

2. Material und Methoden

In dieser Arbeit wurde eine Familie mit einer aktivierenden Mutation G68V im Glucokinase-Gen untersucht. Um nähere Einblicke in den Phänotyp dieser genetischen Veränderung zu bekommen wurden zahlreiche Daten erhoben und Tests durchgeführt. Neben der ausführlichen Aufarbeitung der Krankengeschichte, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der Indexpatientin, einem mittlerweile elf Jahre alten Mädchen, wurden auch die anderen von der Mutation betroffenen Familienmitglieder hinsichtlich charakteristischer Auffälligkeiten die mit der Mutation zusammen hängen könnten untersucht. Nach der GCK-Sequenzierung und Mutationsanalyse wurde dazu von allen Betroffenen ein Erhebungsbogen erstellt, der die entsprechenden Symptome abfragt. Des Weiteren wurden zahlreiche Laborparameter bei den Familienmitgliedern bestimmt und sowohl ein oraler Glukose-Toleranz-Test (oGTT), als auch ein Glukagontest und ein Fastentest bei den Probanden durchgeführt. Um eventuelle Veränderungen im Ernährungsverhalten zu erfassen, wurde ein dreitägiges Ernährungsprotokoll bei den Familienmitgliedern erhoben.

Im Folgenden ist die Krankengeschichte der Indexpatientin bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung aufgearbeitet und die Durchführung der Tests beschrieben.

2.1. Fallbericht der Indexpatientin bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

2.1.1. Chronologische Krankengeschichte

Der folgende Abschnitt ist rekonstruiert aus allen zugänglichen Arztbriefen, Pflegeberichten, Labordatenblättern, Konsilscheinen, etc. der Universitätskliniken Heidelberg und Ulm. Die Patientin wurde in Ulm geboren und im ersten Lebensjahr auch in Ulm betreut. Mit etwa eineinhalb Jahren (ab Mai 1999) fand die Behandlung und Diagnostik dann in der Universitätsklinik Heidelberg statt. Im Alter von fast sieben Jahren übernahm die Universitätskinderklinik Ulm wieder die Betreuung der Patientin.

Das Mädchen wurde als 5. Kind von nicht blutsverwandten Eltern termingerecht aus Hinterhauptslage mit einem Geburtsgewicht von 3480 g, einer Größe von 51 cm und einem Kopfumfang von 36,5 cm am 29.12.1997 geboren. Aufgrund eines Amnioninfektsyndroms musste das Kind postnatal intensivmedizinisch versorgt werden. Die Schwangerschaft war

durch früh eintretende Wehen (5.-15. SSW), die medikamentös behandelt werden mussten, und eine starke Kindsunruhe erschwert.

Die Mutter hatte vor der Geburt des Mädchens zwei Aborte. Ein weiterer Sohn der Familie verstarb an einem plötzlichen Kindstod im Alter von vier Monaten. Deshalb wurde das Mädchen zuhause mit einem Atem-Monitor überwacht. Der Monitor gab bis zu 20 Mal am Tag Alarm und war Anhaltspunkt für extensive diagnostische Untersuchungen, die im Juni 1998 erfolgten: Neben Elektroenzephalogramm (EEG), Sonographie des Schädels, Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm wurden auch Blutwerte für Laktat, Ammoniak, Pyruvat, Schilddrüsenwerten und Plasma-Aminosäuren abgenommen. Außerdem wurde ein Blutzucker-Tagesprofil erstellt. Die Mutter berichtete zudem, dass ihre Tochter oft kaltschweißig sei, gelegentlich zittere und extrem schreie. Alle durchgeführten Untersuchungen einschließlich des Blutzucker-Tagesprofils waren damals als normal befundet worden. Aufgrund vermuteter Sensing-Defekte des Atem-Monitors erfolgte fortan eine Überwachung mit einem EKG-Monitor.

Im Mai 1999 wurde das Mädchen zur Abklärung einer ketotischen Hypoglykämie stationär aufgenommen, da die Mutter von zuhause gemessenen Blutzuckerspiegelwerten von bis zu 1,7 mmol/l (30 mg/dl), manchmal aber auch 16,7 mmol/l (300 mg/dl) berichtete. Gerade in hypoglykämischen Phasen verweigere das Mädchen auch Nahrung und Flüssigkeit, so die Mutter. Eine fruktosearme Diät zeigte keine Wirkung. Hypoglykämische Blutzuckerwerte und starke Blutzuckerschwankungen bestätigten sich stationär. Der Insulinspiegel im Serum lag damals bei 11,1 pmol/l (1,6 mU/l) und war somit normal niedrig. Ein oraler Glukosetoleranztest zeigte einen Abfall der Blutzuckerwerte nach zwei Stunden auf 2,5 mmol/l (45 mg/dl). Bei einem Ketoseprovokationstest nach einer nächtlichen Fastenperiode fiel der Blutzucker im Verlauf auf bis zu 1,6 mmol/l (29 mg/dl) ab. Der Urinstick war zweifach positiv für Ketone. Eine Nebennierenrinden-Funktionsstörung konnte aufgrund normaler Hormonanalysen ausgeschlossen werden.

