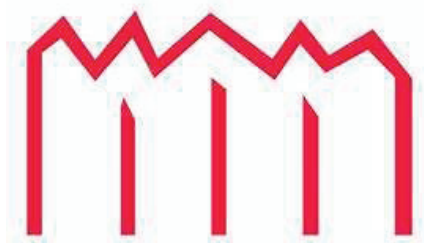


**Nahrungsaufnahme von Kindern und Jugendlichen
mit Glykogenose Typ III, VI und IX:
Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung,
anthropometrische Daten und Organbeteiligung**

Bachelorarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Bachelor of Science im Fach Diätetik Hochschule Neubrandenburg



Fachbereich Agrarwirtschaft und Lebensmittelwissenschaften

Studiengang Diätetik

Durchgeführt am Universitätsklinikum Düsseldorf,
Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie,
Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen

Eingereicht von: Andrea Schlappa

1. Gutachter: Prof. Dr. Luzia Valentini

2. Gutachter: Dr. med. Eva Thimm

URN: urn:nbn:de:gbv:519-thesis.2021-0035-4

Neubrandenburg, den 14.06.2021

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abstrakt (deutsch)	4
Abstract (English)	5
1 Einleitung mit Zielsetzung.....	6
1.1 Thematischer Hintergrund.....	6
1.2 Begründung der Relevanz der Arbeit und Ziele der Studie.....	6
1.2.1 Primäres Ziel	6
1.2.2 Sekundäre Ziele	7
1.3 Endpunkte.....	7
1.3.1 Primärer Endpunkt.....	7
1.3.2 Sekundäre Endpunkte	8
2 Theoretischer Hintergrund.....	9
2.1 Glykogenstoffwechsel und Glucose-Homöostase	9
2.2 Epidemiologie	10
2.3 Pathophysiologie.....	10
2.4 Klassifikation.....	11
2.5 Manifestation einer Glykogenose Typ III, VI und IX.....	12
2.6 Symptome und Langzeitfolgen.....	12
2.7 Monitoring.....	14
2.7.1 Blutzucker und Ketonkörper	14
2.7.2 Labor und körperliche Untersuchungen	14
2.7.3 Anthropometrie	15

2.8 Therapie	15
2.9 Ernährungstherapie	15
3 Methodik.....	19
3.1 Studiendesign und Studienzeitraum.....	19
3.2 Proband*innen	19
3.3 Studiendurchführung und Erhebungsinstrumente	20
3.3.1 Ernährungsprotokolle	20
3.3.2 Lebensmittelhäufigkeitsfragebogen (food frequency Questionnaire, FFQ).....	21
3.3.3 Erhebung von Blutzucker-/ Sensorgewebezucker- und Ketonkörper-Werten.....	21
3.3.4 Erhebung von Labordaten	21
3.3.5 Erhebung von körperlichen Untersuchungsergebnissen	21
3.3.6 Anthropometrie.....	21
3.4 Probandenfluss.....	22
3.5 Datenmanagement	23
3.6 Fallzahlplanung.....	23
3.7 Auswertung der Daten	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Probandencharakteristik	24
4.1.1 Alter und Geschlecht	24
4.1.2 Glykogenose Typ	24
4.1.3 Anthropometrische Daten beim aktuellen Kontrolltermin.....	25
4.2 Ergebnisse aus den Ernährungsprotokollen und Lebensmittelhäufigkeitsfragebögen (FFQs)	28
4.2.1. Prozentuale Nährstoffverteilung.....	28
4.2.2. Energie- und Nährstoffaufnahme.....	29
4.2.3 Obst- und Gemüseverzehr	33

4.2.4 Kohlenhydratzufuhr der einzelnen Mahlzeiten	34
4.2.5 Zeitliche Abstände zwischen den Mahlzeiten.....	35
4.2.6 Einnahme von Kohlenhydrat-Supplementen und Eiweißsupplementen	37
4.2.7 Nächtliche Therapie.....	37
4.2.8 Nahrungssupplemente	38
4.3 Ergebnisse aus den Blutzucker- und Ketonkörper-Protokollen.....	38
4.4 Retrospektive Datenerhebung aus der Krankenakte	40
4.4.1 Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen der Leber.....	40
4.4.1.1 Lebergröße.....	40
4.4.2 Beeinträchtigung der Muskulatur	41
4.4.3 Ergebnisse aus Untersuchungen der kindlichen Entwicklung	41
4.4.4 Weitere Daten aus der Krankenakte.....	42
4.4.5 Laborparameter	42
4.5 Korrelationen	48
5 Diskussion.....	50
5.1 Stärken und Limitationen	52
6 Konklusion.....	54
Literaturverzeichnis	55
Danksagung	57
Anhänge.....	58
Eidesstattliche Versicherung.	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Glykogenstoffwechsel mit Lokalisation der Glykogenose Typen I-IX und 0 [4] ..	12
Abbildung 2 Überblick über den Studienablauf	20
Abbildung 3 Probandenfluss.....	22
Abbildung 4 Verteilung der Altersgruppen	24
Abbildung 5 Körpergrößen-, Körpergewichts- und BMI-Perzentilen in den verschiedenen Altersgruppen.....	25
Abbildung 6 BMI-Kategorien laut Neuhauser et al [13]	26
Abbildung 7 Körperlängenwachstum, Mittelwerte der Altersgruppen	27
Abbildung 8 Körpergewichtsverlauf, Mittelwerte der Altersgruppen	28
Abbildung 9 Prozentuale Nährstoffverteilung.....	29
Abbildung 10 Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht bei Glykogenose Typ III und IX	30
Abbildung 11 Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht in den Altersgruppen	30
Abbildung 12 Verzehr von eiweißreichen Lebensmitteln laut Food Frequency Fragebogen ..	31
Abbildung 13 Verzehr von Brot und Brötchen.....	32
Abbildung 14 Dauer zwischen den Mahlzeiten tagsüber und nachts in den verschiedenen Altersgruppen.....	36
Abbildung 15 Art der Einnahme von Kohlenhydraten laut Krankenakte	37
Abbildung 16 Eiweißsupplementierung laut Krankenakte	37
Abbildung 17 Einnahme von Kohlenhydrathaltssupplementen nachts laut Krankenakte	38
Abbildung 18 Blutzucker, 3-Tagesmittelwerte	39
Abbildung 19 Beeinträchtigungen der Leber laut Krankenakte	40
Abbildung 20 Beeinträchtigung der Muskulatur	41
Abbildung 21 Körperliche und kognitive Entwicklung	41
Abbildung 22 Art der Blutzuckerkontrolle	42
Abbildung 23 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	43

Abbildung 24 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	43
Abbildung 25 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	43
Abbildung 26 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	43
Abbildung 27 AST eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	43
Abbildung 28 AST eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	43
Abbildung 29 AST eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	45
Abbildung 30 AST eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	45
Abbildung 31 ALT eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	45
Abbildung 32 ALT eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	45
Abbildung 33 ALT eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	45
Abbildung 34 ALT eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	45
Abbildung 35 Gamma-GT in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	46
Abbildung 36 Gamma-GT in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	46
Abbildung 37 Gamma-GT in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	46
Abbildung 38 Gamma-GT in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	46
Abbildung 39 Creatinkinase in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	46
Abbildung 40 Creatinkinase in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	46
Abbildung 41 Creatinkinase in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	47
Abbildung 42 Creatinkinase in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	47
Abbildung 43 CK-MB in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	47
Abbildung 44 CK-MB in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	47
Abbildung 45 CK-MB in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	47
Abbildung 46 CK-MB in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	47
Abbildung 47 Laktat in der Altersgruppe 1-3 Jahre.....	48
Abbildung 48 Laktat in der Altersgruppe 4-6 Jahre.....	48

Abbildung 49 Laktat in der Altersgruppe 7-12 Jahre.....	48
Abbildung 50 Laktat in der Altersgruppe 13-15 Jahre.....	48
Abbildung 51 Korrelation zwischen der Kohlenhydrataufnahme nachts und der Dauer zwischen den Mahlzeiten nachts.....	49
Abbildung 52 Korrelation zwischen der Kohlenhydrataufnahme nachts und dem Nüchtern-Blutzucker.....	49
Abbildung 53 Korrelation zwischen der Fettaufnahme und dem Nüchtern-Blutzucker.....	50
Abbildung 54 Korrelation zwischen der Menge der Stärfkeinnahme und der Ballaststoffeinnahme.....	50
Abbildung 55 Korrelation zwischen dem Süßigkeitenverzehr und dem Blutzucker im Tagesdurchschnitt.....	50
Abbildung 56 Korrelation zwischen dem Alter und dem Serum-Lakta beim aktuellen Kontrolltermin.....	50
Abbildung 57 Korrelation zwischen dem Alter beim Kontrolltermin und der nächtlichen Nüchternphase.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
Tabelle 2 Verteilung der Glykogenose Typen.....	24
Tabelle 3 Anthropometrische Daten in den Altersgruppen sowie im Gesamtkollektivs.....	25
Tabelle 4 BMI-Kategorien der Altersgruppen.....	26
Tabelle 5 Prozentuale Nährstoffverteilung.....	28
Tabelle 6 Verzehr von zuckerreichen Lebensmitteln	33
Tabelle 7 Gesamtzuckeraufnahme (% der Gesamtenergie) in den Altersgruppen.....	33
Tabelle 8 Gesamtzuckeraufnahme (% der Gesamtenergie der Glykogenose Typen.....	33
Tabelle 9 Verzehr von Obst und Gemüse.....	34
Tabelle 10 Kohlenhydratzufuhr einzelner Mahlzeiten 3-Tage-Mittelwerte	34
Tabelle 11 Subgruppenvergleich der Kohlenhydratzufuhr	35

Tabelle 12 Mahlzeitenabstand (min) in den Altersgruppen	36
Tabelle 13 Blutzucker der Glykogenose Typen	39
Tabelle 14 Art der Magensonde	42
Tabelle 15 Vitamin D-Serumspiegel (µg/ml) an verschiedenen Kontrollterminen.....	48
Tabelle 16 Korrelationen	48

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase/ Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT/ ALAT
AST	Aspartataminotransferase/ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT/ASAT)
BMI	Body Mass Index
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Muscle Brain
DACH	Deutschland (D) Österreich (A) Schweiz (CH)
DONALD	Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed
FFQ	Food Frequency Questionnaire/ Lebensmittelverzehrshäufigkeitsfragebogen
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
GSD	Glycogen storage disease = Glykogenose
KG	Körpergewicht
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund

Bei Glykogenosen können durch eine Ernährungstherapie Symptome wie Hypoglycämien oder eine übermäßige Glykogenspeicherung reduziert werden. Das Hauptziel der Studie war, die Nahrungsaufnahme von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX zu erfassen, mit Handlungsempfehlungen zu vergleichen und mit der Stoffwechseleinstellung, Organbeteiligung und anthropometrischen Daten in Verbindung zu bringen.

Methoden

Insgesamt wurden von 22 Patient*innen (82% männlich, 18% weiblich; 27% 1-3, 32% 4-6, 27% 7-12 und 14% 13-15 Jahre; 55% Typ III, 45% Typ IX) retrospektiv aus der Krankenakte anthropometrische und Krankheitsdaten erhoben. Die Nahrungsaufnahme (n=15) wurde durch Ernährungsprotokolle und Lebensmittelverzehrshäufigkeitsfragebögen (n=14) ermittelt. Durch Blutzucker- und Ketonkörper-Protokolle (n=15) wurde die Stoffwechsellage bestimmt.

Resultate

Die prozentuale Makronährstoffverteilung betrug: Eiweiß $17,7 \pm 4,1$ (10,3-26,0)%, Kohlenhydrate $51,3 \pm 5,8$ (41,9-61,7)% der Gesamtenergie. Die durchschnittliche Eiweißzufuhr pro kg Körpergewicht lag bei $2,9 \pm 0,8$ (2,0-4,8)g. Die Gesamtzuckeraufnahme betrug $9,8 \pm 3,8$ (3,8-19,2)% der Gesamtenergie. In der nächtlichen Therapie zeigte sich, dass Typ III-Patient*innen verglichen mit Typ IX eine signifikant größere Menge an Kohlenhydrat-Supplementen einnahmen ($p=0,003$). Eiweißsupplemente nahmen ausschließlich Typ III-Patient*innen ein. Ein Unterschied zwischen den 1-6 und 7-15 Jährigen fand sich in der Dauer der nächtlichen Nüchternphase ($p=0,03$). Der Nüchtern-Blutzucker betrug 81 ± 7 (70-96)mg/dl, vor Mahlzeiten 92 ± 13 (77-113)mg/dl, 1h nach Mahlzeiten 100 ± 11 (80-118)mg/dl und nachts zwischen 2-4h 91 ± 10 (75-104)mg/dl. 82% wiesen eine Hepatomegalie und 63% der muskulären Typen eine hypertrophe Kardiomyopathie auf.

Konklusion

Obwohl keine extreme Diät durchgeführt wurde, lagen die prozentuale Nährstoffverteilung, Eiweißzufuhr und Blutzuckerwerte mit geringen Abweichungen durchschnittlich im Referenzbereich. Insgesamt lieferte die Studie Hinweise dazu, dass eine sinnvolle Individualisierung der Ernährungstherapie und eine Anpassung der Ernährungstherapie auf Alter und Ausprägung der Symptome sinnvoll sein könnte.

Abstract (English)

Background

In GSD, nutritional therapy can reduce symptoms such as hypoglycaemia or excessive glycogen storage. The main objective of the study was to assess the dietary intake of children and adolescents with GSD types III, VI and IX, to compare it with “consensus guidelines” and to relate it to metabolic control, organ involvement and anthropometric data.

Methods

Anthropometric and disease data were retrospectively collected from the medical records of 22 patients (82% male, 18% female; 27% 1-3, 32% 4-6, 27% 7-12 and 14% 13-15 years; 55% type III, 45% type IX). Dietary intake (n=15) was assessed by dietary protocols and FFQs (n=14). Metabolic status was determined by blood glucose and ketone body journals (n=15).

Results

The percentage macronutrient distribution was: carbohydrates 51.3 ± 5.8 (41.9-61.7)%, protein 17.7 ± 4.1 (10.3-26.0)% of total energy (2.9 ± 0.8 (2.0-4.8)g/kg body weight. Total sugar intake was 9.8 ± 3.8 (3.8-19.2)% of total energy. In night-time therapy, type III patients were found to take a significantly greater amount of starch compared to type IX ($p=0.003$). A difference between 1-6- and 7–15-year-olds was found in the duration of night fasting ($p=0.03$). Fasting blood glucose was 81 ± 7 (70-96)mg/dl, before meals 92 ± 13 (77-113)mg/dl, 1 hour postprandial 100 ± 11 (80-118)mg/dl and at night 91 ± 10 (75-104)mg/dl. 82% had hepatomegaly and 63% of muscular types had hypertrophic cardiomyopathy.

Conclusion

Although no extreme diet was followed, nutrient distribution, protein intake and blood glucose levels were on average within the reference range. Overall, the study provided evidence that an individualisation of the nutritional therapy and an adaptation of it to age and severity of symptoms could be useful.

1 Einleitung mit Zielsetzung

1.1 Thematischer Hintergrund

Glykogenosen oder Glykogenspeicherkrankheiten sind angeborene Stoffwechselstörungen, die durch Enzym- oder Transporterdefekte des Glykogenstoffwechsels verursacht werden [1,2,3,4]. Durch eine Störung der Glykogenolyse ist die Nüchterntoleranz reduziert [3,4]. Typische Symptome im Kindesalter sind Hypoglykämien, eine Hepatopathie und Hepatomegalie, eine Wachstumsretardierung sowie z.T. eine milde motorische Entwicklungsretardierung, Kleinwuchs und eine verspätet einsetzende Pubertät [1,2,4]. Mögliche Langzeitkomplikationen sind eine Leberfibrose und –zirrhose, Myopathien sowie eine Osteoporose [1,2,4]. Die Behandlung von Glykogenosen besteht vor allem in einer diätetischen Therapie mit Vermeidung langer Nüchternperioden durch regelmäßige Kohlenhydratzufuhr und eiweißreiche Ernährung [1,2,4]. Die Therapie erfolgt anhand der „consensus guidelines“ [1,2], die eine krankheitsspezifisch sinnvolle Zusammensetzung der Makronährstoffe (Eiweiß-, Kohlenhydratzufuhr) definieren. Aufgrund sehr verschiedener Schweregrade der Erkrankungen in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Mutationen ist jedoch eine Individualisierung der Therapie notwendig, d.h. die notwendigen diätetischen Maßnahmen können individuell variieren [1,2].

1.2 Begründung der Relevanz der Arbeit und Ziele der Studie

Es existieren nur wenig Daten zur Umsetzung der diätetischen Empfehlungen und zum Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung der Patient*innen. Strenge Vorgaben bezüglich der Lebensmittelauswahl bergen immer auch das Risiko einer einseitigen, unausgewogenen Ernährung.

1.2.1 Primäres Ziel

Daher ist es das Hauptziel dieser Studie, die Nahrungsaufnahme von an der Stoffwechselambulanz des UKD betreuten Patienten*innen mit Glykogenose Typ III, VI und IX im Alter von 1 bis 17 Jahren detailliert zu erfassen und die durchgeführte Therapie mit den Empfehlungen zur Therapie von Glykogenose Typ III, VI und IX [1,2] zu vergleichen.

Konkret soll anhand von Ernährungsprotokollen und Lebensmittelhäufigkeitsabfragen (Food Frequency Fragebogen (FFQ)) die Energieaufnahme, die Eiweißzufuhr unter Berücksichtigung einer Supplementierung, die absolute Fettaufnahme und Fettsäureverteilung, die absolute Kohlenhydrataufnahme und die Verabreichungsform von Stärkeshakes, die Aufnahme von Mono- und Disacchariden, die Ballaststoffaufnahme, der Obst- und Gemüseverzehr, die Aufnahme ausgewählter Mikronährstoffe (Calcium, Vitamin D), die Mahlzeitenfrequenz und die Art der nächtlichen Therapie erfasst werden.

1.2.2 Sekundäre Ziele

Ziel der Untersuchungen ist es, die durchgeführte Ernährungstherapie mit der Stoffwechseleinstellung, anthropometrischen Daten und der Organbeteiligung in Verbindung zu bringen. Daher werden parallel zur Führung der Ernährungsprotokolle an denselben Tagen Blutzucker-/Sensorgewebezuckerwerte und Ketonkörper im Blut durch die Patient*innen oder deren Eltern erfasst und protokolliert. Dies ist Bestandteil der routinemäßigen Therapieüberwachung. Im Weiteren werden folgende Parameter aus der Krankenakte erhoben: Labordaten - Triglyceride, Transaminasen (AST, ALT), Gamma-GT, Laktat, Creatinkinase, Creatinkinase-Muscle-Brain (CK-MB), Hydroxyvitamin D); Anthropometrie - Körpergröße, Körpergewicht, BMI, Körpergrößen-, Körpergewichts-, BMI-Perzentile, Längenwachstum, Körpergewichtsverlauf sowie Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen und Begleit- und Folgeerkrankungen. Zur Erreichung der Ziele wurden keine Interventionen oder zusätzliche Untersuchungen durchgeführt. Die Erhebung der Nahrungsaufnahme erfolgte ebenfalls im Rahmen der klinischen Routine. Die Studie wurde an regulär geplanten ambulanten Kontrollterminen in der Kinderklinik durchgeführt.

