jeweiligen Akten der Person in der Ambulanz des Zentrums für angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen entnommen. Die Kohlenhydrataufnahme pro Tag wurde ebenfalls handschriftlich in den Aufzeichnungen der Diätassistentinnen dokumentiert, ist zusätzlich in den Akten enthalten und konnte anhand der individuell erstellten Ernährungspläne und -dokumentation ausgerechnet werden.

Um die beiden Blutzuckermessmethoden angemessen miteinander vergleichen zu können, galt es zunächst, die Stoffwechselsituation mit der herkömmlichen Messmethode (also einen Zustand vor kontinuierlicher Messung) zu bewerten, um sie danach mit einem Zustand nach bzw. mit kontinuierlicher Blutzuckermessung vergleichen zu können.

Zunächst wurde folglich für jede Person der Zeitpunkt bestimmt, an dem mit der kontinuierlichen Messung begonnen wurde und die herkömmliche Messmethode endete. Dieser Zeitpunkt ließ sich bei den meisten Patienten aus den im

Patientenverwaltungsprogramm gespeicherten Arztbriefen und klinischen Dokumentationsbefunden zu den Kontrollterminen ermitteln, da bei erstmaligem Kontrolltermin mit kontinuierlicher Messung der stattgefundenen Wechsel erwähnt wurde. Relevant war nicht der exakte Tag der Sensorinbetriebnahme, sondern wann der letzte Kontrolltermin und damit auch die letzte Aufnahme der Parameter mit herkömmlicher Messung, bzw. der erste Termin mit kontinuierlicher Messung stattgefunden hat. Bei den Patienten, bei denen sich der Wechsellpunkt nicht aus den dokumentierten Arztbriefen ableiten ließ, wurden die Aufzeichnungen der Diätassistentinnen benutzt. In diesen wurde in der Regel dokumentiert, wann eine neue Ernährungsform mit neuem Ernährungsplan unter kontinuierlicher Blutzuckermessung begonnen wurde.

Um den Zustand vor kontinuierlicher Messung zu bewerten, sollte die Betrachtung der Parameter erfolgen, die zeitlich möglichst direkt vor dem Wechsel der Messmethode erfasst wurden. Weil nicht nur Daten aus dem zuletzt durchgeführten Kontrolltermin genommen werden sollten, wurden für jeden Laborparameter drei vorhandene Werte vor Wechsel der Blutzuckermessmethode betrachtet. Bei den Patienten, bei denen nicht genügend Daten (mindestens drei Blutentnahmen) vor kontinuierlicher Blutzuckermessung vorhanden waren (alle Patienten waren unterschiedlich lang mit der jeweiligen Messmethode in der Klinik in Behandlung), wurden nur die Werte genommen, die zur Verfügung standen. Bei der Kohlenhydrataufnahme war es ausreichend, sich an einem letzten Ernährungsplan vor dem Wechsel zu orientieren, da dieser bei allen Personen über einen langen Zeitraum unverändert und konstant war. Beim Gewicht wurde ebenfalls nur der letzte Wert vor Wechsel betrachtet.

Um den Zustand nach/mit kontinuierlicher Blutzuckermessung zu beurteilen, galt es zunächst zu bestimmen, welchen Zeitpunkt man für die „Nachher-Werte“ zur Beurteilung heranzieht. In diesem Fall wurde sich an den Einschätzungen der Diätassistentinnen und der betreuenden Ärztinnen und Ärzten zu jeder Person orientiert, wann jeweils ein stabiler Stoffwechsellzustand, meist mit maximal möglicher Reduktion der Kohlenhydratzufuhr unter normoglykämischen Bedingungen im Vergleich zum Zustand vor kontinuierlicher Messung, erreicht worden ist. Im weiteren Verlauf wird dieser Zustand als Zustand „stabiler Einstellung“ bezeichnet. Da diese maßgeblich von der Mitarbeit der Patienten mitbestimmt wird, gab es folglich nicht für jede Person den gleichen Zeitraum oder Zeitpunkt, in dem die Parameter bestimmt wurden. Bei einigen wurde der gewünschte Zustand schneller erreicht als bei anderen. Hatte man den individuellen Zeitpunkt für jede Person bestimmt, war das Vorgehen für die Bestimmung der Stoffwechselsituation unter

kontinuierlicher Messung parallel wie zu der Bestimmung der herkömmlichen Messsituation. Es wurden bei den Laborwerten die (falls vorhanden) drei ersten Werte nach Erreichen einer „stabilen Einstellung“ genommen, bei der Kohlehydratzufuhr wurde sich am aktuellen geltenden Ernährungsplan orientiert und für das Gewicht wurde der zum Analysezeitpunkt aktuelle Werte genommen.

2.4.2 Laborwerte

Im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Kontrolltermine in der Stoffwechselambulanz wurde unter anderem auch körperliches Material gewonnen und analysiert, um die Stoffwechselsituation der jeweiligen Patientinnen und Patienten einschätzen zu können. Konkret handelt es sich dabei um Blut und Urin. Die Blutgewinnung erfolgte auf die herkömmliche Methode mit einem *Butterfly-System* durch Venenpunktion. Bei dem Urin handelte es sich um Sammelurin, der von den Patienten mitgebracht werden sollte. An dieser Stelle sei nochmals erwähnt, dass es sich bei dem Format dieser Arbeit um eine retrospektive Studie handelt und die Blutabnahmen sowie die Uringewinnung und auch alle anderen Formen der Datengewinnung nicht neu durchgeführt wurden, sondern lediglich die bereits vorhandenen Daten als Quelle dienten, weshalb auf eine detaillierte Beschreibung der jeweiligen Gewinnung des Materials verzichtet wird.

Bei den betrachteten Blutwerten handelt es sich um:

- Triglyceride in mg/dl
- Harnsäure in mg/dl
- GOT in U/l
- GPT in U/l

Bei den Urinwerten handelt es sich um:

- Lactat im Sammelurin des Tages in mmol/l
- Lactat im Sammelurin der Nacht in mmol/l

Wie in der Einleitung schon erklärt, stehen die betrachteten Werte in direkter Verbindung mit der bei der Glykogenose Typ I bestehenden Stoffwechselstörung und werden aus diesem Grund auch als Marker für den Stoffwechselzustand der Betroffenen betrachtet. Durch die Akkumulation des freigesetzten, nicht abgebauten Glucose-6-phosphat wird dieses vermehrt über Pyruvat entweder zu Lactat abgebaut, was dann vermehrt im Urin ausgeschieden wird, oder es erfolgt ein Umbau zu Acetyl-CoA und hierüber unter anderem eine verstärkte Synthese von Triglyceriden, weshalb es zur Erhöhung der beiden Werte kommt [51-53].

Ein Anstieg der Harnsäurekonzentration erfolgt durch den verstärkten Purinmetabolismus, der wiederum auf einem erhöhten Verbrauch von ATP und einer Anreicherung von AMP basiert. AMP wird im Rahmen des Purinabbaus zu Harnsäure umgesetzt, was sich nun in erhöhter Menge in den Laborwerten präsentiert [55, 56]. Durch die vermehrte Einlagerung von Glykogen und den damit verbundenen Beeinträchtigungen im Leberstoffwechsel soll zudem untersucht werden, ob es eine Auswirkung auf die Leberwerte GOT und GPT gibt und ob ein Anstieg, zw. Abfall zu beobachten ist.

Die Laborwerte für die herkömmliche Blutzuckermessmethode beziehen sich auf alle Patienten bezogen auf den Zeitraum vom 31.05.2016 bis zum 02.02.2021. Dabei ist der individuelle Messzeitraum für jede einzelne Person wie bereits erläutert unterschiedlich lang, da er abhängig von den Intervallen der Kontrolltermine ist. Aus den drei zuletzt vor dem Wechsel aufgenommenen Werten wurde für jeden Laborwert ein Mittelwert gebildet. Bei den Patienten, bei denen keine drei Werte zur Verfügung standen, wurden nur die genommen, die vorhanden waren.

Die Laborwerte für die kontinuierliche Messmethode beziehen sich auf den Zeitraum von 19.02.19 bis 18.01.22. Auch hier ist der individuelle Messzeitraum, auf den sich die Daten beziehen, unterschiedlich lang. Genau wie bei den „Vorher-Werten“ wurde aus möglichst drei Werten ein Mittelwert gebildet. Der Zeitpunkt, ab dem die aufeinanderfolgenden Werte genommen wurden, orientierte sich an dem Punkt, ab dem die jeweilige Person wie oben beschrieben stabil eingestellt war. Es wurden in diesem Fall nach Möglichkeit die ersten Werte nach Erreichen dieses Zustandes gewählt.

Zum Schluss werden für jeden Patienten die gebildeten Mittelwerte für jeden Laborparameter im Vorher- und Nachher-Zustand miteinander verglichen. Hierfür wird die jeweilige Veränderung sowohl absolut als auch relativ in Prozent tabellarisch dargestellt. Die Veränderungen werden auch mit Hilfe von Abbildungen graphisch visualisiert, um den Unterschied verdeutlichen zu können.

2.4.3 Kohlenhydrataufnahme

Ebenfalls in die Analyse miteingeschlossen war die Kohlenhydrataufnahme der Patienten. Auch in diesem Fall wurde sich am Zeitpunkt des Wechsels der Blutzuckermessmethode orientiert, der schon für die anderen Parameter als Basis gedient hatte, um für jede Person einen Vorher- und einen Nachher-Wert zu erfassen. Im Fall der Kohlenhydrataufnahme wurde jedoch kein Mittelwert mehrerer Messwerte erstellt, da der Verbrauch aus den von den Diätassistentinnen erstellten Ernährungsplänen hervorgeht. Diese waren bei allen Patienten für einen langen Zeitraum von zum Teil mehreren Jahren gleich, bevor die kontinuierliche Messmethode zum Einsatz kam. Da folglich alle über einen ausreichend langen Zeitraum, der mindestens genauso lang war wie die entsprechenden Zeiträume bei den „Vorher-Laborwerten“, einen unveränderten Ernährungsplan hatten, war es nicht nötig, einen Mittelwert aus mehreren Ernährungsplänen zu erstellen. Relevant war, wie bei den Laborwerten auch, ein Zeitraum möglichst nah vor dem Wechsel der Messmethode. Auch hier ist die Dauer, auf den sich die Daten beziehen, für jede Person unterschiedlich lang.

Konkret wird die Kohlenhydrataufnahme in der Einheit Gramm Kohlenhydrate pro Stunde angegeben. Errechnet wird der Wert aus dem Ernährungsplan, der zuletzt vor Wechsel der Messmethode geltend war. In diesen Ernährungsplänen wurde für einen ganzen Tag geplant, zu welcher Uhrzeit (ggf. auch nachts) welche Menge an Kohlenhydraten in Gramm in Form welchen Nahrungsproduktes zu sich genommen werden sollte. Die Kohlenhydrataufnahme pro Stunde erhält man, indem man aus dem vom Patienten geschriebenen Ernährungs- und Blutzuckerprotokoll die Menge an Kohlenhydraten der jeweils konsumierten Lebensmittel berechnet (Grundlage hierfür war das Werk „Die Zusammensetzung der Lebensmittel[,] Nährwert-Tabellen“ von Souci, Fachmann und Kraut, 7. Revidierte und ergänzte Auflage, wissenschaftliche

Verlagsgesellschaft mbH 2008) und die aufgenommene Kohlenhydratmenge durch den Zeitraum bis zur nächsten Nahrungsaufnahme in Stunden dividiert. Dies wurde sowohl für den Tag als auch für die Nacht für jede Person ausgerechnet. Das gleiche Vorgehen ergab sich für die „Nachher-Werte“ der einzelnen Personen unter kontinuierlicher Messung, deren Werte wie bereits erläutert abhängig waren vom Datum der „stabilen Einstellung“ und des zu diesem Zeitpunkt geltenden Ernährungsplanes. Auf diese Weise gab es für jede Person vier Werte für die Kohlenhydrataufnahme (herkömmliche Messung tagsüber und nachts; kontinuierliche Messung tagsüber und nachts).

2.4.4 Körpergewicht und BMI

Auch wurde das Körpergewicht der Patienten in Kilogramm (kg) und parallel dazu der BMI (Body-Mass-Index) betrachtet. Das Körpergewicht wurde im Rahmen der Kontrolltermine ebenfalls gemessen und im digitalen Patientenverwaltungssystem sowie teilweise in den handschriftlichen Akten der jeweiligen Person festgehalten. Um das Gewicht für jeden Erkrankten bezüglich der jeweiligen Messmethode zu vergleichen, wurde das zuletzt gemessene Körpergewicht vor Wechsel zur kontinuierlichen Messung mit dem Messwert ab dem Datum der angepassten Stoffwechseleinstellung verglichen. Auch hier ist der Messzeitraum abhängig vom individuellen Patientenprofil. Die Gesamtdaten beziehen sich wie auch die restlichen Daten auf den Zeitraum von April 2016 bis einschließlich Januar 2022.

2.5 Methode der Blutzuckermessung

2.5.1 Herkömmliche Blutzuckermessung

Wie bereits erläutert ist es essenziell wichtig, dass von Glykogenose betroffene Patienten regelmäßig den Blutzuckerspiegel messen, um Veränderungen zu detektieren und darauf reagieren zu können.

Zumeist erfolgt die Blutzuckermessung unter herkömmlicher Selbstmessung, die in dieser Arbeit bei den Patientinnen und Patienten den „Vorher-Zustand“ darstellt, da alle in die Patientenpopulation eingeschlossenen Personen zunächst ihren Blutzuckerspiegel auf diese Weise gemessen haben. Konkret muss man zunächst mit einer Stechlanzette an der Fingerkuppe den Austritt von Blut aus dem Kapillarnetz erzeugen, um den austretenden Blutropfen im Anschluss mit einem Messstreifen einzufangen. Der Messstreifen wird dann in ein externes, portables Sensorgerät eingeführt, das dann die aktuelle Blutzuckerkonzentration in Milligramm pro Deziliter (mg/dl) anzeigt. Die Stechlanzetten, Teststreifen und Sensorgeräte gibt es von vielen verschiedenen Herstellern zu erwerben, weshalb auch unterschiedliche Messgeräte benutzt worden sind, die aber von der Funktionsweise her alle gleich ablaufen.

Die Messfunktion basiert im Grunde auf einer enzymatischen Redox-Reaktion. Die auf den Teststreifen gelangende, im Blut enthaltene Glucose wird durch ein dort enthaltenes Enzym namens Glucose-Dehydrogenase zu Gluconsäure/Gluconolacton oxidiert. Die hierbei freigesetzten Elektronen werden auf ein ebenfalls enthaltenes Coenzym übertragen, von wo aus sie wiederum auf einen Mediator übertragen werden. Dieser Mediator wird im nächsten Schritt nun selbst in einen reduzierten Zustand überführt. Hat der Teststreifen dann Kontakt zu einer im Messgerät befindlichen Elektrode mit elektrischer Spannung, wird er wieder in einen oxidierten Zustand überführt. Der hierbei entstehende Elektronenfluss wird dabei gemessen. Entweder wird dann aufgrund der gemessenen Stromstärke oder der Ladungsmenge auf die Blutzuckerkonzentration geschlossen, da diese proportional zu den beiden elektrischen Werten ist [75].

2.5.2 Kontinuierliche Blutzuckermessung

Bei der kontinuierlichen Blutzuckermessung muss von den Betroffenen nicht jedes Mal neu Blut aus der Fingerkuppe gewonnen werden, wie es bei der herkömmlichen Methode der Fall ist. Hier erfolgt die Implantation eines Messfadens in das Unterhautfettgewebe des Körpers. Dies kann von den Patienten selbstständig getan werden. Die Nadel ist verbunden mit einem auf der Haut aufliegenden und mit einem speziellen Pflaster befestigten Transmitter. Der Sensor misst nun in einem Abstand von einer bis fünf Minuten regelmäßig indirekt den Blutzucker, der dann über den Transmitter entweder auf dem Smartphone (Android oder iOS) oder auf einem portablen Anzeigegerät dargestellt wird und ablesbar ist. Bei manchen Systemen müssen die Messwerte, die sich auf dem am Arm befindlichen Transmitter befinden, zunächst manuell mit dem Anzeigegerät gescannt werden, damit sie dort angezeigt werden können. Das Funktionsprinzip basiert im Wesentlichen auch hier auf einer enzymatischen Redox-Reaktion.

Zudem gibt es viele zusätzliche Funktionen, wie beispielsweise einen Alarmbereich, den die Patienten auf individuelle Blutzuckerwerte einstellen können, damit im Fall einer drohenden Hypo- oder Hyperglykämie eine entsprechende Warnung erscheint. Die kontinuierliche Messung hat außerdem den Vorteil, dass die betreuenden Ärztinnen und Ärzte bzw. Ernährungsberaterinnen und Ernährungsberater nach Freigabe durch die Patienten ebenfalls einen Überblick über die Daten erhalten können, ohne dass aufwendige Aufzeichnungen durch den Patienten notwendig sind.

Alle Personen in dieser Arbeit benutzten im untersuchten Zeitraum ein kontinuierliches Messgerät der Firma „Dexcom“, wobei hier die Modelle „G4“, „G5“ und „G6“ im Einsatz waren.

2.6 Statistik

Aufgrund der geringen Patientenzahl von 14 wurden keine speziellen statistischen Verfahren angewendet. Spezifische Statistikprogramme kamen ebenfalls nicht zum Einsatz. Für jede Person gibt es Fallbeschreibungen, in denen der Krankheitsverlauf, individuelle Charakteristika und die jeweiligen Veränderungen der betrachteten Parameter einzeln erörtert werden. Bis auf die Berechnung von Mittelwerten mit dazugehörigen Standardabweichungen (SD), Medianen und prozentualen Anteilen gab es keine weiteren besonderen Berechnungsverfahren. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt ausschließlich deskriptiv.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Informationen

Zur Darstellung der Ergebnisse werden die Patienten bzw. deren individuelle Krankheitsverläufe einzeln der Reihe nach hinsichtlich der in Teil 2 – „Material und Methoden“ erwähnten Parametern beschrieben. Hierbei werden für jede Person direkt alle Parameter in die Beschreibung miteinbezogen. Zum Schluss erfolgt der direkte Vergleich für jeden Parameter bei den Betroffenen untereinander in Form einer Gesamtübersicht. Die arabischen Zahlen in den Diagrammen entsprechen den dazugehörigen römischen Zahlen für die Patienten.

3.2 Fallbeschreibungen der Patienten

3.2.1 Pat. Nr. I

Der folgende Patient ist männlich und war zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht mehr am Leben, da er an den Folgen einer anderen Erkrankung zu Tode kam. Dennoch wurde er ebenfalls in die zu untersuchende Patientengruppe aufgenommen, da der Wechsel auf kontinuierliche Glukosemessung und die damit verbundene Anpassung der Einstellung bereits vor der Zweiterkrankung erfolgt und die Daten somit vorhanden waren. Er litt an Glykogenose Typ Ia.

Vor Wechsel der Messmethode hatte er Triglyceride in Höhe von 2411 mg/dl, Harnsäure von 3,4 mg/dl, GOT von 19,5 U/l und GPT von 32 U/l. Lactatwerte waren nicht gemessen worden, das Körpergewicht betrug 57 kg bei einer Körpergröße von 164 cm (BMI 21,2 kg/m²). Die vorhandenen Laborwerte stammen aus zwei Blutabnahmen.

Der Kohlenhydratverbrauch vorher lag beim Patienten bei 15g/h am Tag und 11g/h in der Nacht.

