

Ein Informationsratgeber
für Eltern und Patienten

Harnstoffzyklusdefekte



Prof. Dr. Eberhard Mönch

 **Immedica**
pharma

Inhalt

Vorwort	Seite 3
Einführung	Seite 4
Der Harnstoffzyklus	Seite 5
Harnstoffzyklusdefekte	Seite 8
Klinische Symptome der Harnstoffzyklusdefekte	Seite 10
Vererbung der Harnstoffzyklusdefekte	Seite 12
Häufigkeit der Harnstoffzyklusdefekte	Seite 14
Behandlung der Harnstoffzyklusdefekte	Seite 15
Reduktion der Eiweiß (Stickstoff)-Zufuhr	Seite 16
Optimierung der Funktion des Harnstoffzyklus	Seite 17
Entsorgung von Stickstoff bzw. Ammoniak durch Medikamente	Seite 18
Literatur	Seite 20
Links	Seite 21

Vorwort

Die angeborenen Harnstoffzyklusdefekte sind alle seltene Erkrankungen (orphan diseases). Keine gehört zu der Zielgruppe des Neugeborenescreenings in Deutschland (Bundesweite Früherfassung angeborener Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien). Die Mehrzahl der Harnstoffzyklusdefekte zeigt klinische Symptome schon in den ersten 4 Lebenswochen (Neugeborenenalter). Die Symptome sind aber unspezifisch und es muss gezielt danach untersucht werden.



Obwohl die Mehrzahl der Harnstoffzyklusdefekte sich oft dramatisch schon im Neugeborenenalter zeigt, können die ersten Symptome in jedem Lebensalter (auch bei Erwachsenen) auftreten. Sie treten manchmal nur mit Kopfschmerzen, Desorientiertheit und Somnolenz auf, sodass an viele andere Ursachen gedacht werden kann.

Die bei den Harnstoffzyklusdefekten in erhöhter Konzentration auftretende, vor allem für das Gehirn giftige Substanz ist das Ammoniak. Hyperammonämien (Erhöhungen von Ammoniak im Blut) können lebensbedrohliche Zustände bewirken. Hohe Ammoniakkonzentrationen müssen mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln (Intensivmedizin) unbedingt gesenkt werden.

Die wichtigste Säule in der Dauertherapie besteht neben der medikamentösen Behandlung in einer eiweißreduzierten Diät, die lebenslang eingehalten werden muss.



Eberhard Mönch
Berlin

Einführung

Was ist der Harnstoffzyklus? Wozu dient der Harnstoffzyklus?

Die Hauptbestandteile unserer Ernährung sind Kohlenhydrate, Fette und Eiweiße. Während die Kohlenhydrate und die Fette im Wesentlichen nur aus Kohlenstoff und Wasserstoff bestehen, die letztlich bis zu Wasser und Kohlendioxid verstoffwechselt werden können, enthalten die Eiweiße zusätzlich noch Stickstoff. Eiweiße setzen sich aus Aminosäuren (Eiweißbausteine) zusammen, die eine einheitliche Grundstruktur haben und sich nur durch einen variablen Rest (R) unterscheiden.

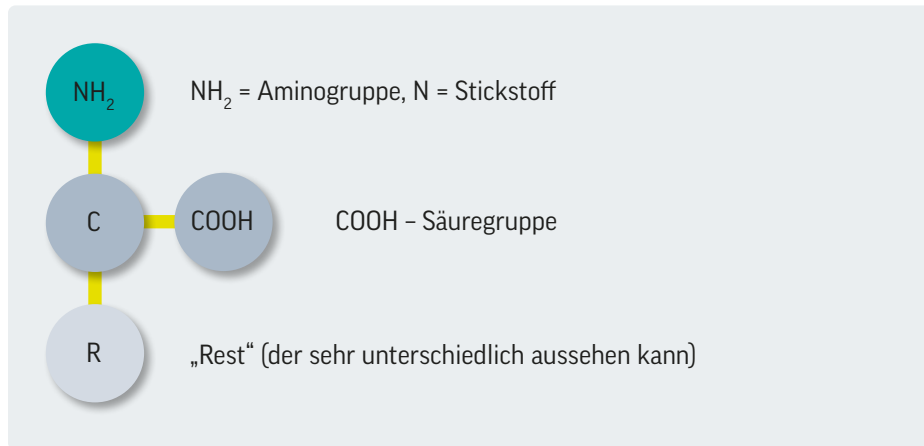


Abb. 1: Grundstruktur einer Aminosäure:

Die Zufuhr einiger Aminosäuren mit der Nahrung ist lebensnotwendig, weil ihr Bedarf vom Körper nicht durch Eigensynthese gedeckt werden kann.

In der Regel nehmen wir mehr Eiweiße mit unserer Nahrung auf, als wir benötigen. D.h. im speziellen Fall, dass wir mit der zu hohen Eiweißzufuhr auch zu viel Stickstoff verzehren. Der überschüssige Stickstoff liegt zunächst als Ammoniak (NH₃) vor, wird aber mittels des so genannten Harnstoffzyklus in Harnstoff umgewandelt, der dann mit dem Urin ausgeschieden werden kann. Der Harnstoffzyklus ist also der Mechanismus, der uns den überschüssig aufgenommenen Stickstoff unter Vermeidung von hohen Ammoniakkonzentrationen, in Form von Harnstoff entsorgt.