Perspektivisch sollen die Untersuchungen dazu beitragen, Konzepte für eine sinnvolle Individualisierung der Therapie zu erarbeiten.

1.3 Endpunkte

1.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Untersuchung war der Vergleich der prozentualen Verteilung der Makronährstoffe Eiweiß, Fett und Kohlenhydrate an der Gesamtenergieaufnahme als Mittelwerte über 3 Tage (2 Wochentage und ein Feiertag) von Betroffenen mit veröffentlichten Empfehlungen zur Therapie [1,2].

Gebildet wurden die 3-Tagesmittelwerte von

- Energieaufnahme (kcal/d; kcal/kg KG/d)
- Eiweißaufnahme (g/d; g/kg KG/d) unter Einbeziehung einer Eiweißsupplementierung
- Fettaufnahme (g/d; % der Gesamtenergie/d; g/ kg KG;), Aufnahme von mittelkettigen Fettsäuren (g/d) und Fettsäureverteilung der Nahrung (GFS, EUFS, MUFS (% der Gesamtenergie/d), Aufnahme der unentbehrlichen Fettsäuren Linol- und Linolensäure (g/d; % der Gesamtenergie/d)
- Kohlenhydrataufnahme (g/d; g/kg KG; mg/kg KG/min pro Tag sowie zu jeder Mahlzeit)
- Mono- und Disaccharide (g/d; % der Gesamtenergie/d)
- Ballaststoffaufnahme (g/d)

- Calcium (mg/d), Vitamin D ($\mu\text{g/d}$)
- Aufnahme von ungekochter Stärke bzw. Kohlenhydrat-Supplementen tagsüber und nachts (g/d)
- Dauer zwischen den Mahlzeiten tagsüber und nachts (min)

1.3.2 Sekundäre Endpunkte

Blutzucker-/ Sensorgewebezucker - und Ketonkörper

- Blutzucker-/ Sensorgewebezucker- und Ketonkörper-Tagebücher (parallel zu den Ernährungsprotokollen über einen Zeitraum von drei Tagen) im Rahmen der routinemäßigen Kontrolle in der Stoffwechselambulanz
 - o Blutzucker: Evaluierung des 3-Tagesmittelwerts zu ausgewählten Zeitpunkten sowie des Tagesmittels über alle 3 Tage
 - o Ketonkörper: 3-Tagesmittelwert der standardisierten Analyse am Morgen direkt nach dem Aufstehen vor der ersten Nahrungsaufnahme

Erfassung der Nahrungsmittelverzehrshäufigkeit

- Food Frequency Questionnaire (FFQ) der KIGGS-Basiserhebung

Ernährungszustand

- Körpergewicht (kg), Körpergröße (cm), BMI (kg/m^2)
- Körpergewichtsperzentile, Körpergrößenperzentile, BMI-Perzentile
- Körpergewichtsverlauf, Längenwachstum

Gesundheitsstatus

- Labor:
 - o Triglyceride, Transaminasen (AST, ALT), Gamma-GT, Laktat, Hydroxyvitamin D
 - o Creatinkinase und CK-MB bei muskulär betroffenen Glykogenose Typen
- Befunde aus körperlichen Untersuchungen
- Begleit- und Folgeerkrankungen

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Glykogenstoffwechsel und Glucose-Homöostase

Glucose wird vor allem vom zentralen Nervensystem als bevorzugte Energiequelle verwendet [3]. Ein konstanter Blutzuckerspiegel ist daher lebenswichtig [3]. Für die Aufrechterhaltung der Glucose-Homöostase gibt es im Organismus verschiedene Mechanismen: die Zufuhr von Kohlenhydraten über die Nahrung und infolgedessen der Abbau von Kohlenhydraten und von Glucose (Glycolyse), die Glykogenolyse und die Gluconeogenese, bei der Laktat, Glycerin und Aminosäuren zu Glucose umgebaut werden [3]. Bei der Glykogenolyse wird Glykogen zu Glucose umgebaut, welches zur Energiegewinnung und Stabilisierung des Blutzuckers genutzt wird, wenn nicht ausreichend Kohlenhydrate durch die Nahrung zugeführt werden [4]. Anders als bei der Gluconeogenese kann es bei niedrigem Blutzucker durch die Glykogenolyse zu einer schnelleren Regulierung des Blutzuckers kommen [3].

Chemisch ist Glykogen ein stark verzweigtes Polymer bestehend aus bis zu 60 000 Glucose-Einheiten [1,4]. Diese sind in 1,4- und 1,6-Bindungen aneinander gebunden [4]. Im Inneren des Moleküls befindet sich das Glykogenin, welches ein Komplex aus Protein (Core) und 1,4-glycosidisch gebundener Glucose ist und bei der Glykogenolyse als Primer dient [4].

Glykogen wird als Energiespeicher in verschiedenen Geweben, vor allem in der Leber und Muskulatur genutzt [4]. In der Leber stellt es eine Glucose-Reserve für die Aufrechterhaltung der Glucose-Homöostase im Blut dar, vor allem während des Fastens bzw. Nüchternperioden [1,4]. Diese wird hormonell gesteuert [1]. Bei einem niedrigen Blutzucker kommt es durch eine Ausschüttung der Hormone Glucagon und Adrenalin zum Anstieg des Blutzuckers [1]. Durch diese Hormone steigt das cAMP-Level an, was dazu führt, dass die cAMP-abhängige Proteinkinase aktiviert wird [1]. Diese aktiviert die Phosphorylase-Kinase (PhK), welche dann die Phosphorylase aktiviert [1]. Das wiederum katalysiert terminale Teile der Glucose-Ketten, sodass Glucose-1-Phosphat zu Glucose-6-Phosphat umgebaut wird [1]. In der Muskulatur ist Glykogen der Hauptenergielieferant für Muskeltätigkeit und kann nach der Metabolisierung zu Glucose-6-Phosphat zur schnellen Energiegewinnung genutzt werden [4]. Glucose-6-Phosphat wird in der Glykolyse zu Pyruvat umgebaut, das unter aeroben Bedingungen unter Freisetzung von ATP in den Mitochondrien zu Wasser und Kohlenstoffdioxid umgebaut und unter anaeroben Bedingungen als Laktat ins Blut gelangt und dann entweder in der Gluconeogenese zu einem späteren Zeitpunkt wieder zu Glucose umgebaut oder über die Nieren ausgeschieden wird [4].

2.2 Epidemiologie

Glykogenosen zählen zu den seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen [4]. Es sind keine zuverlässigen Daten zur Prävalenz von Glykogenosen Typ III, VI und IX vorhanden. Laut älterer Quellen liegt die Inzidenz von Typ III bei 1:100 000 [2]. Die Verteilung von Typ IIIa zu Typ IIIb liegt bei 85% zu 15% [2]. Von Typ VI liegen keine validen Daten zur Häufigkeit der Stoffwechselstörung vor [1]. Die Prävalenz der „Mennonite Community“ wird auf 1:1000 geschätzt, wobei bei dieser Rechnung Ägypten, Libyen, Tunesien und Algerien nicht einbezogen wurden [5]. Männliche und weibliche Patient*innen kommen etwa gleich häufig vor [1]. Die geschätzte Prävalenz liegt laut Santer R et al [6] bei 65 000-1 000 000. Bei Typ IX handelt es sich mit 25% um den häufigsten aller Glykogenose Typen [1]. Männliche Patienten sind häufiger vertreten als weibliche [1].

2.3 Pathophysiologie

Unter Glykogenosen versteht man Glykogenspeicherkrankheiten, die durch angeborene Enzym- oder Transporterdefekte des Glykogenstoffwechsels verursacht werden [1,2,3,4]. Durch eine Störung der Glykogenolyse kommt es zu einer Speicherung einer großen Menge von normal strukturiertem oder atypischem Glykogen in bestimmten Organen, vor allem in der Leber und/ oder in der Muskulatur. Dadurch kann die Organfunktion beeinträchtigt werden [4]. Der Speicherzucker Glykogen aus der Leber und/ oder der Muskulatur kann aufgrund dieser angeborenen Enzymdefekte nicht zu Glucose umgebaut und somit nicht zur Energiegewinnung genutzt werden [4]. Da die Aufrechterhaltung der Glucose-Homöostase im Blut bei Glykogenosen nicht mehr gewährleistet werden kann, kommt es nach längerem Fasten zu Hypoglycämien, deren Auftreten es vor allem durch eine adäquate Ernährungstherapie zu vermindern gilt [3,4]. Ein weitgehend konstanter Blutzuckerspiegel von 70-100mg/dl und ein Ketonkörperspiegel von 0-0,2mmol/l sind das Ziel der Therapie [1]. Ein geringfügig erhöhter Ketonkörperspiegel nach nächtlichem Fasten ist jedoch physiologisch [1].

Die Höhe des Ketonkörperspiegels kann individuell sehr unterschiedlich sein und hängt vom Alter, von den Glykogenspeichern und der Verfügbarkeit der Kohlenhydrate, sowie der Länge von Nüchternperioden, sportlicher Betätigung und der Verfügbarkeit von Laktat, Aminosäuren und Glycerin für die Gluconeogenese ab [1]. Ein normaler Ketonkörperspiegel beträgt <0,3mmol/l, von einer Hyperketonämie spricht man ab einem Level von 1,0mmol/l [1]. Zu einer Ketose mit oder ohne Hypoglycämie kommt es entweder, wenn ein erhöhter Glycosebedarf besteht oder bei kompletter Verwertung z.B. während des Fastens bzw. zu geringer Kohlenhydrataufnahme, während der Schwangerschaft oder beim Katabolismus z.B. durch Erbrechen, Durchfall oder Infektionen [1]. Bei Werten >3,0mmol/l besteht das Risiko einer Ketoazidose, eine metabolische Azidose, bei der durch die hohe Konzentration der Ketonkörper der pH-Wert des Blutes sinkt und Ketonkörper auch im Urin nachweisbar sind [1].

2.4 Klassifikation

Je nachdem an welcher Stelle des Glykogenstoffwechsels der Defekt liegt, unterscheidet man verschiedene Glykogenose Typen, die sich in ihren Symptomen, dem Schweregrad, dem Manifestationsalter und der Therapie voneinander unterscheiden [4]. Insgesamt gibt es 13 verschiedene Typen [7]. Eine numerische Aufzählung in römischen Zahlen klassifiziert hierbei die verschiedenen Defekte und eine zusätzliche alphabetische Kennzeichnung basiert auf der Organbeteiligung [4]. Da Muskulatur und Leber die größten Speicherorgane für Glykogen darstellen, sind diese Organe am häufigsten betroffen [3,4]. Die Glykogenosen Typ III, VI und IX zählen zu den sogenannten ketotischen Glykogenosen, da es bei betroffenen Patienten, wenn nicht ausreichend Kohlenhydrate zugeführt werden, schnell zum Hungerstoffwechsel mit einer erhöhten Bildung von Ketonkörpern kommt [4,7].

Der **Glykogenose Typ III** liegt eine Defizienz des Glykogen Debranching Enzyms (GDE) zugrunde [3,4]. Dieses befindet sich in den meisten Geweben, beeinträchtigt sind allerdings nur die Funktionen der Leber und zum Teil auch der Muskulatur [4]. Je nach betroffenen Organsystemen unterscheidet man Typ IIIa, bei dem die Leber und die Muskulatur betroffen sind, und Typ IIIb, bei dem nur die Leber betroffen ist [4]. Die Ursache der **Glykogenose Typ VI** ist eine gestörte Funktion der Glykogen-Phosphorylase in der Leber [4]. Bei der **Glykogenose Typ IX** liegt eine Störung der Phosphorylasekinase vor [4]. Hier werden Typen IXa-d unterschieden, wobei Typ IXa entweder nur die Leber oder die Leber und die Erythrozyten betrifft, Typ IXb die Leber und Muskulatur, Typ IXc ausschließlich die Leber und Typ IXd nur die Muskulatur [4].

Die folgende Abbildung zeigt den Glykogenstoffwechsel und die Lokalisation der einzelnen Glykogenose Typen.

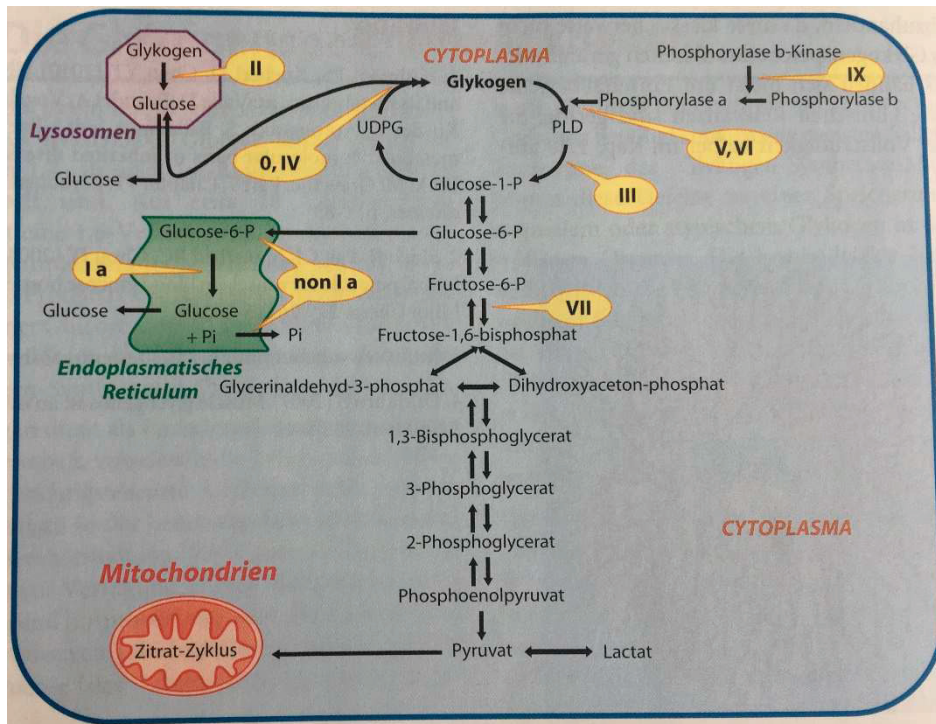


Abbildung 1 Glykogenstoffwechsel mit Lokalisation der Glykogenose Typen I-IX und 0 [4]

2.5 Manifestation einer Glykogenose Typ III, VI und IX

Erste Symptome einer ketotischen Glykogenose treten meist in der frühen Kindheit (Typ VI und IX zwischen 6-18 Monaten) auf [1,2]. Häufig fallen während Routineuntersuchungen oder bei der diagnostischen Untersuchung einer Wachstumsstörung oder eines akuten Infektes eine Hepatomegalie und labordiagnostisch erhöhte Lebertransaminasen, eine Hyperlipidämie und eine ketotische Hypoglycämie auf [1,2]. Weitere erste Symptome können zudem Schlafstörungen und nächtliche Gereiztheit sein [1]. Da die Symptome individuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein können, kann es vorkommen, dass eine ketotische Glykogenose lange nicht diagnostiziert wird [1], bei Typ IX selten erst im Erwachsenenalter bei schon vorhandener Leberzirrhose [1]. Bei Typ III reicht die Variabilität der Symptome von schweren Hypoglycämien bis asymptomatischer Hepatomegalie [2]. In einigen Fällen wurde bei Diagnosestellung bei Typ III eine Leberzirrhose oder Leberkarzinom festgestellt [2].

2.6 Symptome und Langzeitfolgen

Typische Symptome einer ketotischen Glykogenose im Kindesalter sind durch eine erhöhte Glykogenspeicherung eine Hepatomegalie mit gering oder stark ausgeprägter diffuser Reflexanhebung [1]. Im Leberparenchym zeigen sich die Leberzellen aufgrund der übermäßigen Glykogenansammlung mosaikförmig und vergrößert [1].

Des Weiteren zeigt sich eine milde bis starke Neigung zu Hypoglykämien, wenn nicht ausreichend Kohlenhydrate zugeführt werden, um den Blutzucker aufrechtzuerhalten [1,2,4]. Aufgrund von einer erhöhten Fettsäureoxidation, die durch einen Energiemangel hervorgerufen wird, treten bei Patient*innen mit Glykogenose Typ III, VI und IX häufig Ketosen auf, die es durch eine externe Versorgung von Kohlenhydraten zu verhindern gilt [1,4].

In der kindlichen Entwicklung kann es sowohl körperlich als auch kognitiv zu Verzögerungen kommen, die sich in einer Wachstumsretardierung, zum Teil in einer milden motorischen Entwicklungsretardierung, Kleinwuchs und/ oder einer verspäteten Pubertät widerspiegeln [4]. Insgesamt sind die Symptome meist weniger stark ausgeprägt als bei Patient*innen mit Glykogenose Typ I, wobei die Ausprägung der Symptome individuell sehr unterschiedlich sein kann [1].

Laborchemisch finden sich häufig erhöhte Lebertransaminasen (AST, ALT), Gamma-GT und Triglyceridwerte [4]. Bei Glykogenose Typen, bei denen die Muskulatur beeinträchtigt ist, kann es außerdem zu einer Erhöhung der Laborparameter Creatinkinase und CK-MB kommen [2]. Laktat und Harnsäure liegen meist im Referenzbereich [1]. Postprandial kann es als Zeichen einer zu hohen Kohlenhydratzufuhr zu einer Erhöhung des Laktatspiegels kommen [1,2].

Bei Typen, bei denen auch die Muskulatur betroffen ist, können Skelett- und Herzmuskulatur beteiligt sein [4]. Bekannte Langzeitfolgen einer ketotischen Glykogenose sind Leberfibrose oder -zirrhose, kardiologische Beeinträchtigungen oder/ und Osteoporose [1,2,4]. Die Ursache einer Osteoporose lässt sich vermutlich multifaktoriell erklären: Muskelschwäche, eine suboptimale Stoffwechseleinstellung und eine suboptimale Ernährung [2].

Bei Patient*innen mit Glykogenose Typ IIIa kommt es in der Kindheit nie oder fast nie zu einer Myopathie [2]. Im Laufe des Lebens kann sich diese allerdings ausbilden, dabei sind weniger proximale Muskeln, sondern mehr distale Muskeln betroffen [2]. Als Symptome kann es zu Muskelschwäche und Belastungsintoleranz kommen [2].

