

9. PATHOPHYSIOLOGIE DES INTERMEDIÄREN STOFFWECHSELS

9.1. PROTEIN-, AMINOSÄURE-, NUKLEINSÄURESTOFFWECHSEL UND DESSEN STÖRUNGEN

9.1.1. PROTEINBEDARF UND DIE STÖRUNGEN DER PROTEINVERSORGUNG

Eiweiße sind unentbehrliche Bestandteile unseres Körpers, sie haben zahlreiche spezifische und nicht spezifische Funktionen. Beim Proteinmangel kann man mit Störungen dieser Funktionen rechnen.

Gruppen der wichtigsten Eiweißfunktionen:

- 1) Strukturproteine (Wachstum, Wundheilung, Zellneubildung)
- 2) Spezifische Proteinfunktionen (Enzyme, Peptidhormone, Entzündungsproteine, Immunglobuline, Transportproteine, Hb, Gerinnungsproteine, usw.)
- 3) Weniger spezifische Funktionen: pH-Regulierung, die Rolle der Plasmaproteine bei der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks
- 4) Eiweiße sind (nicht spezifisch) auch wegen ihres Kaloriengehaltes wichtig (Glukoneogenese)

Proteine werden im Körper letzten Endes ausschließlich aus den resorbierten Aminosäuren gebildet, keine andere Stickstoffquelle ist dafür geeignet. Ein Teil der sich ständig zersetzenden Proteine wird unbedingt verloren, deshalb müssen sie durch äußere Quelle ersetzt werden. Das Verhältnis der Zufuhr und der Ausscheidung der stickstoffhaltigen Proteinprodukte wird mit dem Begriff der Stickstoffbilanz beschrieben.

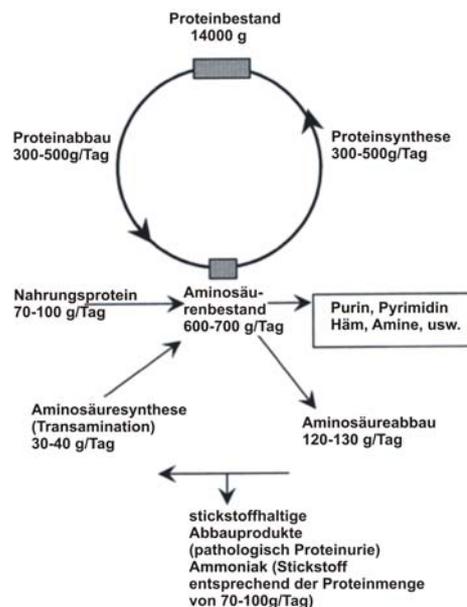


Abb. 9.1.: Protein- und Aminosäureumsatz

Der totale Proteingehalt des Körpers beträgt normal ung. 12-14 kg (fast 20% des

Körpergewichtes), von dem eine Menge von täglich ca. 300-500 g abgebaut und neugebildet wird (Abb. 9.1.). Ein Teil der Aminosäuren der abgebauten Proteine kann zum Aufbau wieder verwendet werden, deshalb ist viel weniger Zufuhr genügend, um das Gleichgewicht aufrechterhalten zu können. (Auch die Menge der absorbierten Proteine ist höher als die der mit dem Nährstoff zugeführten Eiweiße, denn der Proteingehalt der Verdauungssäfte des Darmes ist zum größten Teil resorbierend – damit kann man erklären, dass der Proteinverlust bei Malabsorptionen sehr groß sein kann.) Das Maß des obligaten Proteinverlustes (absolutes Eiweißminimum oder Abnutzungsquote) bei einer proteinfreien Ernährung, die jedoch den Energiebedarf befriedigt, beträgt etwa 0,2-0,3 g/Tag/kg Körpergewicht (sein Wert: minimale Stickstoffausscheidung x 6,25). Die Stickstoffbilanz kann mit 0,5 g/Tag/kg Eiweißzufuhr erreicht werden (physiologisches Eiweißminimum), aber der eine völlig ausreichende Ernährung sichernde praktische Proteinbedarf (hygienisches Eiweißminimum) ist größer: bei einem durchschnittlichen Erwachsenen ist 1 g/Tag/kg (insgesamt ca. 70 g) Proteinzufuhr notwendig, angenommen, dass ung. die Hälfte davon sogenanntes vollwertiges Protein ist, was in genügender Menge und im geeigneten Verhältnis essenzielle Aminosäuren enthält. Diese sind meist tierische Proteine. (Essenzielle Aminosäuren /gegenüber den nicht essenziellen/ kann unser Organismus nicht einmal durch Transformation anderer Aminosäuren erzeugen.)

Die Stickstoffbilanz soll in den Zuständen mit überwiegendem Proteinaufbau positiv sein, d.h. im Säuglings- und Kindesalter, in der Pubertät, in der Schwangerschaft, bei der Laktation, bei Regeneration nach einer schweren Krankheit. In diesen Fällen nimmt der Eiweißbedarf zu (bei Säuglingen auf 2-2,5 g/kg, bei Frühgeborenen sogar auf 3 g/kg). Die negative Stickstoffbilanz ist auf jeden Fall pathologisch, sie bedeutet einen Zustand mit Proteinmangel.

9.1.1.1. PROTEINMANGELZUSTÄNDE

Proteinmangel bedeutet eine spezielle Form des partiellen Hungerns (siehe Kapitel 8.4.2.).

Ursachen des Proteinmangels

- Ungenügende Eiweißzufuhr aus exogenem oder endogenem Grund, ob aus qualitativer, ob aus quantitativer Hinsicht (z.B. Arme, Alte, Alkoholismus, strenge vegetarische/vegane Diät), Verdauungs- und Absorptionsstörungen
- Verstärkter Proteinabbau (Insuffizienz der Energiezufuhr beim Hungerzustand; Diabetes, Cushing-Syndrom, chronische Entzündungen, Tumoren, usw.)
- Verlust des fertigen Proteins (Proteinurien – nephrotisches Syndrom, Aszites, enteraler Proteinverlust mit Durchfällen – eiweißverlierende Enteropathie, Fisteln, Eiterung, Nekrosen, Verbrennung, usw.)