Von Juli bis September desselben Jahres wurde die Patientin dreimal zur weiteren Abklärung der unklaren Hypoglykämien stationär aufgenommen. Der internistische Untersuchungsbefund war jeweils unauffällig. Es wurden zwei Fastentests durchgeführt. Nach etwa 15 Stunden Fasten fiel der Blutzucker auf 2,0 mmol/l (36 mg/dl), bzw. 1,6 mmol/l (29 mg/dl). Die Insulinspiegel lagen am Ende des Tests bei 69,4 pmol/l (10 mU/l) bzw. 45,1 pmol/l (6,5 mU/l). Ein adäquater Cortisolanstieg von 7,8 µg/dl auf

22 µg/dl und von 3,5 µg/dl auf 23 µg/dl konnte gemessen werden. Die freien Fettsäuren waren dabei auf 2,8 mmol/l und 2,26 mmol/l angestiegen, beta-Hydroxybutyrat stieg nur mäßig an. Da auch die Acylcarnitine leicht erhöht waren, folgte eine weitere Untersuchung zum Ausschluss eines beta-Oxidase-Defektes mittels einer enzymatischen Untersuchung der beta-Oxidation in Hautfibroblasten. Es zeigten sich Normalbefunde, eine milde Form konnte jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Wegen eines fehlenden Wachstumshormonanstiegs im zweiten Fastentest wurde zusätzlich ein Arginin-Test zur Provokation der Wachstumshormonsekretion durchgeführt. Ein Wachstumshormon-Mangel konnte man durch diesen Test ausschließen. Der Anstieg von Cortisol und ACTH nach Fasten war adäquat. Als einzig pathologischer Befund zeigte sich eine nicht komplette Suppression des Insulins in der Hypoglykämie: Bei einem Blutzuckerspiegel von 1,6 mmol/l (29 mg/dl), wurde ein Insulinwert von über 41,6 pmol/l (6 mU/ml) gemessen.

Im November 1999 wurde die Patientin deswegen erneut stationär aufgenommen. Ein Therapieversuch der hyperinsulinämischen Hypoglykämie mit Proglycem (Diazoxid) wurde gestartet und ein Leucin-Belastungstest zur Abklärung eines leucin-induzierten Hyperinsulinismus wurde durchgeführt. Dieser erfolgte mit 150 mg Leucin pro kg Körpergewicht, allerdings unter Proglycem-Therapie und daher nur bedingt aussagekräftig. Es kam nicht zu einem Anstieg des Ammoniaks und auch nicht zu einem Abfall des Blutzuckers, so dass eine leucin-abhängige Form des Hyperinsulinismus eher unwahrscheinlich erschien.

Im Rahmen eines ebenfalls durchgeführten oGTTs konnte ein Laktatabfall beobachtet werden. Die Messdaten dazu finden sich in Tabelle 3. Aufgrund des Laktatabfalls und des nur geringen Blutzuckeranstiegs wurde ferner eine Glycogenose Typ 0 (Glycogensynthase-Mangel) ausgeschlossen.

Unter einer Proglycem-Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht (KG) (insgesamt 180 mg/d bei 12 kg KG) waren die Blutzuckerwerte stabil. Da es aber Probleme mit der Einnahme dieses Medikaments gab, musste die Patientin auf Octreotid (Somatostatin) subcutan (s.c.) umgestellt werden. Sie erhielt insgesamt eine Dosis von 25 µg/kg KG.