Im Echokardiogramm zeigt sich bei den meisten Patient*innen mit Glykogenose Typ IIIa eine hypertrophe Kardiomyopathie, die in der Regel asymptomatisch verläuft [2]. Es wurde jedoch gelegentlich über schwere kardiale Funktionsstörungen, kongestives Herzversagen und plötzlichen Tod berichtet [2]. Die hypertrophe Kardiomyopathie tritt meist während der Kindheit auf, sehr selten wurde von Fällen im ersten Lebensjahr berichtet [2].

Als Langzeitfolge kann sich im Laufe der Erkrankung eine periportale Fibrose entwickeln, wobei Typ III typischerweise häufiger betroffen ist als andere Glykogenose Typen [2]. Zudem kann es zu Leberadenomen kommen, die laut Literatur mit einer Prävalenz von 6,9%

vorkommen [2]. Der Zusammenhang zwischen deren Auftreten und der Stoffwechseleinstellung wurde bisher noch nicht hinreichend geklärt [2].

Patient*innen mit Glykogenose Typ VI sind intellektuell meist normal entwickelt [2]. Derzeit gibt es laut Kishnani PS et al [1] keine bekannten Fälle einer Leberzirrhose, in einigen Fällen kam es zu einer Leberfibrose und Leberkarzinomen.

Bei Patient*innen kann der Schweregrad der Erkrankung und das Auftreten und die Schwere der Symptome sehr unterschiedlich sein [1]. Dies spiegelt sich bei dem Vorhandensein bzw. der Ausprägung einer Hepatomegalie, verzögertem Wachstum, einer unterschiedlich starken Neigung zu Hypoglycämien und der Abweichung der Laborwerte vom Referenzbereich wider [1]. In seltenen Fällen wurde vom Auftreten einer renalen tubulären Azidose, Abnormalitäten des zentralen Nervensystems und einer Kardiomyopathie berichtet [1]. Hier liegen die Transaminasen meist höher als bei Glykogenose Typ VI, wobei auch eine hohe Variabilität der Ausprägung der Symptome vorliegt; Gamma-GT ist meist normal bis erhöht [1]. Es zeigt sich häufig eine Fibrosierung der Portaltrakte [1].

2.7 Monitoring

2.7.1 Blutzucker und Ketonkörper

Die Häufigkeit der Messungen der Ketonkörper im Blut und des Blutzuckers muss individuell an jeden*n Patient*in bzw. dessen*deren Symptome und klinischem Verlauf angepasst werden [1]. Direkt nach Diagnosestellung und nach Anpassung der Diät bzw. der Zufuhr von ungekochter Stärke und Protein wird eine häufigere Kontrolle empfohlen [1]. Es wird empfohlen, den Blutzucker und die Ketonkörper im Blut vor jeder Mahlzeit und Zwischenmahlzeit, nachts alle 3-4 Stunden, nach sportlicher Betätigung, während Wachstumsschüben, bei Infektionen und falls oral nicht ausreichend Nahrung zugeführt wird, zu messen [1]. Um eine suboptimale Stoffwechseleinstellung zu identifizieren, wird empfohlen, den Blutzucker zwischen 2 und 4h nachts oder Ketonkörper im Urin direkt nach dem Aufstehen zu messen [2]. Auch bei Schwangerschaft sollte aufgrund des erhöhten Glucosebedarfs eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle durchgeführt werden [2]. Bei einigen Patient*innen mit Glykogenose Typ VI und IX tritt das Symptom einer Ketose nicht auf [1].

2.7.2 Labor und körperliche Untersuchungen

Eine Kontrolle der Blutparameter wird alle 3-12 Monate und eine Abdomensonografie, aufgrund des erhöhten Risikos einer Leberzirrhose und von Leberadenomen vor allem zur Untersuchung der Leber alle 12-24 Monate empfohlen, falls nicht anders induziert [1,3]. Außerdem sollte bei den muskulären Typen, v.a. bei Typ IIIa regelmäßig ein Elektro- und Echokardiogramm durchgeführt werden [2].

2.7.3 Anthropometrie

Auch die Körpergröße und das Körpergewicht sind wichtige Kontrollparameter einer optimalen Therapie- und Stoffwechseleinstellung [3]. Wenn das Wachstum abgeschlossen ist, wird zudem eine Messung der Knochendichte empfohlen [2]. Ferner sollte beobachtet werden, ob eine Supplementierung von Calcium und Vitamin D erforderlich ist [1]. Der β -Hydroxyvitamin D-Spiegel im Blut sollte in regelmäßigen Abständen bestimmt werden [1].

2.8 Therapie

Laut Chen MA & Weinstein DA [3] kann bei Patient*innen mit Glykogenose Typ III bei Hypoglycämien eine 10%ige Glucoselösung verabreicht werden. Bei Typ III Patient*innen mit schwerer Leberzirrhose, Leberversagen, Leberdysfunktion oder Leberkarzinom kann eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden [3]. In der medikamentösen Therapie sollte mit steroid-basierten Medikamenten und Wachstumshormonen, aber auch mit Statinen und Hormonkontrazeptiva Vorsicht geboten werden [3]. Auch bei Typ VI und IX sollte Kleinwuchs nicht mit Wachstumshormonen therapiert werden, da dadurch mehr Ketonkörper produziert werden könnten [3]. Bei guter Einstellung haben Patient*innen mit Glykogenose Typ VI i.d.R. ein normales Wachstum [3]. Typ IX wurde bisher als eher mild eingestuft, allerdings ist heute klar, dass diese Patient*innen auch mehr Langzeitkomplikationen haben können [3]. Möglicherweise haben Typ IX Patient*innen, bei denen die Transaminasen und postprandial das Laktat erhöht ist, ein erhöhtes Risiko eine Leberzirrhose zu entwickeln [3]. Eine gute Therapie verbessert das Wachstum, die Ausdauer und normalisiert biochemische Untersuchungen [3].

2.9 Ernährungstherapie

Die Behandlung von Glykogenosen besteht vor allem in einer diätetischen Therapie [4]. Nach Einschätzung der deutschen Selbsthilfegruppe Glykogenosen Deutschland e.V. finden Betroffene der Glykogenosen Typ III, VI und IX oft nicht genug Beachtung, da diese Stoffwechselstörungen häufig mit einem milderem Krankheitsverlauf einhergehen [4]. Allerdings finden sich auch unter Typ III, VI und IX sowohl schwerere als auch mildere Fälle, wobei auch letztere von einer adäquaten Ernährungstherapie profitieren können [4].

Hauptziel der Ernährungstherapie ist eine Verhinderung von Hypoglycämien, aber auch von Ketosen, weshalb regelmäßige Selbstkontrollen des Blutzuckerspiegels und der Ketonkörper im Blut durch die Betroffenen notwendig sind [3]. Wichtig für eine stabile Stoffwechsellage ist die regelmäßige Einnahme von kohlenhydrat- und eiweißhaltigen Mahlzeiten und das Vermeiden von langen Nüchternperioden [1,2,4]. Es werden viele kleine Mahlzeiten alle 3-4h empfohlen [3].

Um den Blutzuckerspiegel zu stabilisieren und eine Ketose und Komplikationen zu vermeiden, kann ab Ende des ersten Lebensjahres 1g ungekochte haushaltsübliche Maisstärke oder physikalisch modifizierte Wachsmaisstärke (Glycosade®) pro kg Körpergewicht eingenommen werden [1,2,3,8]. Die Menge und Häufigkeit der Stärkeaufnahme ist dabei abhängig vom Alter [3]. Säuglinge und Kleinkinder mit Glykogenose Typ III benötigen meist ähnlich wie Patient*innen mit Glykogenose Typ I eine regelmäßige Gabe alle 3-3,5h, älteren Kinder und Erwachsenen reicht meist die Einnahme 2-3x täglich, manchmal auch 1x täglich vor dem Schlafengehen, um den Blutzucker nachts stabil zu halten [3]. Bei Patient*innen mit Glykogenose Typ VI und IX variiert die Gabe der Stärke je nach Schweregrad, in der Regel wird sie 1-4x täglich eingenommen [3]. Der Großteil der Patient*innen mit Glykogenose Typ IX reicht eine Gabe von Stärke oder Glycosade vor dem Schlafengehen; in einigen Fällen ist eine weitere Gabe in der Nacht notwendig [3]. Eine nächtliche Dauersondierung, z.B. mit Glucosepolymeren oder ungekochter Stärke / Glycosade®, kann bei einem Teil der Patienten*innen notwendig sein, um nachts die Stabilisierung des Blutzuckerspiegels zu sichern und eine Ketose oder Hypoglykämie in der Nacht und in den Morgenstunden zu vermeiden [2,4]. Es ist wichtig, die Menge und Häufigkeit der Stärkeaufnahme individuell auf jede*n Patient*in abzustimmen, da sich sowohl eine zu hohe als auch zu geringen Menge unvorteilhaft auswirken können [1]. Eine zu hohe Stärkegabe kann langfristig sowohl zu einer übermäßigen Einlagerung von Glykogen in die Leber als auch zu Verdauungsproblemen wie Durchfall, Gewichtszunahme und Insulinresistenz führen [1]. Außerdem könnte eine zu hohe Aufnahme an Kohlenhydraten bei Typ IIIa das Risiko von Skelett- und Kardiomyopathien erhöhen [3]. Eine zu geringe Menge dagegen könnte zu Hypoglycämien und Ketosen führen [1].

Insgesamt wird der Einsatz von komplexen Kohlenhydraten und Ballaststoffen empfohlen [1,9]. Ein hoher Verzehr an Mono- und Disacchariden sollte nach Möglichkeit vermieden werden [1,4]. Patient*innen mit Glykogenose Typ III wird empfohlen, sich auf eine Zuckereinnahme von max. 5g pro Mahlzeit zu begrenzen, um eine übermäßige Glykogeneinlagerung in die Leber zu reduzieren [1,3]. Milch und Milchprodukte und Obst sollten laut Kishnani PS et al [1] in moderater Menge verzehrt werden.

Alles in allem sollte eine katabole Stoffwechsellaage gemieden werden [4]. Eine proteinreiche Ernährung von 2-2,5-3g/ kg Körpergewicht pro Tag könnte sich laut Literatur als vorteilhaft erweisen [1,2,3,9]. Bei Patient*innen mit Glykogenose Typ III ist eine Protein Supplementierung in der Regel höher als bei Typ VI und IX [3]. Häufig werden Patient*innen Stärkeshakes in Kombination mit Proteinsupplementen vor dem Schlafengehen zur langanhaltenden Stabilisierung des Blutzuckers in der Nacht empfohlen [3].

Eine hohe Proteinaufnahme könnte sich vorteilhaft erweisen, da sie einen Katabolismus von Muskelprotein vermindert und die Proteinbiosynthese steigert, was zu einer verbesserten

Muskelfunktion führen könnte [2]. Zudem kann bei intakter Gluconeogenese während eines Hungerstoffwechsels proteinhaltiges Alanin als alternative Quelle für Glukose verwendet werden [2]. Daher sollte Protein in jede Mahlzeit und Zwischenmahlzeit und vor allem vor dem Schlafengehen zugeführt werden [1]. Aufgrund der höheren biologischen Wertigkeit ist tierisches Protein zu bevorzugen, wobei auch das Fettsäuremuster berücksichtigt werden sollte [1]. Durch den Ersatz eines Teils der Kohlenhydrate durch Protein könnte außerdem die Glykogenspeicherung reduziert werden [8]. Bei Glykogenose Typ IIIa wird eine proteinreiche Ernährung von 3-4g pro kg Körpergewicht mit der Verbesserung einer Myopathie assoziiert, da Protein in den Muskeln als bevorzugte Energiequelle genutzt wird [3]. Bei Patient*innen mit einer hypertrophen Kardiomyopathie könnte sich eine hohe Eiweißaufnahme ebenfalls positiv auswirken [3].

Einzelne Fallstudien postulieren bei Typ III einen positiven Einfluss mittelkettiger Fettsäuren sowie einer ketogenen Diät auf die Transaminasen, Creatin-Phosphokinase und die Herzfunktion [1]. Demnach könnten sie als alternative Energiequelle dienen, jedoch auch mit einem Anstieg der Triglyceridwerte im Blut in Zusammenhang stehen [2]. Diese Effekte sind nicht hinreichend untersucht [1,2].

Es wird vermutet, dass ein Nährstoffmangel und eine chronische Ketose für eine Osteoporose oder Osteopenie verantwortlich sein könnten [1]. Um einer Knochendemineralisierung entgegenzuwirken, ist neben einer optimalen Stoffwechseleinstellung vor allem auf die Deckung der empfohlenen altersgerechten Calcium- und Vitamin D-Aufnahme zu achten [1,2,4]. Da anders als bei Glykogenose Typ I Laktose ohne Einschränkung verzehrt werden darf, sollte die Notwendigkeit einer Supplementierung individuell je nach Nahrungsaufnahme und Bedarf entschieden werden [1].

Laut amerikanischen Handlungsempfehlungen [1,2] lautet die empfohlene Nährstoffverteilung:

	Typ III	Typ VI, IX	
Protein	3g/kg Körpergewicht 20-25%	2-2,5-3g/kg Körpergewicht 20-25%	
Fett	30%	20-35%	Gesättigte Fettsäuren <10%, Cholesterin <300mg
Kohlenhydrate	45-50%	<50%	

Aufgrund der Myopathie und der oben erwähnten möglichen vorteilhaften Effekte der proteinreichen Ernährung wird vor allem bei Typ IIIa eine Erhöhung der Proteinaufnahme auf bis zu 30% diskutiert, wobei die Kohlenhydratzufuhr gesenkt wird [2,4]. Insgesamt sollte die Therapie von Patienten*innen mit Glykogenose individuell an die Krankheitsschwere angepasst werden [1,2].

3 Methodik

3.1 Studiendesign und Studienzeitraum

Die Studie wurde im Rahmen des Praxissemesters des Studiengangs Diätetik der Hochschule Neubrandenburg in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Es handelte es sich um eine prospektive monozentrische Querschnittstudie bei Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI oder IX.

Zunächst wurden von der Autorin Andrea Schlappa, von Mitarbeitenden der Stoffwechselambulanz (Oberärztin und Studienleitung Dr. med. Eva Thimm, studienbetreuende Diätassistentin Maike Grotzke-Leweling) und der Studiengangleitung des Studiengang Diätetik der Hochschule Neubrandenburg Prof. Dr. Luzia Valentini Themen generiert und ein Ethikantrag erstellt. Dieser wurde von der Studienleitung Dr. med. Eva Thimm bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf eingereicht. Nach Erhalt des positiven Ethikvotums (Studien-Nr.: 2020-1102-andere Forschung erstvotierend) erfolgte die Studiendurchführung. Die Studienplanung und -durchführung erstreckte sich über den Zeitraum von März bis Dezember 2020. Die Auswertung der Untersuchungen und Ausfertigung der Bachelorarbeit wurde von der Studiendurchführenden und Autorin Andrea Schlappa (mit Unterstützung von Sara Ramminger bei der Auswertung) von Dezember 2020 bis Juni 2021 durchgeführt.

3.2 Proband*innen

Es wurden Patienten*innen im pädiatrischen Stoffwechselzentrum des Universitätsklinikums Düsseldorf inkludiert, die von der Stoffwechselstörung Glykogenose Typ III, VI oder IX betroffen sind und der Studienteilnahme zugestimmt haben. Um möglichst viele Daten erfassen zu können, wurden Kinder und Jugendliche aus allen Altersgruppen von 1 bis 17 Jahren einbezogen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Alter 1-17 Jahre - Glykogenosen Typ III, VI, IX im Universitätsklinikum Düsseldorf betreut - Schriftliches Einverständnis von Eltern und Patient*innen (ab 6 Jahre)	- Alter <1 Jahre & >18 Jahre - Glykogenose Typ 0, I, II, IV, V, VII, XI - Ablehnung der Studienteilnahme

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

3.3 Studiendurchführung und Erhebungsinstrumente

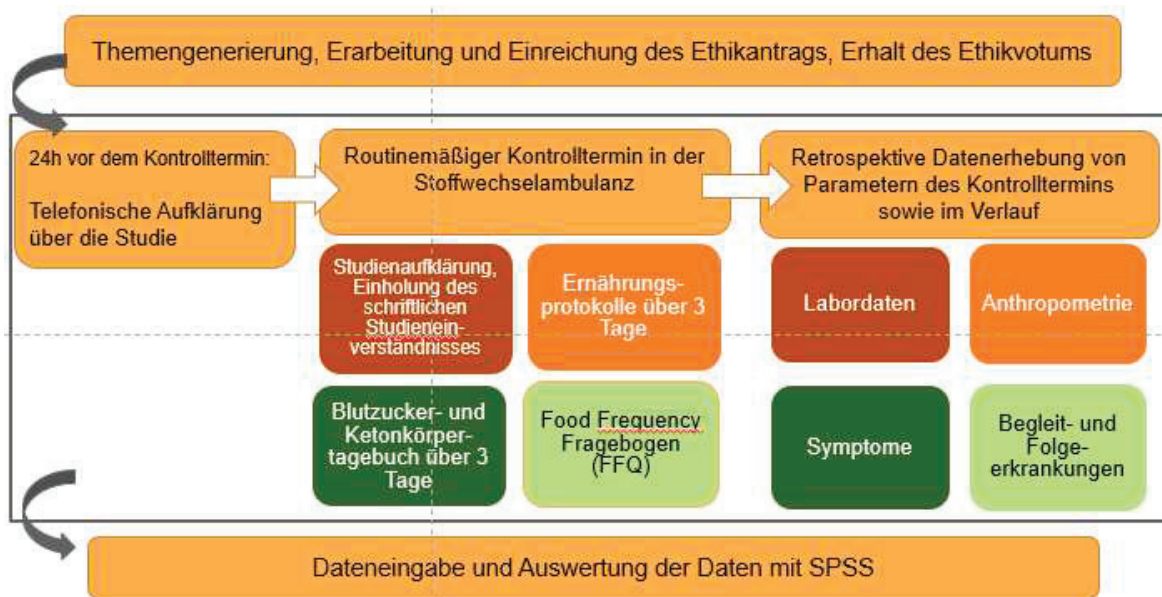


Abbildung 2 Überblick über den Studienablauf

Die Durchführung der Studie erfolgte an den regelmäßigen Kontrollterminen, die routinemäßig alle drei bis zwölf Monate in der Stoffwechselambulanz stattfinden. Die Patienten*innen wurden vor dem Kontrolltermin in der Stoffwechselambulanz (mind. 24h vorher) telefonisch über die Studie informiert. Während des Kontrolltermins wurden sowohl die Kinder/Jugendliche als auch deren Eltern schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und bestehende Fragen wurden geklärt. Bei Interesse an der Studienteilnahme erfolgte in Anwesenheit des Studienteams die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in zweifacher Ausfertigung. Ein Exemplar erhielten die Betroffenen bzw. deren Eltern.