Nach Therapiewechsel und einer Therapiedauer von ca. einem Jahr und fünf Monaten bis zur maximalen Kohlenhydratreduktion unter Normoglykämie und konstanter Einstellung lagen die Triglyceride bei 404 mg/dl (-2007), die Harnsäure bei 5,1 mg/dl (+1,7), GOT

bei 11 U/l (-8,5) U/l, GPT bei 8 U/l (-24), Lactatausscheidung am Tag und in der Nacht bei $<0,2$ mmol/l. Die Daten ergeben sich hier aus einer Einzelmessung. Zu beachten ist, dass der Patient hier unter Umständen schon an seiner Grunderkrankung zu leiden hatte und die Werte deshalb auch hierdurch verändert sein können.

Das Gewicht des Patienten lag bei 48 kg (-9) (BMI 17,8 kg/m²).

Der Kohlenhydratverbrauch nachher lag bei 8g/h am Tag (-7g/h) und war damit um 46,67% gesunken, der Verbrauch in der Nacht lag nun bei 8,8g/h (-2,2g/h) und war folglich um 20% gesunken.

3.2.2 Pat. Nr. II

Dieser Patient ist 48 Jahre alt und männlich. Er leidet an einer Glykogenose Typ Ia.

Die Laborwerte gestalten sich folgendermaßen: Triglyceride 237 mg/dl, Harnsäure 4,6 mg/dl, GOT 33 U/l, GPT 37 U/l, Lactatausscheidung am Tag 0,13 Lactatausscheidung in der Nacht 0,21 mmol/l. Alle Werte sind Einzelwerte aus einer Blutentnahme.

Das Gewicht des Patienten lag bei 90 kg und einer Körpergröße von 175 cm (BMI 29,4 kg/m²) und der Kohlenhydratverbrauch am Tag bei 14g/h, in der Nacht bei 13g/h.

Nach Messmethodenwechsel und einer Therapiedauer von etwa drei Jahren und zwei Monaten bis zur stabilen Einstellung lagen die Triglyceride bei 293 (+56) mg/dl, die Harnsäure bei 4 (-0,6) mg/dl, GOT bei 32,5 (-0,5) U/l und GPT bei 39,5 (+2,5) U/l. Die Lactatausscheidung im Sammelurin lag am Tag und in der Nacht bei $<0,2$ mmol/l (+0,07, bzw. -0,01). Alle vorhandenen Werte bis auf die Lactatwerte ergeben sich aus zwei Blutentnahmen, letztere sind Einzelmessungen.

Der Kohlenhydratverbrauch war auf 11,5g/h gesunken, was einer Reduktion um 17,86% entspricht. In der Nacht lag der Verbrauch nun bei 10g/h, entsprechend einer Reduktion um 23,08%. Das Gewicht lag bei 82 kg (-8) (BMI 26,8 kg/m²).

3.2.3 Pat. Nr. III

Der nächste beschriebene Patient ist männlich, 34 Jahre alt und leidet an Glykogenose Typ Ib. Aufgrund einer stärkeren Hypoglykämie im Kleinkindalter ist der Patient geistig retardiert, lebt bei seinen Eltern und arbeitet in einer behindertengerechten Werkstatt.

Vor dem Wechsel zur kontinuierlichen Messung lagen die Triglyceride bei 276,67 mg/dl, die Harnsäure bei 5,33 mg/dl, GOT bei 28,67 U/l, GPT bei 47 U/l und die Lactatwertausscheidung bei 0,23 mmol/l am Tag und 0,2 mmol/l in der Nacht. Die Werte bilden Mittelwerte aus drei Blutentnahmen ab.

Das Körpergewicht des Patienten lag bei 58kg, bei einer Größe von 154 cm (BMI 24,5 kg/m²).

Der Kohlenhydratverbrauch am Tag lag bei 14,6g/h, in der Nacht bei 7,5g/h.

Nach Wechsel zur kontinuierlichen Messung und einer Therapiedauer von ca. einem Jahr und zwei Monaten lagen die Triglyceride bei 438,33 mg/dl (+161,66), Harnsäure bei 6,13 mg/dl (+0,8), GOT bei 23 U/l (-5,67), GPT bei 21,67 U/l (-25,33), die Lactatausscheidung am Tag bei 0,53 mmol/l (+0,3) und in der Nacht bei 0,41 mmol/l (+0,21). Alle Werte ergeben sich auch hier aus drei Blutentnahmen.

Das Gewicht des Patienten lag bei 50kg (-8), der BMI lag nun bei 21,1 kg/m².

Der Kohlenhydratverbrauch am Tag lag nun bei 7,5g/h (-7,1g/h) war damit um 48,63% gesunken, in der Nacht lag der Verbrauch bei 5,6 g/h (-1,9g/h) und war folglich um 25,33% gesunken.

3.2.4 Pat. Nr. IV

Die folgende Patientin ist weiblich und zum Zeitpunkt der Datenerhebung 34 Jahre alt. Sie leidet an einer Glykogenose Typ Ia.

Vor der kontinuierlichen Glucosemessung hatte sie einen Triglyceridwert von 110 mg/dl, einen Harnsäurewert von 6,3 mg/dl, einen GOT-Wert von 32 U/l, einen GPT-Wert von 42 U/l und einen Lactatwert im Sammelurin von <0,2 mmol/l nachts, bzw. 0,27 mmol/l tagsüber. Bei ihr gab es vor dem Wechsel der Messmethode nur einen Kontrolltermin und folglich auch nur eine Entnahme der Laborwerte, da die Patientin von einer anderen Klinik mit bereits vorhandenem System zur kontinuierlichen Glucosemessung

übernommen wurde, die Therapieanpassung mit der zuständigen Ernährungstherapeutin jedoch erst nach Übernahme startete. Folglich gab es nur eine Blutentnahme vor Therapiebeginn mit kontinuierlicher Messung. Kurz vor Wechsel zur Therapie mit kontinuierlicher Messung hatte die Patientin bei einer Körpergröße von 160 cm ein Körpergewicht von 69 kg (BMI 27 kg/m²).

Aus den aufgestellten Ernährungsplänen ergibt sich bei der Patientin vor Messmethodenwechsel ein Kohlenhydratverbrauch von 13g/h am Tag und 10g/h in der Nacht.

Nach dem Wechsel zur kontinuierlichen Blutzuckermessung und dem Erreichen einer stabilen Einstellung nach einer Therapiedauer von ca. einem Jahr und einem Monat hatte die Patientin einen Triglyceridwert von 110,5 mg/dl (+0,5), einen Harnsäurewert von 7,55 mg/dl (+1,25), einen GOT-Wert von 24,5 U/l (-7,5), einen GPT-Wert von 29 U/l (-13), sowie einen Lactatwert im Sammelurin von 0,34 mmol/l nachts (+0,14) und 0,44 mmol/l tagsüber (+0,17). Hier stammen die Werte aus zwei Messungen.

Die Patientin hatte ein Körpergewicht von 66 kg und damit insgesamt 3 kg Körpergewicht verloren (BMI 25,8 kg/m²). Der Kohlenhydratverbrauch sank am Tag auf 9g (-4g) und damit um 30,77%, in der Nacht lag er bei 7g (-3g) und sank damit um 30%.

3.2.5 Pat. Nr. V

Die Patientin ist weiblich, 22 Jahre alt und leidet an Glykogenose Typ Ia. Vor dem Wechsel zur kontinuierlichen Glukosemessung lagen die Triglyceride bei 389,33 mg/dl, Harnsäure bei 10,2 mg/dl, GOT bei 39,33 U/l, GPT bei 39 U/l und Lactatwerte waren nicht vorhanden. Alle Werte sind Mittelwerte aus drei Blutentnahmen.

Die Patientin hatte kurz vor Wechsel ein Gewicht von 55kg bei einer Körpergröße von 155 cm (BMI 22,9 kg/m²). Der Kohlenhydratverbrauch lag bei 6,3g/h am Tag und bei 6,5g/h in der Nacht.

Nach dem Wechsel zu einem kontinuierlichen Messsystem und einer Therapiedauer von ca. zwei Monaten bis zur stabilen Einstellung lagen die Triglyceride bei 1020 mg/dl (+630,67), die Harnsäure bei 9,5 mg/dl (-0,7), GOT bei 49 U/l (+9,67), GPT bei 44 U/l (+5) und die Lactatausscheidung im Sammelurin bei 0,5 mmol/l am Tag und 2,04 mmol/l in der Nacht. Alle Werte sind Einzelmessungen.

Die Patientin hatte nun ein Gewicht von 54kg (-1) (BMI 22,5. kg/m²). Der Verbrauch an Kohlenhydraten betrug 2,4g/h am Tag (-3,9g/h) und war damit um 61,9% gesunken, in der Nacht lag der Verbrauch bei 2g/h (-4,5g/h) und war damit um 69,23% gesunken. Die Patientin nahm vorher zudem zur Nacht Glykosade ein, um den Kohlenhydratbedarf für die Nacht zu decken. Nach Wechsel zur kontinuierlichen Messung konnte sie die Einnahme schrittweise reduzieren und nahm zuletzt lediglich eine Mahlzeit vor dem Schlafengehen ein, um den Blutzucker über Nacht konstant zu halten.

3.2.6 Pat. Nr. VI

Die nachfolgende Patientin ist weiblich, 20 Jahre alt und leidet an Glykogenose Typ Ia. Die Laborwerte sahen vor dem Wechsel zur kontinuierlichen Glukosemessung wie folgt aus: Triglyceride 353 mg/dl, Harnsäure 6,3 mg/dl, GOT 23 U/l, GPT 23 U/l, Lactatwerte waren nicht vorhanden. Alle Werte ergeben sich aus einer Blutentnahme, da die Patienten kurz zuvor in unsere Betreuung eingetreten war.

Der Kohlenhydratverbrauch war am Tag und in der Nacht 13g/h. Das Körpergewicht der Patientin lag bei 49 kg mit einer Körpergröße von 165 cm (BMI 18 kg/m²).

Nach Wechsel zur kontinuierlichen Messung und einer Einstellungsphase von ca. zwei Jahren und einem Monat lagen die Triglyceride nun bei 425 mg/dl (+72), GOT bei 28 mg/dl (+5) und GPT bei 33 U/l (+10). Lactat- sowie Harnsäurewerte waren nicht vorhanden. Bezüglich der anderen Parameter handelte es sich um eine einzelne Messung. Das Gewicht lag bei 50kg, was also einer Zunahme um 1 kg entspricht (BMI 18,4 kg/m²).

Der Kohlenhydratverbrauch war am Tag und in der Nacht auf jeweils 10g/h gefallen, was in beiden Fällen einer Reduktion um 3g/h und damit 23,08% entspricht.

3.2.7 Pat. Nr. VII

Patientin Nr. VII ist 30 Jahre alt und weiblich. Sie hatte vor Beginn der kontinuierlichen Messung Triglyceride in Höhe von 272,5 mg/dl, Harnsäure von 8,05 mg/dl, GOT von 52,33 U/l, GPT von 66,33 U/l und eine Lactatausscheidung tagsüber von 0,36 mmol/l, bzw. 0,33 mmol/l nachts. Bei den Laborwerten handelt es sich um Mittelwerte aus jeweils drei Blutabnahmen, bei Triglyceriden, Harnsäure und Lactat im Urin waren es zwei Messungen. Die Patientin hatte vor dem Wechsel ein Körpergewicht von 57 kg bei einer Körpergröße von 150 cm (BMI 25,3 kg/m²) und einen stündlichen Kohlenhydratverbrauch von 8g/h am Tag und 8,6g/h in der Nacht.

Nach dem Wechsel zur kontinuierlichen Blutzuckermessung und dem Erreichen einer stabilen Einstellung nach einer Therapiedauer von ca. einem Jahr und sechs Monaten lagen die Triglyceride bei 360 mg/dl (+87,5), die Harnsäure bei 8,7 mg/dl (+0,65), GOT bei 33 U/l (-19,33), GPT bei 38 U/l (-28,33), Lactatwerte waren nicht vorhanden.

Bei der Patientin bestand zunächst ein unerfüllter Kinderwunsch, am ehesten auf Grund eines gynäkologisch diagnostizierten polyzystischen Ovarialsyndroms. Nach stabiler Einstellung mit kontinuierlicher Blutzuckermessung kam es jedoch zur Schwangerschaft. Die genannten Parameter basieren deshalb nur auf einer Blutabnahme, da die Werte unter Schwangerschaft nicht berücksichtigt wurden.

Der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde sank tagsüber auf 3g/h (-5g/h) und damit um 62,5%, nachts sank er auf 2,8g/h (-5,8g/h) und damit um 67,44%.

3.2.8 Pat. Nr. VIII

Die Patientin ist 29 Jahre alt, weiblich und leidet an einer Glykogenose Typ Ia.

Vor Wechsel der Messmethode hatten die Triglyceride einen Wert von 567 mg/dl, die Harnsäure lag bei 7,77 mg/dl, GOT bei 47,67 U/l, GPT bei 33,67 U/l und die Lactatausscheidung tagsüber bei 0,27 mmol/l, bzw. bei 0,21 mmol/l nachts. Die Werte bilden den jeweiligen Mittelwert von drei Blutabnahmen. Das Gewicht lag mit einer Körpergröße von 161 cm bei 59kg (BMI 22,8 kg/m²), der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde lag bei einem Wert von 10g/h am Tag und 5g/h in der Nacht.

Unter kontinuierlicher Glucosemessung lagen die Triglyceride nach einer Therapiedauer von ca. vier Monaten bei 404,33 mg/dl (-162,67), die Harnsäure bei 7,1 mg/dl (-0,67), GOT bei 26 U/l (-21,67), GPT bei 17 U/l (-16,67) und der Lactatwert im Sammelurin am Tag bei 0,21 mmol/l (-0,06) und in der Nacht bei <0,2 mmol/l (-0,01). Die Werte bilden ebenfalls den Mittelwert aus drei Blutentnahmen. Das Gewicht erhöhte sich von 59kg auf 59,5 kg (+0,5), der BMI lag bei 23 kg/m².

Der stündliche Kohlenhydratverbrauch lag am Tag bei 8g/h (-2g/h) und sank damit um 20%, in der Nacht war er mit 5g/h gleichgeblieben (0g/h).

3.2.9 Pat. Nr. IX

Der Patient ist 24 Jahre alt, männlich und leidet an Glykogenose Typ Ia. Zum Zeitpunkt vor Methodenwechsel lagen die Triglyceride bei 3956 mg/dl, Harnsäure bei 8,9 mg/dl, GOT bei 40,5 U/l, GPT bei 45 U/l, Lactatausscheidung am Tag bei 0,78 mmol/l und in der Nacht bei 0,3 mmol/l. Alle Werte sind Mittelwerte aus zwei Blutentnahmen. Die Lactatwerte sind Einzelmessungen.

Das Gewicht des Patienten lag vor der kontinuierlichen Messung bei 70kg, die Körpergröße bei 170 cm (BMI 24,2 kg/m²), der Kohlenhydratverbrauch am Tag errechnete sich auf 13g/h und in der Nacht auf 10,5g/h.

Unter kontinuierlicher Messung und etwa drei Monaten Therapiedauer bis zur stabilen Einstellung lagen die Triglyceride nach etwa drei Monaten bei 3685,5 mg/dl (-270,5), die Harnsäure bei 7,95 mg/dl (-0,95), GOT bei 44 U/l (+3,5), GPT bei 43 U/l (-2), Lactat am Tag bei 2,25 mmol/l (+1,47) und in der Nacht bei <0,2 mmol/l (-0,1). Die Lactatwerte waren Einzelmessungen, während die restlichen Werte Mittelwerte aus zwei Blutentnahmen darstellen.

Das Gewicht des Patienten hatte sich um 2kg auf 68kg reduziert (BMI 23,5 kg/m²). Die Kohlenhydrate lagen nun bei 6g/h am Tag (-7g/h) und hatten sich damit um 53,85% reduziert. In der Nacht lagen sie bei 2,5g/h (-8g/h) und reduzierten sich demnach um 76,19%.

Der Patient hatte ebenfalls, wie die oben beschriebene Patientin nach Einstellung mit kontinuierlichem Messsystem, die Einnahme von Maisstärke zur Nacht schrittweise reduziert und sogar komplett beendet.

3.2.10 Pat. Nr. X

Die Patientin ist 33 Jahre alt, weiblich und leidet an einer Glykogenose Typ Ia. Die gemessenen Triglyceride lagen vor kontinuierlicher Messung bei 287,33 mg/dl, die Harnsäure lag bei 5,63 mg/dl, GOT bei 33 U/l, GPT bei 44,33 U/l und die Lactatkonzentration im Sammelurin tagsüber bei <0,2 mmol/l, nachts bei 0,42 mmol/l. Die Werte ergaben sich aus drei Blutentnahmen, die Lactatwerte aus einer Blutentnahme. Die Patientin hatte kurz vor Wechsel der Messmethode mit einer Körpergröße von 160 cm ein Gewicht von 75kg (BMI 29,3 kg/m²). Der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde lag am Tag und in der Nacht bei 13g/h.

Nach Wechsel der Blutzuckermessmethode und einer Therapiedauer von ca. elf Monaten hatte die Patientin Triglyceride von 336,33 mg/dl (+49), Harnsäurewerte von 6,2 mg/dl (+0,57), GOT lag bei 29,67 U/l (-3,33), GPT bei 40,67 U/l (-3,66) und Lactatwerte von 0,22 mmol/l tagsüber (+0,02), bzw. 0,57 mmol/l (+0,15) nachts. Hier sind die Werte die jeweiligen Mittelwerte aus drei Blutabnahmen, bei den Lactatwerten handelt es sich um Einzelwerte.

Das Gewicht der Patientin lag bei 73kg und war damit 2kg weniger als der Ausgangswert (BMI 28,5 kg/m²).

Der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde am Tag lag mit kontinuierlicher Blutzuckermessung bei 8g/h (-5g/h) und war damit um 38,46% gesunken. In der Nacht lag der Verbrauch bei 5,9g/h (-7,1g/h) und war folglich um 53,84% gesunken.

3.2.11 Pat. Nr. XI

Der folgende Patient ist männlich, 41 Jahre alt und hat eine Glykogenose Typ Ia. Vor Einstellung auf kontinuierliche Blutzuckermessung hatte er Triglyceride in Höhe von 219 mg/dl, Harnsäure in Höhe von 3,9 mg/dl, GOT von 21 U/l, GPT von 21,5 U/l und Lactatwerte von 0,27 mmol/l tags und 0,2 mmol/l in der Nacht. Die Werte sind jeweils Mittelwerte aus zwei Blutabnahmen, die Lactatwerte sind jedoch Einzelmessungen.

Das Körpergewicht lag vor Wechsel bei 77 kg bei einer Körpergröße von 180 cm (BMI 23,8 kg/m²), der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde betrug am Tag 20g/h und in der Nacht 12g/h.

Nach einer Einstellungsdauer mit Hilfe des kontinuierlichen Messsystems von ca. einem Jahr und fünf Monaten lagen die Triglyceridwerte bei 175,5 mg/dl (-43,5), die Harnsäure betrug 3,95 mg/dl (+0,05), GOT lag bei 19 U/l (-2), GPT ebenfalls bei 19 U/l (-2,5), Lactatwerte im Sammelurin am Tag bei 0,36 mmol/l (+0,09) und nachts bei <0,2 mmol/l (/). Die Werte stammen bis auf die Lactatwerte, die wieder Einzelmessungen sind, aus zwei Blutentnahmen.

Das Körpergewicht des Patienten lag bei 75kg (-2), der BMI folglich bei 23,1 kg/m². Der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde hatte sich auf 12,5g/h am Tag reduziert (-7,5) und war damit um 37,5% gesunken. In der Nacht lag er nun bei 6g Kohlenhydrate pro Stunde (-6) und war damit um 50% gesunken. Besonders bei diesem Patienten ist, dass er eine nasogastrale Sonde zur Versorgung in der Nacht genutzt hatte und sich unter kontinuierlicher Glukosemessung erstmals dazu entschloss, auf die Sondierung zu verzichten.