Die Folgen des Eiweißmangels (nach Gruppen der Proteinfunktionen)

ad 1) Wegen der Insuffizienz der Strukturproteinbildung kann in der Kindheit Wachstumsrückstand beobachtet werden. Die Ersetzung der normal verfallenden zellulären Elemente ist auch bei Erwachsenen gestört, die Wundheilung ist langsam. Besonders stark vermindert sich der Muskelbestand (einschließlich auch des Herzmuskels), sowie die Bildung der Zellen mit hoher Teilungs- und Umsatzrate (z.B. das gastrointestinale Epithel, Erythrozyten), und das alles kann zur Schwäche, zur Abnahme der Absorption bzw. zur Entwicklung einer normozytären normochromen

Anämie führen. Die Herausbildung der Osteoporose beschleunigt sich. Wegen der Verminderung der aktiven Zellmasse ist der Grundumsatz niedriger.

ad 2) Die Insuffizienz der intrazellulären Enzyme kann die Funktion der unterschiedlichsten Zellen/Gewebe, die Synthese, den Abbau und die Verwandlung von verschiedenen Substanzen schädigen. Die Insuffizienz der extrazellulären Enzymwirkungen (Verdauungsenzyme, Enzyme im Kreislauf, usw.) kann ebenfalls klinische Symptome verursachen (z.B. Verdauungs- und Absorptionsstörungen oder wegen der Lipoproteinlipase-Insuffizienz verlangsamte Entfernung der Lipide aus dem Plasma). Die Kinder, die Eiweißmangel haben, bleiben wegen der fehlenden Funktion der Peptid- und Aminhormone auch in ihrer Entwicklung zurück, aber eine komplexe Störung der endokrinen Regulationen ist auch für Erwachsene charakteristisch (gonadale Hormone sind durch ihre Regulatorhormone betroffen, z.B. FSH, LH). Die Bildung der Akutphase-Proteine bei Entzündungen ist unzureichend, aber die Leber bildet auch von Apoproteinen weniger (folglich kann sie kleinere Menge an Lipoproteinen in den Kreislauf sezernieren, deshalb nimmt ihr Fettgehalt zu). Der Immunglobulinspiegel sinkt, demzufolge verschlechtert sich der Schutz vor Ansteckungen. Der Transportproteinmangel kann schwer sein, einschließlich des Hämoglobins (Mangelanämie), des Transferrins, der Albumine, die Störung wegen der Abnahme der Gerinnungsfaktoren ist dagegen sogar beim schweren Proteinmangel nur mäßig.

ad 3) Das Absinken des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas führt zu hypoproteinämischen Ödembildungen. Auch die Neigung zur Aszitesbildung nimmt zu, besonders wegen der Beschädigung der Leber. Die Pufferkapazität vermindert sich.

ad 4) Eiweiße bedeuten eine alternative Kalorienquelle. Das ist besonders von Bedeutung, wenn ein Mangel auch an den anderen Kalorienträgern besteht (Hungerzustand), da der Proteinabbau gesteigert und der Eiweißmangel schwerer ist.

Klinische Folgen:

Abmagerung (Verminderung des Protein- und Fettdepots, sowie der Knochenmasse), verminderter Grundumsatz, Abnahme der Schilddrüsenaktivität und andere endokrine Dysfunktionen (die Funktion der Gonaden, der Bauchspeicheldrüse, der Hypophyse ist vermindert; die der Nebennierenrinde kann auch zunehmen) kommen vor.

Kreislauf/Blut: Das Herzminutenvolumen und der Blutdruck werden vermindert, eine Neigung zur Tachykardie ist typisch, die Kreislaufzeit ist länger. Anämie kommt oft vor, Leukopenie kann auftreten. Auch vaskuläre Blutungen (Vaskulopathien) können vorkommen.

Gastrointestinaltrakt: Malabsorptionen, die auf Verdauungsstörungen beruhen, Ausfällungen in den Bauchspeicheldrüsengängen, Lithiasis, chronische Pankreatitis, Malnutritionsdiabetes kommen zustande. Neben Leberzellschädigungen und Fettleber kann in den schwersten Formen sogar eine Zirrhose mit Aszites vorkommen. Wegen der Leberzellschädigung verschlechtert sich auch die Plasmaproteinsynthese.

Im Fall vom perinatalen Proteinmangel kann auch die Entwicklung des Gehirnes gestört werden, was später die mentale Entwicklung verzögert, das Lernvermögen einschränkt und nach unseren heutigen Kenntnissen Verhaltens- und soziale Anpassungsstörungen verursachen kann.

Generalisiertes Ödem ist charakteristisch.

Die Neigung zu Infektionen ist groß. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunität ist ineffektiv.

Die Proteinsynthese ist ein Prozess mit außergewöhnlichem Energiebedarf (zum

Aufbau einer Proteinmenge mit einem Energiegehalt von 4 kJ, d.h. ca. 1 kcal, benötigt man beinahe 25 kJ, d.h. ca. 6 kcal Energie), deshalb, wenn die nötige Energie für die Synthese dem Organismus nicht zur Verfügung steht, dienen einerseits die Proteine der Energieversorgung, und bleibt andererseits nicht genügend Energie für die Proteinsynthese, und folglich gerät der Organismus in einen Proteinmangelzustand. Zwei extreme klinische Erscheinungsformen der Protein-Energie-Mangelernährung (*Protein-Kalorie-Malnutrition*) sind der Kwashiorkor und der Marasmus (s. Tabelle 9.2.).

Der Kwashiorkor entwickelt sich typisch bei den hungernden Kleinkindern der tropischen Entwicklungsländer nach dem Abschluss der Laktationsperiode: dieser Zustand erzeugt das Bild des in Wachstum und Entwicklung zurückgebliebenen Kindes, das entfärbtes Haar, durch Aszitesbildung vergrößerten Bauch und durch Ödembildung geschwollene Beine hat, sonst mager ist. Für die Entstehung der Krankheit wurde die proteinarme, aber eine gewisse Kalorienmenge noch enthaltende Ernährung für verantwortlich gehalten. Nach heutigen Meinungen spielt dabei auch der Mangel an Methionin, antioxidativen Vitaminen und Spurenelementen (z.B. Selen) eine Rolle, besonders in der Entwicklung des Leberschadens. Außerdem ist die Rolle eines Lebergiftes (Aflatoxin, zugleich auch kanzerogen), das von einer in diesem Klima besonders häufigen Schimmelpilzinfektion der gelagerten Zerealien stammt. Wegen des Proteinmangels kann die Leber zur VLDL-Bildung nicht genügend Apoprotein erzeugen, während die Fettmobilisation gesteigert ist, — es bildet sich eine Fettleber heraus, die besonders empfindlich gegen Toxine, so auch gegen Aflatoxin ist und leicht in Leberzirrhose übergeht. Die mentale Entwicklung der Kinder bleibt irreversibel zurück, oft mit neurologischen, psychischen und sozialen Störungen verbunden (das alles führt von Generation zu Generation zu immer größeren Nachteilen).

Die Bezeichnung „Kwashiorkor“ stammt aus Westafrika, von der Goldküste (Ghana), bedeutet ghanaisch: „erstens-zweitens“, das erste Kind kann nicht mehr gesäugt werden, wenn das zweite da ist (1.-4. Lebensjahren). Das erste Kind bekommt dann hauptsächlich nur noch Mehlprodukte. Ein dem Kwashiorkor ähnlicher Zustand wurde auch in Europa zur Zeit der Hungersnot nach den Weltkriegen beschrieben. Ein Teil der durch die Kinderärzte „Mehlnährschaden“ genannten Syndrome kann sich auch als Kombination der kohlenhydratreichen und der proteinarmen Diät herausbilden.

Die Ursache von **Marasmus** ist die gleichzeitige Verminderung der Protein- und Energiezufuhr. Im Erwachsenenalter ist die klinische Erscheinung von Marasmus die Kachexie, die infolge bösartiger Tumoren entsteht.