Insgesamt wurden Probandeninformationen und Einwilligungserklärungen für folgende Gruppen erstellt:

- Kinder von 6-12 Jahren (Anhang 1)
- Kinder/ Jugendliche von 13-15 Jahren (Anhang 2)
- Jugendliche (16-17 Jahre) inkl. ausführlicher Datenschutzerklärung (Anhang 3)
- Eltern inkl. ausführlicher Datenschutzerklärung (Anhang 4)

3.3.1 Ernährungsprotokolle

Die Erfassung der durchschnittlichen Nahrungszufuhr erfolgte anhand von 3 Ernährungsprotokollen (Anhang 5), die von den Patient*innen oder deren Eltern ausgefüllt wurden. Zur Gewährleistung der korrekten und detaillierten Protokollierung wurden die Probanden*innen und deren Eltern beim Kontrolltermin mündlich und schriftlich mittels einer genauen Anleitung aufgeklärt (Anhang 6), worauf beim Ausfüllen der Ernährungsprotokolle zu achten ist. Die Lebensmittel sollten zur präzisen Erfassung abgewogen werden. Das Führen der Ernährungsprotokolle fand jeweils an einem Wochenendtag und an zwei Werktagen statt.

3.3.2 Lebensmittelhäufigkeitsfragebogen (food frequency Questionnaire, FFQ)

Mittels des vom Robert Koch Institut erstellten relativ validierten FFQ der KIGGS-Basiserhebung [11,12] zur Ernährung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland sollten die Portionsgrößen und die Verzehrhäufigkeit bestimmter Lebensmittel ermittelt werden. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde durch eine persönliche Befragung der Patient*innen und/oder deren Eltern durch die Studiendurchführende beim Kontrolltermin durchgeführt. Falls dies aufgrund räumlicher oder zeitlicher Engpässe nicht möglich war, füllten die Patient*innen und/oder deren Eltern diesen im Anschluss an den Kontrolltermin selbstständig aus.

3.3.3 Erhebung von Blutzucker-/ Sensorgewebezucker- und Ketonkörper-Werten

Parallel zu den Ernährungsprotokollen sollten Blutzuckerwerte/ Sensorgewebezuckerwerte durch die Patienten*innen oder deren Eltern zu folgenden Zeiten erhoben werden:

- Unmittelbar nach dem Aufstehen
- Unmittelbar vor jeder Mahlzeit
- 1h nach jeder Mahlzeit
- Vor dem Schlafen gehen
- 1x in der Nacht (2-4h)

Zudem sollten Patient*innen, bei denen eine Messung der Ketonkörper im Blut Bestandteil der Standardtherapie ist, über dieselben drei Tage jeden Morgen nach dem Aufstehen vor der ersten Mahlzeit eine Messung der Ketonkörper im Blut durchführen und protokollieren (Anhang 7).

3.3.4 Erhebung von Labordaten

Um den Gesundheitsstatus zu erfassen, wurden im Anschluss an den Kontrolltermin retrospektiv aus der Krankennakte folgende Labordaten der letzten aktuellen Messung sowie im Verlauf von 2 Jahren erhoben: Triglyceride, Lebertransaminasen (AST, ALT), Gamma-GT, Creatinkinase, CK-MB, Laktat, 25-Hydroxyvitamin D.

3.3.5 Erhebung von körperlichen Untersuchungsergebnissen

Zudem wurden aus der Krankenakte retrospektiv Daten von zuvor durchgeführten körperlichen Untersuchungen erhoben. Es wurde erfasst, ob Begleit- und Folgeerkrankungen vorhanden sind und ob und inwieweit die Organfunktion beeinträchtigt ist.

3.3.6 Anthropometrie

Um Körperstrukturen und die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen zu erfassen, wurden retrospektiv aus der Krankenakte Daten der zuletzt durchgeführten anthropometrischen Messung sowie im Verlauf seit Beginn der Betreuung in der Stoffwechselambulanz des

Universitätsklinikums Düsseldorf erhoben (Körpergröße, Körpergewicht und BMI sowie Körpergrößen-, Körpergewichts- und BMI-Perzentilen).

3.4 Probandenfluss

Insgesamt haben von 25 von einer ketotischen Glykogenose betroffenen Patient*innen, die in der Stoffwechselambulanz betreut werden, 22 Patient*innen in die Studienteilnahme eingewilligt und wurden inkludiert. Die Response der Ernährungsprotokolle und Lebensmittelverzehrshäufigkeitsfragebögen betrug 77%. Post hoc mussten 2 Protokolle für die Erfassung der Nahrungsaufnahme, nicht aber für die Erfassung der Mahlzeitenabstände und 3 Food Frequency Fragebögen aufgrund der unten genannten Gründe exkludiert werden. In die retrospektive Datenerhebung wurden alle 22 Patient*innen einbezogen. Der Probandenfluss ist in Abbildung 2 dargestellt.

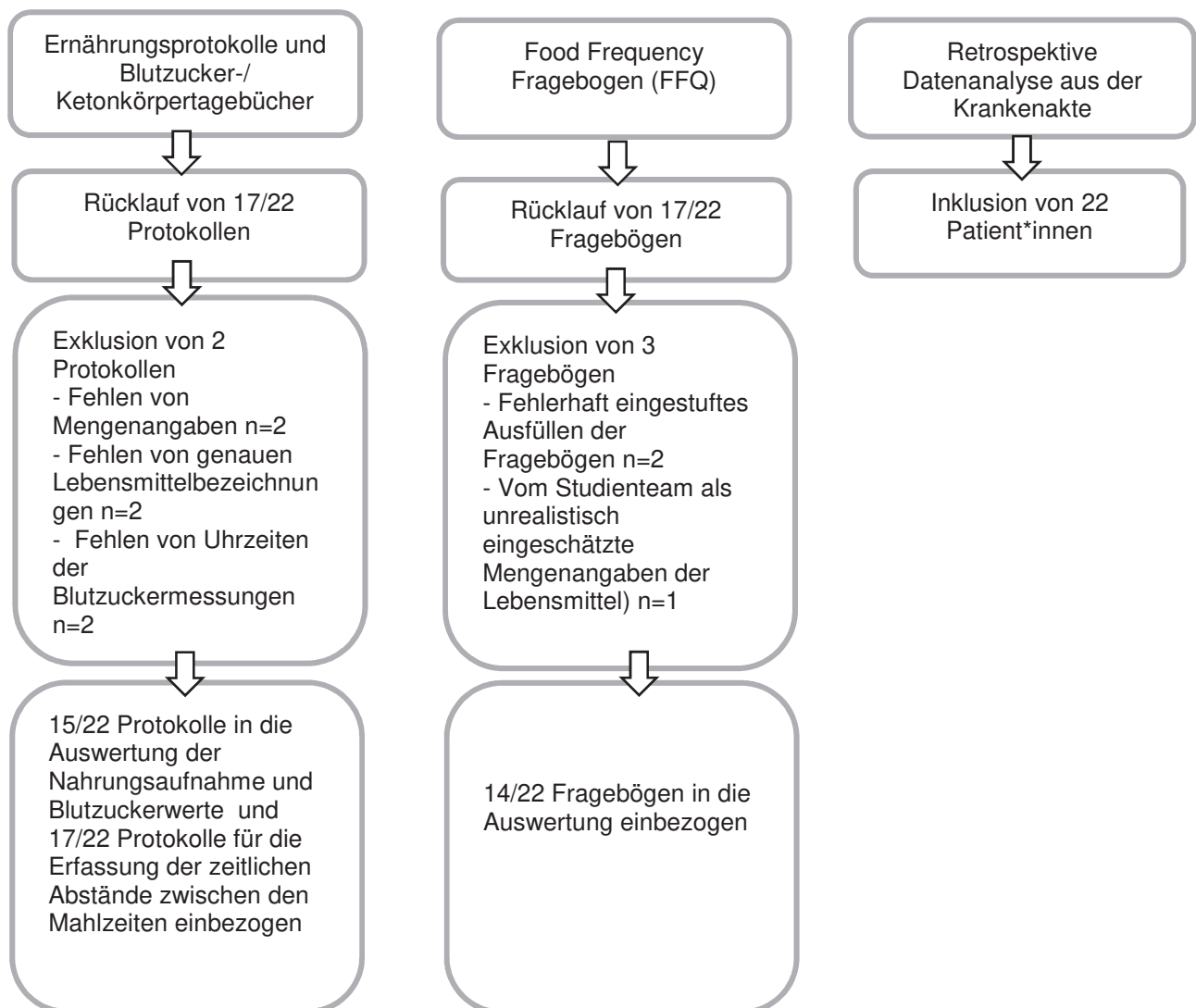


Abbildung 3 Probandenfluss

3.5 Datenmanagement

Die Datenerfassung und Datenspeicherung erfolgten pseudonymisiert auf lokalen Servern und werden 10 Jahre nach Beendigung der Studie gelöscht. Nur die lokale Studienleiterin und die Studiendurchführende hatten Zugriff zum Zuordnungsschlüssel, welcher gesondert von den erhobenen Daten in einem zugangsgesicherten Bereich aufbewahrt wurde. Die Codierung erfolgte nach Glykogenose-Typen anhand folgenden Zahlkombinationen: GLY-01-3, GLY-02-9, GLY-03-6, etc. Dabei stehen die 2 ersten Zahlen für den x-sten Patienten. Die letzte Zahl ist ein Hinweis auf den Glykogenose Typ (Typ III =3, Typ VI =6, Typ IX=9). Es wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Angaben zum Datenschutz eingehalten (1995/46/EG):

- Deklaration von Helsinki
- Berufsordnung für Ärzte
- DSGVO
- Bundesdatenschutzgesetz
- Landesdatenschutzgesetz NRW mit Stand 23.3.2020

Da es sich lediglich um eine Datenerhebung handelte, wurde von einer Probandenversicherung abgesehen. Da die Durchführung der Studie an dem routinemäßig geplanten Kontrollterminen stattfand und durch das Projekt keine zusätzlichen Wege entstanden sind, wurde auf eine Wegunfallversicherung verzichtet.

3.6 Fallzahlplanung

Alle 1-17 jährigen Patient*innen mit Glykogenose Typ III, VI oder IX, die in der pädiatrischen Stoffwechselambulanz des UKD betreut werden, sollten in die Studie eingeschlossen werden.

3.7 Auswertung der Daten

Im Anschluss an die Studiendurchführung erfolgte die Dateneingabe und Auswertung mittels SPSS ((IBM, Armonk, New York, USA), Version 25). Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden absolute und relative Häufigkeiten, das arithmetische Mittel, Maximum, Minimum, Median und Standardabweichung ermittelt. Die Überprüfung bivariater Zusammenhänge mittels Korrelationskoeffizienten erfolgte bei Normalverteilung nach Pearson und Nicht-Normalverteilung nach Spearman. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorow-Smirnow- bzw. Shapiro-Wilk-Test. Zur Beurteilung signifikanter Unterschiede zwischen Subgruppen wurde bei Normalverteilung der T-Test für unabhängige Stichproben bzw. eine einfaktorielle Varianzanalyse oder bei Nicht-Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p=0,05$ festgelegt. Tabellen und Diagramme wurden mittels SPSS oder Excel erstellt. Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erfolgte mittels PRODI® 6.10 der Nutri-Science GmbH.

4 Ergebnisse

4.1 Probandencharakteristik

4.1.1 Alter und Geschlecht

Insgesamt wurden 22 Patient*innen in die Studie inkludiert (82% männlich, 18% weiblich). Das durchschnittliche Alter beim Kontrolltermin betrug 7 ± 4 Jahre (2-15 Jahre). Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der einzelnen Altersgruppen.

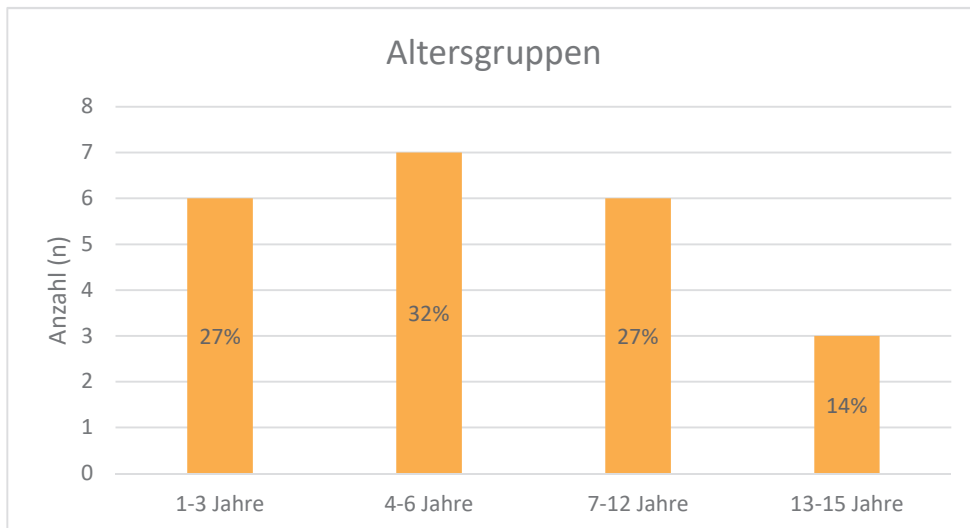


Abbildung 4 Verteilung der Altersgruppen, n=22

4.1.2 Glykogenose Typ

55% der Patient*innen waren von einer Glykogenose Typ III (n=12) und 45% von einer Glykogenose Typ IX (n=10) betroffen. Dabei waren 64% (n=14) reine Leber-Glykogenosen und 36% (n=8) Muskel- und Leber-Glykogenosen. Tabelle 2 zeigt die genaue Verteilung der Glykogenose Typen. Bei Glykogenose Typ III und IX „undefiniert“ wurde in der Krankenakte keine Unterscheidung zwischen Glykogenose Typ IIIa oder IIIb bzw. IXa, b, c oder d angegeben.

	Anzahl	Prozent
Glykogenose Typ 3a	3	13,6
Glykogenose Typ 3 undefiniert	7	31,8
Glykogenose Typ 9a	9	40,9
Glykogenose Typ 9b	2	9,1
Glykogenose Typ 9 undefiniert	1	4,5
Gesamt	22	100,0

Tabelle 2 Verteilung der Glykogenose Typen

4.1.3 Anthropometrische Daten beim aktuellen Kontrolltermin

Tabelle 4 zeigt gemessene anthropometrische Daten beim Kontrolltermin laut Krankenakte.

	1-3 Jährige MW±SD (Min-Max) n=6	4-6 Jährige MW±SD (Min-Max) n=7	7-12 Jährige MW±SD (Min-Max) n=6	13-15 Jährige MW±SD (Min-Max) n=3	Gesamt- kollektiv MW±SD (Min-Max) n=22
Körpergröße	97,8±8,3 (83,3-108)	106±5,5 (99,0-114)	134±9,7 (125-148)	158±8,8 (151-168)	Nicht aussagekräftig
Körpergrößenperzentile	34,5±30,1 (3,0-81,0)	14,4±17,4 (0,5-46,0)	38,5±25,5 (6,0-72,0)	17,0±3,6 (14,0-21,0)	26,8 ± 24,1 (0,5-81,0)
Körpergewicht	17,8±3,1 (12,4-22,1)	20,5±2,1 (17,2-22,3)	35,6±6,9 (25,1-43,0)	60,5±15,1 (44,8-74,9)	Nicht aussagekräftig
Körpergewichtsporzente	75,7±21,6 (37,0-98,0)	55,0±32,1 (14,0-96,0)	67,0±16,6 (49,0-88,0)	61,3±26,4 (31,0-79,0)	64,8 ± 24,6 (14,0-98,0)
BMI	18,6±1,7 (15,9-21,2)	18,4±1,7 (16,5-21,2)	19,6±2,4 (15,3-22,8)	23,9±3,8 (19,6-26,5)	19,5 ± 2,8 (15,3-26,5)
BMI-Perzentile	89,8±15,1 (60,0-99,5)	89,1±8,6 (76,0-99,5)	79,3±20,8 (42,0-98,0)	83,3±18,5 (62,0-94,0)	85,8 ± 15,2 (42,0-99,5)

Tabelle 3 Anthropometrische Daten in den Altersgruppen sowie im Gesamtkollektiv; MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Die nachfolgende Abbildung zeigt Körpergrößen-, Körpergewichts- und BMI-Perzentilen der Kinder und Jugendlichen beim aktuellen Kontrolltermin.

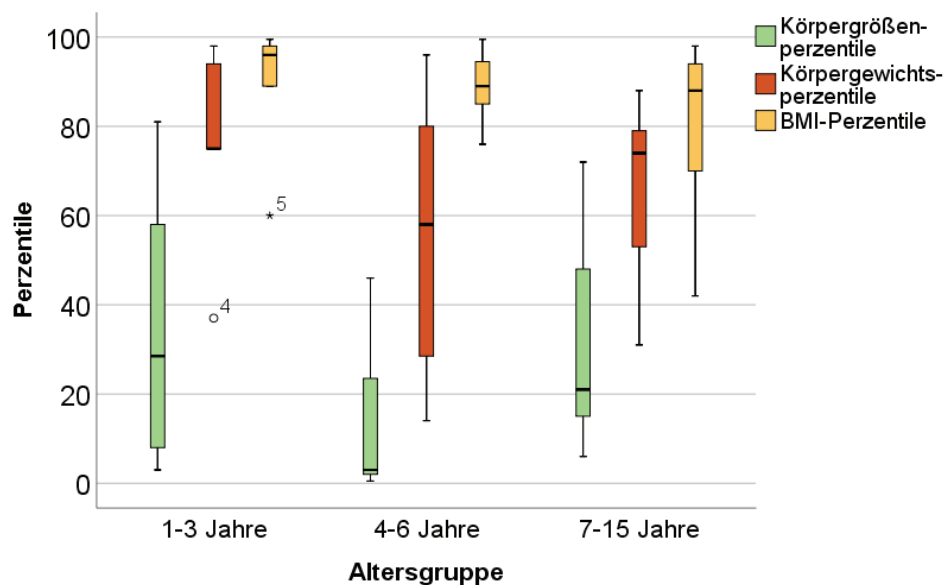


Abbildung 5 Körpergrößen-, Körpergewichts- und BMI-Perzentilen in den verschiedenen Altersgruppen; n(1-3 Jahre)=6, n(4-6 Jahre)=7, n(7-15 Jahre)=9, n=22

Wie die Abbildung zeigt, lagen die Körpergewichts- und BMI-Perzentilen tendenziell in einem hohen Bereich. Die Körpergrößenperzentile dagegen lag eher im unteren Bereich der Perzentilen. Die Körpergewichtsperzentile im Kleinkindalter (1-3 Jahre) weist einen geringeren Interquartilsabstand und eine geringere Spannweite auf als die der Altersgruppen der 4-6 und 7-15 jährigen Kindern und Jugendlichen. Vergleichsweise lag die Körpergewichtsperzentile anders als bei 4-6 und 7-15 jährigen, bei nahezu allen 1-3 jährigen Kindern, abgesehen von einem Ausreißer, im oberen Viertel der Perzentilen (75-100. Perzentile). Beim Vergleich der BMI-Perzentile wird deutlich, dass vor allem 1-6 jährige Kinder in einem höheren Bereich liegen. Bei 7-15 jährigen Kindern und Jugendlichen ist die Spannweite und der Interquartilsabstand größer. Wie nachfolgendes Diagramm zeigt, sind nach BMI-Kategorien laut Neuhauser et al [13] 50% der Proband*innen normalgewichtig und je etwa in Viertel übergewichtig und adipös.