Der Harnstoffzyklus besteht aus mehreren Enzymen, die vorwiegend in der Leber lokalisiert sind. Bei Defekten im Harnstoffzyklus ist die Harnstoffproduktion vermindert oder blockiert und folgerichtig staut sich das toxische Ammoniak auf. Ammoniak ist in höheren Konzentrationen vor allem für das Gehirn giftig.

Der Harnstoffzyklus

Der so genannte Harnstoffzyklus im engeren Sinn besteht aus 6 Enzymen (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1), die vorwiegend in der Leber lokalisiert sind. (1-4)

Symbol	Enzyme	Organe
A	Carbamoylphosphatsynthetase (CPS)	<ul style="list-style-type: none">• Leber• Dünndarmschleimhaut• Niere (gering)
B	N-Acetylglutamatsynthetase (NAGS)	<ul style="list-style-type: none">• Leber• Dünndarmschleimhaut• Milz• Niere (gering)
C	Ornithintranscarbamylase (OTC)	<ul style="list-style-type: none">• Leber• Dünndarmschleimhaut• Niere (gering)
D	Argininbernsteinsäuresynthetase (ASS)	<ul style="list-style-type: none">• Leber• Niere• Fibroblasten• Gehirn (gering)
E	Argininbernsteinsäurelyase (ASL)	<ul style="list-style-type: none">• Leber• Niere• Gehirn• Fibroblasten
F	Arginase (ARG)	<ul style="list-style-type: none">• Leber• Erythrozyten• Niere• Augenlinse• Gehirn (gering)

Tabelle 1: Enzyme des Harnstoffzyklus und deren Lokalisation

Der erste Schritt in der Harnstoffsynthese ist die Kopplung von Ammoniak und Bicarbonat (zusätzlich von Phosphat) zu Carbamoylphosphat. Diese Substanz wird in den so genannten Mitochondrien (besonders stoffwechselaktive Bestandteile der Zellen) gebildet und dann an die Aminosäure Ornithin gekoppelt. Es entsteht die Aminosäure Citrullin. Die weitere enzymatische Verstoffwechslung bis zum Abspalten von Harnstoff erfolgt im Zellwasser (Zytoplasma). Harnstoff wird dann mit dem Urin ausgeschieden.

Ein Zyklus entsteht, weil bei der Abspaltung von Harnstoff vom Arginin Ornithin frei wird, das für die Ankoppelung an Carbamoylphosphat wieder zur Verfügung steht.