Gesichtspunkte zur Differenzierung:	Marasmus	Kwashiorkor
Typisches Vorkommen	Arme Länder; Säuglings-, Kindesalter	Arme tropische Länder; nach dem Abstillen
Ursache	Schwerer Kalorienmangel (die Zusammensetzung der Nahrung ist geeignet)	Schwerer Proteinmangel mit ausreichender Kalorienzufuhr (hauptsächliche Nahrung: Getreide/Kohlenhydrat) + irreversibler Leberschaden
Erscheinung	Die Erscheinung ist nur noch Haut und Knochen, zurückgebliebenes Wachstum	Gut ernährter Eindruck, nach außen gewölbter Bauch, zurückgebliebenes Wachstum

Muskelmasse, Masse des subkutanen Fettgewebes	Muskelatrophie, vermindertes Fettgewebe	Stämmige untere Extremitäten, die Muskulatur und das subkutane Fettgewebe sind relativ beibehalten
Insulinspiegel	Niedrig	Schwankend
Glukokortikoidspiegel	Hoch	Nicht erhöht
Albuminspiegel	Normal	Hypoproteinämie
Ödem, Aszites	Keine	Ausgedehnt

Tabelle 9.2.: Die Differenzierung der Krankheiten Marasmus und Kwashiorkor.

Die Insulinproduktion und die Nebennierenrinde verändern sich unterschiedlich beim Marasmus und beim Kwashiorkor, was in der unterschiedlichen Symptomatologie der beiden Zustände vermutlich eine Rolle spielen kann. Beim Marasmus ist der Insulinspiegel niedrig, der Spiegel der Glukokortikoide ist hoch, deshalb ist die Fettmobilisierung bedeutend, außerdem, wegen des verstärkten Muskelproteinabbaus ist die Plasmakonzentration der freien Aminosäuren hoch, so produziert die Leber verhältnismäßig genug Albumin. Dies kann auch die Muskelatrophie von bedeutendem Maß erklären. Der Insulinmangel fördert durch seinen tubulären Effekt die Salz- und Wasserausscheidung, was die Herausbildung des Hungerödems ebenfalls verhindert. Bei der Kwashiorkor-Krankheit nimmt der Spiegel der Nebennierenrindenhormone bei ausreichender Kohlenhydratzufuhr nicht zu, aber der Insulinspiegel erhöht sich im Verhältnis zur Nährstoffzufuhr, so wird der perihere Fett- und Proteinabbau verhindert, die Ausströmung der Aminosäuren aus den Zellen nimmt ab, die Leber ist nicht fähig genügend Albumin zu synthetisieren, und es bildet sich eine Hypoproteinämie mit bedeutender Neigung zur Ödembildung heraus.

9.1.1.2. PROTEINÜBERERNÄHRUNG, HYPERPROTEINÄMIE

Obwohl der Proteinmangel in einem großen Teil der Welt das größte Ernährungsproblem ist, und, zwar nicht wegen exogenes Proteinmangels, aber er bedeutet auch in den entwickelten Ländern ein bedenkliches Problem, - in den entwickelteren Ländern (auch in Ungarn) ist die durchschnittliche Proteinzufuhr eher größer als physiologisch nötig oder begründet wäre. Man denkt selten daran, aber auch die Zufuhr von zu viel Protein kann pathologische Folgen haben.

Der Organismus verbrennt zwar größtenteils den Proteinüberschuss oder transformiert ihn nach der Desamination in Glukose, bzw. lagert ihn in Form von Fett, ist im Plasma trotzdem eine mäßige Hyperproteinämie zu erwarten, ob zeitweilig, ob dauerhaft. Gleichzeitig nimmt die Menge der stickstoffhaltigen Abbauprodukte zu, die über die Niere ausgeschieden werden soll.

Eine Folge der Hyperproteinämie betrifft auch die Niere: der Nahrungsproteinüberschuss verursacht durch den tubuloglomerulären Feedback-Mechanismus *Hyperfiltration* (s. Kapitel 5.1.1.), die die Glomeruli beschädigt, bleibende und progressive Nierenschäden zur Folge hat. Die GFR-Abnahme, die mit steigendem Alter regelmäßig erfolgt, kann zum Teil auf den Nahrungsproteinüberschuss zurückgeführt werden. Die erhöhte Proteinzufuhr hat besonders bei Nierenerkrankungen und bei Diabetes eine große Bedeutung, die Progression des Nierenschadens kann mit der Beschränkung der Proteinzufuhr verlangsamt werden. (Bei Bodybuildern mit über 5 g/kg/Tag Proteinzufuhr kann ein hinzukommender Mechanismus erwähnt werden: die gesteigerte Aminosäureresorption in den proximalen Tubuli ist ein Prozess mit großem Energiebedarf, der infolge der Ischämie bei der Muskelarbeit auch zur

Tubulusschädigung führen kann.)

Bei Proteinüberschuss erfolgt der Aufbau der zellulären Elemente leichter, und in den Bereichen, wo die Zellproliferation auch sonst lebhaft ist, kann sich dies in der Zunahme der Zellneubildung manifestieren. Eine charakteristische Folge ist die *Polyglobulie* mit allen ihren Konsequenzen (siehe Kap. 4.2.2.).

Die lebhaftere Zellvermehrung zieht auch einen erhöhten Zellabbau nach sich, was die Belastung des Purinstoffwechsels bedeutet. Der Proteinüberschuss involviert übrigens gewöhnlich auch Purinzufuhrüberschuss. Die Störung des *Purinstoffwechsels* (Kap. 9.1.3.) kommt verständlicherweise öfter bei dauerhaft hoher Proteinzufuhr vor.

Bei Hyperproteinämie steigt die *Neigung zur Allergie*, toxische Proteinmetaboliten steigern ferner das Risiko des *Kolonkarzinoms*.

Hyperproteinämie kann nicht nur als Folge der Proteinüberernährung auftreten, die Erhöhung des Gesamtproteinspiegels wird oft durch den Anstieg eines gewissen Proteintyps hervorgerufen, in vielen Fällen schließt sie sich der Dys- oder Paraproteinämie an.

Dysproteinämie, Paraproteinämie

Bei Dysproteinämie schwankt der Gesamtproteinspiegel gewöhnlich um den Normbereich herum, aber die Zusammensetzung der Proteine ist abnormal. Häufige Typen von Dysproteinämien sind die relative Senkung des Albuminspiegels, ferner die Veränderung des Serumeiweißbildes, die die akute oder die chronische Entzündung begleitet. Auch maligne Prozesse, nephrotisches Syndrom, Zirrhose, Autoimmunkrankheiten können Dysproteinämie verursachen, für die im Allgemeinen die Senkung des Albuminspiegels und die Erhöhung der Konzentration verschiedener Globulinfraktionen typisch sind. Die Feststellung der klinischen Tatsache der Dysproteinämie ist nur mit der ausführlichen quantitativen und qualitativen Analyse der Plasmaproteine möglich, aber in der Mehrheit der Fälle kann man die Geschwindigkeitsveränderung der Blutkörperchensenkung, die vom Albumin-Globulin-Verhältnis abhängt als ein auf Dysproteinämie hinweisendes Zeichen bewerten.