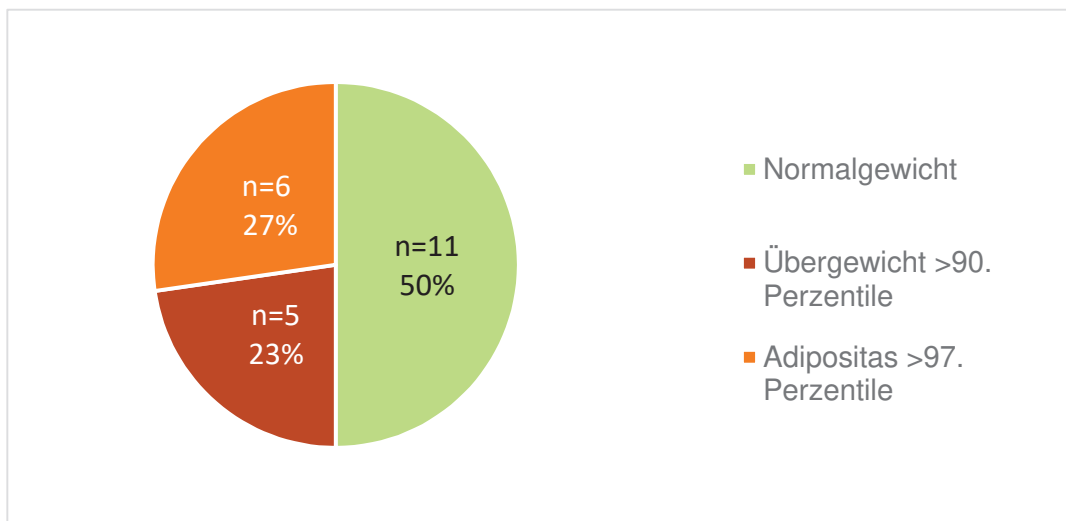


Abbildung 6 BMI-Kategorien laut Neuhauser et al [13]; n=22

Folgende Kreuztabelle zeigt die Verteilung der BMI-Kategorien in den verschiedenen Altersgruppen.

	1-3 Jahre Anzahl	4-6 Jahre Anzahl	7-15 Jahre Anzahl	Gesamt Anzahl
Normalgewicht	2	4	5	11
Übergewicht >90. Perzentile	1	1	3	5
Adipositas >97. Perzentile	3	2	1	6
	6	7	9	22

Tabelle 4 BMI-Kategorien der Altersgruppen, n=22

Neben den Daten vom Querschnitt des aktuellen Kontrolltermins wurden zusätzlich anthropometrische Daten im Verlauf seit Betreuung der Patient*innen im Stoffwechselzentrum gesammelt. Folgende Abbildungen zeigen einen Überblick des Wachstums und der Körpergewichtsentwicklung in den verschiedenen Altersgruppen. Zwischen den Messzeitpunkten liegen 3-5 Monate. T0 beschreibt den aktuellen Messzeitpunkt und Txx den Messzeitpunkt vor xx Monaten. Eine detaillierte Tabelle befindet sich im Anhang (Anhang 8 und 9).

Da es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt und die Patient*innen nicht immer alle 3-5 Monate beim Kontrolltermin in der Ambulanz waren, unterscheidet sich die Fallzahl an den verschiedenen Messzeitpunkten.

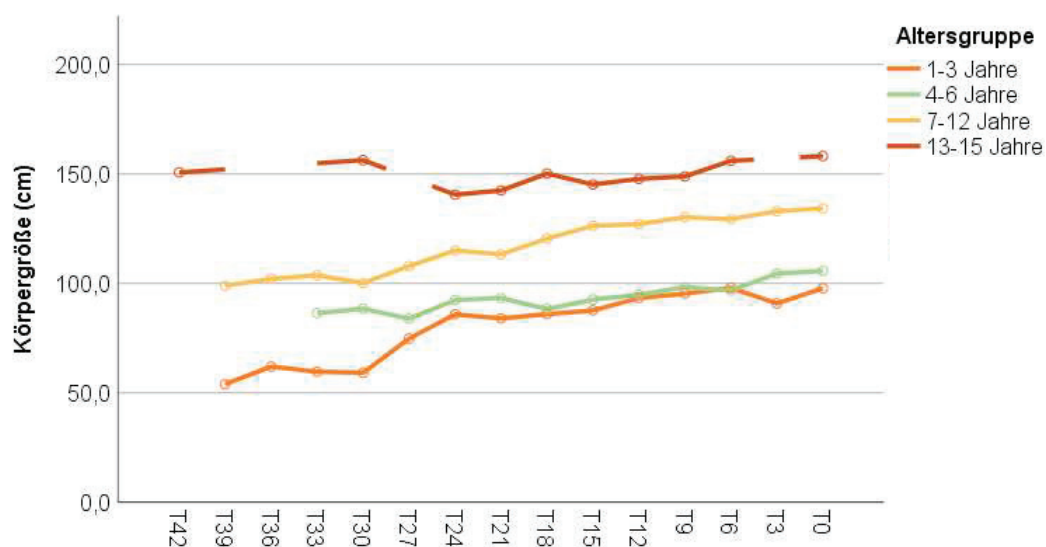


Abbildung 7 Körperlängenwachstum, Mittelwerte der Altersgruppen; **n(1-3 Jahre)=max.6**; n(1-3 Jahre T0)=6; n(1-3 Jahre T3)=2; T(1-3 Jahre T6)=4; n(1-3 Jahre T9)=4; n(1-3 Jahre T12)=4; n(1-3 Jahre T15)=5; n(1-3 Jahre T18)=4; n(1-3 Jahre T21)=4; n(1-3 Jahre T24)=2; n(1-3 Jahre T27)=3; n(1-3 Jahre T30)=1; n(1-3 Jahre T33)=2; n(1-3 Jahre T36)=1; n(1-3 Jahre T39)=1; n(1-3 Jahre T42)=0; **n(4-6 Jahre)=max. 7**; n(4-6 Jahre T0)=7; n(4-6 Jahre T3)=3; T(4-6 Jahre T6)=4; n(4-6 Jahre T9)=5; n(4-6 Jahre T12)=6; n(4-6 Jahre T15)=7; n(4-6 Jahre T18)=4; n(4-6 Jahre T21)=2; n(4-6 Jahre T24)=2; n(4-6 Jahre T27)=2; n(4-6 Jahre T30)=1; n(4-6 Jahre T33)=1; n(4-6 Jahre T36)=0; n(4-6 Jahre T39)=0; n(4-6 Jahre T42)=0; **n(7-12 Jahre)=max. 6**; n(7-12 Jahre T0)=6; n(7-12 Jahre T3)=0; T(7-12 Jahre T6)=6; n(7-12 Jahre T9)=3; n(7-12 Jahre T12)=4; n(7-12 Jahre T15)=3; n(7-12 Jahre T18)=4; n(7-12 Jahre T21)=3; n(7-12 Jahre T24)=4; n(7-12 Jahre T27)=1; n(7-12 Jahre T30)=1; n(7-12 Jahre T33)=1; n(7-12 Jahre T36)=1; n(7-12 Jahre T39)=1; n(7-12 Jahre T42)=0; **n(13-15 Jahre)=max. 3**; n(13-15 Jahre T0)=3; n(13-15 Jahre T3)=0; T(13-15 Jahre T6)=3; n(13-15 Jahre T9)=1; n(13-15 Jahre T12)=2; n(13-15 Jahre T15)=2; n(13-15 Jahre T18)=3; n(13-15 Jahre T21)=2; n(13-15 Jahre T24)=2; n(13-15 Jahre T27)=0; n(13-15 Jahre T30)=1; n(13-15 Jahre T33)=0; n(13-15 Jahre T36)=0; n(13-15 Jahre T39)=0; n(13-15 Jahre T42)=1; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

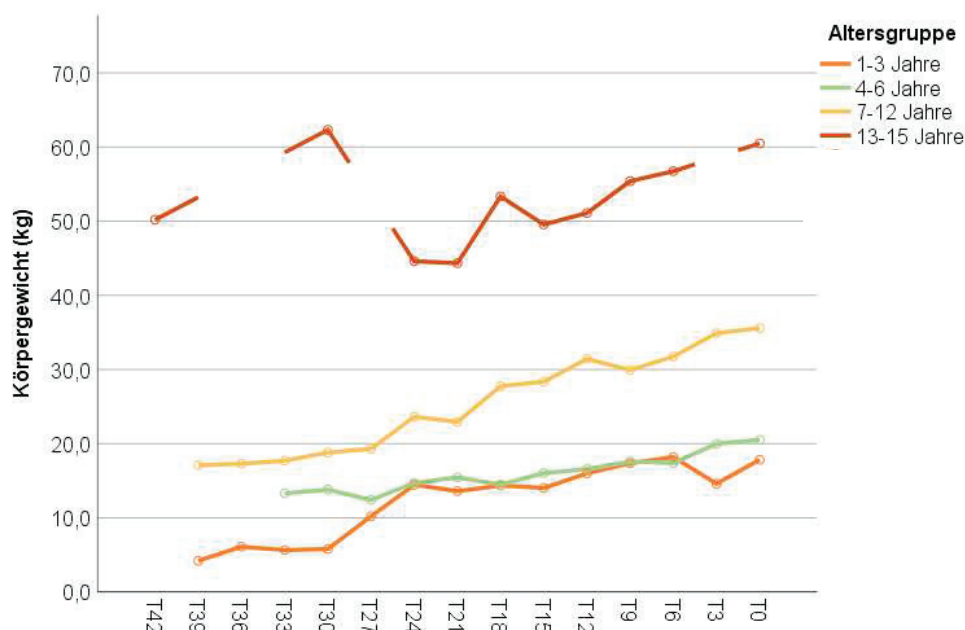


Abbildung 8 Körpergewichtsverlauf, Mittelwerte der Altersgruppen; **n(1-3 Jahre)=max.6**; n(1-3 Jahre T0)=6; n(1-3 Jahre T3)=2; T(1-3 Jahre T6)=4; n(1-3 Jahre T9)=4; n(1-3 Jahre T12)=4; n(1-3 Jahre T15)=5; n(1-3 Jahre T18)=4; n(1-3 Jahre T21)=4; n(1-3 Jahre T24)=2; n(1-3 Jahre T27)=3; n(1-3 Jahre T30)=1; n(1-3 Jahre T33)=2; n(1-3 Jahre T36)=1; n(1-3 Jahre T39)=1; n(1-3 Jahre T42)=0; **n(4-6 Jahre)=max. 7**; n(4-6 Jahre T0)=7; n(4-6 Jahre T3)=3; T(4-6 Jahre T6)=4; n(4-6 Jahre T9)=5; n(4-6 Jahre T12)=6; n(4-6 Jahre T15)=7; n(4-6 Jahre T18)=4; n(4-6 Jahre T21)=2; n(4-6 Jahre T24)=2; n(4-6 Jahre T27)=2; n(4-6 Jahre T30)=1; n(4-6 Jahre T33)=1; n(4-6 Jahre T36)=0; n(4-6 Jahre T39)=0; n(4-6 Jahre T42)=0; **n(7-12 Jahre)=max. 6**; n(7-12 Jahre T0)=6; n(7-12 Jahre T3)=0; T(7-12 Jahre T6)=6; n(7-12 Jahre T9)=3; n(7-12 Jahre T12)=4; n(7-12 Jahre T15)=3; n(7-12 Jahre T18)=4; n(7-12 Jahre T21)=3; n(7-12 Jahre T24)=4; n(7-12 Jahre T27)=1; n(7-12 Jahre T30)=1; n(7-12 Jahre T33)=1; n(7-12 Jahre T36)=1; n(7-12 Jahre T39)=1; n(7-12 Jahre T42)=0; **n(13-15 Jahre)=max. 3**, n(13-15 Jahre T0)=3; n(13-15 Jahre T3)=0; T(13-15 Jahre T6)=3; n(13-15 Jahre T9)=1; n(13-15 Jahre T12)=2; n(13-15 Jahre T15)=2; n(13-15 Jahre T18)=3; n(13-15 Jahre T21)=2; n(13-15 Jahre T24)=2; n(13-15 Jahre T27)=0; n(13-15 Jahre T30)=1; n(13-15 Jahre T33)=0; n(13-15 Jahre T36)=0; n(13-15 Jahre T39)=0; n(13-15 Jahre T42)=1; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.2 Ergebnisse aus den Ernährungsprotokollen und Lebensmittelhäufigkeitsfragebögen (FFQs)

Es wurden insgesamt 15 Ernährungsprotokolle in die Auswertung inkludiert. Die nachfolgenden Werte beziehen sich auf diese Protokolle (n=15). Aus den mittels Prodi berechneten Ergebnissen wurden 3-Tagesmittelwerte berechnet.

4.2.1. Prozentuale Nährstoffverteilung

Wie folgende Tabelle und Abbildung zeigt, lag die prozentuale Nährstoffverteilung mit geringen Abweichungen von Eiweiß nach unten und Kohlenhydraten nach oben im Referenzbereich der amerikanischen Handlungsempfehlungen [1,2]:

	MW±SD (Min-Max)	Referenzbereich laut [1,2]
Eiweiß (% der Gesamtenergie/d)	17,7 ±4,1 (10,3-26,0)	20-25
Fett (% der Gesamtenergie/d)	28,8±6,7 (15,7-39,2)	25-30
Kohlenhydrate (% der Gesamtenergie/d)	51,3±5,8 (41,9-61,7)	45-50

Tabelle 5 Prozentuale Makronährstoffverteilung; n=15

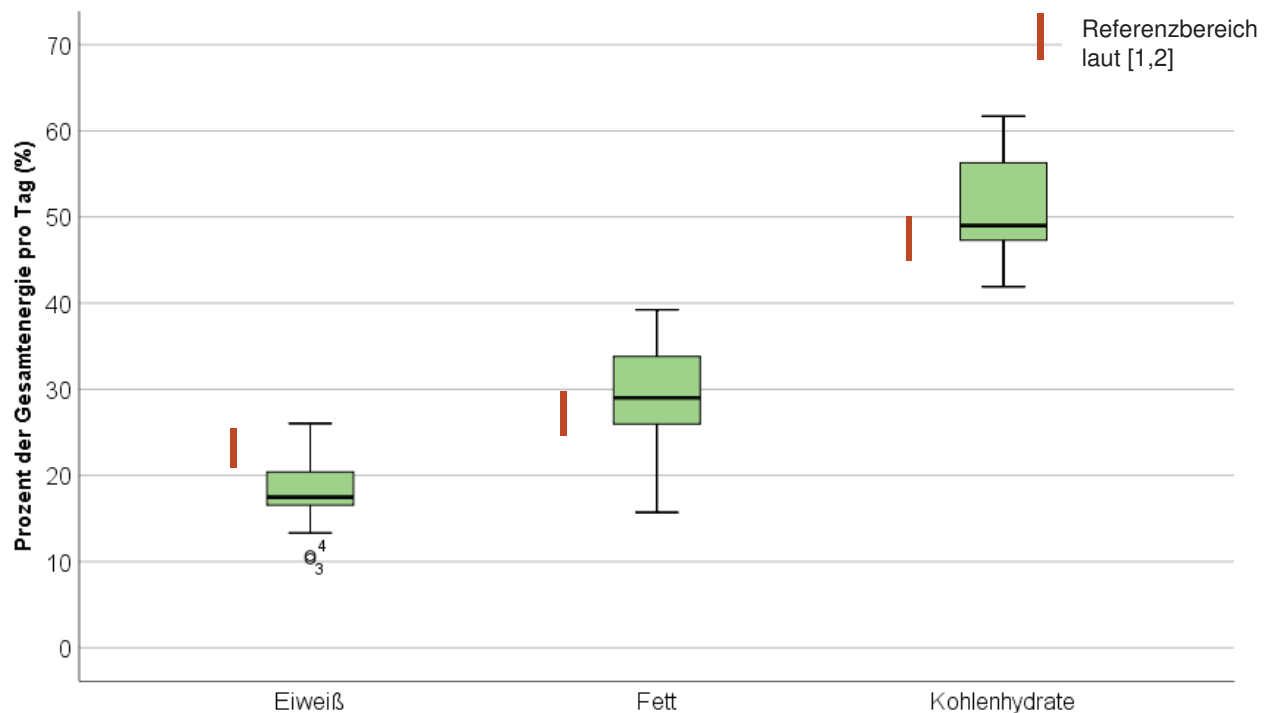


Abbildung 9 Prozentuale Verteilung der Makronährstoffe; n=15

4.2.2. Energie- und Nährstoffaufnahme

Die Energieaufnahme pro Tag betrug 1481 ± 304 (1037-1922) kcal bzw. $68 \pm (40-102)$ 17 kcal/kg Körpergewicht. Laut DACH-Empfehlungen [10] für Gesunde liegt der Energiebedarf bei Kindern und Jugendlichen von 1-15 Jahren, die für eine gesunde kindliche Entwicklung notwendig sind, je nach Alter zwischen 1100 und 2900 kcal.

Die Eiweißaufnahme lag im Durchschnitt bei $64,3 \pm 21,2$ (32,9-116,7) g pro Tag. Auch die Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht, die $2,9 \pm 0,8$ (2,0-4,8) g/kg Körpergewicht betrug, liegt im Referenzbereich von 2-3 g pro kg Körpergewicht [1,2]. Laut Chen & Weinstein [3] könnte sich bei Glykogenose Typ IIIa eine Eiweißaufnahme von 3-4 g/kg Körpergewicht positiv auswirken. Wie Abbildung 10 zeigt, bestand in der Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht der vorliegenden Untersuchung kein Unterschied zwischen Glykogenose Typ III und IX (t-Test bei unabhängigen Stichproben $p=0,6$). Auch zwischen den Altersgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (einfaktorielle ANOVA $p=0,14$).