3.2.12 Pat. Nr. XII

Der Patient ist männlich, 33 Jahre alt und leidet an einer Glykogenose Typ Ib. Zum Messzeitpunkt vor kontinuierlicher Blutzuckermessung litt er an einem mangelnden Ernährungszustand, weshalb beispielsweise seine Triglyceridwerte im Mittel auch lediglich bei 78 mg/dl lagen. Die Harnsäure hatte einen Wert von 9,37 mg/dl, GOT lag bei 17 U/l, GPT bei 8,67 U/l. Die Lactatwerte betragen für den Tag 0,43 mmol/l und für die Nacht 0,23 mmol/l. Alle Werte sind Mittelwerte aus drei Blutentnahmen, bzw. zwei bei den Lactatwerten.

Der Patient hatte ein Gewicht von 56,5kg bei einer Körpergröße von 172 cm (BMI 19,1 kg/m²) und einen stündlichen Kohlenhydratverbrauch am Tag von 16,8g/h und in der Nacht von 16,4g/h.

Nach Wechsel der Messmethode veränderte sich der Ernährungszustand, die Triglyceride lagen bei 555 mg/dl (+477), Harnsäure bei 9,67 mg/dl (+0,3), GOT bei 23 U/l (+6), GPT bei 17,67 U/l (+9), Lactat am Tag bei 0,4 mmol/l (-0,03) und in der Nacht bei 0,32 mmol/l (+0,09). Diese Werte bilden Mittelwerte aus drei Blutentnahmen.

Das Körpergewicht des Patienten stieg auf 73kg, entsprechend einer Gewichtszunahme von 16,5kg innerhalb eines Zeitraums von vier Jahren (BMI 24,7 kg/m²).

Der stündliche Kohlenhydratverbrauch betrug am Tag nun 6,8g/h (-10g/h) und war damit um 59,52% gesunken. Nachts betrug der Verbrauch 9,7g/h (-6,7g/h), er war somit um 40,85% gesunken.

3.2.13 Pat. Nr. XIII

Der folgende Patient ist männlich, 20 Jahre alt und leidet an einer Glykogenose Typ Ib. Vor kontinuierlicher Messung lagen seine Triglyceride bei 134,5 mg/dl, Harnsäure bei 9,93 mg/dl, GOT bei 37,33 U/l, GPT ebenfalls bei 37,33 U/l und die Lactatwerte lagen bei <0,2 mmol/l am Tag und 0,26 mmol/l in der Nacht. Die Werte sind bis auf die Lactat- und Triglyceridwerte allesamt Mittelwerte aus insgesamt drei Blutabnahmen, letztere sind Mittelwerte aus zwei Blutentnahmen.

Das Gewicht des Patienten lag vorher bei 58 kg und die Körpergröße bei 158 cm (BMI 23,2 kg/m²), der Kohlenhydratverbrauch pro Stunde war 15g/h am Tag und 13 g/h in der Nacht.

Nach Wechsel zur kontinuierlichen Messung und einer Therapiedauer von etwa eineinhalb Jahren ergaben sich folgende Laborwerte: Triglyceride 263 mg/dl (+128,6), Harnsäure 8,57 mg/dl (-1,36), GOT 91,67 U/l (+54,34), GPT 97 U/l (+59,67), Lactat tagsüber 0,35 mmol/l (+0,15), nachts 0,55 mmol/l (+0,29). Diese Werte stammen alle aus drei Blutentnahmen.

Das Gewicht des Patienten lag zwei Jahre später bei 62kg (+4 kg) (BMI 24,8 kg/m²). Der stündliche Kohlenhydratverbrauch lag nun bei 5,7g/h (-9,3g/h) am Tag und 9g/h (-4g/h) in der Nacht, folglich kam es tagsüber zu einer Reduktion um 62% und in der Nacht um 30,7.

3.2.14 Pat. Nr. XIV

Die Patientin Nr. XIV ist weiblich, 35 Jahre alt und leidet an einer Glykogenose Typ Ib. Mit herkömmlicher Messmethode lagen die Triglyceride bei 169,5 mg/dl, die Harnsäure bei 3,9 mg/dl, GOT bei 24 U/l, GPT bei 16,5 U/l und die Lactatwerte bei 0,2 mmol/l am

Tag und 0,21 mmol/l in der Nacht. Die Werte sind alle Mittelwertmessungen aus zwei Blutabnahmen.

Das Gewicht der Patientin lag mit einer Körpergröße von 160 cm bei 51kg (BMI 19,9 kg/m²), der Kohlenhydratverbrauch lag pro Stunde bei 15g/h am Tag und bei 11g/h in der Nacht.

Nach Wechsel zur kontinuierlichen Messung und einer Therapiedauer von fast zwei Jahren bis zum Punkt der stabilen Einstellung lagen die Triglyceride bei 213,5 mg/dl (+44), die Harnsäure bei 5,45 mg/dl (+1,55), GOT bei 45,5 U/l (+21,5), GPT bei 29,5 U/l (+13) Lactat im Urin am Tag bei 1,34 mmol/l (+1,12) und in der Nacht bei 1,16 mmol/l (+0,975). Bis auf die Lactatwerte, die Einzelwerte sind, bilden die Werte Mittelwerte aus zwei Blutentnahmen.

Das Körpergewicht lag bei 49kg (-2) (BMI 19,1 kg/m²), der Kohlenhydratverbrauch sank auf 7g/h am Tag und damit um 53,33%. In der Nacht lag er bei 6g/h und sank damit um 45,45%.

3.3 Betrachtung der Laborwerte

3.3.1 Triglyceride

Tabelle 1: Veränderung der Triglyceride absolut und relativ

Patientennummer	Triglyceridveränderung	Triglyceridveränderung
	absolut	relativ
I	-2007	-83,24 %
II	+56	+23,63 %
III	+161,66	+58,43 %
IV	+0,5	+0,45 %
V	+630,67	+161,99 %
VI	+72	+20,4 %
VII	+87,5	+32,11 %
VIII	-162,67	-28,69 %
IX	-270,5	-6,84 %
X	+49	+17,05 %
XI	-43,5	-19,86 %
XII	+477	+611,54 %
XIII	+128,6	+95,54 %
XIV	+44	+25,96 %

Tabelle 1: Veränderung der Triglyceridwerte absolut und relativ. Dargestellt wird die Veränderung der Triglyceridwerte für jede Person, in der ersten Spalte nach der Patientennummer die absolute Veränderung in mg/dl, in der folgenden Spalte die Veränderung in Prozent (%).

Von den insgesamt 14 betrachteten Patienten kam es bei 4 Patienten zu einer Reduktion der betrachteten Triglyceridwerte, was einem Anteil von 28,57% entspricht. Bei den restlichen 10 Personen (71,43%) kam es nach der individuellen Therapiedauer zu einem Anstieg der Werte. Den höchsten Anstieg hatte Patient Nr. V mit einem Wert von 630,67 mg/dl, was einem prozentualen Anstieg um 161,99% entspricht. Prozentual gesehen lag der stärkste Anstieg bei 611,54% und stammt von Patient Nr. XII.

Die stärkste Reduktion trat bei Patient Nr. I auf, bei dem der Wert um 2007 mg/dl gesunken, war, dies entspricht einer Reduktion um 83,24% in Bezug auf den Ausgangswert.

Bildet man für die absoluten Wertveränderungen wiederum einen Mittelwert, so beträgt dieser -55,48 mg/dl, der gebildete Median beträgt 52,5 mg/dl. Auf die Prozentzahlen berechnet beträgt der Mittelwert 64,89%, der Median 22,02%.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse nochmals zusammen, die in Abb. 6 zusätzlich graphisch in Form eines Säulendiagramms dargestellt werden.

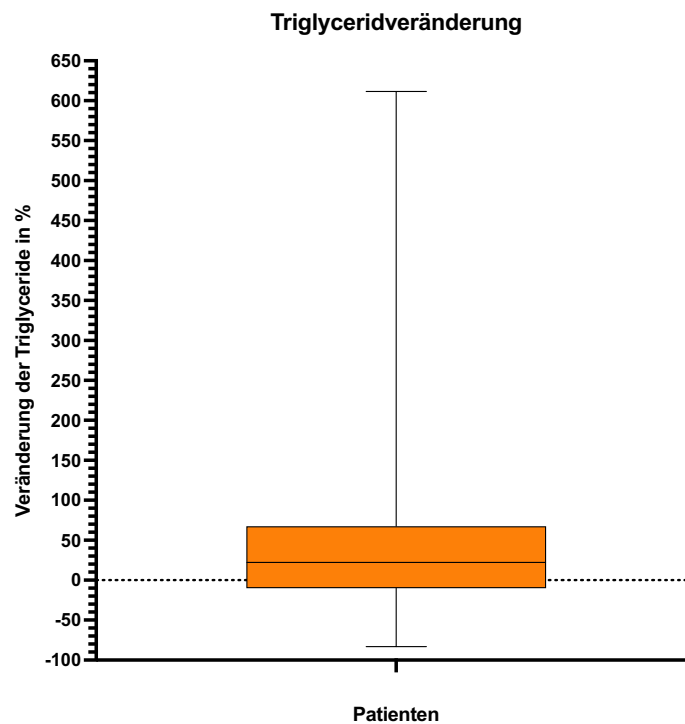


Abb. 5: Triglyceridveränderung. Boxplot, der die Verteilung der Triglyceridveränderung in % darstellt. Auf der X-Achse die Patientengruppe, auf der Y-Achse die Veränderung in Prozent (%). Median 22,02%, Minimum -83,24%, Maximum 611,54%, 1. Quartil -10,1%, 3. Quartil 67,71%.
Boxplot erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Betrachtet man den für die prozentuale Triglyceridveränderung erstellten Boxplot (Abb. 5), so lässt sich ein Median von 22,02% ablesen. 50% der Werteveränderungen befinden sich zwischen -10,1% (1. Quartil) und 67,71% (3. Quartil). Der obere Whisker entspricht dem Maximum und beträgt hier 611,54%, der untere Whisker dem Minimum und beträgt -83,24%.

In Abb. 6 lässt sich zudem graphisch entnehmen, dass wie bereits erwähnt bei der Mehrheit der Untersuchten eine Zunahme der Triglyceride erfolgte. Besonders auffällig ist die Zunahme bei Patient Nr. 12, bei dem die Steigerung um über 600% erfolgte.

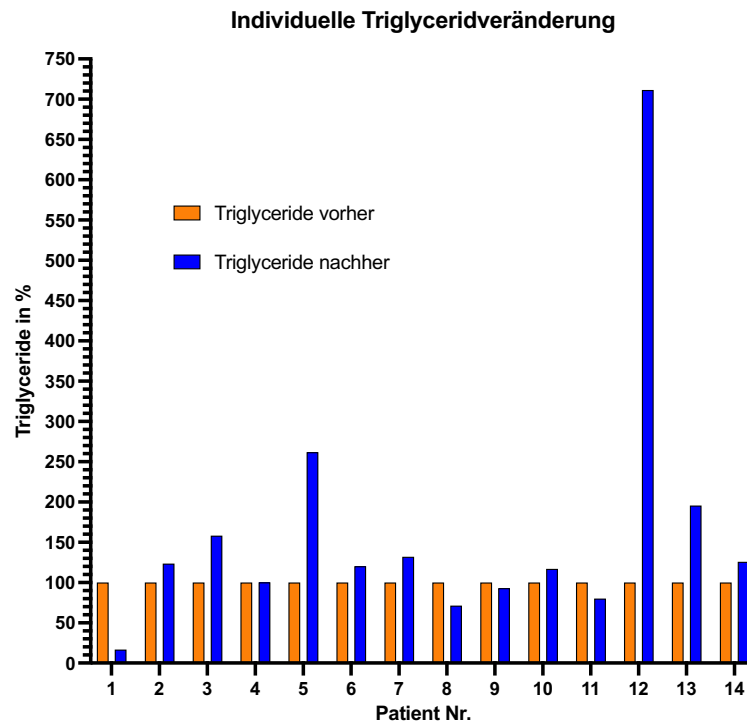


Abb. 6: Individuelle Veränderung der Triglyceride in %. Auf der X-Achse sind die 14 Personen dargestellt, auf der Y-Achse die Triglyceride in %, einmal vor kontinuierlicher Messung in orange, einmal nach kontinuierlicher Messung und gut eingestellter Stoffwechsellage in blau. Die Anfangswerte wurden für alle auf 100% gesetzt. Nr. = Nummer.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

3.3.2 Harnsäure

Tabelle 2: Veränderung der Harnsäure absolut und relativ

Patientennummer	Harnsäureveränderung absolut	Harnsäureveränderung relativ
I	+1,7	+50 %
II	-0,6	-13,04 %
III	+0,8	+15,01 %
IV	+1,25	+19,84 %
V	-0,7	-6,86 %
VI	n.v.	n.v.
VII	+0,65	+8,07 %
VIII	-0,67	-8,62 %
IX	-0,95	-10,67 %
X	+0,57	+10,12 %
XI	+0,05	+1,28%
XII	+0,3	+3,2 %
XIII	-1,36	-13,7 %
XIV	+1,55	+39,74 %

Tabelle 2: Veränderung der Harnsäure absolut und relativ. Zu sehen ist für jede untersuchte Person die jeweilige Veränderung der Harnsäurekonzentration im Blut in absoluten Werten (mg/dl), sowie in Prozent (%). Bei Patient Nummer VI waren keine Werte vorhanden, weshalb hier nur 13 der insgesamt 14 Personen in die Bewertung eingeflossen sind. n.v. = nicht verfügbar.

In Abb. 7 kann man erkennen, dass bei der Harnsäure es insgesamt bei etwa 38,46% der Untersuchten zu einer Reduktion der entsprechenden Werte kam, was einer absoluten Zahl von 5 entspricht. Bei 8 Patienten (61,54%) kam es zu einem Anstieg der Harnsäurewerte, bei einem Patienten konnte mangels fehlender Daten kein Vergleich gezogen werden, weshalb hier nur 13 der insgesamt 14 Patienten in die Berechnung miteingeschlossen wurden.

Den stärksten Anstieg absolut als auch prozentual verzeichnete Person Nr. I mit einer Zunahme um 1,7, was einem Prozentsatz von 50% bezogen auf den Ausgangswert entspricht. Die größte Abnahme der Harnsäure erfolgte bei Person Nr. XIII mit einer Reduktion um 1,36, was umgerechnet einen Prozentsatz von 13,7% ergibt und somit auch

prozentual gesehen die stärkste Abnahme darstellt. Die Daten sind in Tabelle 2 nochmals übersichtlich zusammengefasst.

Bildet man für die absoluten Zahlen einen Mittelwert, ergibt dieser eine Summe von 0,2, der Median beträgt 0,3. Bei den Prozentsätzen ergibt sich ein Mittelwert von 7,26% und ein Median von 3,2%. Im Schnitt haben die Personen der Patientenpopulation hinsichtlich des Mittelwertes und Medianes folglich im Schnitt gesteigerte Harnsäurewerte.

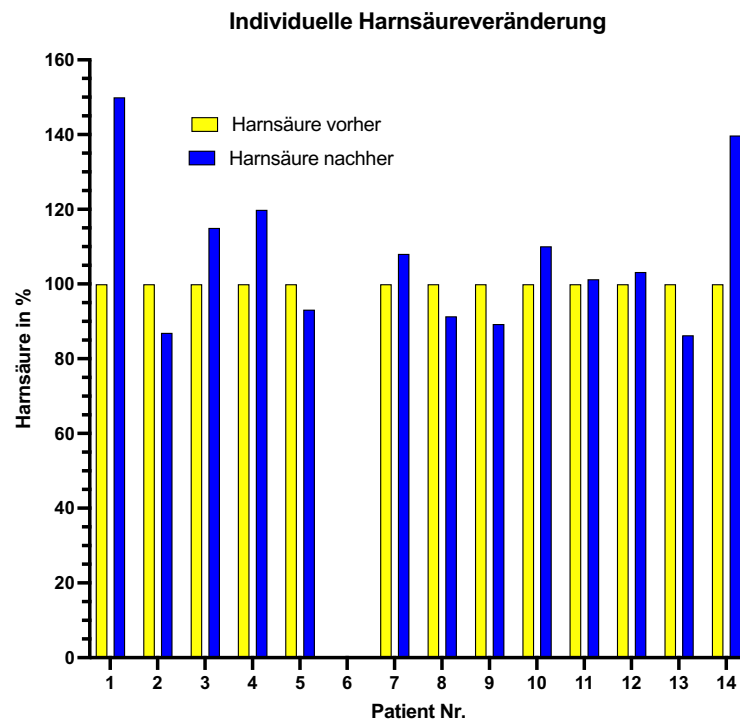


Abb. 7: Individuelle Harnsäureveränderung. Dargestellt ist die Harnsäureänderung in Prozent (%) für die 13 beobachteten Personen. Die gelben Balken zeigen den Vorher-Zustand, bei dem alle auf 100% gesetzt wurden, die blauen Balken den Nachher-Zustand. Nr. = Nummer.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

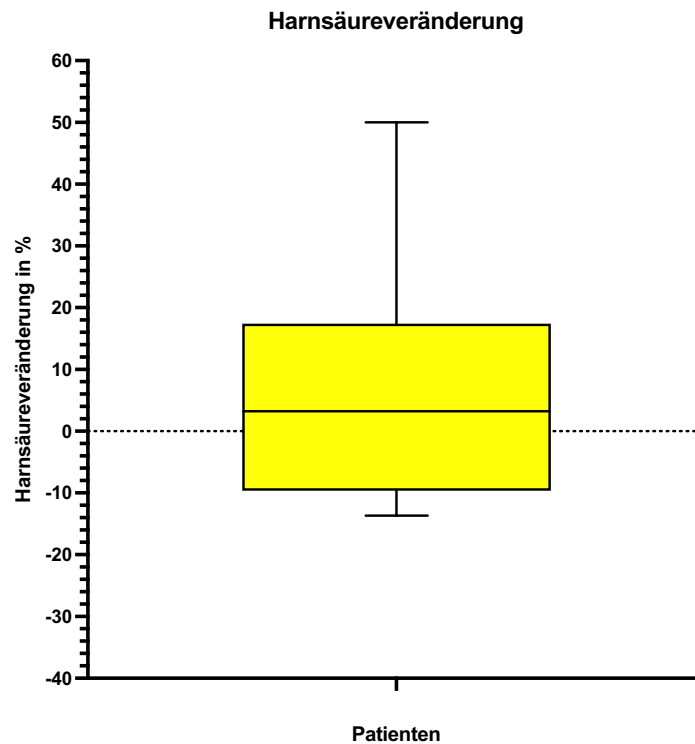


Abb. 8: Harnsäureveränderung. Der Boxplot präsentiert die Verteilung der Harnsäureveränderung in Prozent (%) auf der Y-Achse für die Patientengruppe (X-Achse). Median 3,2%, 1. Quartil -9,65%, 3. Quartil 17,43%, Minimum -13,7%, Maximum 50%
 Boxplot erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Bildet man für die Harnsäureveränderung einen Boxplot wie in Abb. 8, so lässt sich die Verteilung der Wertänderung anzeigen.

Die Hälfte der Werte liegen im Bereich zwischen -9,65% und 17,43% (1. Quartil und 3. Quartil). Das Minimum liegt bei -13,7% und spiegelt die stärkste prozentuale Abnahme wider. Das Maximum (50%) beschreibt hingegen die stärkste prozentuale Zunahme. Der Median liegt bei 3,2%, somit ist ausgehend hiervon ebenfalls von einer allgemeinen Zunahme bei der Harnsäureveränderung zu sprechen.