Die Paraproteinämie ist eine spezielle Form der Dysproteinämie, bei der das Erscheinen eines normalerweise nicht vorkommenden Proteins die Verschiebung des Verhältnisses der verschiedenen Eiweißfraktionen zueinander, eventuell auch die Steigerung der Gesamtmenge verursacht. Oft ist die Zunahme der Immunglobulinmenge zu beobachten, die polyklonal (z.B. hypergammaglobulinämische Purpura) oder monoklonal sein kann. Bei der monoklonalen Form nimmt die Konzentration nur eines gewissen Immunglobulintyps wahrscheinlich wegen der Tumorwucherung eines gegebenen Zellklons zu (z.B. Makroglobulinämie Waldenström, multiples Myelom, Amyloidose). Die so genannten Defektdysproteinämien zeigen das isolierte Fehlen einer bestimmten Fraktion der Plasmaproteine, meistens ist es eine kongenitale Störung der Eiweißsynthese.

9.1.2. STÖRUNGEN DES AMINOSÄURESTOFFWECHSELS

Die eine Gruppe der Störungen bilden die *Störungen des Aminosäuretransports*, in der anderen Gruppe stehen meistens *kongenitale Enzymdefekte* im Hintergrund.

9.1.2.1. STÖRUNGEN DES TRANSPORTPROZESSES

Ein gegen den Konzentrationsgradienten wirkender aktiver Transportprozess lässt die Aminosäuren in die Zellen eintreten. Ein ähnlicher Transportprozess funktioniert im

Darm und auch in der Niere, wo die Tubuli ca. 95% der filtrierten freien Aminosäuren resorbieren. Die Aminosäuren können in Hinsicht auf den Transport in sechs grundsätzliche Gruppen eingeteilt werden, in denen die Konkurrenz ums Carriersystem vom gleichen Typ läuft:

- I. Neutrale Aminosäuren: Ala, Ser, Tyr, Phe
- II. Neutrale Aminosäuren: Met, Leu, Val, Ile
- III. Iminosäuren: Gly, Pro, OH-Pro
- IV. Saure Aminosäuren: Glu, Asp
- V. Basische Aminosäuren: Lys, Arg, Orn
- VI. Cystin

Es wird den Aminosäuretransportsystemen in der Erklärung der sog. *Aminosäureimbalance* eine große Bedeutung zugeschrieben. Wenn zur Proteinnahrung, die den Proteinbedarf gerade deckt und eine optimale Aminosäurezusammensetzung hat, irgendeine nichtessenzielle Aminosäure in großer Menge gegeben wird, wird die Folge eine negative Stickstoffbilanz und der Mangel an irgendwelcher essenziellen Aminosäure sein. Wenn die fehlende essentielle Aminosäure in größerer Menge gegeben wird, bilden sich die Symptome zurück. Das Wesen der Imbalance: die im Überschuss gegebene Aminosäure verursacht den Mangel der essenziellen Aminosäure von derselben Transportgruppe, es entsteht nämlich eine Konkurrenz wegen der relativen Sättigung des Transportprozesses unter den Aminosäuren in derselben Gruppe um die Bindungsorte des Carriers. Derselbe Mechanismus bedeutet im Darm eine relativ schlechtere Absorption, eine schlechtere Resorption in der Niere, eine schlechtere Chance für den Eintritt durch die Zellmembran.

Störungen des Transportprozesses

Die **Hartnup-Krankheit** wurde das erste Mal bei einem Kind der Familie Hartnup im Jahre 1951 beschrieben. Infolge der Störung mit autosomal-rezessivem Erbgang ist die enterale Absorption von Tryptophan gehemmt. Wegen des Tryptophanmangels vermindert sich die Tryptophan-Niacin-Umwandlung, die zu pellagraartigen Symptomen (Dermatitis, Diarrhö, Demenz) führt. Die Zentralnervensystem-Symptome entstehen wahrscheinlich wegen der verminderten Tryptophan-Serotonin-Umwandlung: zerebrale Ataxie, pyramidale Symptome, Apathie, Depression. Das im Darm gebliebene Tryptophan wird durch die Darmbakterien zum Indikan und anderen Indolderivaten transformiert, so nimmt die Indolausscheidung auch sowohl mit dem Stuhl als auch mit dem Harn zu, die absorbierten Indolderivate verursachen Photosensibilität (gesteigerte Lichtempfindlichkeit).

Bei Cystinurie (Inzidenz ca.: 1/10.000 Geburt) ist die renale Cystinresorption (sowie die Lysin-, Arginin-, Ornithinresorption) unzureichend. Die Konzentration der großen Menge von Cystin im Harn übersteigt die Lösbarkeit, Cystinkristalle und Cystinsteine entstehen. Hauptsymptom ist der Nierenstein mit seinen Folgen (Hämaturie, Nierenkolik, Infektion, usw.).

Die Cystinsteine sind für ca. 1-2% der Nephrolithiasen im Erwachsenenalter verantwortlich, in der Kindheit sind sie aber die häufigste Ursache. Im Sediment des gesäuerten, konzentrierten, gekühlten Harns sind charakteristische hexagonale Kristalle zu sehen.

Die Aminoazidurie kann als Teil des Fanconi-Syndroms erscheinen (siehe Kapitel 5.2.1.), wo die komplexe Störung der aktiven Transportprozesse der proximalen Tubuli mit Phosphaturie, Glukosurie, und Polyurie-Polydipsie verbunden ist. Die Krankheit ruft im milden Fall Hepatosplenomegalie und wegen des Phosphatverlustes Rachitis hervor, bei einer schwereren Form können Urämie, Hypokaliämie und als Folge vom Ca-Verlust sogar Tetanie auftreten.

Bei der Methioninmalabsorption ist die intestinale Absorption von Methionin (und Leucin, Isoleucin, Valin, Tyrosin) gestört. Das nicht absorbierte Methionin verwandelt sich durch Bakterien angeregt im Darm in α -Hydroxybuttersäure, die mit dem Harn ausgeschieden charakteristisch nach „Maische“ (gärender Obstbranntwein) riecht. Die Symptome der Krankheit: Durchfall, mentale Retardierung und helles Haar (denn wegen der verminderten Tyrosinabsorption können nur weniger DOPA und Melanin entstehen). Die Therapie ist methioninarme Diät, durch die sich manchmal der Zustand des Patienten verbessert.

9.1.2.2. AUF STOFFWECHSELSTÖRUNGEN BERUHENDE SYNDROME

Infolge Mangels oder verminderter Funktion irgendeines Enzyms, das beim intermediären Stoffwechsel und Abbau der Aminosäuren mitwirkt, häufen sich die Substrate vor dem Stoffwechselblock an, die Menge der Produkte der blockierten Enzyme nimmt ab. Der auf Seitenwege gelenkte Stoffwechsel verursacht die Anhäufung anderer intermediären Produkte, die eventuell normalerweise nicht vorkommen. Die Hauptsymptome sind: *mentale Retardierung* (wegen des Mangels an normalen Stoffwechselprodukten und/oder wegen der akkumulierenden, oft toxischen Metabolite), *Aminoazidurie* (im Gegensatz zu den Transportstörungen wird nur ein Aminosäuretyp ausgeschieden, dessen Abbau gehemmt ist und dessen Plasmaspiegel sich so erhöht, dass seine filtrierte Menge die Resorptionsfähigkeit der Tubuli übersteigt), manchmal *die lokale Ablagerung der Stoffwechselprodukte* (bei Ochronose und Alkaptonurie in den Gelenken) und *der Mangel an irgendeiner essenziellen Aminosäure* (infolge Imbalance und Antagonismus).