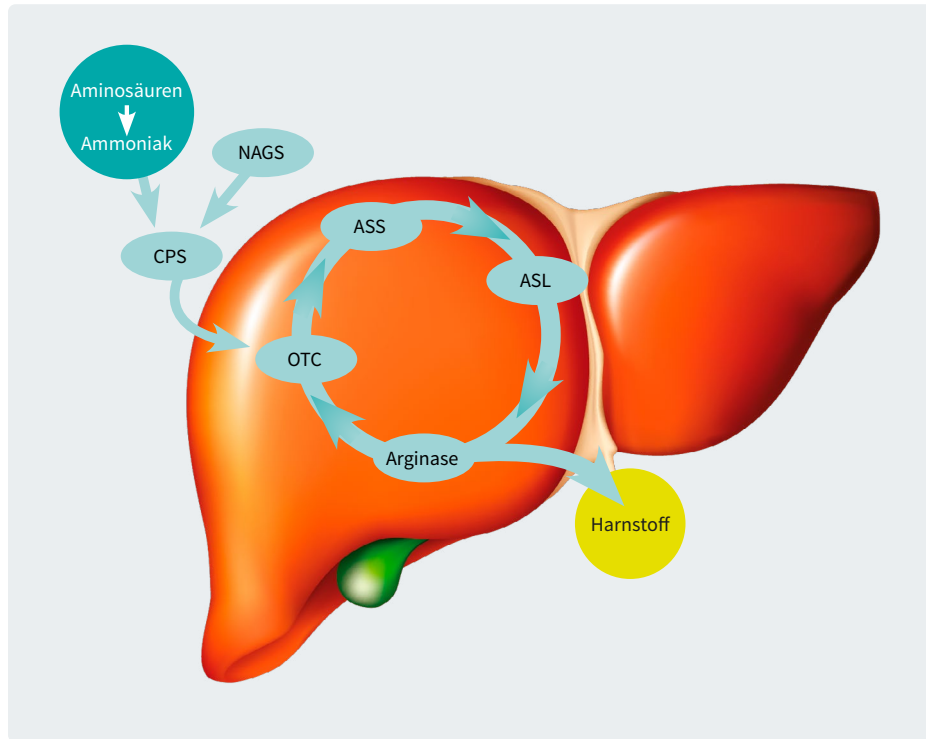


Abbildung 2a): Schematische Darstellung des Harnstoffzyklus

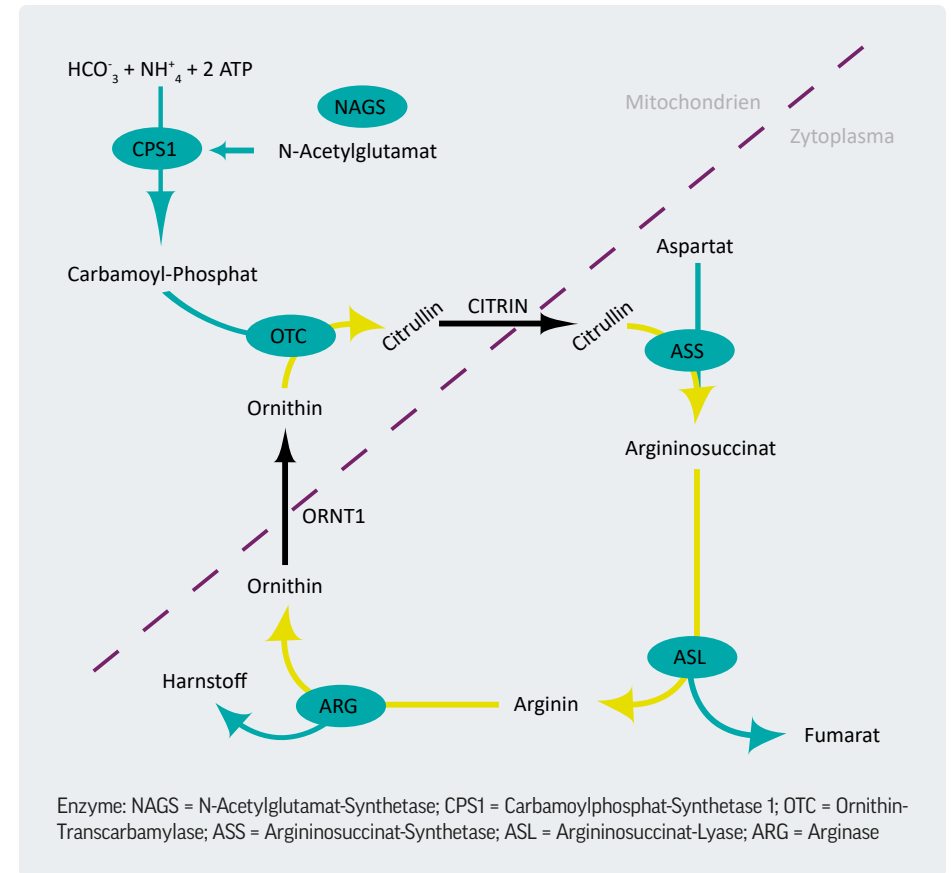


Abbildung 2b): Schematische Darstellung des Harnstoffzyklus inkl. der zum Zyklus gehörenden Transportmechanismen (zwischen Mitochondrien und Zytoplasma), (1-5).

Harnstoffzyklusdefekte

Von allen 6 Harnstoffzyklusenzymen sowie den mit dem Zyklus assoziierten Transportern durch die Mitochondrienmembranen sind angeborene Defekte bekannt (s. Tabelle 2). (1-5)

Symbol	Angeborene Krankheiten	Vererbung
A	Carbamoylphosphatsynthetase-I-Mangel CPS-Mangel	autosomal-rezessiv
B	N-Acetylglutamatsynthetase-Mangel NAGS-Mangel	autosomal-rezessiv
C	Ornithintranscarbamylase-Defekt OTC-Mangel	X-chromosomal
D	Argininbernsteinsäuresynthetase-Mangel Citrullinämie Typ I	autosomal-rezessiv
E	Argininbernsteinsäurelyase-Mangel Argininbernsteinsäure-Krankheit Argininosuccinic aciduria	autosomal-rezessiv
F	Arginase-Mangel Hyperargininämie, Argininämie	autosomal-rezessiv

Tabelle 2: Angeborene Störungen des Harnstoffzyklus und deren Art der Vererbung

Häufig werden einige weitere angeborene Stoffwechselstörungen zu den „Harnstoffzyklusdefekten“ gezählt, weil im Akutfall klinische Symptome auftreten (z.B. Hyperammonämien), die denen von klassischen Harnstoffzyklusdefekten ähnlich sind.

CITRIN	Citrin-Mangel (2 Formen) Citrullinämie Typ II	autosomal-rezessiv
ORNT 1	Ornithintransporter-1-Mangel HHH-Syndrom*	autosomal-rezessiv
LPI	Lysinurische Proteinintoleranz	autosomal-rezessiv

*Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullinämie-Syndrom.

Die angeborenen Harnstoffzyklusdefekte können in jedem Lebensalter zu klinischen Symptomen führen. In der Regel unterscheidet man zwischen den am häufigsten im Neugeborenenalter (die ersten 4 Lebenswochen) auftretenden Defekten, den selteneren kindlichen – sowie den erwachsenen Formen. Mit Ausnahme der Hyperargininämie und des neonatalen Citrin-Mangels ist das Hauptmerkmal der Krankheiten eine meist ausgeprägte Hyperammonämie (siehe Symptome der Harnstoffzyklusdefekte). (1-5)

Klinische Symptome der Harnstoffzyklusdefekte

Hervorstechendes und gemeinsames Merkmal der Harnstoffzyklusdefekte ist die Hyperammonämie (erhöhte Ammoniakwerte im Blut).