3.3.3 GOT

Tabelle 3: Veränderung GOT absolut und relativ

Patientennummer	GOT-Veränderung absolut	GOT-Veränderung relativ
I	-8,5	-43,59 %
II	-0,5	-1,52 %
III	-5,67	-19,78 %
IV	-7,5	-23,44 %
V	+9,67	+24,59 %
VI	+5	+21,74 %
VII	-19,33	-36,94 %
VIII	-21,67	-45,46 %
IX	+3,5	+8,64 %
X	-3,33	-10,09 %
XI	-2	-9,52 %
XII	+6	+35,29 %
XIII	+54,34	+145,57 %
XIV	+21,5	+89,58 %

Tabelle 3: Veränderung GOT in absolut und relativ. Dargestellt wird eine Zusammenfassung der Wertveränderung von GOT bei allen Untersuchten, in der zweiten Spalte in absoluten Zahlen in U/l, in der dritten Spalte in Prozent (%).

Die GOT-Werte verringerten sich insgesamt bei 8 Patienten, was einem Prozentanteil von 57,14% entspricht. Dementsprechend kam es bei den anderen 6 Personen (42,86%) zu einer Zunahme der GOT-Werte.

Die größte Abnahme ließ sich bei Patient Nr. VIII dokumentieren, die 21,67 U/l betrug. Dies entspricht einer prozentualen Reduktion von 45,46% und bietet damit auch die größte prozentuale Abnahme.

Die größte Zunahme der durchschnittlichen GOT-Werte verzeichnete sich bei Patient Nr. XIII. Hier betrug die Zunahme 54,34 U/l, was einem prozentualen Satz von 145,57% und damit auch der größten Zunahme im Prozentbereich entspricht. Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zusammen, die in Abb. 9 graphisch dargestellt werden und eine Übersicht präsentieren. Hier wird besonders die starke Zunahme bei Patient XIII deutlich.

Bildet man für die absoluten GOT-Wertveränderungen wiederum Mittelwert und Median, betragen diese 2,25 U/l und -1,25 U/l. Parallel dazu beträgt der Mittelwert für die Prozentveränderung 9,65%, der Median -5,52%.

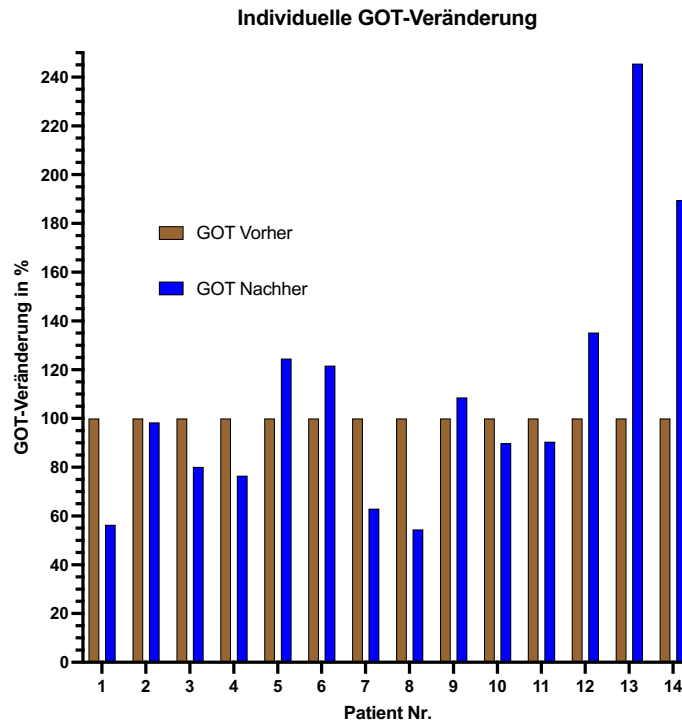


Abb. 9: Individuelle GOT-Veränderung. Auf der X-Achse sind hier die Patienten dargestellt, auf der Y-Achse die GOT-Veränderung in Prozent (%). Braune Balken bilden die Vorher-Werte ab und wurden alle auf 100% gesetzt, die blauen Balken zeigen den Zustand mit kontinuierlicher Messung und gut eingestelltem Stoffwechszustand. Nr. = Nummer.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

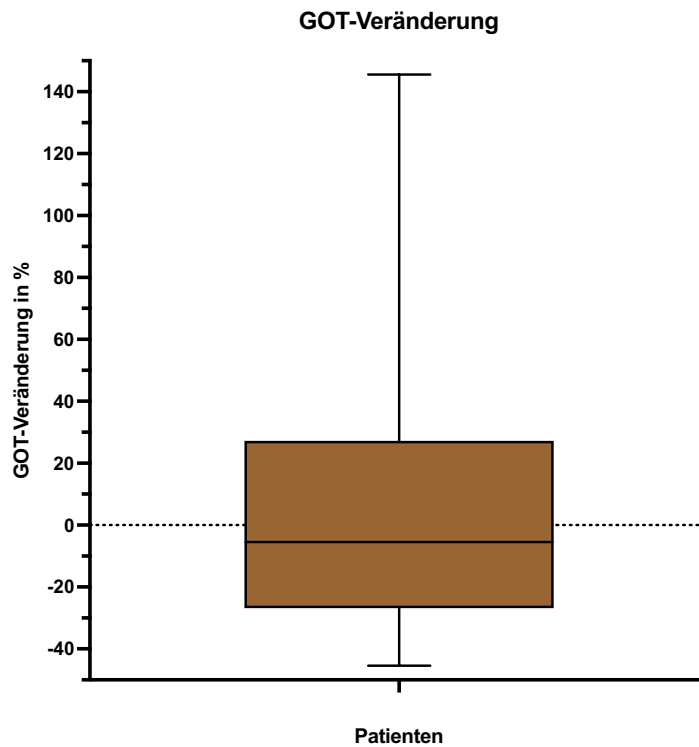


Abb. 10: GOT-Veränderung. Der Boxplot zeigt die Verteilung der GOT-Datenveränderung in Prozent (%) auf der Y-Achse und auf der X-Achse die Patientengruppe. Der Median liegt bei -5,52%, somit kam es im Schnitt hier zu einer Reduktion der Werte. 1. Quartil -26,82%, 3. Quartil 27,27%, Minimum -45,46%, Maximum 145,57%.
Boxplot erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Im für die GOT-Veränderung erstellten Boxplot (Abb. 10), der die Prozentwertverteilung darstellt, ergibt sich ein Median von -5,52%. Die Hälfte der Werte liegt zwischen -26,82% (1. Quartil) und 27,27% (3. Quartil). Der untere Whisker liegt bei -45,46% und bildet den geringsten Prozentsatz ab, der obere Whisker liegt bei 145,57% und stellt das Maximum dar.

3.3.4 GPT

Tabelle 4: Veränderung GPT absolut und relativ

Patientennummer	GPT-Veränderung absolut	GPT-Veränderung relativ
I	-24	-75 %
II	+2,5	+6,76 %
III	-25,33	-53,89 %
IV	-13	-30,95 %
V	+5	+12,82 %
VI	+10	+43,48 %
VII	-28,33	-42,71 %
VIII	-16,67	-49,51 %
IX	-2	-4,44 %
X	-3,66	-8,26 %
XI	-2,5	-11,63 %
XII	+9	+103,81 %
XIII	+59,67	+159,84 %
XIV	+13	+78,79 %

Tabelle 4: Veränderung GPT absolut und relativ. Die erste Spalte fasst die Patienten zusammen, die zweite die Veränderung der GOT-Werte für die jeweilige Person als absolute Zahl in U/l und die dritte Spalte die prozentuale Veränderung (%).

Bei den GPT-Werten kam es bei 6 Personen zu einer Erhöhung der Werte, bei 8 Personen zu einer Verringerung. Dies entspricht bei der Zunahme einem Anteil von 42,86% und bei der Abnahme dementsprechend von 57,14%. Es gab also bei der Mehrheit der Personen eine Reduktion der GPT-Werte.

Tabelle 4 stellt eine Übersicht der Ergebnisse dar. Die stärkste Reduktion zeigte sich bei Patient Nr. VII mit 28,33 U/l, was einem Prozentsatz von 42,71% entspricht. Prozentual gesehen gab es die größte Reduktion bei Pat. Nr. I mit 75%

Bei der Zunahme war diese bei Patient Nr. XIII sowohl absolut als auch prozentual am größten, nämlich 59,67 U/l. Dies entspricht bezogen auf den Ausgangswert einer Zunahme um 159,84%. Eine graphische Übersicht der Daten bietet Abb. 11.

Der Mittelwert für die absoluten Wertveränderungen beträgt -1,17 U/l, bei den Prozentsätzen beträgt er 9,22%. Der Median bei den absoluten Werten beträgt -2,25 U/l, bei den Prozentwerten -6,35%.

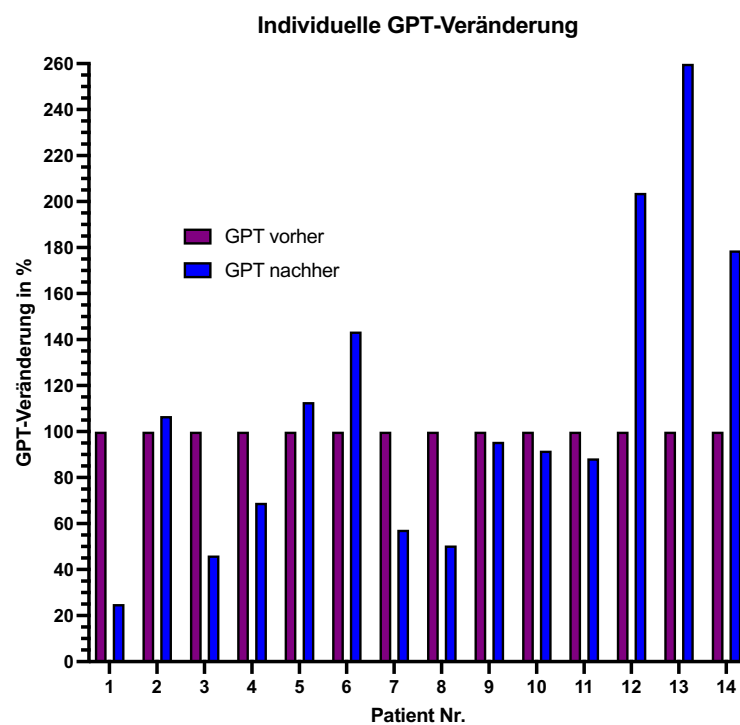


Abb. 11: Individuelle GPT-Veränderung. Auf der X-Achse die beobachteten Personen, auf der Y-Achse die GPT-Veränderung in Prozent (%). Die lila Balken zeigen den Zustand vor kontinuierlicher Messung und wurden für jede Person auf 100% gesetzt. Die blauen Balken stellen den Nachher-Zustand dar. Nr. = Nummer.

Diagramm erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

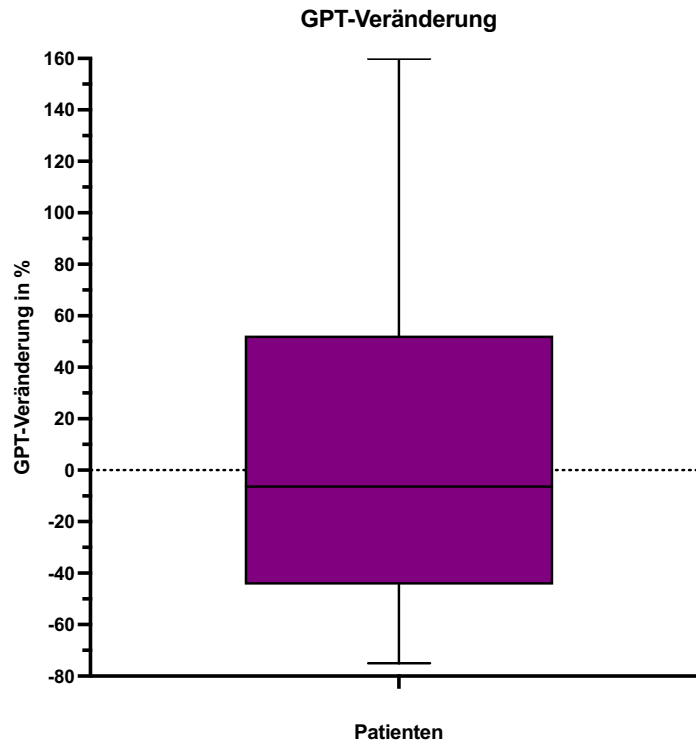


Abb. 12: GPT-Veränderung. Boxplot für die schematische Darstellung der GPT-Veränderungsverteilung in Prozent (%). Auf der X-Achse die Patientengruppe, auf der Y-Achse die Veränderung in Prozent. Der Median liegt bei -6,35%, das 1. Und 3. Quartil bei -44,41%, bzw. 52,31%. Das Minimum wird mit -75% angegeben, das Maximum mit 159,84%.

Boxplot erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Bei Betrachtung des Boxplots (Abb. 12) für die prozentuale GPT-Veränderung wird ein Median von -6,35% deutlich. Das 1. Quartil des hier dargestellten Boxplots liegt bei -44,41% und bildet die Untere Grenze der Box. Die obere Grenze, also das 3. Quartil liegt bei 52,31%.

Die Whisker der Grafik liegen bei -75%, bzw. bei 159,84% und bilden Minimum und Maximum ab. Ausgehend vom Median haben die Patienten im Schnitt ihr GPT genau wie beim GOT verringert.

3.3.5 Lactat (Tag)

Tabelle 5: Veränderung Lactat (Tag) absolut und relativ

Patientennummer	Lactat (Tag)-Veränderung absolut	Lactat (Tag)-Veränderung relativ
I	n.v.	n.v.
II	+0,07	+53,85%
III	+0,3	+130,43 %
IV	+0,17	+62,96 %
V	n.v.	n.v.
VI	n.v.	n.v.
VII	n.v.	n.v.
VIII	-0,06	-22,22 %
IX	+1,47	+188,46 %
X	+0,02	+10 %
XI	+0,09	+33,33%
XII	-0,03	-6,98 %
XIII	+0,15	+75 %
XIV	+1,14	+570 %

Tabelle 5: Veränderung Lactat (Tag) absolut und relativ. Die zweite Spalte fasst die jeweilige absolute Veränderung des Lactatwertes im Sammelurin in mmol/l zusammen, die dritte Spalte die Veränderung in Prozent (%). Die erste Spalte steht für die jeweilige Patientennummer. N.v. = nicht verfügbar.

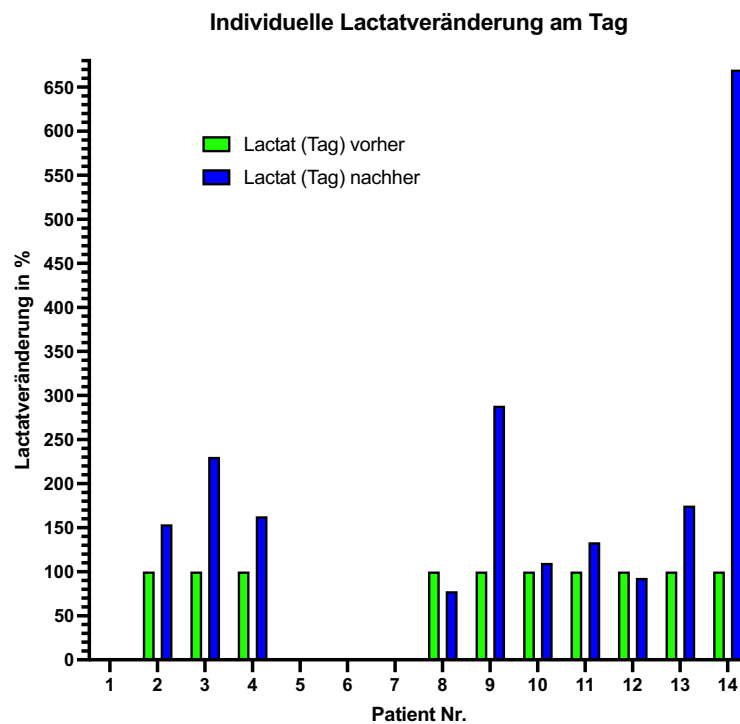
Bei den Lactatwerten wurden aufgrund der Datenlage insgesamt nur 10 Personen betrachtet. Bei 8 von diesen Personen kam es zu einer Erhöhung der Tageslactatwerte (80%), bei 2 Personen zu einer Verringerung (20%).

Bei Patient Nr. IX gab es absolut betrachtet die größte Zunahme (1,47 mmol/l), was einem Prozentsatz von 188,46% entspricht. Betrachtet man jedoch die größte Prozentveränderung, so ist diese bei Pat. Nr. XIV zu finden und beträgt 570%, was einer absoluten Zahl von 1,14 mmol/l entspricht.

Die stärkste absolute und prozentuale Reduktion beträgt 0,06 mmol/l (22,22%) und war bei Pat. Nr. VIII zu finden. Tabelle 5 fasst die Werteveränderungen nochmals übersichtlich zusammen. Diese werden in Abb. 13 graphisch in Form eines

Säulendiagramms ebenfalls veranschaulicht, wo deutlich wird, dass eine Senkung der Werte nur bei zwei Personen erfolgte.

Bildet man erneut auch für die absoluten Werte der Lactatveränderungen einen Mittelwert, beträgt dieser 0,33 mmol/l, prozentual gesehen liegt er bei 109,48%. Die entsprechenden Mediane lauten 0,12, bzw. 58,41%.



*Abb. 13: Individuelle Lactatveränderung am Tag. Auf der X-Achse sind die acht untersuchten Personen dargestellt mit jeweils zwei Balken. Der grüne Balken steht für den Vorher-Zustand und wurde für alle Patienten auf 100% gesetzt. Die blauen Balken repräsentieren den Nachher-Zustand unter kontinuierlicher Zuckermessung. Auf der Y-Achse ist die Lactatveränderung in Prozent (%) dargestellt.
Nr. = Nummer.*

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

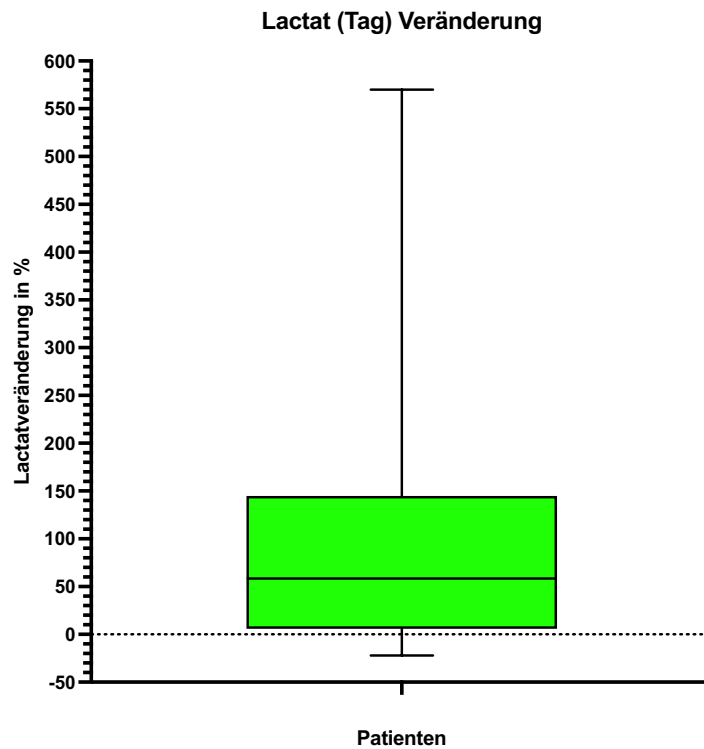


Abb. 14: Lactat (Tag) Veränderung. Boxplot zur Verteilungsdarstellung der Lactatveränderung in Prozent, die auf der Y-Achse angezeigt wird. Auf der X-Achse die Patientengruppe. Median 58,41%, 1. Quartil 5,76%, 3. Quartil 144,94%, Minimum -22,22%, Maximum 570%.
 Boxplot erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Betrachtet man den Boxplot zur Lactatveränderung am Tag (Abb. 14), so wird anhand des Medians, der bei 58,41% liegt, deutlich, dass im Schnitt hier eine Zunahme der Lactatwerte bei den 10 Patienten erfolgt ist. 50% der Werte liegen in einem Bereich zwischen 5,76% (1.Quartil) und 144,94% (3. Quartil). Die maximale Senkung ist mit -22,22% angegeben (Minimum), der größte Anstieg von Patient Nr. 14 mit 570%.