Zu den Abnormitäten der Phenylalanin- und Tyrosintransformation gehören die Phenylketonurie, die Tyrosinose, die Alkaptonurie und der Albinismus (Abb.9.3.).

Die **Phenylketonurie (PKU, oligophrenia phenylpyruvica)** ist die häufigste (7-8 Fälle/100.000 Geburten) und bekannteste Störung des Aminosäurestoffwechsels, sie kann das Ergebnis von sieben-achtmaligen Mutationen sein. Infolge der Insuffizienz der Phenylalaninhydroxylase (das Enzym, welches Phenylalanin zu Tyrosin umwandeln würde) werden als Nebenprodukte Phenylketosäuren (Phenylacetat, -pyruvat, -laktat) freigesetzt, die das zentrale Nervensystem beschädigen und mentale Retardierung, Oligophrenie verursachen genauso wie der Mangel an Tyrosin, an aus Tyrosin gebildetem DOPA und Katecholaminen. Das wegen des Blocks nicht entstehende, sonst nicht essenzielle Tyrosin wird lebenswichtig. Die Anwesenheit von Phenylalanin in großer Menge vermindert den Eintritt anderer Aminosäuren in die Zellen, deshalb stehen nicht genügend Aminosäuren in Quantität und Qualität für die Proteinsynthese zur Verfügung (Imbalance). Das alles ist hinsichtlich der Gehirnentwicklung, die in den ersten Wochen nach der Geburt läuft und noch monatelang sehr intensiv ist, kritisch. Der irreversible Rückstand, die Prävention der Komplikationen hängen von der frühzeitigen Diagnose und der sofort angefangenen, richtig angewandten phenylalaninfreien Diät ab, durch die die mentale Entwicklung der betroffenen Kinder bedeutend verbessert werden kann. Dazu braucht man die Pflichtvorsorgeuntersuchung der Neugeborenen, bei denen sich die charakteristischen Symptome noch nicht herausgebildet haben (z.B. Mikrozephalie, „mäuseartiger“ Geruch des Urins aufgrund der Phenylacetatanhäufung (= Phenylketonurie)). In unserer Heimat nehmen die Neugeborenen vor ihrem einwöchigen Alter an einer obligatorischen

Vorsorgeuntersuchung teil, wobei neben PKU auch andere, relativ häufige und schwere genetische Krankheiten geprüft werden (Hypothyreose, Galaktosämie). Beim Nachweis vom Vorliegen einer PKU zeigt das Wachstum des phenylalanindependenten Bakterienstammes *Bacillus subtilis* auf dem ursprünglich Phe-freien Nährboden nach Zugabe der Blutprobe eine hohe Phenylalaninkonzentration im Blut (Guthrie-Test). Die spezielle phenylalaninarme Diät wird mindestens bis zum 18. Lebensjahr, bzw. bei Frauen bereits bei der Planung einer Schwangerschaft das Wiederaufnehmen empfohlen, um die intrauterine Embriopathie vorzubeugen. Durch perorale Anwendung von bakterieller Phenylalanin-Ammoniak-Lyase kann die Phenylalaninabsorption im Darm bei erwachsenen Patienten mit reifer Blut-Liquor-Schranke gemäßigert werden, aber das kann die Diät der Kinder nicht ersetzen.

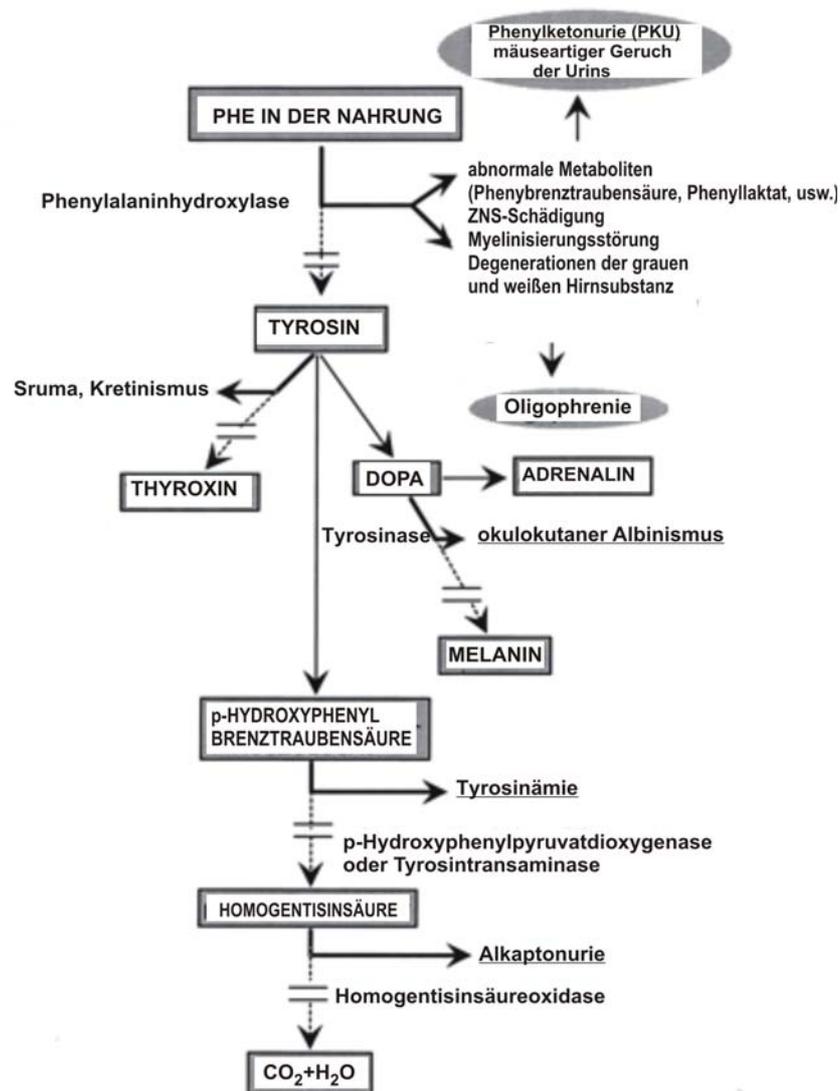


Abb. 9.3.: Enzymdefekte des Phenylalaninstoffwechsels und deren Folgen. (ZNS = Zentralnervensystem)

Die **maligne PKU** ist eine seltene, trotz der phenylalaninarmen Diät letale Krankheit. Im Hintergrund steht die Insuffizienz des Tetrahydrobiopterins, welches der gemeinsame Kofaktor der Enzyme Phenylalaninhydroxylase, Tyrosinhydroxylase und Tryptophanhydroxylase ist, deshalb kommt unter den Folgen nicht nur der Mangel an Tyrosin, sondern auch der Mangel an Dopamin, Epinephrin, Serotonin vor. Der Mangel des Kofaktors kann sich aus seinen genetischen Synthesestörungen (Defekt der GTP-Cyclohydrolase) oder aus Regenerationsstörungen (Defekt der Dihydropterinreduktase) ergeben.