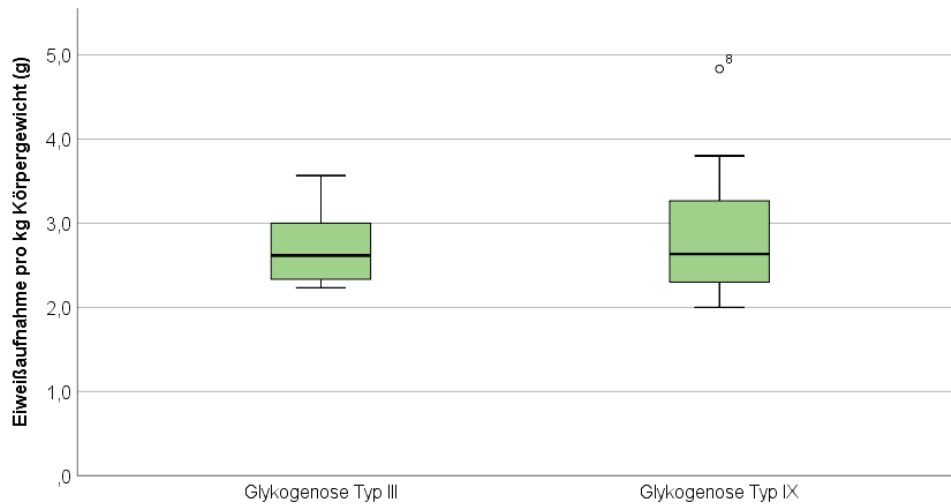


Abbildung 10 Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht bei Glykogenose Typ III und IX; n=15

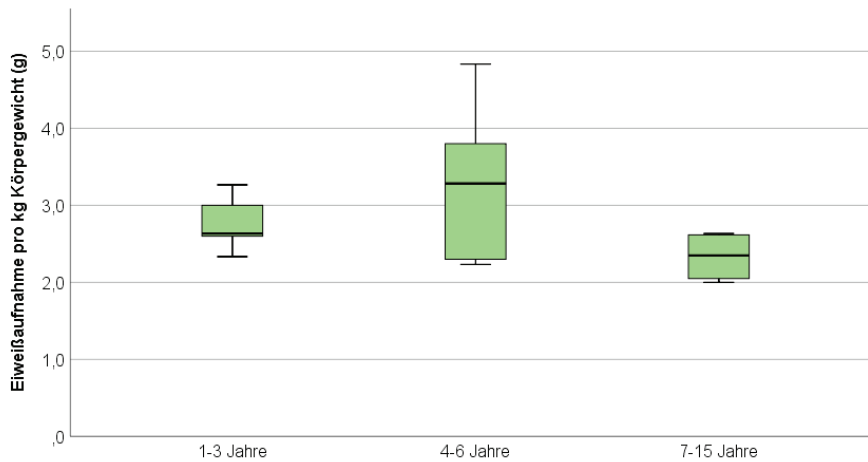


Abbildung 11 Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht in den Altersgruppen; n=15

Insgesamt scheint die Eiweißzufuhr überwiegend über Milchprodukte und weniger über Fleisch, Wurstwaren und Fisch gedeckt worden zu sein. Der Verzehr wird in Abbildung 12 dargestellt. Detailliertere Abbildungen zur Auswahl eiweißreicher Lebensmittel befinden sich im Anhang (Anhang 10 und 11).

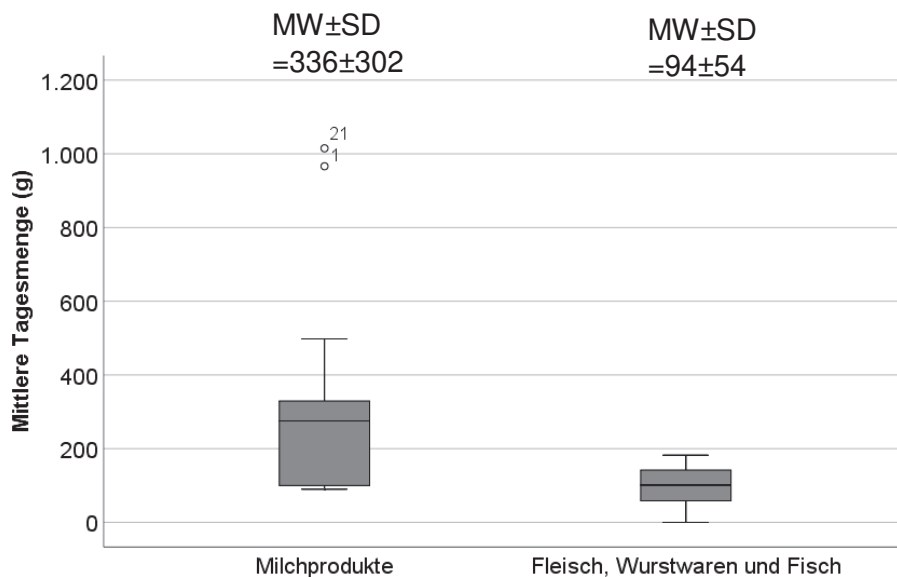


Abbildung 12 Verzehr von eiweißreichen Lebensmitteln laut Food Frequency Fragebogen, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung; n=14

Die Fettaufnahme pro Tag betrug $47,6 \pm 15,5$ (23,7-77,1)g, die Fettaufnahme pro kg Körpergewicht lag durchschnittlich bei $2,1 \pm 0,7$ (0,7-3,1)g. Insgesamt wurden $10,5 \pm 4,1$ (4,8-18,5)% der Gesamtenergie an gesättigten Fettsäuren, $4,5 \pm 2,1$ (1,5-8,2)% der Gesamtenergie an einfach ungesättigten Fettsäuren und $2,1 \pm 1,3$ (0,3-5,4) % der Gesamtenergie an mehrfach ungesättigten Fettsäuren verzehrt. Keiner*keine der Patient*innen nahm MCT-Fett zu sich. Es wurden $1,6 \pm 0,9$ (0,2-3,3)% der Gesamtenergie an Linolsäure und $0,2 \pm 0,1$ (0,0-0,4)% der Gesamtenergie an Linolensäure verzehrt. Daraus errechnet sich ein durchschnittlicher Quotient von Linol- zu Linolensäure von 8:1. Empfohlen werden laut DACH-Referenzwerten [14] für gesunde Kinder und Jugendliche ab 4 Jahren [14] ein Quotient von 5:1 (Linolsäure: 2,5% der Gesamtenergie, Linolensäure: 0,5% der Gesamtenergie). Der empfohlene Quotient von 1-4 Jährigen liegt hier bei 6:1 (Linolsäure: 3,0% der Gesamtenergie, Linolensäure: 0,5% der Gesamtenergie).

Im Mittel wurden $187,8 \pm 43,9$ (106,5-253,8)g Kohlenhydrate pro Tag bzw. $8,7 \pm 2,6$ (5,7-15,6)g pro kg Körpergewicht aufgenommen. Die Ballaststoffaufnahme pro Tag liegt bei $11,2 \pm 4,8$ (4,8-21,0)g. Von der durchschnittlichen Energieaufnahme ausgehend errechnet sich daraus eine durchschnittliche Ballaststoffaufnahme von 7,6g/1000kcal. Als DACH-Richtwert werden für gesunde Kinder und Jugendliche 10g/1000kcal empfohlen [14].

Die Menge der Kohlenhydratzufuhr pro kg Körpergewicht (mg/min) unterscheidet sich tagsüber und nachts voneinander. Tagsüber werden durchschnittlich $9,2 \pm 3,8$ (4,0-19,4)mg/kg/min Kohlenhydrate zugeführt, wohingegen nachts $3,2 \pm 1,0$ (1,9-4,7)mg/kg/min zugeführt werden.

Die mittlere Tagesmenge an gekochten Nudeln oder Reis liegt laut FFQ bei 99 ± 103 (0-313)g und an gekochten Kartoffeln bei 75 ± 49 (0-175)g. Im Durchschnitt wurde angegeben, dass eine ähnlich hohe Menge an Vollkornbrot, Vollkornbrötchen und Schwarzbrot (52 ± 71 (0-225)g) gegenüber Weißbrot, Graubrot und hellen Brötchen (52 ± 65 (11-250)g) verzehrt wurde. Abbildung 13 zeigt, dass beim Verzehr von Vollkornbackwaren eine größere Spannweite und ein größerer Interquartilsabstand zu erkennen ist als bei Weißmehlprodukten. Auch der Median ist vergleichbar hoch.

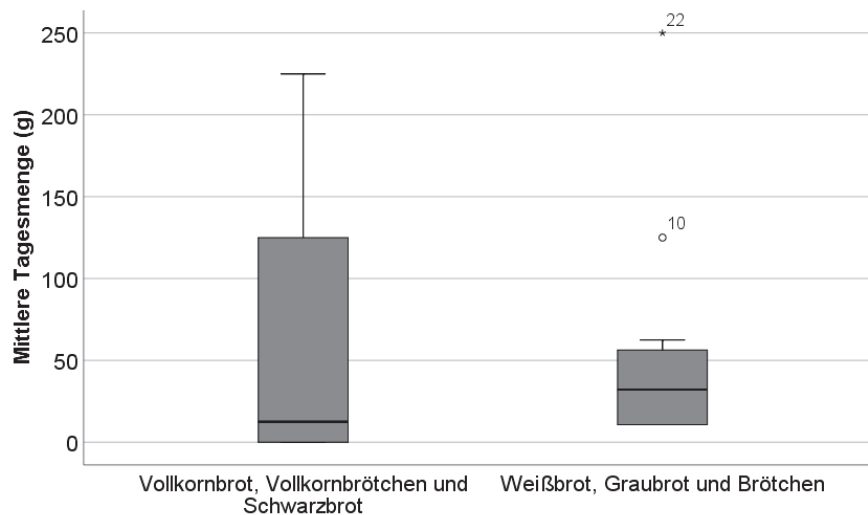


Abbildung 13 Verzehr von Brot und Brötchen; $n=14$

Die durchschnittliche Tagesmenge des Gesamtzuckers (Obst und Milchprodukte eingerechnet) betrug $35,3 \pm 12,2$ (10,3-50,8)g. Es wurden durchschnittlich $9,8 \pm 3,8$ (3,8-19,2)% der Gesamtenergie an Zucker aufgenommen. Laut FFQ wurde durchschnittlich 38 ± 19 (7-68)g ($n=14$) Süßigkeiten aufgenommen. Folgende Tabelle zeigt eine detaillierte Erfassung des Verzehrs von zuckerreichen Lebensmitteln.

	Anzahl	MW $\pm$ SD (Min-Max)
Kuchen und Gebäck (g/d)	14	10 ± 12 (0-50)
Kekse (g/d)	14	2 ± 1 (0-5)
Schokolade (g/d)	14	6 ± 6 (0-25)
Bonbons, Lutscher, Gummibärchen (g/d)	14	1 ± 1 (0-4)
Eis (g/d)	14	20 ± 15 (0-38)
Pudding und Milchreis (g/d)	14	20 ± 39 (0-150)

Honig und Marmelade (g/d)	13	3±6 (0-20)
Nuss-Nougatcreme (g/d)	13	1±2 (0-6)

Tabelle 6 Verzehr von zuckerreichen Lebensmitteln; Mittlere Tagesmenge; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

Die Gesamtzuckeraufnahme (% der Gesamtenergie) unterscheidet sich weder zwischen den Altersgruppen (einfaktorielle ANOVA $p=0,38$) noch zwischen den Glykogenose Typen signifikant voneinander (t-Test für unabhängige Stichproben $p=0,50$).

Altersgruppe	Anzahl	MW±SD (Min-Max)
1-3 Jahre	5	11,7±5,5 (3,8-19,2)
4-6 Jahre	6	9,1±2,8 (4,2-12,1)
7-15 Jahre	4	8,4±1,7 (5,8-9,5)

Tabelle 7 Gesamtzuckeraufnahme (% der Gesamtenergie) in den Altersgruppen; $n=15$

Glykogenose Typ	Anzahl	MW±SD (Min-Max)
Glykogenose Typ 3	6	8,7±5,9 (3,8-19,2)
Glykogenose Typ 9	9	10,5±1,3 (8,8-12,3)

Tabelle 8 Gesamtzuckeraufnahme (% der Gesamtenergie) der Glykogenose Typen; $n=15$

Es wurde 452 ± 327 (113-1187)mg Calcium und $2,1\pm2,5$ (0,1-7,9) μ g Hydroxyvitamin D eingenommen. Laut DACH-Referenzwerten [14] wird je nach Alter von 1-17 Jahren die Aufnahme von 600-1200mg Calcium und 20 μ g Vitamin D empfohlen, um den Nährstoffbedarf von gesunden Kindern und Jugendlichen zu decken.

4.2.3 Obst- und Gemüseverzehr

Die mittlere Tagesmenge an Obst betrug 162 ± 193 (0-750)g ($n=14$) und an Gemüse 120 ± 133 (0-454)g. Nachfolgende Tabelle listet detailliert den durchschnittlichen Obst- und Gemüseverzehr auf.

	Anzahl	MW±SD (Min-Max)
Frisches Obst (g/d)	14	158±195 (0-750)
Gekochtes Obst (g/d)	14	4±11 (0-38)

Gekochtes Gemüse (g/d)	14	42±97 (0-375)
Tiefkühlgemüse (g/d)	13	8±13 (0-38)
Konservengemüse (g/d)	14	5±9 (0-32)
Rohkost und Salat (g/d)	14	66±89 (0-250)

Tabelle 9 Verzehr von Obst und Gemüse, Mittlere Tagesmenge; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

4.2.4 Kohlenhydratzufuhr der einzelnen Mahlzeiten

Tabelle 10 zeigt die Kohlenhydratzufuhr tagsüber und nachts. Im Anhang befindet sich eine detaillierte Tabelle über die Kohlenhydratzufuhr einzelner Mahlzeiten. Im Durchschnitt werden beim Abendessen mehr Kohlenhydrate zugeführt als zum Mittagessen und beim Frühstück. Insgesamt werden bei den Hauptmahlzeiten mehr Kohlenhydrate pro kg Körpergewicht aufgenommen als bei den Zwischenmahlzeiten. Zudem wird deutlich, dass die Patient*innen nachts deutlich weniger Kohlenhydrate zu sich nehmen als durchschnittlich tagsüber.

	Anzahl	MW±SD (Min-Max)
Frühstück	15	7,9±4,6 (2,5-19,1)
Durchschnitt der Zwischenmahlzeiten zwischen Frühstück und Mittagessen	14	9,7±7,4 (3,3-24,4)
Mittagessen	15	10,8±4,5 (5,4-19,5)
Durchschnitt der Zwischenmahlzeiten zwischen Mittagessen und Abendessen	13	8,3±4,3 (3,2-19,2)
Abendessen	12	13,2±13,6 (3,1-50,3)
Durchschnitt der Spätmahlzeiten	8	5,2±3,3 (1,6-10,9)
Nächtliche bzw. letzte Mahlzeit des Tages	15	3,2±1,0 (1,9-4,7)
Durchschnitt tagsüber	15	9,2±3,8 (4,0-19,4)
Durchschnitt der drei Hauptmahlzeiten	15	10,4±5,4 (4,2-26,5)
Durchschnitt aller Zwischenmahlzeiten	15	8,1±3,8 (3,8-15,9)

Tabelle 10 Kohlenhydratzufuhr einzelner Mahlzeiten 3-Tagesmittelwerte (mg/kg Körpergewicht/min), MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung; Min=Minimum, Max=Maximum

Bei der Kohlenhydratzufuhr pro kg Körpergewicht pro Minute besteht weder tagsüber noch nachts einen signifikanten Unterschied zwischen Glykogenose Typen als auch zwischen den Altersgruppen.

Glykogenose Typ	Anzahl	KH pro kg Körpergewicht pro Minute (mg) tagsüber MW±SD (Min-Max)	KH pro kg Körpergewicht pro Minute (mg) nachts MW±SD (Min-Max)
Typ III	6	7,3±2,8 (4,0-11,8)	3,5±0,9 (1,9-4,7)
Typ IX	9	10,6±3,9 (6,3-19,4)	3,0±1,0 (1,9-4,7)
		t-Test bei unabhängigen Stichproben: p=0,10	t-Test bei unabhängigen Stichproben: p=0,37
Altersgruppe			
1-3 Jahre	5	9,8±5,8 (4,0-19,4)	3,2±1,1 (1,9-4,7)
4-6 Jahre	6	9,9±3,2 (7,0-13,4)	3,2±1,2 (1,9-4,7)
7-15 Jahre	4	7,6±2,5 (4,8-10,7)	3,2±0,6 (2,4-3,8)
		Einfaktorielle Varianzanalyse p=0,62	Einfaktorielle Varianzanalyse p=0,998

Tabelle 12 Subgruppenvergleich der Kohlenhydratzufuhr (KH/kg Körpergewicht/min (mg)); MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum; n=22

4.2.5 Zeitliche Abstände zwischen den Mahlzeiten

Zwei Ernährungsprotokolle, die aufgrund fehlender Mengenangaben bei der Berechnung der Nahrungsaufnahme exkludiert werden mussten, wurden für die Berechnung der zeitlichen Abstände zwischen den Mahlzeiten berücksichtigt, sodass für diese Berechnung insgesamt 17 Protokolle inkludiert wurden.

Es liegen durchschnittlich 235±51 (151-288) Minuten zwischen den Mahlzeiten, tagsüber lag die Dauer zwischen den Mahlzeiten bei 169±38 (117-240) Minuten und nachts 566±199 (240-870) Minuten.

Folgende Grafik zeigt die zeitlichen Abstände zwischen den Mahlzeiten tagsüber und nachts in den verschiedenen Altersgruppen.