3.3.6 Lactat (Nacht)

Tabelle 6: Veränderung Lactat (Nacht) absolut und relativ

Patientennummer	Lactat (Nacht)-Veränderung absolut	Lactat (Nacht)-Veränderung relativ
I	n.v.	n.v.
II	-0,01	-4,76 %
III	+0,21	+105 %
IV	+0,14	+70 %
V	n.v.	n.v.
VI	n.v.	n.v.
VII	n.v.	n.v.
VIII	-0,01	-4,76 %
IX	-0,1	-33,33 %
X	+0,15	+35,71 %
XI	0	0 %
XII	+0,09	+39,13 %
XIII	+0,29	+111,54 %
XIV	+0,95	+452,38 %

Tabelle 6: Veränderung Lactat (Nacht) absolut und relativ. Neben der Patientennummer in der ersten Spalte wird in der zweiten Spalte die absolute Veränderung in mmol/l gezeigt in der dritten Spalte die relative Veränderung in Prozent (%). N.v.=nicht verfügbar.

Bei den Lactatwerten in der Nacht wurden insgesamt ebenfalls 10 Personen betrachtet. 60% dieser Personen hatten einen Anstieg der Werte zu verzeichnen, was einer Zahl von 6 Personen entspricht. Bei drei Personen kam es zur Reduktion, bei Patient Nr. XI blieben die Werte gleich.

Die größte Zunahme betrug 0,95 mmol/l, bzw. 452,38% und war bei Patient Nr. XIV zu sehen. Die stärkste Reduktion sowohl prozentual als auch absolut erfolgte bei Patient Nr. IX mit 0,1, bzw. 33,33%. Der Mittelwert für die absoluten Zahlen beträgt 0,17, prozentual berechnet er sich auf 77,09%. Parallel dazu lauten die dazugehörigen Mediane 0,12 und 37,42%.

Tabelle 6 bildet eine Übersicht über die gemessenen Veränderungen, die im erstellten Diagramm (Abb. 15) nochmals visualisiert werden. Hier wird besonders der starke Anstieg in der letzten Säule deutlich.

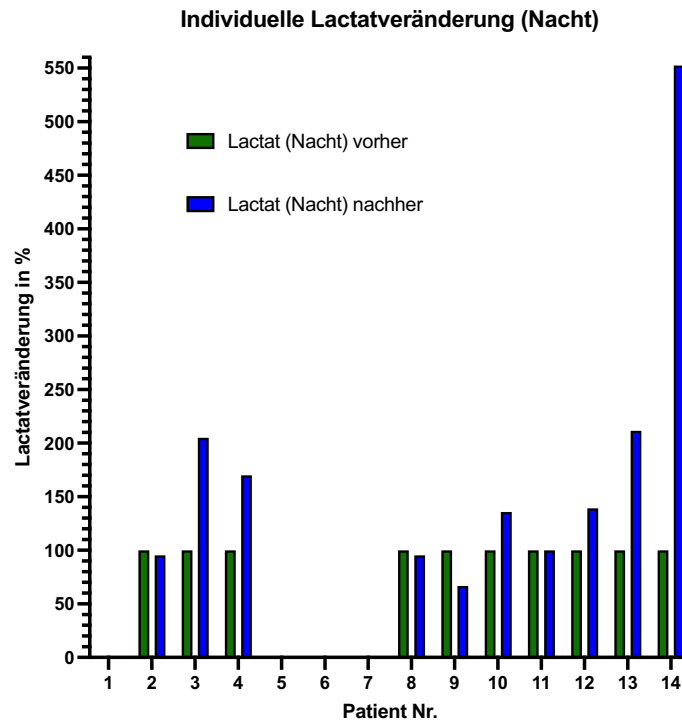


Abb. 15: Individuelle Lactatveränderung (Nacht). Auf der X-Achse die betrachteten Personen mit jeweils einem Vorher-Balken (dunkelgrün), der bei allen auf 100% gesetzt wurde, und einem Nachher-Balken (blau). Auf der Y-Achse die Lactatveränderung in Prozent (%). Nr. = Nummer
Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

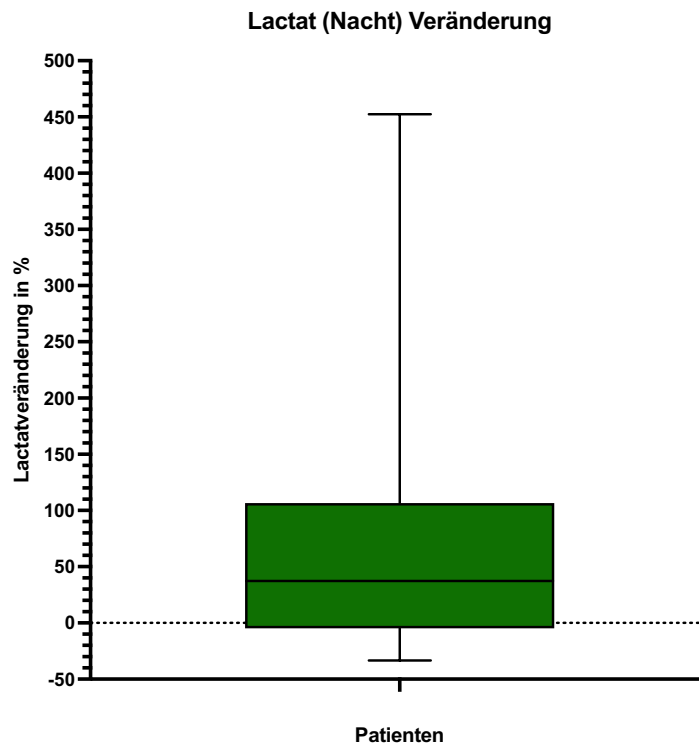


Abb. 16: Lactat (Nacht) Veränderung. Im Boxplot wird die Verteilung der Veränderung dargestellt. Auf der X-Achse ist die Patientengruppe, auf der Y-Achse die Lactatveränderung in Prozent (%) angegeben.

Median 37,42%, 1. Quartil -4,76%, 3. Quartil 106,64%, Minimum -33,33%, Maximum 452,38%.

Boxplot erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Beim hier erstellten Boxplot (Abb. 16) lässt sich der Median mit 37,42% ablesen. Somit fand orientierend an diesem Wert im Schnitt eine Zunahme um fast 40% bei den untersuchten Personen statt. 50% der Prozentwertveränderungen liegen im Bereich zwischen -4,76% und 106,64%, die beiden Werte bilden folglich hier das 1. Quartil und das 3. Quartil. Der untere Whisker liegt bei -33,33%, der obere Whisker bei 452,38%, entsprechend hoch sind Minimum und Maximum.

3.4 Betrachtung des Kohlenhydratverbrauchs

3.4.1 Kohlenhydratverbrauch am Tag

Tabelle 7: Veränderung Kohlenhydratverbrauch (Tag) absolut und relativ

Patientennummer	Kohlenhydratverbrauch Tag	Kohlenhydratverbrauch Tag
	absolut	relativ
I	-7	-46,67%
II	-2,5	-17,86%
III	-7,1	-48,63%
IV	-4	-30,77 %
V	-3,9	-61,9 %
VI	-3	-23,08%
VII	-5	-62,5 %
VIII	-2	-20 %
IX	-7	-53,85%
X	-5	-38,46 %
XI	-7,5	-37,5 %
XII	-10	-59,52 %
XIII	-9,3	-62 %
XIV	-8	-53,33%

Tabelle 7: Veränderung Kohlenhydratverbrauch (Tag) absolut und relativ. Übersichtliche Darstellung der individuellen Abnahme des Kohlenhydratverbrauchs in g/h in der zweiten Spalte und in Prozent (%) in der dritten Spalte.

Betrachtet man den Kohlenhydratverbrauch pro Stunde am Tag für alle Patientinnen und Patienten in Tabelle 7, so fällt auf, dass es bei jeder Person, also bei 100% der Untersuchten zu einer Reduktion des Kohlenhydratverbrauchs gekommen war, bzw. diese möglich war, ohne dass vermehrt Hypoglykämien aufgetreten sind. Graphisch lässt sich dies besonders in Abb. 17 erkennen.

Die größte Reduktion bezüglich der absoluten Zahl erfolgte bei Patient Nr. XII, der 10g/h weniger verbrauchte als zuvor. Dies entspricht einem Prozentsatz von 59,52%. Ausgehend von der prozentualen Reduktion war bei Patient Nr. VII der größte

Unterschied zu erfassen. Dieser reduzierte den Verbrauch um 5g/h, was einem Prozentsatz von 62,5%, also fast zwei Dritteln entspricht.

Die geringste Reduktion erfolgte bei Patient Nr. VIII. Hier gelang eine Reduktion von 2g/h, was einem Prozentsatz von 20% entspricht. Prozentual gesehen erfolgte die geringste Reduktionsmenge bei Patient Nr. II mit 17,86%.

Es lässt sich folglich sagen, dass bei allen Patienten eine Reduktion des Kohlenhydratverbrauchs pro Stunde am Tag erfolgte, und zwar um mindestens 17,86%.

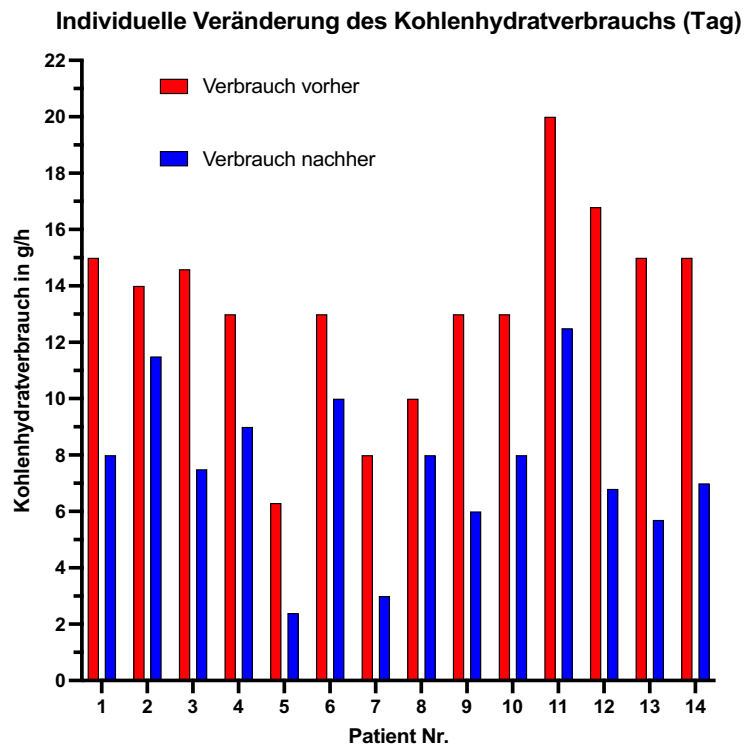


Abb. 17: Individuelle Veränderung des Kohlenhydratverbrauchs (Tag). Auf der X-Achse sind die jeweiligen Patienten dargestellt, auf der Y-Achse der Kohlenhydratverbrauch in Gramm pro Stunde (g/h). Die roten Säulen stehen für den Verbrauch vor kontinuierlicher Messung und Ernährungstherapie. Die blauen Säulen stellen den jeweiligen Zustand unter „stabiler Einstellung“ mit kontinuierlichem Messsystem und nach Ernährungsanpassung dar. Nr. = Nummer.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

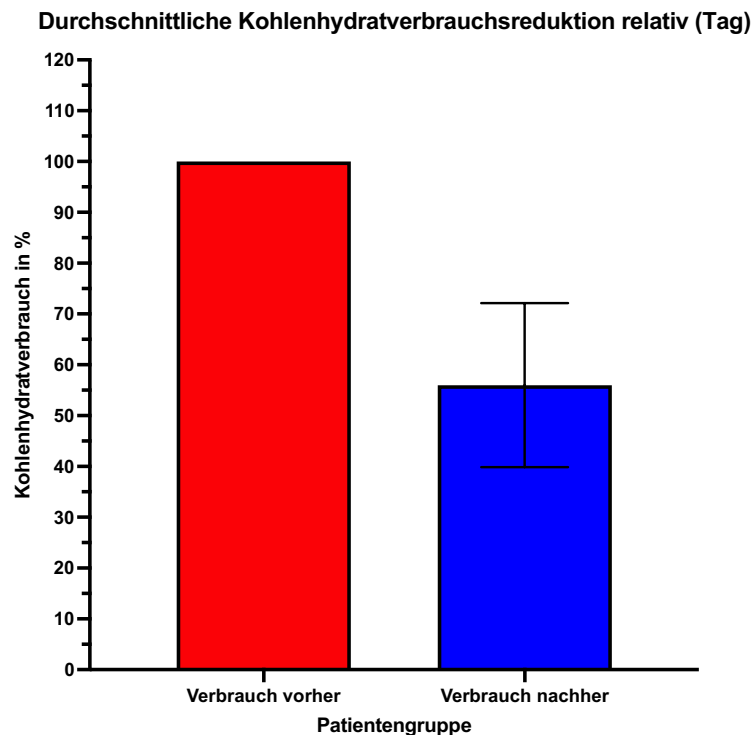


Abb. 18: Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion relativ (Tag mit) SD. Auf der X-Achse dargestellt die jeweilige Patientengruppe (vorher in rot und nachher in blau), auf der Y-Achse der Kohlenhydratverbrauch in Prozent (%)

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Bildet man für die Reduktionswerte einen Mittelwert, lässt sich dieser auf 5,81g/h berechnen. Bezogen auf die Reduktion des Kohlenhydratverbrauchs in Prozent beträgt der berechnete Mittelwert 44,01%. Prozentual gesehen haben die Untersuchten folglich Ihren Verbrauch im Schnitt auf 55,99% (SD +/- 16,14%) des jeweiligen Ausgangswertes reduziert, was Abb. 18 gut verdeutlicht.

Abb. 19 hingegen zeigt die Reduktion des Verbrauchs in Gramm pro Stunde (g/h). Hier erfolgte eine Reduktion von durchschnittlich 13,34 g/h (SD +/- 3,47 g/h) auf durchschnittlich 7,53 g/h (SD +/- 2,81 g/h).

Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion absolut (Tag)

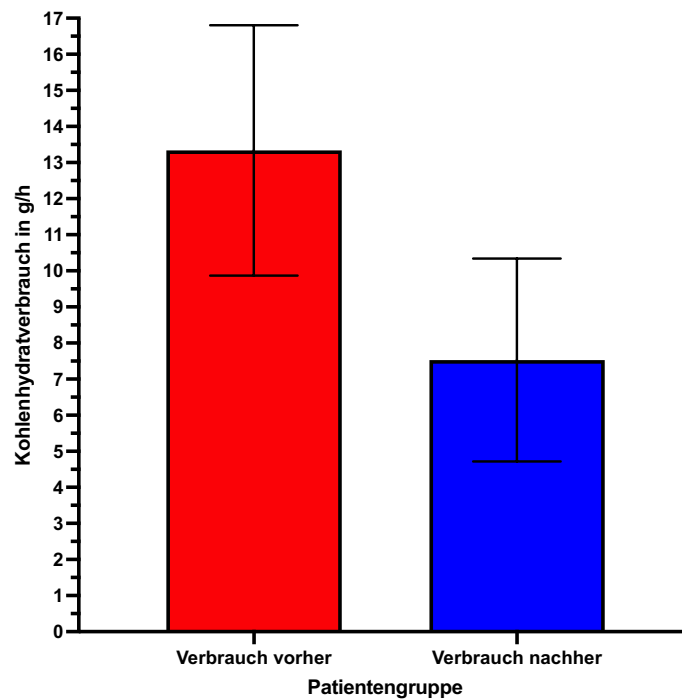


Abb. 19: Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion absolut (Tag) mit SD. Rote Säule: Durchschnittlicher Kohlenhydratverbrauch in Gramm pro Stunde am Tag vorher; Blaue Säule: Durchschnittlicher Kohlenhydratverbrauch in Gramm pro Stunde am Tag nachher. g/h = Gramm pro Stunde.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Anteil der Patienten an reduzierter Kohlenhydratmenge (Tag)

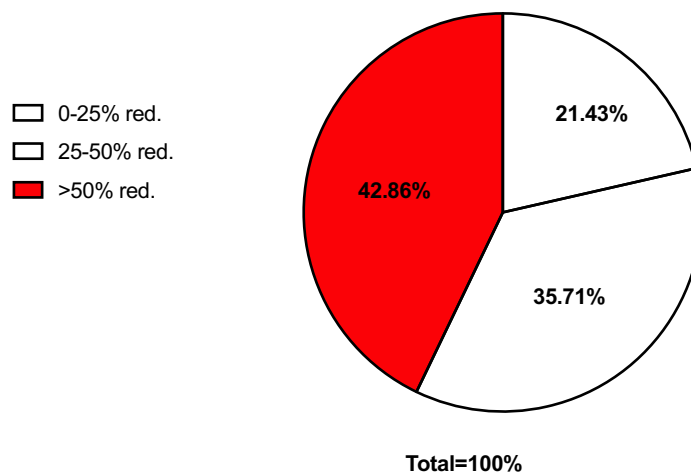


Abb. 20: Anteil der Patienten an reduzierter Kohlenhydratmenge (Tag). Einteilung der Patientengruppe hinsichtlich der Menge der reduzierten Kohlenhydrate in drei Gruppen: Reduktion um 0-25%, Reduktion um 25-50% und Reduktion um über 50%.

Diagramm erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Teilt man die Patientengruppe hinsichtlich der Höhe ihres reduzierten Kohlenhydratverbrauchs in drei Gruppe ein wie in Abb. 20 angegeben, so wird auch deutlich, dass über 42% der Personen ihren Verbrauch um mehr als 50% reduzieren konnten, ohne das Auftreten von Hypoglykämien. Bei 35,71% der Untersuchten erfolgte eine Reduktion zwischen 25-50%, bei den restlichen 21,43% eine Reduktion um bis zu 25%.

3.4.2 Kohlenhydratverbrauch in der Nacht

Tabelle 8: Veränderung Kohlenhydratverbrauch (Nacht) absolut und relativ

Patientennummer	Kohlenhydratverbrauch Nacht absolut	Kohlenhydratverbrauch Nacht relativ
I	-2,2	-20%
II	-3	-23,08%
III	-1,9	-25,33%
IV	-3	-30 %
V	-4,5	-69,23 %
VI	-3	-23,08%
VII	-5,8	-67,44%
VIII	0	0%
IX	-8	-76,19%
X	-7,1	-53,84 %
XI	-6	-50 %
XII	-6,7	-40,85 %
XIII	-4	-30,77 %
XIV	-5	-45,45%

Tabelle 8: Veränderung Kohlenhydratverbrauch (Nacht) absolut und relativ. In der ersten Spalte sind die Patienten mit jeweiliger Nummer dargestellt, in der zweiten Spalte die jeweilige Reduktion des nächtlichen Kohlenhydratverbrauchs in Gramm pro Stunde (g/h) und in der dritten Spalte die jeweilige Reduktion in Prozent (%).

Auch beim Kohlenhydratverbrauch pro Stunde in der Nacht erfolgte bei fast jeder Person eine Reduktion. Lediglich bei Patient Nr. VIII ist der Verbrauch gleichgeblieben.