Die Symptome der kranken Säuglinge können epileptiforme Krämpfe sein. Die Ersetzung des Kofaktors ist momentan hoffnungslos.

Die **Tyrosinose** ist die erste beschriebene Aminosäurestoffwechselstörung, ihre Ursache ist der Defekt von Tyrosintransaminase oder von Para-Hydroxy-Phenylpyruvatdioxxygenase. Neben mentaler Retardierung sind Leberzirrhose und die mehrfache Schädigung der Nierentubuli mit Aminoazidurie, Glukosurie, Vitamin-D-resistenter Rachitis (Phosphatdiabetes) charakteristisch. Die Therapie beschränkt sich auf Vitamin-C-Gabe und auf die Reduktion der Phenylalanin- und Tyrosinzufuhr.

Bei Alkaptonurie (sie kommt selten vor, Inzidenz: 0,4/100.000) ist die Homogentisinsäure wegen der Störung der Homogentisinsäureoxidase nicht fähig, sich in Maleylacetat umzuwandeln. Sie sich anhäufend verursacht sie mentale Retardierung, bzw. wird ausgeschieden. Bei Kontakt mit Luft entstehen ihre Polymerisationsprodukte, welche den Harn nach Stehen braun oder schwarz nachdunkeln (im Säuglingsalter auch die Windel). Mit dem Fortschritt der Krankheit lagert sich das bräunlich schwarze Pigment in den Gelenken und Knochen ab (Ochronose) und verursacht frühe Arthrose, pathologische Frakturen und frühe Invalidität.

Albinismus (3/100.000) entsteht infolge des Melaninmangels bei der Insuffizienz der Tyrosinase. Der totale Pigmentmangel mit weißem Haar und roten Augen (okulokutaner Albinismus) kommt bei Menschen selten vor (er ist eher für Labortiere typisch). Öfter ist der Mosaizismus zu beobachten: beim dunkelhaarigen Menschen mit dunklen Augen erscheint eine helle Haarlocke oder ein blaues Gebiet auf der Iris. Infolge des Fehlens vom Schutzeffekt des Melanins ist das Risiko eines sonnenlicht-induzierten Hautkarzinoms bei Albinos größer, wegen des Pigmentmangels der Iris und der Retina vermindert sich die Sehschärfe stark, und kommt Blindheit öfter vor. Es gibt keine Möglichkeit, die Veränderungen therapeutisch zu beeinflussen.

Oxalose (primäre Hyperoxalämie): Beim Mangel an entsprechenden Enzymen wird die aus Glycin entstehende Glyoxylsäure — statt der weiteren Umwandlung in die normale Richtung (Reduktion oder Kondensation mit Alphaketoglutarat) — zur Oxalsäure oxidiert. Die Hyperoxalämie verursacht eine verstärkte renale Oxalatausscheidung (Hyperoxalurie), in der Niere hingegen wird das Oxalat leicht ausgefällt und es ruft Tubulusschädigungen und Bildung von Oxalatsteinen (hauptsächlich Ca-Oxalat) hervor. Typische briefumschlagförmige Kristalle erscheinen im Harn. Oxalat kann auch anderswo abgelagert werden, so z.B. im Herzmuskel, im Knochenmark, in den Gelenken, und bedingt auch hier lokale Schädigungen. Bei solchen Kranken verursachen auch die eine sekundäre Hyperoxalämie hervorrufenden Stoffe (oxalatreiche Nahrung, Ethylenglykol, Ascorbinsäure) und Zustände (Fettmalabsorption) leichter eine Oxalatausfällung. Bei Fettmalabsorption (Abb.7.15.) binden die Fettsäuren intraluminal Ca, deshalb kann mehr freies Oxalat absorbiert werden.

Ahornsirupkrankheit (Häufigkeit: 4/10⁶): Störung des Abbaus der verzweigt-kettigen Aminosäuren (Val, Leu, Ile). Als Intermediärprodukt entstehende Alpha-Ketosäuren (wegen der Defizienz der α -Ketosäuredehydrogenase) sind toxisch fürs zentrale Nervensystem (behindern hauptsächlich das Enzym Glutaminsäuredecarboxylase), bei ihrer Ausscheidung riecht der Urin nach kanadischem Ahornsirup. Im morphologischen Hintergrund der Krankheit steht die pathologische oder fehlende Myelinisierung der Nervenfasern. In der Erklärung der mentalen Retardierung können auch wiederkehrende hypoglykämische Episoden eine Rolle spielen, die sich daraus ergeben, dass die verzweigt-kettigen Aminosäuren einerseits die Insulinsekretion in nicht spezifischer Weise stimulieren, und sich

andererseits die Kapazität der Glukoneogenese aus Alanin infolge ihres geschädigten Stoffwechsels vermindert. Klinisch sind Anorexie, Wachstumsstörungen, später Krämpfe und Ohnmachtanfälle für die Krankheit typisch.

Homocystinurie: häufige Störung, neuerdings mit immer größerer Bedeutung, die mit dem Anstieg des Spiegels vom aus Methionin gebildeten Homocystein (Homocystinämie) und mit seiner gesteigerten Ausscheidung (Homocystinurie) verbunden ist. Ein primärer, genetischer Defekt kann einerseits das Enzym Cystathion- β -Synthase (Vitamin-B₆-abhängiges), das die Umwandlung Homocystein – Cystathion – Cystein katalysiert, oder andererseits den das Homocystein zurück in Methionin transformierenden sog. Salvage-Weg (Rückumwandlung), den das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase (dependent von Folsäure und Vitamin B₁₂) katalysiert, betreffen. Homocystein kann sich auch sekundär (erworben) infolge des Kofaktormangels (Vitamin-B₆, -B₁₂, Folsäure) anhäufen. Pathologische Zustände und Medikamente können zur Entwicklung der Homocystinämie beitragen, z.B. chronische Niereninsuffizienz, proliferative Krankheiten (Tumoren), Psoriasis, Hypothyreose, DM, rheumatoide Arthritis und ihre Behandlung mit dem Folsäureantagonisten Methotrexat, SLE. Die Folgen der Homocystinämie:

- infolge gesteigerter Bildung der freien Radikale fördert sie die LDL-Oxidation (*atherogene Wirkung*), hemmt die Glutathionperoxidase, vermindert die NO-Wirkung, die sog. Fluss-medierte endothelabhängige Vasodilatation;
- sie hat eine prothrombotische Wirkung (hemmt die Wirkung von Protein-C und Antithrombin-III), bindet Fibrin;
- interferiert mit der Kollagenpolymerisation.