Nachdem die Blutzuckerspiegel darunter zunächst stabil waren, musste die Patientin im Juli 2000 wieder stationär aufgenommen werden, da erneut Blutzuckerspiegel von

1,9 mmol/l (35 mg/dl) gemessen wurden und extreme Blutzuckerschwankungen auftraten. Es wurde ein weiterer Fastentest durchgeführt, der ebenfalls nach 15 Stunden zu einem Blutzucker von 2,0 mmol/l (36 mg/dl) führte. Anschließend wurde ein Glukagontest durchgeführt, der den Blutzucker auf 3,8 mmol/l (69 mg/dl) ansteigen ließ, nach 90 min kam es jedoch zu einer reaktiven Hypoglykämie mit einem Blutzucker von 1,4 mmol/l (26 mg/dl). Eine stationär über zwei Tage durchgeführte Blutzucker- und Insulin-Tagesprofil-Messung unter Octreotid s.c. 4 x 60 µg/d ergab Insulinwerte von mindestens 145,7 pmol/l (21 mU/l) bei einem Blutzucker von 2,6 mmol/l (46 mg/dl) und Insulin von 562,1 pmol/l (81 mU/l) bei einem Blutzucker von 4,7 mmol/l (85 mg/dl). Eine nuklearmedizinische Untersuchung zeigte keine Mehranreicherung von Octreotid im Pankreas. Zur nochmaligen Abklärung eines beta-Oxidationsdefektes wurde zusätzlich ein oraler Ölbelastungstest mit 1,5 g Sonnenblumenöl/kg Körpergewicht durchgeführt. Dieser führte zu einem regelgerechten Anstieg der freien Fettsäuren und Ketonkörper, was die Diagnose eines Hyperinsulinismus weiter verschärfte.

Aufgrund der schwierigen Ernährungssituation, immer wieder zuhause gemessenen hypoglykämischen Blutzuckerwerten und einer noch nicht geklärter Ursache für die vermehrte Insulinsekretion erfolgte schließlich am 22.11.2000 die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG)-Sonde. Damit wurde die Patientin nachts, von 20 Uhr bis 9 Uhr des nächsten Tages, mit Bioni Multifibre (60 ml/h = 8 mg Glukose/kg KG/min) ernährt. Ziel war eine kontinuierlich Kohlenhydrat-Zufuhr und dadurch eine Vermeidung hypoglykämischer Phasen in der Nacht. Tagsüber gab die Mutter 100 ml Bioni Multifibre bei Blutzuckerwerten unter 3,3 mmol/l (60 mg/dl), ansonsten konnte sich die Patientin normal ernähren. Ein Ernährungsplan wurde der Mutter mitgegeben. Zusätzlich erfolgte eine medikamentöse Therapie mit Proglidem 50-50-50-25 mg/d. Da die Mutter schon bei Werten von 3,3 mmol/l (60 mg/dl) verunsichert war, wurde zusätzlich versucht, den Blutzucker mit dem ACE-Hemmer Nifical weiter anzuheben. Dies gelang jedoch nicht, so dass das Medikament wieder abgesetzt wurde.

Eine Woche später musste das Mädchen aufgrund einer Infektion der PEG-Eintrittsstelle erneut ins Krankenhaus. Es stellte sich ebenfalls heraus, dass die Ernährung über die Sonde nicht sachgemäß durchgeführt wurde. Die Eintrittsstelle wurde gereinigt und die Mutter wurde nochmals hinsichtlich der Ernährung ihrer Tochter beraten. Immer wieder traten Infektionen und möglicherweise allergische Reaktionen auf das PEG-Material auf.

Im Juni und Juli 2001 wurde die Patientin wieder stationär aufgenommen. Es wurden nochmals zwei orale Glukose-Toleranz-Tests durchgeführt und versucht, das Mädchen mit Sondennahrung und medikamentöser Therapie wieder stabil einzustellen. Beim oGTT kam es zu einer hyperinsulinämischen Reaktion auf Glukosegabe nach 30 min mit einer resultierenden Hypoglykämie am Ende des Tests. Die genauen Werte finden sich in Tabelle 3. Ferner zeigten sich bei ihr nun auch Nebenwirkungen der Proglycem-Therapie: Aufgrund einer vermehrten Wassereinlagerung unter Proglycem wurde eine Therapie mit Esidrix 3 x 12,5 mg angesetzt, die zur Besserung der Symptome führte. Da die Patientin auch erniedrigte Kaliumwerte zeigte, wurde Kalinor Brause empfohlen. Außerdem war eine Hypertrichose als Nebenwirkung der Diazoxid-Therapie deutlich zu sehen. Was die Ernährung angeht, so wurde empfohlen, nun von 8 Uhr bis 20 Uhr alle 2 Stunden 90 g Bioni plus Pfrimmer Nutritia und 10 g Maisstärke über die Sonde zu geben und nachts von 21 Uhr bis 7 Uhr 600 Frebini Fresenius und 40 g Maltodextrin. Mit dieser Empfehlung und mit Proglycem 50-25-50 mg/d, Esidrix 3 x 12,5 mg/d und Kalinor Brause 3 x ½ Tablette für zwei Tage wurde die Patientin entlassen.