In Tabelle 8 lässt sich ablesen, dass die größte Reduktion im Verbrauch bei Nacht bei Patient Nr. IX mit 8g/h erfolgte. Prozentual gesehen beträgt diese Reduktion einem Satz von 76,19%. Bezogen auf alle Prozentsätze ist die von Pat. Nr. IX ebenfalls die größte Reduktionsmenge.

Absolut gesehen verzeichnete sich die geringste Reduktion bei Patient Nr. III, der 1,9g/h weniger als zuvor verbrauchte, es erfolgte also eine Reduktion um 25,33%. Prozentual gesehen senkte sich der Verbrauch am geringsten bei Patient Nr. I mit 20%, was einer absoluten Zahl von 2,2 g/h entspricht.

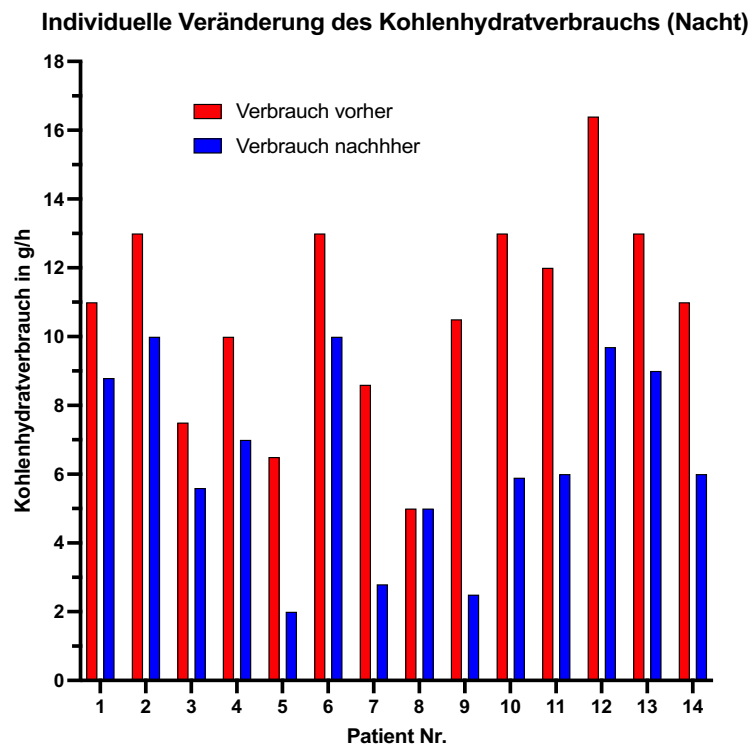


Abb. 21: Individuelle Veränderung des Kohlenhydratverbrauchs (Nacht). Auf der Y-Achse ist der Kohlenhydratverbrauch in Gramm pro Stunde (g/h) dargestellt, auf der X-Achse die Patienten. Die roten Säulen repräsentieren den Verbrauch vor Wechsel der Messmethode, die blauen Säulen den Zustand nach Wechsel und stabil eingestellter Stoffwechsellage. Nr. = Nummer.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Es lässt sich folglich sagen, dass es bei fast allen Personen möglich war, den Kohlenhydratverbrauch pro Stunde auch in der Nacht zu senken, und das um mindestens 20%. Abb. 21 gibt einen graphischen Überblick für jeden Patienten. Bis auf Patient Nr. 8 fand bei allen eine Reduktion statt.

Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion relativ (Nacht)

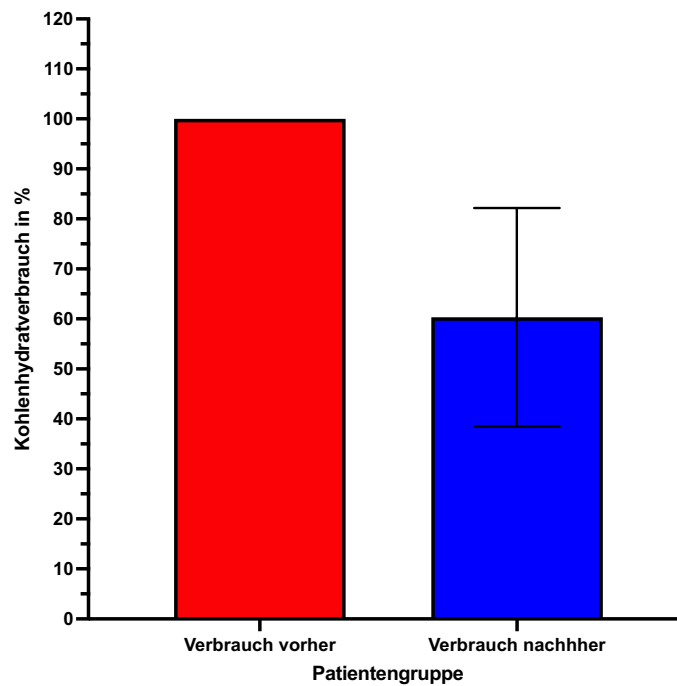


Abb. 22: Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion relativ (Nacht) mit SD. Setzt man den durchschnittlichen Ausgangswert der Untersuchten alle auf 100% (rote Säule), lässt sich eine durchschnittliche Reduktion auf 60,34% (blaue Säule) verzeichnen.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Im Durchschnitt gelang eine Reduktion um 36,04% auf 60,34% (SD +/- 21,86%) bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert für die Nacht, was in Abb. 22 dargestellt ist.

Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion absolut (Nacht)

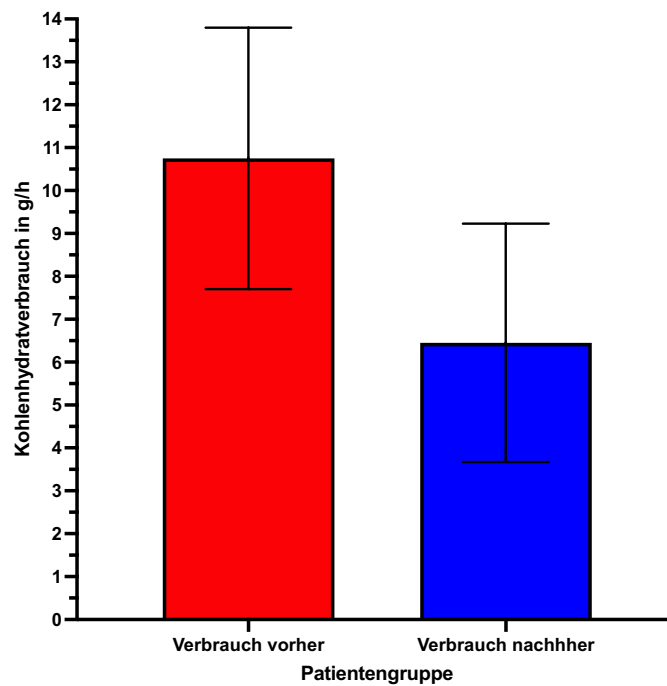


Abb. 23: Durchschnittliche Kohlenhydratverbrauchsreduktion absolut (Nacht) mit SD. Ein Mittelwert für den Verbrauch vorher wird auf 10,75g/h berechnet (rote Säule). Nach Therapiewechsel lag der Durchschnittsverbrauch bei 6,45g/h. g/h = Gramm pro Stunde.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Abb. 23 zeigt denselben Umstand, jedoch bezogen auf die absoluten Zahlen in Gramm pro Stunde (g/h). Berechnet man vom vorherigen Verbrauch einen Mittelwert für alle Personen, beträgt dieser 10,75 g/h (SD +/- 3,05 g/h). Im Durchschnitt konnte nach der kontinuierlichen Messung ein Verbrauch von 6,45 g/h (SD +/- 2,78 g/h) erzielt werden.

Anteil der Patienten an reduzierter Kohlenhydratmenge (Nacht)

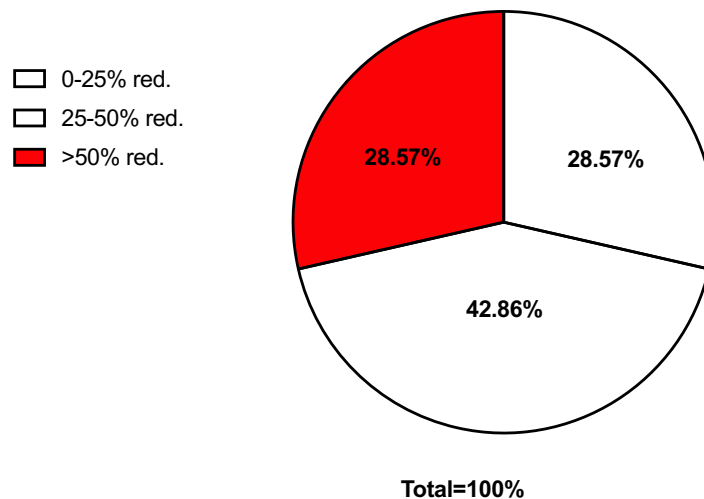


Abb. 24: Anteil der Patienten an reduzierter Kohlenhydratmenge (Nacht). Ein gleichgroßer Patientenanteil (jeweils 28,57%) konnte den nächtlichen Kohlenhydratverbrauch um 0-25%, bzw. über 50% reduzieren. Der Großteil der untersuchten Personen (42,86%) konnte den Verbrauch um 25-50% reduzieren.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Teilt man die Patienten wie auch beim zuvor beschriebenen Tagesverbrauch in drei Gruppen ein wie in Abb. 24, so fällt auf, dass der Großteil der Patienten mit 42,86% den Verbrauch in der Nacht um 25-50% senken konnten, also weniger stark als am Tag. Jeweils 28,57% der Patienten konnten den Verbrauch um 0-25%, bzw. 25-50% senken. Es sei zudem erwähnt, dass durch die Reduktion des Kohlenhydratverbrauchs in der Nacht auch direkte Folgen für den Lebensstil der Patienten entstanden.

So gelang es zwei Patienten, die Einnahme von modifizierter Stärke (Glykosade™), die für die stabile nächtliche Aufrechterhaltung des Blutzuckers eingenommen wurde, zur Nacht schrittweise vollständig abzusetzen und lediglich eine gewöhnliche Mahlzeit vor dem Zubettgehen einzunehmen, ohne das Auftreten einer Hypoglykämie zu bewirken. Außerdem konnte ein Patient nach Einstellung mit kontinuierlicher Messung die Benutzung einer Magensonde für eine nächtliche Aufnahme von Kohlenhydraten zur Nacht beenden. Es reichte auch hier die orale Aufnahme vor dem Schlafengehen komplett aus.

3.5 Betrachtung des Körpergewichts

Tabelle 9: Veränderung des Körpergewichts

Patientennummer	Körpergewicht vorher	Körpergewicht nachher	Differenz
I	57	48	-9
II	90	82	-8
III	58	50	-8
IV	69	66	-3
V	55	54	-1
VI	49	50	+1
VII	57	n.v.	n.v.
VIII	59	59,5	+0,5
IX	70	68	-2
X	75	73	-2
XI	77	75	-2
XII	56,5	73	+16,5
XIII	58	62	+4
XIV	51	49	-2

Tabelle 9: Veränderung des Körpergewichts. In den beiden ersten Spalten nach der Patientennummer ist zuerst das Körpergewicht in Kilogramm vor Behandlung mit kontinuierlichem System angezeigt, in der nächsten Spalte das Körpergewicht in Kilogramm nach der Behandlung. Zum Schluss folgt die Differenz aus Vorher- und Nachher-Werten ebenfalls in Kilogramm. n.v. = nicht verfügbar.

Ebenfalls untersucht wurde das Körpergewicht der Patientengruppe. Hierbei war es möglich von insgesamt 13 Personen das Gewicht im Verlauf zu beurteilen, bei einer Person war der Nachher-Wert nicht verfügbar.

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse bezüglich des Körpergewichts zusammen.

Bei genauerem Betrachten fällt auf, dass neun von 13 Personen, also ca. 69,23% der Untersuchten, ihr Körpergewicht nach Einstellung mit kontinuierlichem Messsystem reduziert hatten. Diese Gewichtsreduktion betrug im Schnitt bezogen auf den Mittelwert etwa 4,11 Kilogramm bezogen auf den Median 2 Kilogramm.

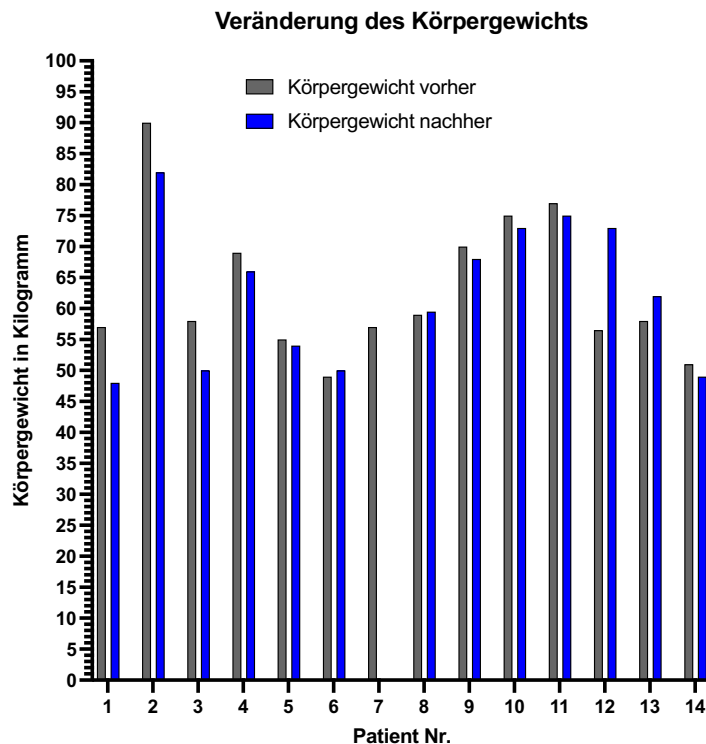


Abb. 25: Veränderung des Körpergewichts. Auf der X-Achse sind die Patienten dargestellt, auf der Y-Achse lässt sich das jeweilige Körpergewicht in Kilogramm ablesen. Dabei stehen die grauen Säulen für den Vorher-Zustand, die blauen Säulen für den Nachher-Zustand. Bei Patient Nr. 7 ist nur ein Wert vorhanden gewesen. Nr. = Nummer.

Abb. erstellt mit Graphpad Prism Version 9.2.0 für Mac, GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com

Bei den restlichen vier Personen fand eine Gewichtszunahme statt, bei einem von den beiden sogar um 16,5 Kilogramm. Im Schnitt beträgt die Zunahme ca. 5,5 Kilogramm (Mittelwert), bzw. 2,5 Kilogramm (Median). Auf alle Veränderungen gesamt bezogen berechnet sich der Mittelwert auf -1,15, der Median auf -2 Kilogramm.

Abbildung 25 stellt die Veränderungen des Körpergewichts graphisch dar. Hier ist zusätzlich das Körpergewicht von Patient Nr. III zu nennen, was bei nur 46 Kilogramm liegt, was der Tatsache zuzuschreiben ist, dass dieser Patient eine Wachstumsstörung aufwies und nur eine geringe Körpergröße von 154 cm hat. Zudem ist zu erwähnen, dass Patient I wie bereits erwähnt unter Umständen bereits an einer Tumorerkrankung litt, was das Körpergewicht zusätzlich beeinflusste. Die starke Zunahme von 16,5 kg bei Patient Nr. XII ist zudem auch dadurch beeinflusst, dass diese Person zuvor an einem Ernährungsmangelzustand aufgrund einer ausgeprägten Refluxösophagitis litt, der sich im Verlauf unter der kontinuierlichen stoffwechsel- und ernährungsmedizinischen Betreuung verbesserte.

Parallel dazu veränderte sich der BMI der Patienten, es gab jedoch lediglich eine Person, bei der sich die Einstufung der BMI-Klasse veränderte, nämlich Patient Nr. I, der vorher mit einem BMI von 21,2 kg/m² als normalgewichtig galt, dann aber mit einem BMI von 17,8 kg/m² als untergewichtig eingestuft wurde, was jedoch wie bereits erwähnt vermutlich auch daran lag, dass er zu diesem Zeitpunkt bereits unter einer Tumorerkrankung litt. Ansonsten waren von den restlichen 12 untersuchten Patienten (Pat. Nr. VII ausgenommen) 8 normalgewichtig, 3 übergewichtig und eine untergewichtig, dies galt sowohl vorher als auch nachher. Nichtsdestotrotz hatte sich der BMI bei der Mehrheit der Patienten zum Positiven, also Richtung Normalgewicht verbessert, so beispielsweise auch bei Pat. Nr. VI, die zwar zugenommen hatte, vorher jedoch laut BMI untergewichtig war.

3.6 Blutzuckerprofile

Um zu ermitteln, wie sich der Blutzuckerspiegel unter neuem Ernährungsplan mit reduzierter Kohlenhydratzufuhr verhält, wurden exemplarisch für 4 Patienten mit Hilfe des Programms „Dexcom Clarity“, was eine Art Cloud für die Speicherung der vom Blutzuckermessgerät erfassten Daten ist, mehrtägige Analysen ausgewertet. Im Rahmen dieser Analysen wurde unter anderem festgestellt, zu wieviel Prozent der beobachteten Zeit sich der Blutzucker innerhalb des vorher festgelegten Intervalls und damit im normoglykämischen Bereich befand und wie hoch der durchschnittlich gemessene Blutzucker war.

Die Daten aus diesen Analysen standen für die Patienten II, III, VII und VIII zur Verfügung.

Patient Nr. II wurde 6 Tage analysiert und war zu 80% der Zeit im Zielbereich (Blutzucker zwischen 75 und 120 mg/dl). Der durchschnittliche Blutzucker in dieser Zeit lag bei 103 mg/dl. Zu keinem Zeitpunkt sank der Wert unter die untere Schwelle. Von 75mg/dl.

Bei Patient Nr. III war der Blutzucker zu 62% im Zielbereich (70-120 mg/dl), in unter einem Prozent der Zeit war er unterhalb der unteren Grenze. Bei einer Beobachtungszeit von 14 Tagen betrug der durchschnittliche Blutzuckerwert 112 mg/dl.

Bei Patient Nr. VII lag die Analysezeit bei sieben Tagen. Innerhalb dieses Zeitraums lag der Blutzucker zu 77% im Zielbereich, nur in insgesamt 2% der Zeit unterschritt der Wert die kritisch festgelegte Grenze von 75 mg/dl. Der durchschnittliche Blutzuckerwert lag bei 89 mg/dl.

Patient Nr. VIII wurde sieben Tage analysiert, wobei der durchschnittliche Glucosewert 98 mg/dl betrug und der Blutzucker zu 82% im Zielbereich (75-120 mg/dl) war. In unter einem Prozent der Zeit geriet er unter den Wert von 75 mg/dl.

Zusammengefasst lässt sich für diese Patienten, die allesamt Ihre Kohlenhydratzufuhr deutlich reduziert hatten, sagen, dass bei allen in der Mehrheit der betrachteten Zeit der Blutzucker im normoglykämischen Bereich war. Trotz der reduzierten Zufuhr an Kohlenhydraten kam es insgesamt in maximal zwei Prozent der Zeit zu einer Unterschreitung der unteren Grenze.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.1.1 Zusammenfassung der Veränderungen im Kohlenhydratverbrauch

Für die hier dargestellte Analyse wurden insgesamt 14 Patienten mit der Diagnose Glykogenose Typ I hinsichtlich der Veränderung verschiedener Laborparameter (Triglyceride, Harnsäure, GOT, GPT, Lactat), des Körpergewichts und der täglichen Kohlenhydrataufnahme nach Beginn einer kontinuierlichen Glukosemessung untersucht. Hinsichtlich des Kohlenhydratverbrauchs lässt sich zusammenfassend sagen, dass bei fast allen Patienten eine Reduktion sowohl am Tag als auch in der Nacht möglich war (vgl. Abb. 17 und Abb. 18). Lediglich bei einer Person (Patient VIII) blieb der Verbrauch in der Nacht gleich (vgl. Tabelle 8).