Die homozygote Form kommt selten vor, charakteristisch sind die Luxation der Augenlinse wegen der gestörten Kollagenpolymerisation (Insuffizienz der Zonulafasern), schwere Atherosklerose und schon im ersten Jahrzehnt auftretender akuter Herzinfarkt. Die heterozygote Form ist weniger schwer, kommt aber sehr oft vor (Häufigkeit: 1:70), sie ist mit progressiver Koronarsklerose verbunden, bei solchen Kranken erhöht sich ca. um 60% die Inzidenz des durch Atherosklerose induzierten Gefäßverschlusses der Beine, um 40% die des Schlaganfalls. Der Homocysteinspiegel liegt normalerweise im Bereich von 5-15 μ M/L, auch die Werte von 15-20 μ M/L können toleriert werden, aber seit kurzem wird seine Verminderung empfohlen: mit einer Verminderung um 5 μ M/L ist es gelungen, das Risiko des Herzinfarktes um 20 % zu verringern. Das alles unterstreicht auch die Wichtigkeit der Vitaminversorgung.

9.1.3. STÖRUNGEN DES NUKLEINSÄURESTOFFWECHSELS

9.1.3.1. STÖRUNGEN DES PURINSTOFFWECHSELS. GICHT

Aus dem Nukleinsäurestoffwechsel entstehendes Purin wandelt sich in Hypoxanthin um, von dem sich unter anderem Xanthin, dann nur in beschränkter Menge wasserlösliche Harnsäure (Urat) bildet. Die letzten zwei Schritte werden durch das Enzym Xanthinoxidase katalysiert.

Mit Ausnahme der Menschen, einiger Primaten, der Vögel und einiger Reptilien wandeln die anderen Tiere die Harnsäure mit Hilfe vom Enzym Uricase in wasserlösliches Allantoin um.

Der Harnsäurespiegel des Plasmas ist unter 6,4 mg/dl normal, unter diesem Wert kommt Gicht nur in 0,5 % der Fälle vor. Über 7 mg/dl ist das Plasma schon gesättigt, damit nimmt die Häufigkeit der Gicht stufenweise zu, und über 9 mg/dl werden die

nadelspitzen Na-Uratkristalle aus dem übersättigten Plasma abgeschieden, um das Risiko der Gicht bis auf 90% zu steigern. Auch die Verminderung der Temperatur und des pH-Wertes erhöht die Neigung zur Ausfällung: Uratkristalle werden in den Geweben mit geringerer Durchblutung und kühlerer Temperatur (Knorpel, Sehnen, Bänder der Gelenke der Füße) abgeschieden und lösen hier einen Entzündungsprozess aus. Das ist die *Gichtarthritis*.

Annähernd 40% der Harnsäure stammt aus exogener Quelle, 60% entsteht durch De-novo-Biosynthese, so wird täglich insgesamt eine Menge von 600-1000 mg gebildet, deren Ausscheidung im größten Teil durch die Niere erfolgt (ca. 10-30% wird mit dem Stuhl ausgeschieden). Nach der glomerulären Filtration wird ung. 97% des Urates in den proximalen Tubuli rückresorbiert, aber eine bestimmte Uratmenge wird gleichzeitig auch durch aktiven tubulären Transport erneut sezerniert, so wird insgesamt 6-7% eliminiert. Andere organische Anionen (z.B. Laktat, Ketonkörper, Alkoholabbauprodukte) konkurrieren mit Urat um diese tubuläre Sekretion. Im Falle von hohen Plasmauratkonzentrationen erfolgt auch in den distalen Tubuli eine Uratsekretion, folglich nimmt die gesamte renale Harnsäureexkretion bedeutend zu.

Die Erhöhung des Harnsäurespiegels kann in Zuständen mit gesteigerter Uratproduktion oder bei verminderter Uratausscheidung vorkommen.

Zustände mit gesteigerter Harnsäureproduktion:

Die mit der Nahrung zugeführten Kerne (Haselnuss, Nuss), Fleisch, Leber (viele Zellkerne!) bedeuten *exogene* Harnsäurebelastung. (Die Gicht wurde für die Krankheit „des Wohlstands“/für eine Wohlstandskrankheit, für die Krankheit der viel Fleisch und Alkohol konsumierenden Könige, Jäger, Adligen gehalten.) Bei überernährten Personen mit Hypertonie und mit Neigung zum Diabetes mellitus Typ 2, bei Männern, bzw. mit fortgeschrittenem Alter kommt die Gicht öfter vor.

Ursachen der gesteigerten *endogenen* Harnsäurebildung:

- mit gesteigerter Zellteilung bzw. -zerstörung verbundene Zustände wegen vererbter Neigung oder erworbener Faktoren (Remissionsphase der Anämien, Polyzythämien, Psoriasis oder Leukämien, eine massive Nekrose begleitet z.B. die zytostatische Therapie der Tumoren, die Hämolyse, die Polytraumatisation, den massiven Herzinfarkt),
- bei Hypoxie wandelt sich die Xanthindehydrogenase in Xanthinoxidase um, dadurch erhöht sie den Harnsäurespiegel (außerdem fördert der durch die anaerobe Glykolyse ausgelöste saure pH-Wert die Ausfällung der Harnsäure),
- der Alkoholkonsum erhöht die Aktivität der Xanthinoxidase (saure Metaboliten können die Ausfällung auch hier begünstigen).
- der Defekt vom „Salvage“-Weg (Störung der Reutilisierung, z.B. der Defekt des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase*) verhindert die Wiederverwertung von Hypoxanthin bei der Synthese der Purinbasen und dadurch verschiebt die metabolischen Prozesse in die Richtung der Harnsäuresynthese.

*Lesch-Nyhan-Syndrom: bei den an Hyperurikämie, mentaler Retardierung leidenden Männern kommt es vor, für die auch Muskelspastizität und obligate selbstzerstörerische Neigungen (z.B. Abbeißen eines Fingergliedes) charakteristisch sind. In anderen Fällen kann sich auch Phosphoribosylpyrophosphat anhäufen, das ebenso durch die Hemmung der Verwandlung Hypoxanthin → Guanin den Harnsäurespiegel erhöht.

Ursachen der verminderten Harnsäureausscheidung:

Die Steigerung des Harnsäurespiegels kann vorkommen, wenn die Elimination der

Harnsäure primär verringert ist, weil sich das Gesamthypoxanthin wegen einer Enzymstörung in Xanthin umwandelt. Eine sekundäre Erhöhung ist in den Zuständen mit verminderter Ausscheidung häufiger: abgenommene GFR, Volumendepletion, Tubulusschädigungen (z.B. wegen Bleivergiftung), die Erhöhung der Konzentration der organischen Säuren (Laktat, Ketonkörper, Alkoholabbauprodukte, Salicylate, usw.) hemmen die Sekretion, einige Diuretika steigern die Rückresorption, und auch die Hemmung der enteralen Ausscheidung (z.B. die Anwendung von lipidsenkender Nikotinsäure hemmt den Uratabbau im Darm) kann mit einer übermäßigen renalen Belastung verbunden sein. Die renale Exkretion wird auch in Stresszuständen vermindert.