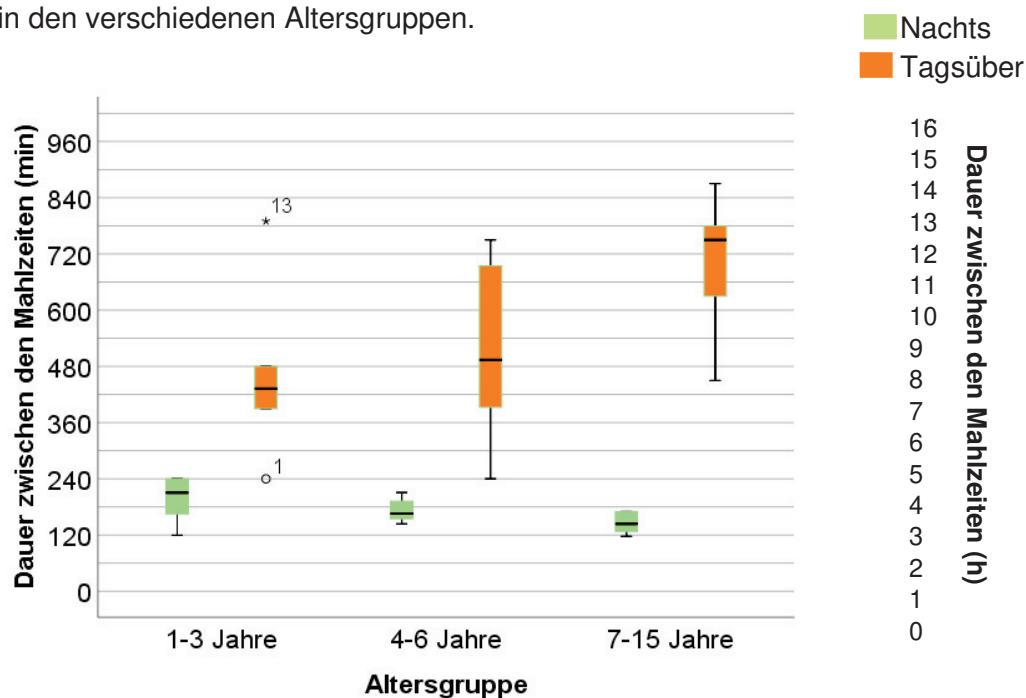


Abbildung 14 Dauer zwischen den Mahlzeiten tagsüber und nachts in den verschiedenen Altersgruppen, 3-Tagesmittelwert; n=17

Bei Subgruppenvergleich ergibt sich mit einer Tendenz zur Signifikanz sowohl tagsüber als auch nachts ein Unterschied zwischen den Altersgruppen. Bei einem Vergleich zwischen den 1-6 und 7-15 jährigen Patient*innen ergibt sich nachts ein signifikanter Unterschied (t-Test bei unabhängigen Stichproben $p=0,03$)

Altersgruppe	Anzahl	Tagsüber MW±SD (Min-Max)	Nachts MW±SD (Min-Max)
1-3 Jahre	5	195±52 (120-240)	467±202 (240-790)
4-6 Jahre	6	172±25 (144-211)	511±189 (240-750)
7-15 Jahre	6	145±22 (117-170)	705±147 (450-870)
		Einfaktorielle ANOVA $p=0,09$	Einfaktorielle ANOVA $p=0,09$

Tabelle 13 Dauer zwischen den Mahlzeiten tagsüber und nachts (min) in den Altersgruppen; n=15

Zwischen den Glykogenose Typen bestand weder tagsüber (t-Test bei unabhängigen Stichproben $p=0,25$) noch nachts (t-Test bei unabhängigen Stichproben $p=0,76$) ein Unterschied.

4.2.6 Einnahme von Kohlenhydrat-Supplementen und Eiweißsupplementen

Tagsüber lag die Einnahme von kohlenhydrathaltigen Supplementen bei 4 ± 8 (0-25)g und nachts bei 28 ± 32 (0-120)g (n=22). Nach Ausschluss der Patient*innen, die laut Krankenakte keine Stärke zu sich nahmen, lag die Menge der Supplemente bei 14 ± 7 (5-25)g (n=7) und nachts bei 41 ± 31 (15-120)g (n=15). Insgesamt nahmen die Patient*innen 1-4 mal pro Tag Stärke zu sich. Folgendes Kreisdiagramm zeigt die Art der Einnahme laut Krankenakte.

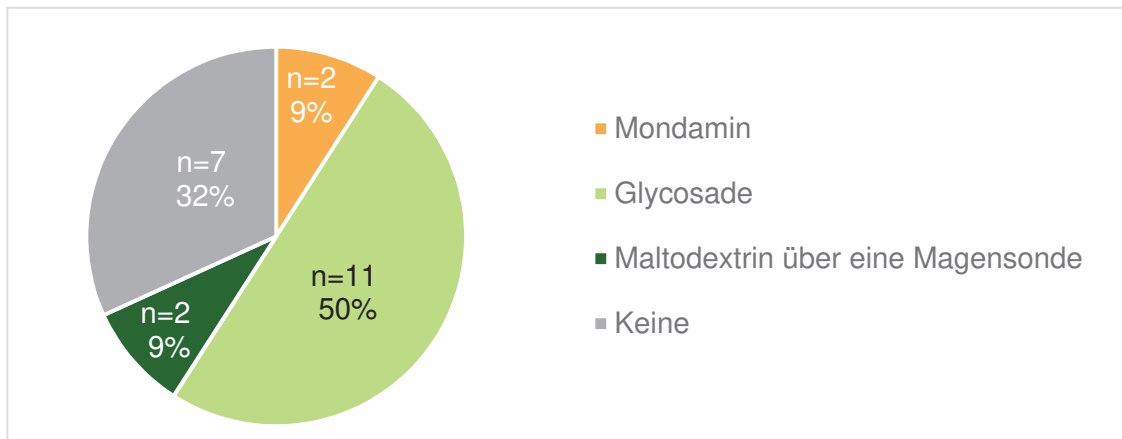


Abbildung 15 Art der Einnahme von Kohlenhydraten laut Krankenakte; n=22

Abbildung 16 zeigt die Häufigkeit einer Eiweißsupplementierung laut Krankenakte. Tagsüber nahmen insgesamt 7 Patient*innen (32%) 37 ± 18 (5-60)g und nachts 5 Patient*innen (23%) 22 ± 11 (10-40)g Eiweißsupplemente zu sich. Alle 22 Patient*innen eingerechnet lag die Menge der Eiweißsupplementierung tagsüber bei 12 ± 20 (0-60) und nachts bei 5 ± 11 (0-40)g.

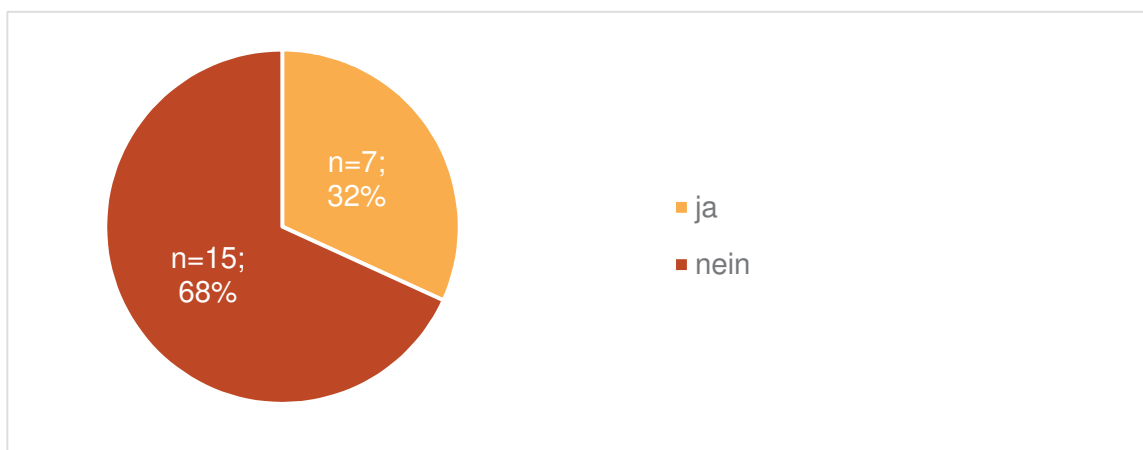


Abbildung 16 Eiweißsupplementierung laut Krankenakte; n=22

4.2.7 Nächtliche Therapie

In der Stichprobe nahmen laut Krankenakte 15 Patient*innen (68%) nachts 41 ± 31 (15-120)g Supplemente von Kohlenhydraten (ungekochte Maisstärke, Glycosade oder Maltodextrin über eine Magensonde) und 5 Patient*innen (23%) 22 ± 11 (10-40)g Eiweißsupplemente zu sich.

Bei Patient*innen mit Glykogenose Typ III (n=10) lag die Einnahme von Stärke bei 48 ± 36 (0-120)g und bei Patient*innen mit Glykogenose Typ IX (n=12) bei 11 ± 14 (0-42)g. Es lässt sich zwischen den Subgruppen ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test $p=0,003$) feststellen. Die Einnahme von Eiweißsupplementen vor dem Schlafengehen lag bei Typ III (n=10) durchschnittlich bei 11 ± 14 (0-40)g. Patient*innen mit Glykogenose Typ IX (n=12) nahmen nachts, wie auch tagsüber, keine Eiweißsupplemente zu sich.

Die folgende Abbildung zeigt die nächtliche Einnahme von kohlenhydrathaltigen Supplementen bei Glykogenose Typ III und IX.

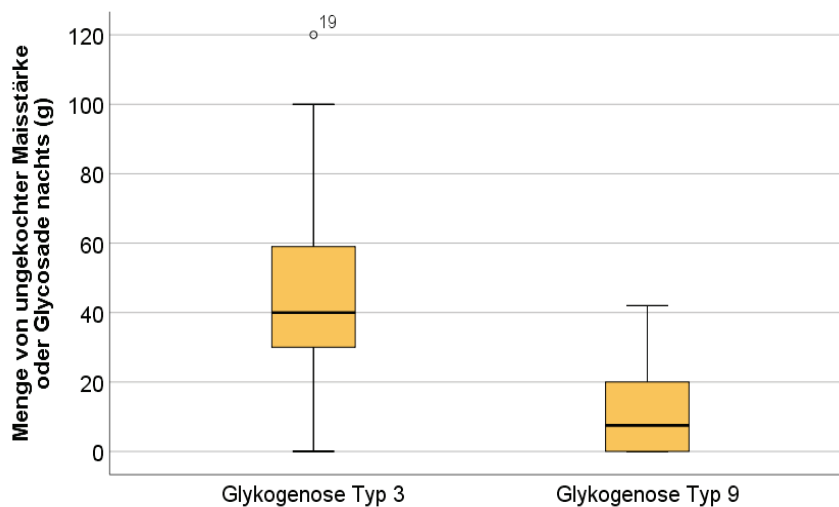


Abbildung 17 Einnahme von Kohlenhydrathaltsupplementen nachts laut Krankenakte; n=22

4.2.8 Nahrungssupplemente

Etwa 82% der Patient*innen (n=18/22) nahmen laut Krankenakte Hydroxyvitamin D3 zu sich, wohingegen Calcium bei nur einem Patienten*in (5%) supplementiert werden musste. Außerdem nahmen ca. 18% (n=4) ein Mikronährstoffsupplement (Advit) zu sich, in dem Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente sowie Inulin enthalten sind. Vitamin A wurde bei einem Patienten*in (5%) supplementiert.

4.3 Ergebnisse aus den Blutzucker- und Ketonkörper-Protokollen

Insgesamt wurden 15 Blutzuckerprotokolle in die Auswertung inkludiert. 7 Patient*innen maßen routinemäßig ihre Ketonkörper im Blut und protokollierten diese für die vorliegende Untersuchung.

Der Ketonkörperwert im Blut betrug morgens direkt nach dem Aufstehen vor der ersten Nahrungsaufnahme $0,4 \pm 0,2$ (0,1-0,7) mmol/l (n=7).

Die nachfolgende Abbildung zeigt gemessene Blutzuckerwerte zu ausgewählten Zeitpunkten.

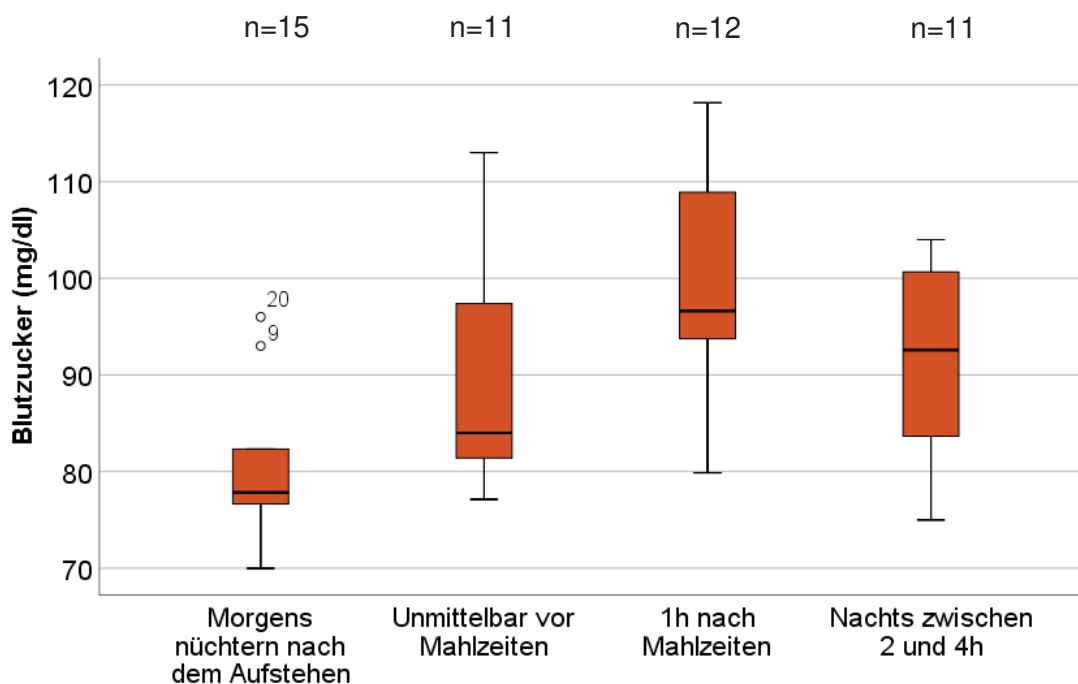


Abbildung 18 Blutzucker, 3-Tagesmittelwerte

Wie Abbildung 18 zeigt, liegen alle Blutzuckerwerte durchschnittlich im Bereich von 70-110mg/dl. Der Blutzucker im Tagesdurchschnitt (n=15) betrug 92 ± 9 (77-107)mg/dl. Der Nüchtern-Blutzucker liegt mit 81 ± 7 (70-96)mg/dl durchschnittlich am niedrigsten (n=15). Vor Mahlzeiten liegt er im Mittel bei 92 ± 13 (77-113)mg/dl (n=11), nach Mahlzeiten bei 100 ± 11 (80-118)mg/dl (n=12). Der nächtliche Blutzucker zwischen 2-4h liegt im Durchschnitt bei 91 ± 10 (75-104)mg/dl (n=11). Es fällt auf, dass kein gemessener Wert über 120mg/dl und unter 70mg/dl liegt.

Mit einer Tendenz zur Signifikanz lässt sich beim Nüchtern-Blutzucker ein Unterscheid zwischen Glykogenose Typ III und IX feststellen (t-Test bei unabhängigen Stichproben $p=0,07$). Der Blutzucker scheint bei Typ IX geringfügig niedriger zu sein als bei Typ III, wie folgende Tabelle aufzeigt. Hierbei liegen beide Glykogenose Typen im Zielbereich laut [1,2]. Im Tagesdurchschnitt hat Typ IX einen signifikant niedrigeren Blutzucker als Typ III (t-Test bei unabhängigen Stichproben $p=0,04$), wobei auch hier die Abweichungen geringfügig sind.

	Anzahl	Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	Blutzucker im Tagesdurchschnitt (mg/dl)
		MW $\pm$ SD (Min-Max)	MW $\pm$ SD (Min-Max)
Glykogenose Typ III	6	85 ± 8 (76-96)	97 ± 7 (89-107)
Glykogenose Typ IX	9	78 ± 5 (70-86)	88 ± 8 (77-102)

Tabelle 14 Blutzucker der Glykogenose Typen, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum; n=15

4.4 Retrospektive Datenerhebung aus der Krankenakte

Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den aktuellen Kontrolltermin (T0). Insgesamt wurden 22 Patient*innen in die retrospektive Datenerhebung aus der Krankenakte einbezogen.

4.4.1 Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen der Leber

Die folgende Abbildung zeigt Beeinträchtigungen der Leber.

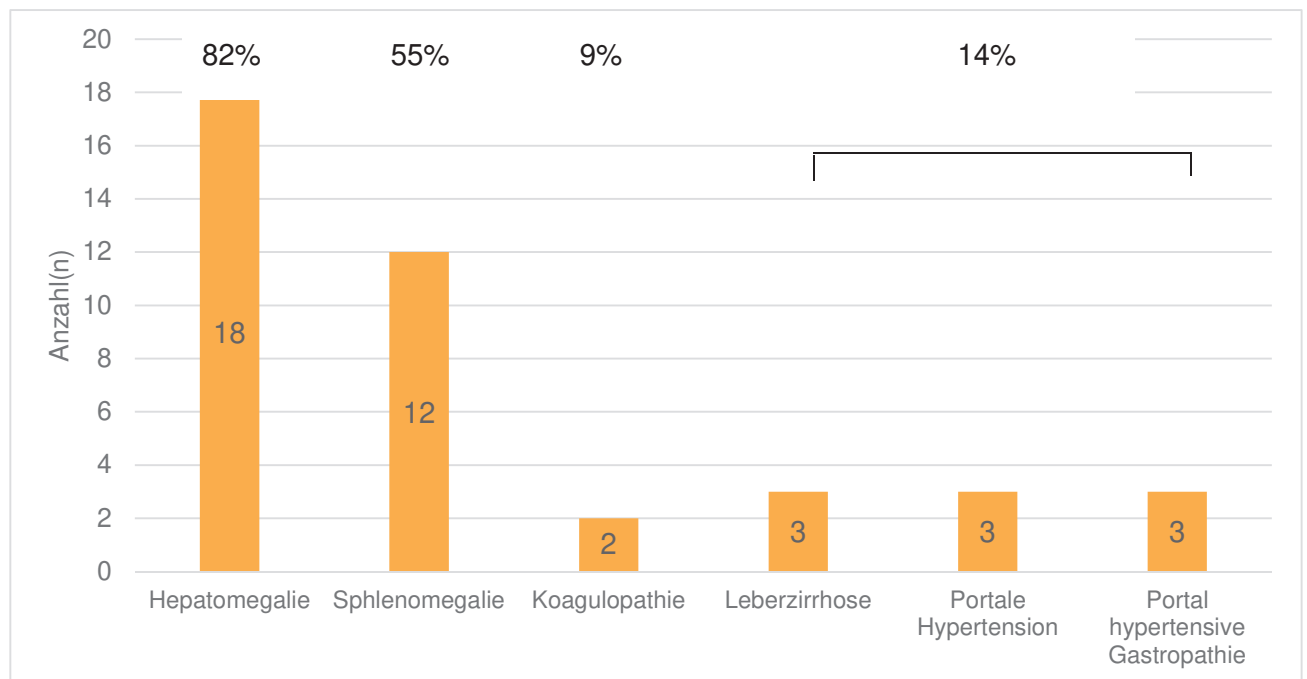


Abbildung 19 Beeinträchtigungen der Leber laut Krankenakte; n=22

Insgesamt waren unter Patient*innen mit Glykogenose Typ III 100% (n=10/10) und unter Glykogenose Typ IX 67% (n=8/12) von einer Hepatomegalie betroffen. Von einer Leberzirrhose waren ausschließlich Patient*innen mit Glykogenose Typ III in der Altersgruppe von 7-15 Jahren betroffen (n=3). Das durchschnittliche Alter von Patient*innen mit Leberzirrhose (n=3) betrug 11 ± 2 (9-13) Jahre.