Im Dezember 2001 musste die Patientin wegen nächtlicher Obstruktion der Atemwege stationär behandelt werden. Nach HNO-Konsil wurde erfolgreich eine Tonsillektomie durchgeführt, eine Tracheoskopie war unauffällig. Weil die Eltern zuhause auf dem Home-Monitor ausserdem Tachy- und Bradykardien beobachteten wurden zusätzlich ein EKG und eine Echokardiographie durchgeführt. Beide waren unauffällig.

Mittlerweile hatte sich die Mutter um einen Tornister (Rucksack-Sondierungsgerät) bemüht, mit dem auch tagsüber eine mehr oder weniger kontinuierliche Kohlenhydratzufuhr erfolgte. Darunter waren die Blutzuckerwerte stabil und über 2,8 mmol/l (50 mg/dl). Bei Beendigung der kontinuierlichen Zufuhr fielen diese auf bis zu 2,2 mmol/l (40 mg/dl) ab, weshalb man den Tornister, trotz der starken Beeinträchtigung des Mädchens zunächst so belassen hat, um später nochmals zu versuchen, den Blutzucker auch mit Bolusgaben von Nahrung stabil einzustellen. Diazoxid und Esidrix erhielt sie weiterhin in derselben Dosierung wie zuvor.

Nachdem die Blutzuckerwerte weder unter Diazoxid noch unter Somatostatin längerfristig stabil waren und diese auch durch die Sonden-/Nahrung nur mäßig gut kontrolliert werden

konnten, wurde schließlich im August 2002 für das Mädchen, das mittlerweile viereinhalb Jahre alt war, eine häusliche Krankenpflege zur Intensivbetreuung verordnet mit der Aufgabe, Vitalzeichen und stündlich den Blutzucker-Spiegel zu kontrollieren, auf Hypoglykämie-Zeichen zu achten, die parenterale Ernährung inklusive der Flüssigkeitsbilanzierung sicher zu stellen und die Medikamente zu verabreichen. Diese Verordnung war im Besonderen auch Konsequenz eines hypoglykämischen Krampfanfalls Anfang August, zu dem es trotz hochdosierter Somatostatin-Therapie mit 20 µg/kg KG/d kam. Dabei verspürte die Patientin Übelkeit und sackte in sich zusammen. Der Blutzucker lag bei 2,6 mmol/l (46 mg/dl). Die Mutter sondierte ihr daraufhin 50 ml Glukose 20%ig sowie 60 ml Alfare. Das Mädchen hatte ein blasses Mund-Nasen-Dreieck, war für 3 min nicht ansprechbar, zitterte und war kaltschweißig. Der Puls war unregelmäßig und schlecht tastbar. Im weiteren Verlauf lag der Blutzucker bei über 5,0 mmol/l (90 mg/dl), der hinzugerufene Notarzt brachte sie ins Krankenhaus. Dort war sie jedoch wieder ansprechbar und scheinbar gesund und konnte deshalb nach der Untersuchung entlassen werden.

Seit April 2002 kamen bei der Patientin zusätzlich rezidivierende nächtliche Bauchschmerzen mit blutigen Stühlen unklarer Ursache hinzu. Zu den Schleim- und Blutauflagerungen kam es wohl vor allem nach eiweißreicher Kost. Es wurde eine Gastroskopie und eine Koloskopie durchgeführt. Bei der Koloskopie fand sich jedoch lediglich histologisch eine leichte lymphatische Hyperplasie.

Mit folgender Medikation und Ernährung konnten trotz der lymphogranulomatösen Veränderungen im Darm stabile Blutzuckerwerte von über 3,3 mmol/l (60 mg/dl) erreicht werden: Somatostatin: 6 Uhr: 100 µg, 10 Uhr: 150 µg, 14 Uhr: 150 µg, 18 Uhr: 50 µg, 24 Uhr: 50 µg, Ernährung: nachts: 150 g Maltodextrin in 750 ml Wasser, tagsüber: 80 ml Neocate advance mit 15 g Maltodextrin pro Stunde bei Dauersondierung, und zusätzlich 6 g Mondamin pro Stunde bei intermittierender Sondierung.

Aufgrund der Colitis wurde eine orale Therapie mit 3 x 15 mg Decortin pro Tag begonnen, unter der man sich wegen der kontrainsulinären Effekte des Decortins auch eine Stabilisierung der Blutzuckerwerte erhoffte, die aber leider nicht eintrat. Jedoch entwickelte das Mädchen darunter einen ausgeprägten cushinoiden Habitus mit Vollmondgesicht und Stammfettsucht. Das Decortin wurde daraufhin wieder abgesetzt.