Ammoniakkonzentrationen, die die nachfolgend aufgeführten Grenzwerte überschreiten, kennzeichnen eine Hyperammonämie und erfordern differentialdiagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen:

- im Neugeborenenalter über **150 $\mu\text{mol/l}$ (255 $\mu\text{g/dl}$)**
- ab dem Säuglingsalter über **100 $\mu\text{mol/l}$ (170 $\mu\text{g/dl}$)**
- Kinder und Erwachsene über **50 $\mu\text{mol/l}$ (85 $\mu\text{g/dl}$)**

Bei Hyperammonämien finden sich meist hohe Blutkonzentrationen der Aminosäuren Glutamin, Glutamat und Alanin sowie niedrige Harnstoffblutwerte.

Die Ammoniakkonzentrationen werden von den Laboratorien in 2 unterschiedlichen Messeinheiten angegeben, in $\mu\text{mol/l}$ oder $\mu\text{g/dl}$! Anbei die Umrechnung in die jeweils andere Messeinheit:

$\mu\text{mol/l}$	x 1,70	→	$\mu\text{g/dl}$
$\mu\text{g/dl}$	x 0,588	→	$\mu\text{mol/l}$
$\mu\text{g/dl}$: 1,70	→	$\mu\text{mol/l}$

Beispiele:

$\mu\text{mol/l}$		→	$\mu\text{g/dl}$
110	=		187
300	=		510
$\mu\text{g/dl}$	x 0,588	→	$\mu\text{mol/l}$
$\mu\text{g/dl}$: 1,70	→	$\mu\text{mol/l}$
136	=		80
350	=		206

Tabelle 3: Umrechnung der Ammoniakkonzentration

Die klinischen Symptome bei Hyperammonämien unterscheiden sich je nach Alter der Betroffenen:

- **Neugeborene:** Erbrechen, Trinkschwäche, Schläfrigkeit bis zum Koma
- **Säuglinge:** Häufiges Erbrechen, Nahrungsverweigerung, Bewusstseinsstörung, Entwicklungsstörung
- **Kinder und Erwachsene:** Bewusstseinsstörung, Appetitlosigkeit, Erbrechen, neurologische Symptome

Hyperammonämien können in jedem Alter (erstmalig) auftreten! (1,4)

Jede Hyperammonämie ist wegen der Hirntoxizität von Ammoniak als Notfall zu behandeln!

Nicht alle Harnstoffzyklusdefekte haben die gleiche Symptomatik bzw. weisen gleich schwere Hyperammonämien auf. Der angeborene Arginase-Mangel geht nur selten mit Hyperammonämien einher.

Patienten mit Argininbernsteinsäure-Krankheit [Mangel an Argininosuccinat-Lyase; ASL-Mangel] haben häufiger Krampfanfälle und erhöhten Blutdruck! (1,3,4)

Vererbung der Harnstoffzyklusdefekte

Mit Ausnahme des OTC-Mangels werden alle Harnstoffzyklusdefekte autosomal rezessiv vererbt (siehe Tabelle 2). Das bedeutet, dass beide Elternteile Überträger des defekten Gens sein müssen (meist symptomlose Überträger der Krankheit) [autosomal: nicht geschlechtsgebunden; ein rezessiver Erbgang liegt vor, wenn die Wirkung eines Allels bzw. einer Mutation im heterozygoten Zustand phänotypisch nicht/kaum erkennbar ist, es jedoch bei homozygotem Vorliegen zur phänotypischen Manifestation (Erkrankung) kommt.

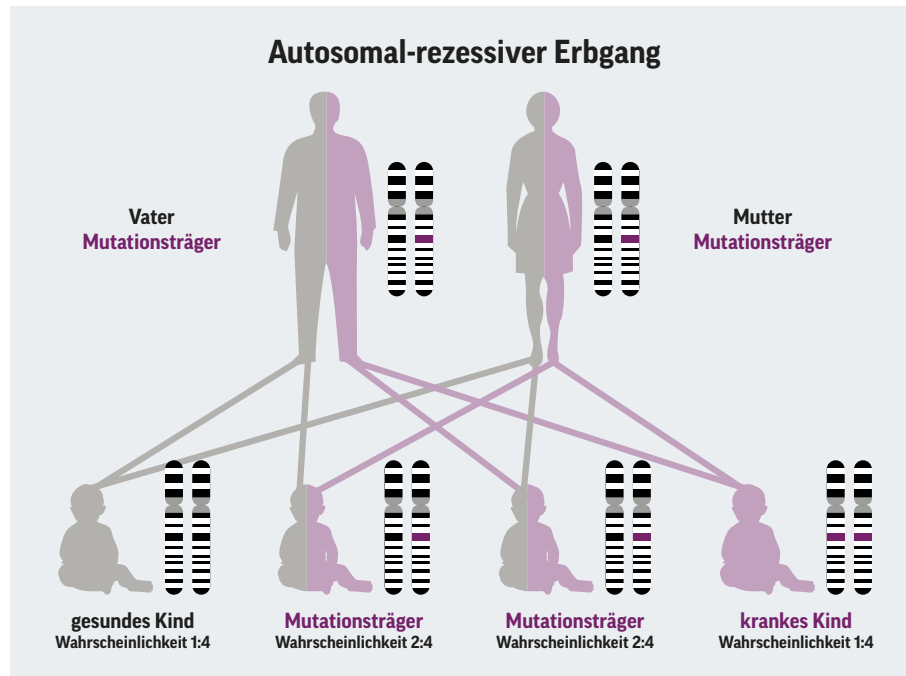


Abbildung 3: Autosomal rezessiver Erbgang (Schematische Darstellung nach <https://de.wikipedia.org/wiki/Erbkrankheit>)