Pathomechanismus der Gicht:

In Fällen vom anhaltend erhöhten Harnsäurespiegel häuft sich die Harnsäure im Körper an. Die den Normbereich übersteigende Uratmenge wird ausgefällt und lagert sich leichter in Geweben mit niedrigem pH und niedriger Temperatur – so besonders in der Niere (im sauren Medium des Harns) und in den peripheren Gelenken - ab, deshalb kann es *Urolithiasis* (tausendfaches Risiko im Vergleich zu gesunden Patienten!) oder Obstruktion vom Tubulus/Sammelrohr, Schädigung des Nierenparenchyms (*Uratnephropathie*, chronische sklerotisierende interstitiale Nephritis) und Arthrose verursachen. In der aus anderer Ursache geschädigten Niere erfolgt die Ausfällung vom Urat leichter.

Die ausgefällten Uratkristalle setzen eine Fremdkörperreaktion in Gang. Die chemotaktisch angelockten neutrophilen Granulozyten, Monozyten sind nicht fähig die phagozytierten Kristalle abzubauen und sie werden infolgedessen vernichtet. Die von denen freigesetzten freien Radikale, lysosomalen Enzyme verursachen lokale Zellschäden (z.B. synoviale Zellen, Chondrozyten), die durch die beginnende Immunreaktion gesteigert werden, und das sich herausbildende saure Milieu zieht weitere Uratausfällung nach sich. Die akute Entzündung wird durch rote, schmerzhaftes Schwellung der Extremitäten, Fieber, Appetitlosigkeit, schlechtes Allgemeinbefinden begleitet. Alkoholkonsum, großes „Fress- und Sauffest“ können die Herausbildung der **akuten Gichtanfälle** provozieren. Mit immer wieder zurückkehrenden Schüben kann eine chronische Entzündung mit Herausbildung vom Fremdkörpergranulom = **Tophus** entstehen (mit fibrotischem Gewebe und Makrophagen umgebene Kristalle). Ein besonders typischer Ort der Tophi ist das metatarsophalangeale Gelenk der Großzehe. Die Entzündung dieses Gelenkes nennt man auch **Podagra**. Auch die Gelenke der Hand, des Ellenbogens, des Knöchels und des Fußgewölbes können betroffen sein, sie werden chronisch deformiert und sind schmerzhaft. Eine chronische Entzündung mit Uratablagerung ist auch an vielen anderen Orten möglich (ausgenommen das Gehirn) und kann:

- in der Wand der Arterien - *Atherosklerose* und *Hypertonie*,
- in den Koronararterien – *ischämische Herzkrankheit*,
- im Hohlraum der Niere - *Uratsteine*,
- im Nierenparenchym (in den Tubuli ist der pH-Wert niedrig)- *Uratnephropathie* (folglich mit renaler Hypertonie und Niereninsuffizienz) verursachen.

Die chronische Entzündung und alle ihre Komplikationen werden durch eine hohe Mortalität begleitet. Die Folgen demonstriert die Abbildung 9.4.

Es ist nicht gelungen zwischen der erhöhten Serumkonzentration von Harnsäure und der Herausbildung der Gicht einen direkten Zusammenhang zu finden, der Harnsäurespiegel kann auch sogar das Zwanzigfache der normalen Gesamtmenge von

1,5 g ohne Gicht erreichen. Im Kreis der Bevölkerung ist die Häufigkeit des erhöhten Harnsäurespiegels 5-20 % (bei Männern mehr), während die der Gicht nur 1-2 % ist.

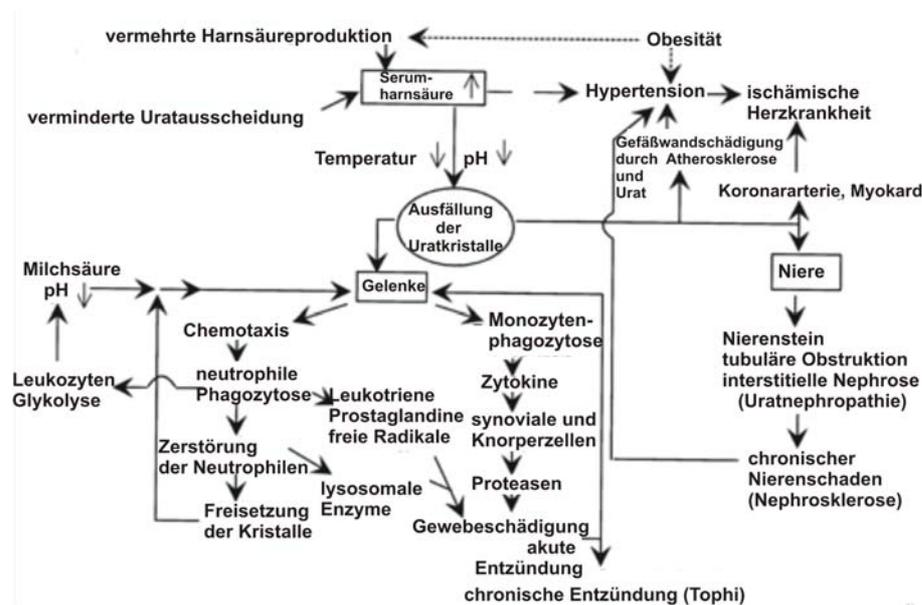


Abb.9.4.: Die Gründe und die wichtigsten Folgen der Hyperurikämie.

Das Urat hat eine antioxidative Eigenschaft, so kann die tubuläre Resorption der Harnsäure vielleicht mit dem vermuteten Evolutionsvorteil beim Schutz vor freien Radikalen (Verlangsamung der Alterung, Prävention der Atherosklerose und der Tumorbildung) erklärt werden.

Therapie der Gicht:

Infolge der Gabe des Xanthinoxidaseinhibitors (z.B. das kompetitiv antagonistische Hypoxanthin-Analogon Allopurinol-MILURIT[®]) bildet sich keine Harnsäure, nur Hypoxanthin von guter Wasserlöslichkeit, das leicht ausgeschieden wird. Beim akuten Gichtanfall wird zur Hemmung der Leukozytenaktivität und dadurch zur Linderung der Entzündung Colchicin gegeben. (Das Colchicin ist ein Zellteilung hemmendes Gift, das zum Stoppen der Mitose bei der Untersuchung der Chromosomen gebraucht wird.) Zur Linderung von extremen gichtigen Schmerzen können Steroide angewandt werden (die nichtsteroidalen Antiphlogistika sollen vermieden werden, denn sie hemmen die Ausscheidung von Urat).

9.1.3.2. STÖRUNGEN DES PIRIMIDINSTOFFWECHSELS

Erbliche Orotazidurie:

Bei der Synthese der Pyrimidin-Nukleotide ist die Uridinbildung im letzten Schritt aufgrund eines Enzymdefekts gestört. Auf Nebenwegen entsteht Orotsäure, die eine gegen Vitamin B₁₂, Folsäure und Eisen resistente makrozytäre hyperchrome Anämie, sowie eine schwere Störung der mentalen Entwicklung verursacht. Das klinische Bild kann mit Uridingabe bedeutend verbessert werden.