Wirft man einen genaueren Blick auf die reduzierten Kohlenhydratmengen fällt zudem auf, dass der Verbrauch bei den meisten Patienten um verhältnismäßig hohe Mengen reduziert worden ist. Tagsüber konnten mehr als 40% der Patienten ihren Kohlenhydratverbrauch um mehr als die Hälfte reduzieren (vgl. Abb. 20), nachts waren es immerhin fast 30%, die eine Reduktion um 50% erzielen konnten (vgl. Abb. 24).

Im Schnitt konnte tagsüber die Aufnahmemenge stärker reduziert werden als in der Nacht.

Wichtig ist zudem zu betonen, dass eine Reduktion der aufgenommenen Kohlenhydrate nicht auf Kosten von vermehrten Hypoglykämien (Blutzucker < 75 mg/dl) stattfand. Dies gilt sowohl für den Tag als auch für die Nacht. Im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen wurden anamnestisch keine vermehrt gemessenen Hypoglykämien oder Symptome, die auf solche hinweisen, angegeben. Unterstützt wird diese Tatsache durch die von einigen Patienten zur Verfügung gestellten, exemplarisch ausgewerteten Daten der mittels CGM kontinuierlich gemessenen Glucosekonzentrationen. Auch bei der Auswertung dieser mehrtägigen Analysen war der Blutzuckerspiegel der Patienten für den betrachteten Zeitraum überwiegend im Normbereich. Der Zeitanteil, bei dem der Blutzucker den unteren Schwellenwert (< 75

mg/dl) unterschritt, lag bei der Mehrheit der betrachteten Personen bei unter einem Prozent.

4.1.2 Zusammenfassung der Gewichtsveränderung

Neben den Laborwerten und dem Kohlenhydratverbrauch wurden zusätzlich das Körpergewicht und der dazugehörige BMI kurz vor Wechsel der Messmethode mit den Daten unter neuem Ernährungsplan und kontinuierlicher Messung verglichen.

Hierbei fällt auf, dass bei fast 70% der Untersuchten eine Reduktion des Körpergewichts festgestellt wurde (vgl. Tabelle 9). Der durchschnittliche Verlust beträgt dabei 4,11 kg bzw. 2 kg.

4.1.3 Zusammenfassung der Laborwertveränderungen

Betrachtet wurden im Rahmen dieser Arbeit hinsichtlich der Laborparameter Triglyceride, Harnsäure sowie Lactat im Sammelurin, letzteres jeweils tagsüber und in der Nacht. Bei diesen handelt es sich um die klassischen Kontrollparameter bei Glykogenose Typ I, die durch Hypoglykämien steigen. Zudem wurden die Transaminasen im Blut (GOT, GPT) untersucht, wobei diese u.a. auch bei Glykogeneinlagerungen und steatosis steigen und im Vergleich zu den vorherigen Parametern als eher unspezifisch zu bezeichnen sind.

Untersucht man die Veränderungen der jeweiligen Parameter hinsichtlich des Anteiles an Patienten, bei denen eine Zunahme oder eine Abnahme nach Wechsel der Blutzuckermessmethode stattgefunden hat, so wird deutlich, dass Triglyceride, Harnsäure und Lactat bei der Mehrheit der Patienten gestiegen sind: Triglyceride, bei denen eine Zunahme bei 71,43% der Patienten stattgefunden hat (vgl. Abb. 6), Harnsäure, wo die Zunahme bei 61,54% der Patienten zu sehen war (vgl. Abb. 7) und die Lactatwerte. Hier ergab sich für die Tageswerte eine Zunahme bei 80% der betrachteten Patienten (vgl. Abb. 13), bei den Nachtwerten eine Zunahme in 60% der Fälle (vgl. Abb. 15).

Bei den Leberwerten GOT und GPT kam es nach Wechsel der Blutzuckermessmethode und maximal möglicher Kohlenhydratreduktion bei der Mehrheit der Personen zu einer Abnahme. In beiden Fällen kam es zu einer Reduktion bei 57,14% der Patienten (vgl. Abb. 9 bzw. Abb. 11).

Es wurden außerdem im Rahmen der Analyse für jeden Laborwert basierend auf den prozentualen Veränderungen bei jedem Patienten sowohl der Mittelwert als auch der Median für die Höhe der Veränderung gebildet. Hierbei fällt auf, dass das Ausmaß der Veränderung bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich ist und es daher zwischen Mittelwert und Median bei den Parametern sehr große Unterschiede gibt. So liegt beispielsweise der Mittelwert der Laborveränderung bei den Triglyceriden bei +64,89%, während der Median bei nur +22,02% liegt. Bei der Veränderung der GOT- und GPT-Werte ist der Unterschied noch deutlicher. Diese Diskrepanz basiert weitestgehend auf der Tatsache, dass bei den Laborparametern einiger Patienten zum Teil sehr extreme Veränderungen stattgefunden haben, z.B. bei Patient I, der gemessen anhand der Triglyceride initial eine schlechte Stoffwechseleinstellung aufwies und diese während der Einstellung unter CGM deutlich verbessern konnte, oder auch bei Patient XII, bei dem initial die Triglyceride aufgrund einer Ernährungsmangelsituation sehr niedrige Werte aufwiesen und im Verlauf deutlich gestiegen sind (vgl. Tabelle 1). Verdeutlicht wird dies weiterhin an Abb. 5 und der dortigen Spannweite. Da der Median durch solche Ausreißer weniger beeinflusst wird als der Mittelwert, ist er gegebenenfalls bei dem hier entstandenen Datensatz repräsentativer und zu bevorzugen.

Besonders deutlich und damit hervorzuheben war die Veränderung beim Tageslactatwert im Sammelurin. Wie bereits erwähnt stiegen hier die Werte bei 80% der untersuchten Patienten an (vgl. Abb. 13). Das Ausmaß des Anstiegs war jedoch sehr unterschiedlich und bei mehreren Patienten nicht sehr ausgeprägt, so dass die Lactatausscheidung im Zielbereich blieb. Lediglich bei Patient IX war der Grenzwert von 0,6 mmol/d tagsüber und bei Patient XIV tagsüber und nachts überschritten worden.

4.2 Diskussion der angewendeten Methoden

In den meisten veröffentlichten Arbeiten werden hauptsächlich pädiatrische Patienten in ähnlich kleiner Fallzahl, wie in dieser Arbeit betrachtet. Dies ist auf den Umstand

zurückzuführen, dass die Glykogenose Typ I eine selten vorkommende angeborene Stoffwechselerkrankung ist. Die geringe Probandenzahl ist also eine übliche Limitation und die Zahl von 14 Untersuchten eine durchschnittliche Kollektivgröße [76-78].

Aufgrund der in der Einleitung beschriebenen Stoffwechselprozesse wird deutlich, warum im Rahmen der Laboranalyse die genannten Parameter betrachtet werden. Bei vermehrtem Vorhandensein von Glucose-6-phosphat kommt es zur vermehrten Produktion von Lactat und Triglyceriden sowie durch den Abbau von vermehrt aus ATP angefallenem AMP zu vermehrter Entstehung von Harnsäure. Die Leberwerte GOT und GTP zeigen unter Umständen eine Schädigung des Organs durch angehäuften Glykogen und/oder vermehrte Lipidspeicherung, können aber auch unter pathologisch erhöhten Lactatwerten ansteigen. Diese Laborwerte dienen standardmäßig zur Einschätzung der Stoffwechselsituation bei Glykogenose Typ I-Patienten, weshalb sie im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen gemessen werden. Zum Großteil überschneiden sich die hier untersuchten Laborparameter auch mit Laborparametern aus anderen Arbeiten, die die Wirkung von kontinuierlicher Glucosemessung bei Glykogenosen untersuchen [79].

Da der Fokus bezüglich der zu untersuchenden Veränderungen auf der Kohlenhydrataufnahme lag, wurde die Aufnahme Gramm Kohlenhydrate pro Stunde bestimmt, die sich gut über die für jede Person aufgestellten Ernährungsprotokolle ausrechnen lässt.

Da es durch die veränderte Nahrungsaufnahme auch zu Veränderungen im Gewicht kommen kann, wurde als zusätzlicher Parameter die Veränderung des Körpergewichts in Kilogramm in die Arbeit miteinbezogen.

Durchaus zu kritisieren ist der individuell unterschiedliche Beobachtungszeitraum bei jedem Patienten hinsichtlich der Datenerhebung vor und nach Wechsel der Messmethode. Die Patienten waren teils schon lange in der Ambulanz in Behandlung, bis sie auf kontinuierliche Messung umgestellt wurden, während andere während der Behandlungszeit in der Ambulanz für angeborene Stoffwechselerkrankungen nach kürzerer Zeit das System zur kontinuierlichen Messung erhielten. Dies hängt unter anderem auch damit zusammen, dass die Geräte von den Krankenkassen erst genehmigt werden mussten. Dieser Zulassungsprozess musste für jeden Patienten einzeln stattfinden, sodass es zu unterschiedlich langen Wartezeiten bis zur Zulassung kam. Zudem verging bei jedem Patienten nach Erhalt der kontinuierlichen Sensoren unterschiedlich viel Zeit, bis eine stabile Stoffwechseleinstellung erreicht wurde. Folglich

hatten die Patienten ihre Systeme unterschiedlich lange, bis es zur Erhebung der Nachher-Werte kam.

Bei der Erhebung der Werte und den entsprechenden Zeiträumen, auf die sich diese beziehen, gab es ebenfalls große Unterschiede. Ausgewählt wurden für jeden Laborparameter die Werte, die bei den letzten drei Konsultationen in der Ambulanz vor Wechsel der Messmethode und die drei Werte, die direkt nach dem eingangs definierten Zustands der „stabilen Einstellung“ erhoben worden sind. Unabhängig davon, dass es aufgrund der retrospektiven Analyse zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht bei allen Personen für alle Parameter drei Vorher- und drei Nachher-Werte gab, ist zu kritisieren, dass die Patienten auch in verschiedenen Intervallen, die abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf waren, zu den regelmäßigen Kontrollterminen in die Ambulanz einbestellt wurden. Manche wurden beispielsweise alle drei Monate einbestellt, während bei anderen nur alle sechs Monate eine Konsultation erfolgte. Zusätzlich wurden auch Termine auf Patientenwunsch verschoben. Diese Umstände haben zur Folge, dass die Zeiträume, auf die sich die Daten bei jedem Patienten beziehen, unterschiedlich lang sind. Besonders bei den Lactatwerten im Sammelurin fällt zudem auf, dass hier einige Daten fehlen, was daran liegt, dass der Erhalt dieser Werte stark von der Compliance der Patienten abhängig ist, da diese den Urin selbst sammeln und zu den Untersuchungen mitbringen müssen, was bei einigen Patienten nicht regelmäßig der Fall war. Die genannten Kritikpunkte gehen auf die Tatsache zurück, dass es sich hier um eine retrospektive Datenanalyse handelt und mit Daten gearbeitet wurde, die primär im Rahmen der Krankenversorgung und nicht mit dem primären Ziel erhoben wurden, hieraus eine systemische Analyse zu erstellen. Auch ist das Vorhandensein der Daten maßgeblich von der Zuverlässigkeit und Mitarbeit der Patienten abhängig, worauf im Nachhinein kein Einfluss genommen werden kann. Es wurde versucht, aus den vorhandenen Daten eine der Fragestellung gerecht werdende Analyse zu erstellen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Im Vordergrund dieser Auswertung stand besonders die Möglichkeit der Anpassung der Kohlenhydrataufnahme unter kontinuierlicher Glucosemessung und hiervon ausgehend die Veränderung der restlichen Parameter. Vermutet wurde, dass mit Hilfe der

kontinuierlichen Glucosemessung bei vielen Patienten eine deutliche Verringerung der aufzunehmenden Kohlenhydratmenge ohne erhöhtes Auftreten von Hypoglykämien möglich ist und weniger Kohlenhydrate gebraucht werden als von vielen Patienten angenommen. Dies basierte auf der Annahme, dass die Patienten meist die festgelegte Kohlenhydrat-Aufnahme aus der Jugendzeit beibehielten und für sie hauptsächlich die Vermeidung von akut gefährlichen Hypoglykämien als oberstes Ziel galt. Vor Beginn der kontinuierlichen Messung hielten die meisten Patienten eine Diät ein, bei der das Vermeiden von Hypoglykämien durch hohe Zufuhr an Kohlenhydraten als oberste Priorität galt. Die hierdurch vermehrt entstehenden postprandialen Hyperglykämien, die für diese Patientengruppe zwar nicht akut, jedoch langfristig durch weitere Glykogeneinlagerung schädlich sein können, werden oftmals ohne kontinuierliche Messung gar nicht wahrgenommen, zumal viele Patienten nur bei Hypoglykämie-Symptomen ihren Blutzucker kontrollieren. Weiterhin kann eine unkritische Kohlenhydratmast zu Übergewicht und Steatosis hepatis führen sowie die ohnehin bestehende Neigung zur Insulinresistenz verstärken.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei allen 14 betrachteten Personen durch den Einsatz eines kontinuierlichen Glucosemessgerätes eine deutliche Reduktion der aufgenommenen Kohlenhydratmenge am Tag erfolgte. In der Nacht war eine Reduktion der Aufnahme bei 13 von 14 Personen möglich, hauptsächlich durch die Ermittlung des tatsächlich zur Hypoglykämievermeidung bestehenden Kohlenhydratbedarfs. Die Arbeit von Jelaska et al. [80] zeigt in einem *case report* ebenfalls, dass durch die kontinuierliche Glucosemessung eine Reduktion der aufgenommenen Kohlenhydratmenge möglich ist und damit auch das Auftreten von vermehrten Hyperglykämien verhindert werden kann. Auch Herbert et al. gehen in ihrer Arbeit teilweise auf die Problematik der Hyperglykämien ein [77]. Die meisten der wenigen Arbeiten, die sich mit dem Einsatz von kontinuierlicher Glucosemessung bei Glykogenose-Patienten beschäftigen, legen den Fokus aber eher auf das Vorhandensein von asymptomatischen Hypoglykämien, die durch die kontinuierliche Messung aufgedeckt werden [79, 81].

Aus der Zusammenfassung der Laborwertveränderungen lässt sich entnehmen, dass bei den klassischen Stoffwechselfparametern (Triglyceride, Harnsäure, Lactatausscheidung) entgegen den eigentlichen Erwartungen im überwiegenden Anteil der Patienten eine Zunahme erfolgte. Lediglich bei den im Vergleich hierzu unspezifischen Transaminasen GOT und GPT erfolgte überwiegend eine Reduktion. Dies könnte ein Zeichen dafür sein,

dass durch die geringere Aufnahme der Kohlenhydrate auch die pathologische Akkumulation von Glykogen abnimmt und sich hierdurch der Leberzustand verbessert. Es wurde versucht einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Kohlenhydratreduktion und der Zunahme der Laborparameter zu finden. Es ist hierbei aufgefallen, dass die Patienten, die besonders am Tag ihren Kohlenhydratverbrauch stark (über 50%) reduziert hatten, in der Nacht aber keine derartig starke Abnahme zu verzeichnen hatten, eher eine ausgeprägte Zunahme der Laborwerte Triglyceride, Harnsäure und Lactatausscheidung aufwiesen. Deutlich wird dies an den Kohlenhydratveränderungen bei Patient Nr. XII, XIII und XIV, die alle ihren Verbrauch am Tag um über 50% reduziert hatten, bei denen dies in der Nacht aber nicht in so hohem Ausmaß erfolgt ist. Dies deutet darauf hin, dass durch die bewusste kontinuierliche Kontrolle am Tag eine zu starke Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme erfolgte, also zu niedrige Blutzuckerwerte toleriert wurden, auch wenn keine akut symptomatischen Hypoglykämien auftraten. Eine pathologische Akkumulation von Glucose-6-Phosphat aufgrund des Glucose-6-Phosphatasesystem-Enzymdefekts entsteht hierbei nicht nur durch inkomplette Glykogenolyse, sondern auch durch unvollständige Gluconeogenese, die bei Hypoglykämien ausgelöst wird. Dies kann zum einen daran liegen, dass für den individuellen Patienten eine zu niedrige untere Grenze definiert wurde. Zum anderen berichteten einige Patienten aber auch über eine systematische Diskrepanz zwischen den Werten der kontinuierlichen Messung im subkutanen Gewebe und der Selbstmessung aus Kapillarblut, so dass möglicherweise auch aus diesem messtechnischen Grund zu niedrige Blutglukosekonzentrationen bestanden. Tatsächlich wurde nach Auswertung der hier gemessenen Daten für individuelle Patienten die untere Toleranzgrenze der kontinuierlichen Messung angehoben.

Die Patienten V, VII und IX hingegen hatten zwar ebenfalls eine starke Abnahme des Verbrauchs am Tag um über 50%, jedoch war bei diesen drei Patienten auch in der Nacht eine Reduktion der Kohlenhydrat-Aufnahme um über 50% erfolgt, mit dem Ergebnis, dass hier Triglyceride, Harnsäure und Lactatausscheidung nicht auffallend stark gestiegen waren. Dies deutet darauf hin, dass die tags und nachts gleichermaßen erfolgte Reduktion der Kohlenhydrataufnahme dem tatsächlichen Kohlenhydratbedarf entsprach und eine Normoglykämie ohne Verschlechterung der klassischen Stoffwechselfparameter mit einem geringeren Kohlenhydratangebot aufrechterhalten werden konnte. Die vorangegangene Überschätzung des Kohlenhydratbedarfs könnte zum einen an fehlender Kontrolle der Blutzuckerwerte liegen, da viele Erwachsene vor der CGM nur sporadisch

ihren Blutzucker gemessen haben. Zum anderen könnte in einigen Fällen das unkritische Weiterführen eines in der Jugend ermittelten Kohlenhydratbedarfs zur Überversorgung beigetragen haben, insbesondere bei Patienten, die vor der CGM nicht regelmäßig in stoffwechselmedizinischer Betreuung waren, da dem abnehmenden Energie- und Kohlenhydratverbrauch im fortschreitenden Erwachsenenalter nicht Rechnung getragen wurde.

In der Arbeit von Kasapkara et al. wurde der Stoffwechselzustand von an Glykogenose Typ I erkrankten Kindern mit Hilfe von kontinuierlicher Glucosemessung erfasst. Hierbei wurden im Gegensatz zu den in dieser Arbeit betrachteten Erwachsenen mehrere Phasen asymptomatischer Hypoglykämien (<70 mg/dl) detektiert und daraufhin die aufgenommene Glucose, bzw. Kohlenhydratmenge erhöht [79].

Bezüglich des Körpergewichts lässt sich sagen, dass auch wenn die Zeitspanne zwischen den Messungen individuell unterschiedlich ist, die Reduktion der Kohlenhydratzufuhr bei der deutlichen Mehrheit der Patienten zu einer Verringerung des Körpergewichts geführt hat. Ein zu hohes Körpergewicht zählt als kardiovaskulärer Risikofaktor und ist assoziiert mit zahlreichen anderen Erkrankungen, insbesondere auch mit vermehrter Insulinresistenz, die auch durch die Glykogenose selbst begünstigt wird und deren optimale Einstellung erschwert. Die Reduktion der Kohlenhydratzufuhr durch kontinuierliche Glucosemessung könnte also für ohne kontinuierliches Glucosemonitoring sehr häufig übergewichtige Patienten mit Glykogenose Typ I auch eine Möglichkeit darstellen, Körpergewicht zu reduzieren und somit ihren Gesundheitszustand zu verbessern.