Der häufigste Harnstoffzyklusdefekt, der Ornithintranscarbamylase-Mangel, wird geschlechtsgebunden (x-chromosomal) vererbt. Das Gen der OTC ist auf dem X-Chromosom (weibliches Geschlechtschromosom) lokalisiert. Da Männer nur über ein einziges X-Chromosom verfügen, erkranken sie bei Vorliegen einer Mutation mit wenigen Ausnahmen schwer (letal Verlauf) und erreichen das Erwachsenenalter nur selten, d.h. sie erreichen das Fertilitätsalter nicht. Frauen haben zwar 2 X-Chromosomen, eines der beiden wird jedoch schon

in der frühen Embryonalzeit inaktiviert, sodass von diesem Chromosom kein Genprodukt entsteht. Jede Zelle inaktiviert entweder das vom Vater geerbte (gesunde) X oder das mütterliche (mutierte). Töchter, deren Zellen mehrheitlich das väterliche (gesunde) X-Chromosom inaktivieren und das mutierte X von der Mutter ausnahmslos genwirksam bleibt, können so schwer erkranken wie ihre betroffenen Brüder. Da die Entscheidung, welches der beiden X-Chromosomen inaktiviert wird, zufällig fällt, kann man bei Überträgerinnen nicht abschätzen, ob und wie schwer sie erkranken können. Je größer der Anteil der Zellen ist, in denen die vom Vater stammenden X-Chromosomen inaktiviert wurden, um so schwerer wird das klinische Bild auftreten.

Beeinflussen lässt sich der Prozess der Inaktivierung nicht.

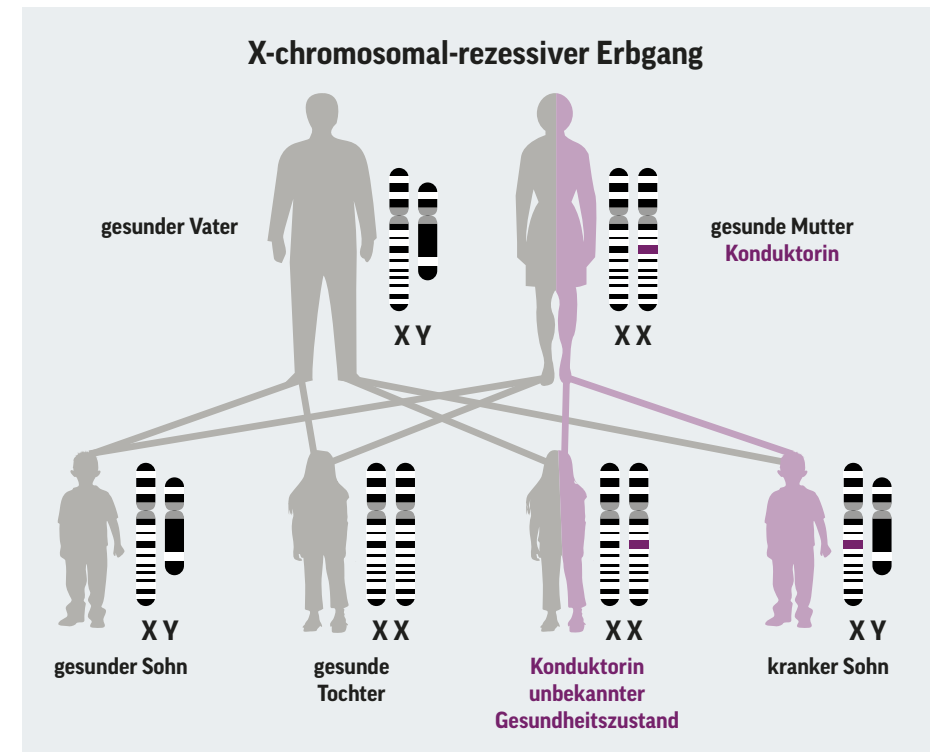


Abbildung 4: X-chromosomaler Erbgang bei OTC-Mangel (Schematische Darstellung nach <https://de.wikipedia.org/wiki/Erbkrankheit>)

Konduktorin = Mutationsträgerin, = Überträgerin

Zu Abbildung 4: Bei der Mutter ist das X-Chromosom mit der OTC-Mutation inaktiviert, weshalb sie klinisch „gesund“ ist.

Häufigkeit der Harnstoffzyklusdefekte

Symbol	Angeborene Krankheiten	Häufigkeit
A-F	Summe der Harnstoffzyklusdefekte	1:35.000
A	Carbamoylphosphatsynthetase-I-Mangel CPS-Mangel	1:1.300.000
B	N-Acetylglutamatsynthetase-Mangel NAGS-Mangel	<1:2.000.000
C	Ornithintranscarbamylase-Defekt OTC-Mangel	1:56.500
D	Argininbernsteinsäuresynthetase-Mangel Citrullinämie Typ I	1:250.555
E	Argininbernsteinsäurelyase-Mangel Argininbernsteinsäure-Krankheit Argininosuccinic aciduria	1:218.750
F	Arginase-Mangel Hyperargininämie, Argininämie	1:950.000

Tabelle 3: Angeborene Störungen des Harnstoffzyklus und deren Häufigkeit (6)

Behandlung der Harnstoffzyklusdefekte

Die akuten Stoffwechsellentgleisungen bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten (z. B. nach zu umfangreicher Eiweißzufuhr, bei Hungerzuständen oder in Begleitung von fieberhaften Erkrankungen weisen sich vor allem durch Hyperammonämie aus (mit Ausnahme des Arginase-Mangels)). Es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen der Zufuhr (endogen oder exogen) von Stickstoff einerseits und der Ausscheidung (aufgrund des Defektes). Das toxische Ammoniak staut sich an. Ziel der Behandlung besteht in der Normalisierung der Ammoniakkonzentrationen zunächst durch Reduzierung der Eiweißzufuhr.

Von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) werden folgende Minimalmengen der täglichen Eiweißzufuhr pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen (7):

	g Eiweiß pro kg Körpergewicht
Junge Säuglinge (bis 4 Monate)	2,7 – 2,0
Säuglinge (4 bis 12 Monate)	1,3 – 1,1
Kinder unter 4 Jahren	1,0
Kinder 4 – 15 Jahre	0,9
Jugendliche und Erwachsene	0,8

Diese Angaben betreffen die benötigten minimalen täglichen Mengen an natürlichem Eiweiß für ein normales Wachstum und Gedeihen. Das natürliche Eiweiß sollte Bestandteil von normaler Mischkost sein, also sowohl pflanzliche als auch tierische Produkte enthalten und die Zufuhr sollte eine Mischung aus essentiellen (lebenswichtigen, vom Körper nicht selbst herstellbaren Aminosäuren) und nichtessentiellen Aminosäuren sein.

Die normale Ernährung beinhaltet in der Regel mehr Eiweiß (Stickstoff) als der Körper benötigt.

Zur Behandlung der aus diesem Überangebot entstehenden Hyperammonämien bestehen mehrere Möglichkeiten:

- a) **Reduktion der Eiweiß (Stickstoff)-Zufuhr** (z. B. in Form eiweißreduzierter Diät)
- b) **Optimierung der Funktion des Harnstoffzyklus**
- c) **Entsorgung von Stickstoff bzw. Ammoniak durch Medikamente**

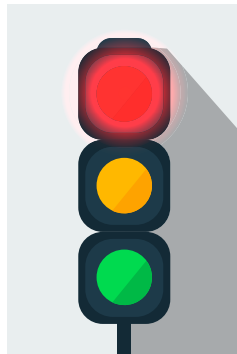
Zu a) Reduktion der Eiweiß (Stickstoff)-Zufuhr (z. B. in Form eiweißreduzierter Diät)

Im Vordergrund steht eine Reduzierung der Eiweißzufuhr auf das Minimum (siehe oben) durch Reduzierung bzw. Vermeidung besonders eiweißreicher Lebensmittel (siehe nachstehend).

Hilfreich ist bei der Gestaltung der Diät ein so genanntes Ampelsystem, d. h. hinter der Farbe Rot sind die „verbotenen“ eiweißreichen Lebensmittel gelistet, hinter Gelb die Nahrungsmittel mit mittleren Eiweißkonzentrationen und hinter Grün die mit geringem oder keinem Eiweißgehalt!

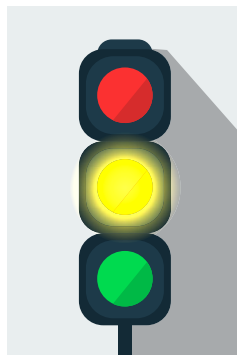
Die sehr starke Begrenzung der Zufuhr an natürlichem Eiweiß bedeutet für die Betroffenen einen Verzicht auf besonders eiweißreiche Nahrungsmittel, wie:

- Milch
- Milchprodukte (Quark, Käse, Joghurt, Schokolade)
- Sojaprodukte
- Fleisch, Wurst
- Fisch, Meeresfrüchte
- Eier
- Hülsenfrüchte (Bohnen, Erbsen, Linsen)
- Mais
- Nüsse
- Cornflakes
- Grieß
- Normales Brot, Vollkornprodukte, Kekse
- Lakritze



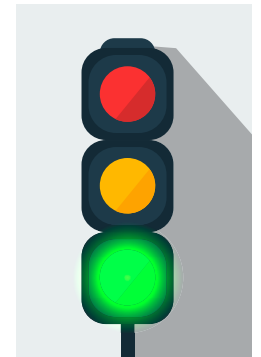
Entsprechend der berechneten Eiweißmenge können gegessen werden:

- Obst
- Gemüse
- Kartoffeln und Kartoffelprodukte
- Reis
- Sahne
- eiweißarme Nudeln
- eiweißarmes Brot, Brötchen, Kuchen, Waffeln
- eiweißarme Milch
- Obstsäfte (bei größeren Mengen)
- Apfelmus



Nach Bedarf können konsumiert werden

- Wasser, Limonade, Kaffee, Tee
- verdünnter Fruchtsirup
- Kakaogetränk Banane/Vanille; Erdbeere/Himbeere
- Margarine, Öl, Butter
- Zucker, Zuckerwatte, Traubenzucker
- Süßigkeiten ohne Gelatine
- Kaugummi
- Wassereis
- Honig
- Marmelade, Konfitüre
- Instant-Götterspeise



Für die Gestaltung eiweißreduzierter Diät stehen viele speziell eiweißarme Lebensmittel und Rezepte sowie Nährwerttabellen zur Verfügung. (8,9)

Wegen der eingeschränkten Aufnahme von natürlichen Lebensmitteln muss immer auf eine ausreichende Zufuhr von Kalorien sowie von Mikronährstoffen geachtet werden.

Wenn die Eiweißreduktion bereits das von der DGE angegebene Minimum erreicht hat, besteht nur noch eine diätetische Möglichkeit: Die weitere Reduzierung der Gabe von natürlichen Eiweißen und stattdessen die orale Verabreichung von essenziellen Aminosäuren. Durch diese Maßnahme kann ein Teil der Zufuhr des Stickstoffs von nichtessenziellen Aminosäuren (die der Körper nun selbst synthetisieren muss) eingespart werden. Die dann notwendigen Gemische essenzieller Aminosäuren werden von diversen Firmen angeboten.

Zu b) Optimierung der Funktion des Harnstoffzyklus

Häufig ist es zur Aufrechterhaltung des Harnstoffzyklus notwendig, die Aminosäure Arginin zu substituieren, da die Eigensynthese nicht ausreicht. Arginin wird deshalb auch als semiessenzielle Aminosäure bezeichnet. Neben der Funktion im Harnstoffzyklus ist Arginin auch wichtig für die Eiweißsynthese, die Bildung von Kreatin und zur Regulation des Blutdrucks. In manchen Stoffwechselsituationen ist es auch sinnvoll, statt Arginin Ornithin oder Citrullin zuzugeben (aus Ornithin bzw. Citrullin kann dann – wenn kein Defekt vorliegt – Arginin gebildet werden).

Zu c) Entsorgung von Stickstoff bzw. Ammoniak durch Medikamente

2 Wirkstoffe sind bekannt, die in der Lage sind Ammoniak bzw. Stickstoff aus dem Körper auszuschleusen. Benzoat (Benzoessäure) kann (in der Leber) mit der im ganzen Körper vorhandene Aminosäure Glycin gekoppelt werden, wodurch Hippursäure entsteht, die dann mit dem Urin ausgeschieden werden kann. Ein Molekül Benzoat kann 1 Stickstoffmolekül (die Aminogruppe des Glycins) (siehe Abbildung 5) binden.

Benzoat kann enteral und parenteral verabreicht werden (meist wird Natriumbenzoat verabreicht). Bei Verwendung von Natriumbenzoat sind die Natriumkonzentrationen sowie der Säuerungsgrad des Blutes zu kontrollieren. Leider gibt es bisher kein zugelassenes Medikament, welches nur Benzoessäure enthält. Bei dem therapeutischen Einsatz von Benzoat muss deshalb auf Benzoat als Chemikalie zurückgegriffen werden.

Der zweite Wirkstoff zur Eliminierung von Ammoniak ist Phenylacetat. Diese Substanz bindet die Aminosäure Glutamin (die 2 Aminogruppen enthält), wodurch Phenylacetylglutamin entsteht, (siehe Abbildung 5) das mit dem Urin ausgeschieden werden kann. Als Medikamente stehen Natriumphenylbutyrat bzw. Glycerolphenylbutyrat (10) zur oralen Verwendung zur Verfügung: Verabreichtes Natrium-/Glycerolphenylbutyrat, wird in den Körperzellen zu der eigentlichen Wirksubstanz Phenylacetat umgewandelt. Natriumphenylacetat ist, oral gegeben, unwirksam, da es nicht in die Zellen aufgenommen wird.

Das mit Glycerin gekoppelte Phenylbutyrat bietet bei der oralen Aufnahme Vorteile (gegenüber der kristallinen (festen) Substanz), da es sich um eine ölige Flüssigkeit handelt und dadurch z.B. eine verzögerte, aber gleichmäßigere, länger anhaltende Resorption aus dem Darm erfolgt. (10)

Für akute Notfälle mit hohen Ammoniakwerten steht eine sterile Injektionslösung mit einer 10%igen Lösung von Natriumbenzoat und Natriumphenylacetat als Medikament zur Verfügung.