4.4 Schlussfolgerung

Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob unter kontinuierlicher Glucosemessung eine Anpassung der Kohlenhydratzufuhr bei Patienten mit Glykogenose Typ I möglich ist und wie sich diese Veränderung hinsichtlich relevanter Laborparameter und des Körpergewichts auswirkt. Neben den akut bedrohlichen Hypoglykämien stellen auch die Hyperglykämien ein relevantes Risiko für diese Patientengruppe dar. Aufgrund eines angeborenen Enzymdefekts ist die Mobilisierung, bzw. Freisetzung von Glucose aus vor allem in der Leber gespeichertem Glykogen und damit eine autonome Regulierung des

Blutzuckerspiegels bei den Betroffenen nicht möglich. Hieraus resultiert eine pathologische Akkumulation von nicht verwertbarem Glykogen in der Leber, das unter Umständen die Stoffwechselleistung des Organs negativ beeinflusst und gegebenenfalls ein erhöhtes Risiko der Entstehung von Adenomen und damit verbunden einer potenziell bösartigen Neoplasie begünstigt [82]. Im Rahmen der Ernährungstherapie bei Glykogenose Typ I ist es folglich nicht nur wichtig, durch regelmäßige, ausreichende Kohlenhydratzufuhr den Hypoglykämien vorzubeugen, sondern die Zufuhr auch nicht zu hoch anzupassen, sodass nicht vermehrt Glykogen in der Leber gespeichert wird. Wichtig ist eine adäquate Zufuhr, weder zu hoch noch zu gering.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass mit Hilfe der kontinuierlichen Glucosemessung bei den meisten der untersuchten Erwachsenen eine schrittweise starke Reduktion der Kohlenhydratzufuhr erreicht werden konnte, ohne dass vermehrte Unterzuckerungen auftraten.

Nichtsdestotrotz ist zu betonen, dass es bei den klassischen Stoffwechselfparametern bei der Mehrheit der Patienten zu einer Erhöhung gekommen ist, anhand derer im Verlauf eine geringe Nachjustierung der Kohlenhydratzufuhr vorgenommen wurde.

Beim Körpergewicht kam es bei der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Patienten durch die geringere Kohlenhydrataufnahme zu einer Reduktion, die kontinuierliche Messung kann in diesem Fall auch als Hilfsmittel zur Gewichtsreduktion bei Übergewicht, meist durch übermäßige Kohlenhydrat-Zufuhr, gesehen werden.

Auch darf man nicht vergessen, dass es durch die kontinuierliche Glucosemessung bei einigen Patienten zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität dadurch gekommen ist, dass sie zum Teil die über Nacht liegenden Magensonden durch die reduzierte Kohlenhydratmenge nicht mehr benötigten oder auch keine Maisstärke mehr in der Nacht zu sich nehmen mussten, da ein normales Abendessen bei Spätmahlzeit reichte, um den Blutzuckerspiegel auch nachts konstant zu halten. Andere Arbeiten zeigten auch, dass der Einsatz kontinuierlicher Messsysteme zum Detektieren asymptomatischer Hypoglykämien beiträgt [79, 81]. Erste Erkenntnisse aus weiteren Untersuchungen lassen jedoch teilweise auch psychische Belastung durch den Einsatz von kontinuierlichen Messsystemen vermuten, konkret ausgelöst am ehesten durch das Gefühl, einem permanenten Überwachungsdruck ausgesetzt zu sein und die Stoffwechselsituation ständig optimal halten zu müssen.

Der Einsatz von kontinuierlicher Glucosemessung bei Patienten mit Glykogenose Typ I sollte weiter erforscht und angewendet werden, auch wenn es bezogen auf die zu

verabreichende Kohlenhydratmenge wohl ein Abwägen zu sein scheint zwischen der schädlichen Akkumulation von Glykogen durch zu hohe Glucosezufuhr und der zu geringe Gabe mit der damit verbundenen Verschlechterung klassischer Stoffwechselfparameter. Ernährungsberatung und weitere Kontrollen der Stoffwechselfparameter bleiben für die Therapie weiterhin unerlässlich.

4.5 Ausblick

Andere Studien zeigten wie oben erwähnt bereits die Nützlichkeit der kontinuierlichen Blutzuckermessung bei pädiatrischen Glykogenose-Patienten bezüglich der Aufdeckung der unentdeckten Hypoglykämien. Ein sich auf diese Art ergebender ständiger und beinahe ununterbrochener Informationsgewinn inklusive dessen digitaler Speicherung bietet für die weitere Therapigestaltung Vorteile und Sicherheit.

Da es vielen Erwachsenen möglich ist, die Zufuhr der Kohlenhydrate deutlich zu reduzieren und somit zu vermeiden, eine zu hohe, nicht benötigte Menge des Energieträgers aufzunehmen, sollte die optimale Anwendung der Technik weiter untersucht werden. So bleibt es ein Abwägen zwischen der schädlichen Akkumulation von Glykogen und des individuellen Kohlenhydratmindestbedarfs. Es ergibt sich aus den Erkenntnissen innerhalb der Therapie zunächst eine Art Balanceakt zwischen diesen beiden Auswirkungen. Um einen eindeutigen Zusammenhang beschreiben zu können, sollte das Themengebiet der kontinuierlichen Blutzuckermessung bei Glykogenose Typ I-Patienten wie bereits erwähnt genauer untersucht werden. Der standardmäßige Einsatz kann ggf. durch Reduktion der Kohlenhydrat-Aufnahme für die Patienten ein enormer Gewinn an Lebensqualität durch weniger Komorbiditäten und angenehmere Lebensweisen, zum Beispiel ohne Magensonden, bedeuten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die ständige Verfügbarkeit der Glukosewerte mit einem entsprechenden Handlungsimperativ von Patienten auch als Belastung empfunden werden kann. Dieser Aspekt ist noch nicht systematisch untersucht worden, sollte aber in zukünftigen Studien bewertet werden, um die langfristige Lebensqualität unter kontinuierlicher Glucosemessung zu bewerten. Diese sollte bei der klinischen Betreuung aller Patienten immer an vorderster Stelle stehen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. e.V., D.G.f.E. *Kohlenhydrate, Ballaststoffe*. 2000 [cited 2021 15.06]; Available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/kohlenhydrate-ballaststoffe/>.
2. Blaschek, W. and S. Alban, *Kohlenhydrate I: Chemie, wichtige Mono-und Oligosaccharide*, in *Pharmakognosie—Phytopharmazie*. 2007, Springer. p. 475-514.
3. Cummings, J.H. and A.M. Stephen, *Carbohydrate terminology and classification*. *Eur J Clin Nutr*, 2007. **61 Suppl 1**: p. S5-18.
4. Mergenthaler, P., et al., *Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function*. *Trends Neurosci*, 2013. **36**(10): p. 587-97.
5. Peyrot des Gachons, C. and P.A. Breslin, *Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome*. *Curr Diab Rep*, 2016. **16**(10): p. 102.
6. Oku, T. and S. Nakamura, *Digestion, absorption, fermentation, and metabolism of functional sugar substitutes and their available energy*. *Pure and Applied Chemistry*, 2002. **74**(7): p. 1253-1261.
7. Roach, P.J., et al., *Glycogen and its metabolism: some new developments and old themes*. *Biochem J*, 2012. **441**(3): p. 763-87.
8. Adeva-Andany, M.M., et al., *Glycogen metabolism in humans*. *BBA Clin*, 2016. **5**: p. 85-100.
9. Skurat, A.V., et al., *Rate-determining steps in the biosynthesis of glycogen in COS cells*. *Arch Biochem Biophys*, 1996. **328**(2): p. 283-8.
10. Thon, V.J., M. Khalil, and J.F. Cannon, *Isolation of human glycogen branching enzyme cDNAs by screening complementation in yeast*. *J Biol Chem*, 1993. **268**(10): p. 7509-13.
11. Visuttijai, K., et al., *Glycogenin is Dispensable for Glycogen Synthesis in Human Muscle, and Glycogenin Deficiency Causes Polyglucosan Storage*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. **105**(2).
12. Tadaishi, M., et al., *Adenosine stimulates hepatic glycogenolysis via adrenal glands-liver crosstalk in mice*. *PLoS One*, 2018. **13**(12): p. e0209647.
13. Johnson, L.N., *Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors*. *FASEB J*, 1992. **6**(6): p. 2274-82.
14. Ellingwood, S.S. and A. Cheng, *Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases*. *J Endocrinol*, 2018. **238**(3): p. R131-R141.
15. Ravnskjaer, K., A. Madiraju, and M. Montminy, *Role of the cAMP Pathway in Glucose and Lipid Metabolism*. *Handb Exp Pharmacol*, 2016. **233**: p. 29-49.
16. Han, H.S., et al., *Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective*. *Exp Mol Med*, 2016. **48**: p. e218.
17. Petersen, M.C., D.F. Vatner, and G.I. Shulman, *Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease*. *Nat Rev Endocrinol*, 2017. **13**(10): p. 572-587.
18. Nordlie, R.C., J.D. Foster, and A.J. Lange, *Regulation of glucose production by the liver*. *Annu Rev Nutr*, 1999. **19**: p. 379-406.

19. Thorens, B., et al., *Cloning and functional expression in bacteria of a novel glucose transporter present in liver, intestine, kidney, and beta-pancreatic islet cells*. Cell, 1988. **55**(2): p. 281-90.
20. Adeva-Andany, M.M., et al., *Liver glucose metabolism in humans*. Biosci Rep, 2016. **36**(6).
21. Hutton, J.C. and R.M. O'Brien, *Glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene family*. J Biol Chem, 2009. **284**(43): p. 29241-5.
22. Patino, S.C. and S.S. Mohiuddin, *Biochemistry, Glycogenesis*, in *StatPearls*. 2021: Treasure Island (FL).
23. Hatting, M., et al., *Insulin regulation of gluconeogenesis*. Ann N Y Acad Sci, 2018. **1411**(1): p. 21-35.
24. Beyzaei, Z. and B. Geramizadeh, *Molecular diagnosis of glycogen storage disease type I: a review*. EXCLI J, 2019. **18**: p. 30-46.
25. Laforet, P., D.A. Weinstein, and G.P.A. Smit, *The glycogen storage diseases and related disorders*, in *Inborn metabolic diseases*. 2012, Springer. p. 115-139.
26. Wang, J., et al., *Clinical application of massively parallel sequencing in the molecular diagnosis of glycogen storage diseases of genetically heterogeneous origin*. Genet Med, 2013. **15**(2): p. 106-14.
27. Damska, M., et al., *Prevention of complications in glycogen storage disease type Ia with optimization of metabolic control*. Pediatr Diabetes, 2017. **18**(5): p. 327-331.
28. Schall, L., *Fälle von glykogenspeicherkrankheit (hepatomegalie glykogenica v. gierke)*. Munch Med Wschr, 1932. **79**: p. 2078–80.
29. Unshelm, E., *Ueber die Glykogenkrankheit*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1934. **60**(17): p. 633-638.
30. Matern, D., et al., *Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation*. Eur J Pediatr, 2002. **161 Suppl 1**: p. S10-9.
31. Chen, Y. and A. Burchell, *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*. 1995, McGraw-Hill Inc. New York.
32. Veiga-da-Cunha, M., I. Gerin, and E. Van Schaftingen, *How many forms of glycogen storage disease type I? Eur J Pediatr*, 2000. **159**(5): p. 314-8.
33. Hemrika, W. and R. Wever, *A new model for the membrane topology of glucose-6-phosphatase: the enzyme involved in von Gierke disease*. FEBS letters, 1997. **409**(3): p. 317-319.
34. Lei, K.J., et al., *Identification of mutations in the gene for glucose-6-phosphatase, the enzyme deficient in glycogen storage disease type 1a*. J Clin Invest, 1994. **93**(5): p. 1994-9.
35. Chou, J.Y. and B.C. Mansfield, *Mutations in the glucose-6-phosphatase-alpha (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease*. Hum Mutat, 2008. **29**(7): p. 921-30.
36. Cori, G.T. and C.F. Cori, *Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease*. J Biol Chem, 1952. **199**(2): p. 661-7.
37. Pan, C.J., et al., *Transmembrane topology of glucose-6-phosphatase*. J Biol Chem, 1998. **273**(11): p. 6144-8.
38. Narisawa, K., et al., *A new variant of glycogen storage disease type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system*. Biochem Biophys Res Commun, 1978. **83**(4): p. 1360-4.

39. Kishnani, P.S., et al., *Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics*. Genet Med, 2014. **16**(11): p. e1.
 40. Chen, S.Y., et al., *The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic*. FASEB J, 2008. **22**(7): p. 2206-13.
 41. Gerin, I., et al., *Sequence of a putative glucose 6-phosphate translocase, mutated in glycogen storage disease type Ib*. FEBS Lett, 1997. **419**(2-3): p. 235-8.
 42. Veiga-da-Cunha, M., et al., *A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose- 6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic*. Am J Hum Genet, 1998. **63**(4): p. 976-83.
 43. Chou, J.Y., H.S. Jun, and B.C. Mansfield, *Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy*. Nat Rev Endocrinol, 2010. **6**(12): p. 676-88.
 44. Froissart, R., et al., *Glucose-6-phosphatase deficiency*. Orphanet J Rare Dis, 2011. **6**: p. 27.
 45. Parikh, N.S. and R. Ahlawat, *Glycogen Storage Disease Type I*, in StatPearls. 2021, StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
46. Rake, J.P., et al., *Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I)*. Eur J Pediatr, 2002. **161** Suppl 1: p. S20-34.
 47. Lee, P.J., et al., *Bone mineralisation in type 1 glycogen storage disease*. Eur J Pediatr, 1995. **154**(6): p. 483-7.
 48. Lee, P.J., et al., *The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. **42**(6): p. 601-6.
 49. Chou, J.Y., et al., *Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex*. Curr Mol Med, 2002. **2**(2): p. 121-43.
 50. Chou, J. and B. Mansfield, *Membrane Transporter Diseases*. 2003.
 51. Veramendi, J., et al., *Potato hexokinase 2 complements transgenic Arabidopsis plants deficient in hexokinase 1 but does not play a key role in tuber carbohydrate metabolism*. Plant Mol Biol, 2002. **49**(5): p. 491-501.
 52. Goldblatt, H. and G. Cameron, *Induced malignancy in cells from rat myocardium subjected to intermittent anaerobiosis during long propagation in vitro*. J Exp Med, 1953. **97**(4): p. 525-52.
 53. Akram, M., *Mini-review on glycolysis and cancer*. J Cancer Educ, 2013. **28**(3): p. 454-7.
 54. Derks, T.G. and M. van Rijn, *Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions*. J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(3): p. 537-43.
 55. Roe, T.F. and M.D. Kogut, *The pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease, type I*. Pediatric research, 1977. **11**(5): p. 664-669.
 56. Greene, H.L., et al., *ATP depletion, a possible role in the pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease type I*. The Journal of clinical investigation, 1978. **62**(2): p. 321-328.

57. Beaudet, A.L., et al., *Neutropenia and impaired neutrophil migration in type IB glycogen storage disease*. The Journal of pediatrics, 1980. **97**(6): p. 906-910.
 58. Visser, G., et al., *Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I*. J Pediatr, 2000. **137**(2): p. 187-91.
 59. Dieckgraefe, B.K., et al., *Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey*. Eur J Pediatr, 2002. **161 Suppl 1**: p. S88-92.
 60. Kuijpers, T.W., et al., *Apoptotic neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type 1b (GSD1b)*. Blood, 2003. **101**(12): p. 5021-4.
 61. Hayee, B., et al., *G6PC3 mutations are associated with a major defect of glycosylation: a novel mechanism for neutrophil dysfunction*. Glycobiology, 2011. **21**(7): p. 914-24.
 62. Pitkanen, E., *1,5-Anhydro-D-glucitol--a novel type of sugar in the human organism*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1990. **201**: p. 55-62.
 63. Maianski, N.A., et al., *Functional characterization of mitochondria in neutrophils: a role restricted to apoptosis*. Cell Death Differ, 2004. **11**(2): p. 143-53.
 64. Borregaard, N. and T. Herlin, *Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis*. J Clin Invest, 1982. **70**(3): p. 550-7.
 65. Wortmann, S.B., et al., *Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor*. Blood, 2020. **136**(9): p. 1033-1043.
 66. Chen, Y.-T., *Glycogen storage diseases*. The metabolic and molecular bases of inherited disease, 1995: p. 935-965.
 67. Greene, H.L., et al., *Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type 1 glycogen-storage disease*. N Engl J Med, 1976. **294**(8): p. 423-5.
 68. Chen, Y.T., M. Cornblath, and J.B. Sidbury, *Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease*. N Engl J Med, 1984. **310**(3): p. 171-5.
 69. Bali, D.S., et al., *Glycogen Storage Disease Type I*, in GeneReviews[®], M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
70. Schroten, H., et al., *Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors for treatment of neutropenia in glycogen storage disease type Ib*. J Pediatr, 1991. **119**(5): p. 748-54.
 71. Roe, T.F., et al., *Brief report: treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors*. N Engl J Med, 1992. **326**(25): p. 1666-9.
 72. Hammond, W.P., et al., *Chronic neutropenia. A new canine model induced by human granulocyte colony-stimulating factor*. J Clin Invest, 1991. **87**(2): p. 704-10.
 73. Price, T.H., G.S. Chatta, and D.C. Dale, *Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutrophil kinetics in normal young and elderly humans*. Blood, 1996. **88**(1): p. 335-40.

74. Dale, D.C., et al., *Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor*. *Curr Opin Hematol*, 2019. **26**(1): p. 16-21.
75. Bilharz, C., *Wie funktioniert der Blutzucker-Test? Selbstkontrolle des Glucose-Spiegels ist Voraussetzung für optimales Diabetesmanagement*, in *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2015, Deutscher Apotheker Verlag: Stuttgart. p. 40.
76. Kasapkara Ç, S., et al., *Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I*. *Eur J Clin Nutr*, 2014. **68**(1): p. 101-5.
77. Herbert, M., et al., *Role of continuous glucose monitoring in the management of glycogen storage disorders*. *J Inherit Metab Dis*, 2018. **41**(6): p. 917-927.
78. Rossi, A., et al., *A Prospective Study on Continuous Glucose Monitoring in Glycogen Storage Disease Type Ia: Toward Glycemic Targets*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022. **107**(9): p. e3612-e3623.
79. Kasapkara, Ç.S., et al., *Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I*. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2014. **68**(1): p. 101-105.
80. Korljan Jelaska, B., et al., *Continuous glucose monitoring in the treatment of obesity in patients with glycogen storage disease type Ia*. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2013. **2013**: p. 130056.
81. Hershkovitz, E., et al., *Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I*. *J Inherit Metab Dis*, 2001. **24**(8): p. 863-9.
82. Lee, P., *Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas*. *European Journal of Pediatrics*, 2002. **161**(1): p. S46-S49.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Petra May bedanken, die mir stets mit anregenden Hinweisen zur Seite stand und sich immer für meine Fragen und Anliegen genügend Zeit nahm. Ich möchte mich explizit bedanken für Ihre Unterstützung im gesamten Arbeitsprozess und Ihre Flexibilität bezüglich unserer Treffen, die nicht selbstverständlich ist.

Ich danke zudem Frau Univ.-Prof. Dr. phil. nat. Charlotte von Gall, Institutsleiterin des Instituts für Anatomie II, für die freundliche Übernahme der Co-Betreuung dieser Arbeit und für Ihre Zuverlässigkeit und Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses.

Ein besonderer Dank gilt Frau Vanessa Korpel, Ernährungsberaterin in der Stoffwechselambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf, die mir von Beginn an grundlegende Aspekte der Ernährungstherapie vermittelte und mir hinsichtlich meiner aufkommenden Fragen allzeit behilflich war.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie, meiner Freundin und meinen Freunden danken, die mich nicht nur im Hinblick auf diese Arbeit immer unterstützt haben und auf die jederzeit Verlass ist.