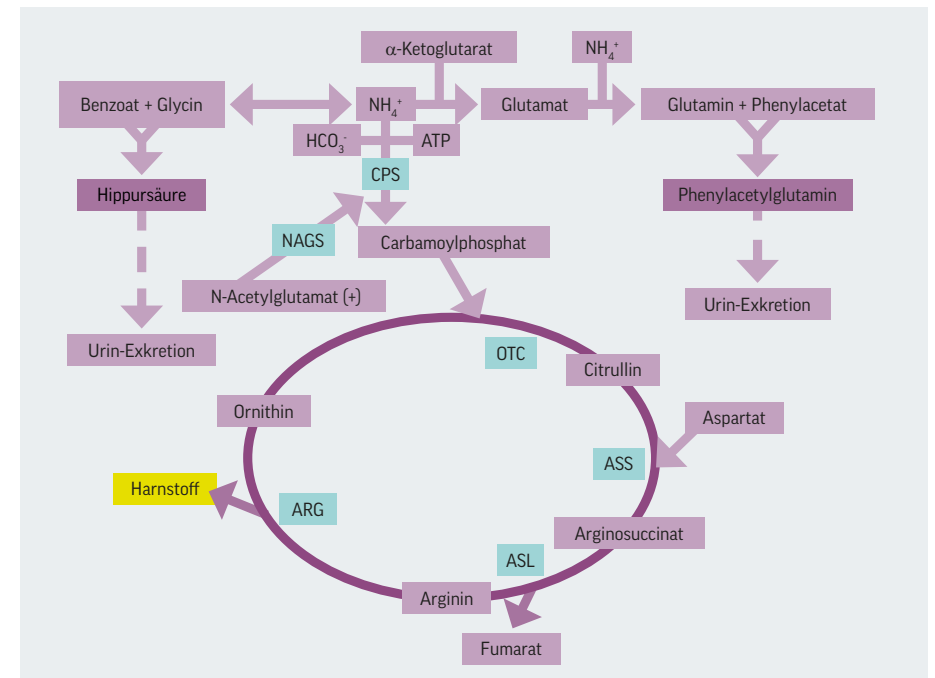


Abbildung 5: Medikamentöse Entgiftung von Ammoniak

Letztendlich stellt auch eine Lebertransplantation eine weitere Therapieoption dar. Die Entscheidung zu einem solch massivem Eingriff mit der Gewissheit einer lebenslangen medikamentösen Therapie ist meist sehr schwer zu fällen und umzusetzen.

Literatur

1. Mönch E.: Defekte des Harnstoffzyklus – Klinische Bedeutung und Therapie. (3. Aufl.) UNI-MED-Verlag, Bremen (2013) ISBN: 978-3-8374-1430-1
2. Häberle, J., Lindner, M. (2016) Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen Monatsschrift Kinderheilkunde 164, 883–891.
3. Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Leitlinie: „Diagnostik und Therapie von Harnstoffzyklusstörungen“ Nr. 027-006, gültig bis 31.03.2023 <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
4. Posset R, Garbade SF, Boy N, Burlina AB, Dionisi-Vici C, Dobbelaere D, Garcia-Cazorla A, de Lonlay P, Leão Teles E, Roshni V, Ah Mew N, Batshaw ML, Baumgartner MR, McCandless SE, Seminara J, Summar M, Hoffmann GF, Kölker S, Burgard P. (2019) Transatlantic combined and comparative data analysis of 1095 patients with urea cycle disorders - A successful strategy for clinical research of rare diseases, JIMD 42:93-106
5. Häberle, J. (2020) Primary hyperammonaemia: Current diagnostic and therapeutic strategies. J mother child 24:32-38
6. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haeberle J, Lee H-S, Kirmse B. (2013) The incidence of urea cycle disorders. Mol Genet Metab. 10:179-180.
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr ISBN 978-3-86528-143-2, Umschau-Verlag 2018
8. Nguyen, T. Eiweißarm rund um die Welt (Rezepte für Patienten mit Eiweißstoffwechsel-Erkrankung) (zu beziehen bei Immedica Pharma Germany GmbH) www.immedica.com
9. Jochmann, A.: Eiweißarme Ernährung für jeden Tag, Edition-Octopus (2007) ISBN: 978-3-86582-458-5
10. Monteleone JPR, Mokhtarani M., Diaz GA., Rhead W., Lichter-Konecki U, Berry SA, LeMons C, Dickinson K, Coakley D, Lee B, Scharschmidt BF. (2013) Population Pharmacokinetic Modeling and Dosing Simulations of Nitrogen-Scavenging Compounds: Disposition of Glycerol Phenylbutyrate and Sodium Phenylbutyrate in Adult and Pediatric Patients with Urea Cycle Disorders. J Clin Pharmakol 53,699-710.

Links

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)

- <http://www.aps-med.de>

Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin e. V.

- <http://www.asim-med.de>

Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM) [London]

- <http://www.ssiem.org>

National Urea Cycle Disorders Foundation (75 South Grand Avenue Pasadena, [Kalifornien/USA])

- <http://www.nucdf.org/>

Verein für Angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (VfASS), Berlin

- <http://www.vfass.de>



Immedica Pharma AB
Norr tullsgatan 15
113 29 Stockholm | Sweden
www.immedica.com
info@immedica.com

MED-000525