4.4.1.1 Lebergröße

Unter allen Altersgruppen war die Leber zum Zeitpunkt T0 laut ärztlicher Beurteilung im Mittel $2,3 \pm 1,4$ (0-6,0)cm unterhalb des Rippenbogens tastbar (n=22). Laut letzter dokumentierter Lebersonografie betrug die Lebergröße in VAL bei 13 Patient*innen durchschnittlich $14,3 \pm 3,3$ (6,7-18,3)cm. Untersuchungen mittels transients Elastographie (Fibroscan) ergaben bei 9 Patient*innen Messwerte von $12,1 \pm 10,8$ (2,6-34,9)kPa. Bei Ausschluss der Patient*innen mit Leberzirrhose (n=3) betrug der Wert bei insgesamt 6 Patient*innen $5,8 \pm 3,4$ (2,6-10,0)kPa. Insgesamt wurden 6 Patient*innen (67%) mit Glykogenose Typ III und 3 Patient*innen mit Glykogenose Typ IX (33%) mittels Fibroscan untersucht.

4.4.2 Beeinträchtigung der Muskulatur

Folgendes Diagramm zeigt Ergebnisse aus körperlichen Untersuchungen der Herz- und Skelettmuskulatur. Die Kategorie „keine Angabe“ bezieht sich auf reine Leber-Glykogenosen (n=14).

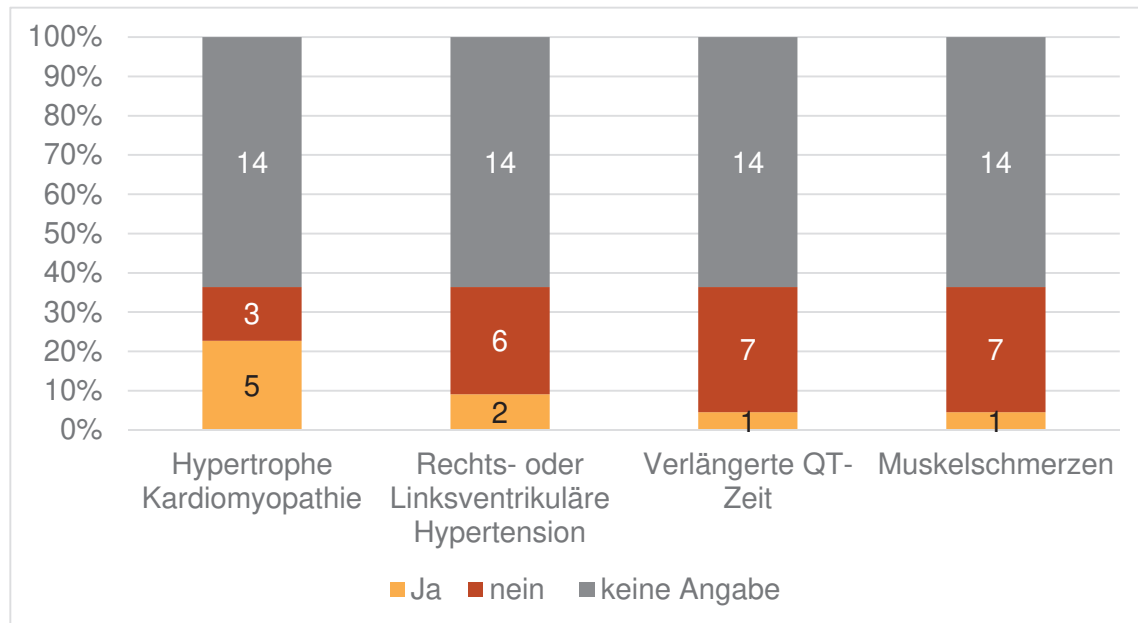


Abbildung 20 Beeinträchtigung der Muskulatur; n=22

Unter den Glykogenose Typen, deren Muskulatur betroffen ist (n=8), weisen 63% eine hypertrophe Kardiomyopathie, 25% eine rechts- oder linksventrikuläre Hypertension und 13% eine verlängerte QT-Zeit und Muskelschmerzen auf.

4.4.3 Ergebnisse aus Untersuchungen der kindlichen Entwicklung

Folgende Abbildung zeigt die körperliche und kognitive Entwicklungsstörungen der Stichprobe.

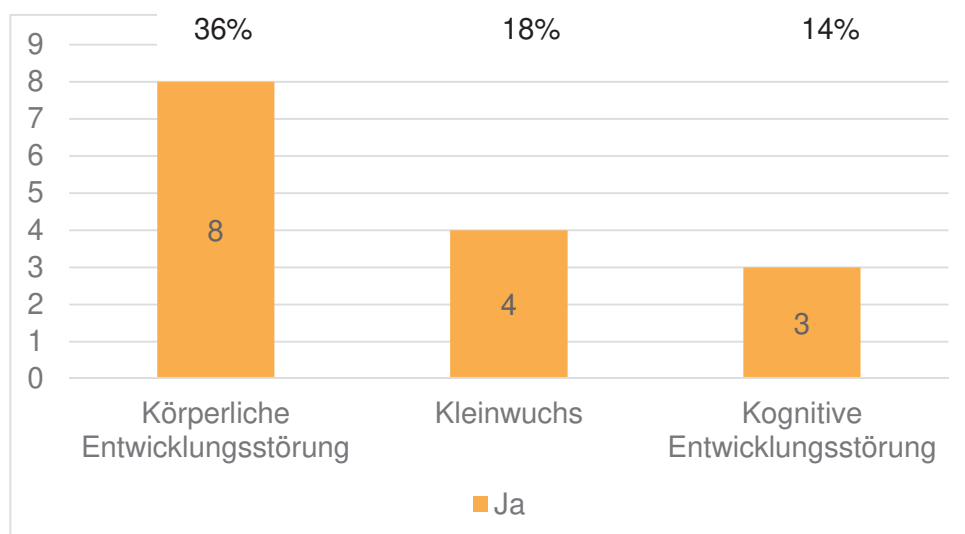


Abbildung 21 Körperliche und kognitive Entwicklung; n=22

Bei durchgeführten IQ-Messungen an 2 Patient*innen betrug der Wert eines*r Patient*in 54 und eines anderen 94.

4.4.4 Weitere Daten aus der Krankenakte

Kein*e Patient*in der Stichprobe litt unter Mineralisierungsstörungen der Knochen. Ein*e Patient*in (4,5%) nahm laut verordneter Therapie L-Alanin zu sich. Insgesamt erhielten 14% (n=3) (teilweise) Nahrung durch eine Magensonde. Tabelle 14 zeigt, mit welcher Häufigkeit es sich um welche Art der Magensonde handelte.

	Häufigkeit	Prozent
Nasogastrale Sonde	1	4,5
PEG	1	4,5
PEG Button	1	4,5
Keine	19	86,4
Gesamt	22	100,0

Tabelle 15 Art der Magensonde; n=22

Das folgende Diagramm zeigt die Art der üblichen Blutzuckermessung der Patient*innen

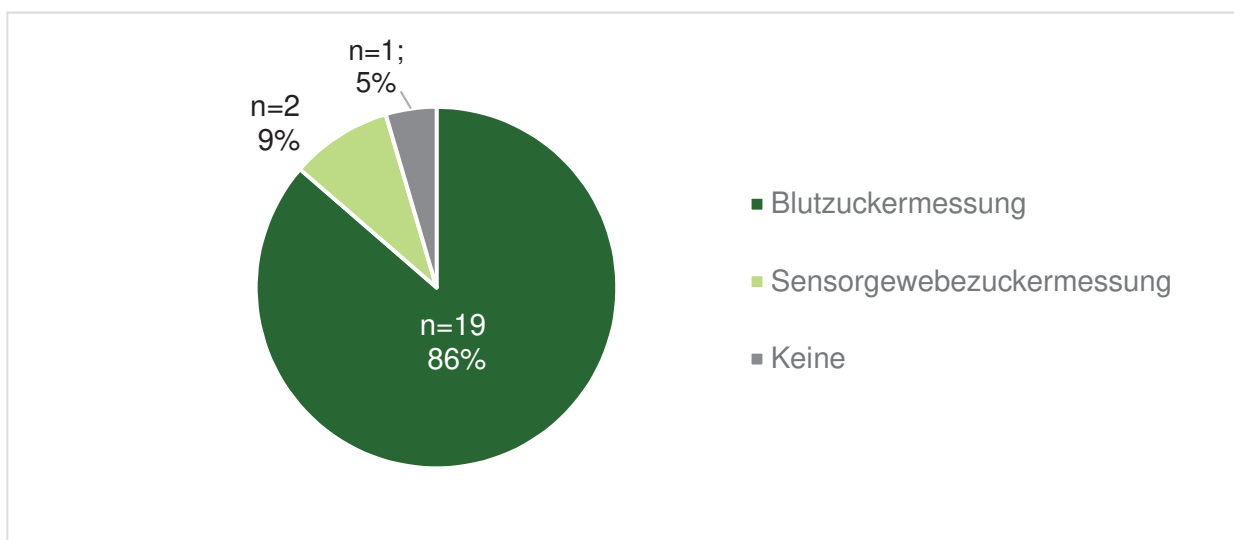


Abbildung 22 Art der Blutzuckerkontrolle; n=22

4.4.5 Laborparameter

Im Folgenden werden beispielhaft Laborparameter ausgewählter Fälle der einzelnen Altersgruppen beim aktuellen Kontrolltermin (T0) sowie im Verlauf von zwei Jahren dargestellt. Eine detaillierte Tabelle der Labordaten aller Patient*innen befindet sich im Anhang (Anhang 12). Das Zeitintervall zwischen den Kontrollterminen beträgt ca. 3-5 Monate.

4.4.5.1 Triglyceride

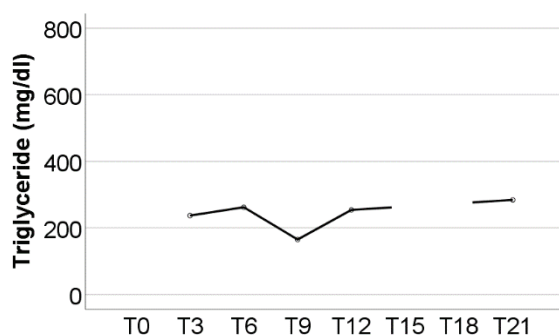


Abbildung 23 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

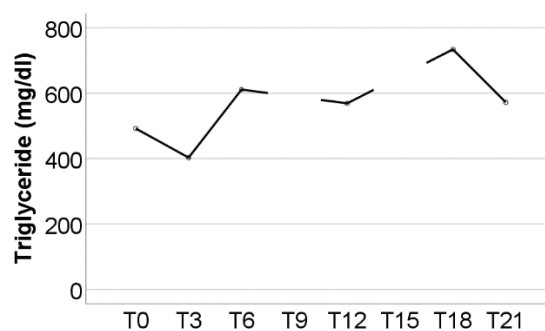


Abbildung 24 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

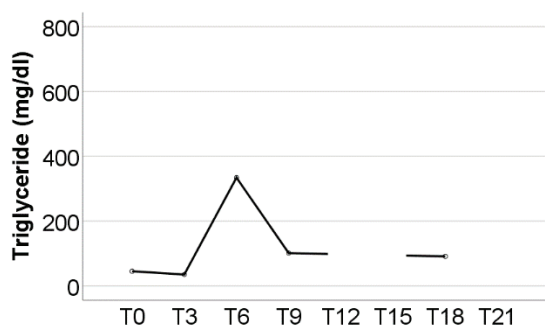


Abbildung 25 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

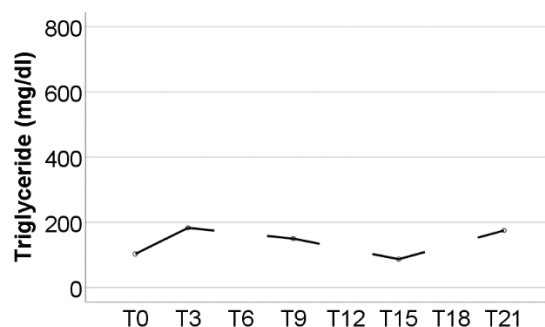


Abbildung 26 Triglyceride eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.2 AST/ GPT



Abbildung 27 AST eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

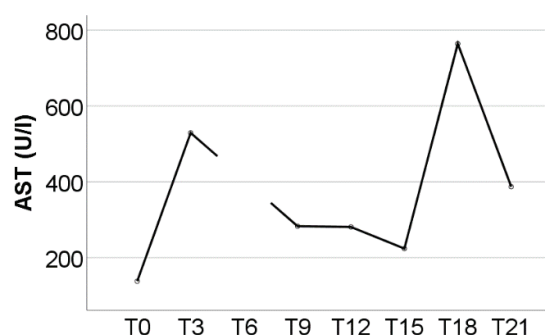


Abbildung 28 AST eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

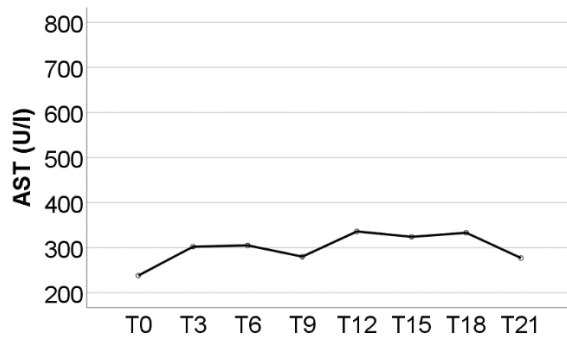


Abbildung 29 AST eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

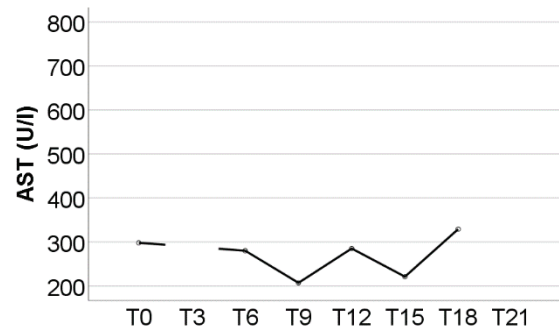


Abbildung 30 AST eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.3 ALT/ GOT

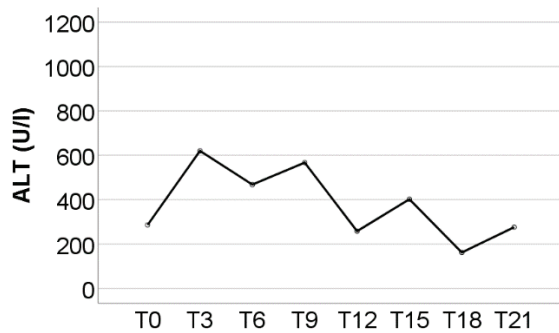


Abbildung 31 ALT eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

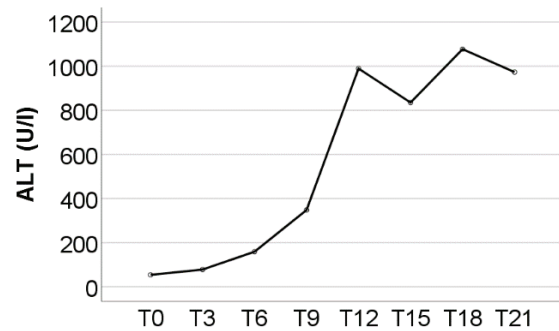


Abbildung 32 ALT eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

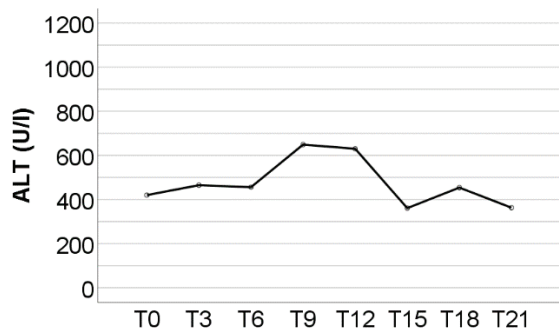


Abbildung 33 ALT eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

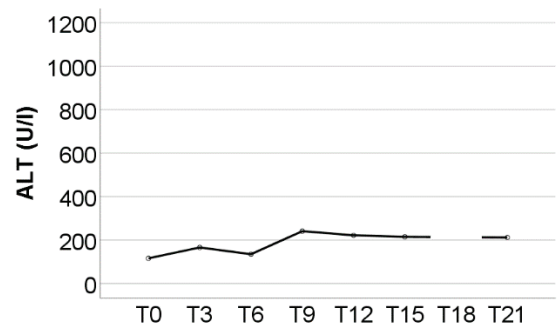


Abbildung 34 ALT eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.4 Gamma-GT

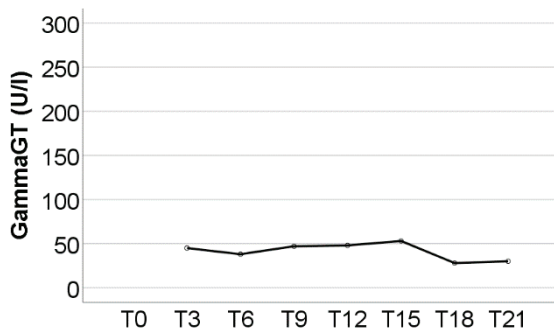


Abbildung 35 Gamma-GT eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

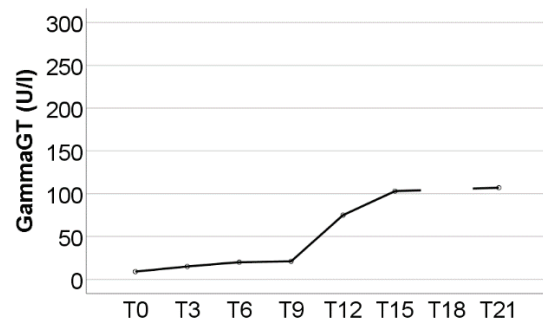


Abbildung 36 Gamma-GT eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

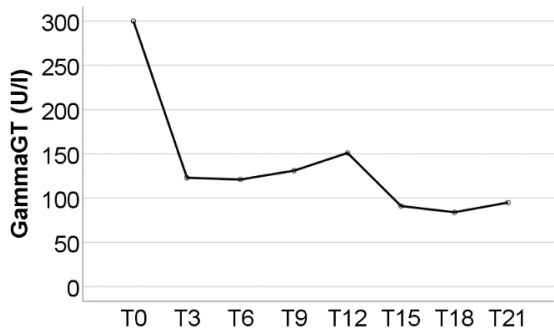


Abbildung 37 Gamma-GT eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

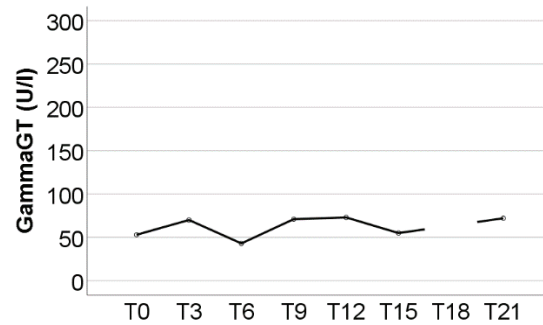


Abbildung 38 Gamma-GT eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.5 Creatinkinase

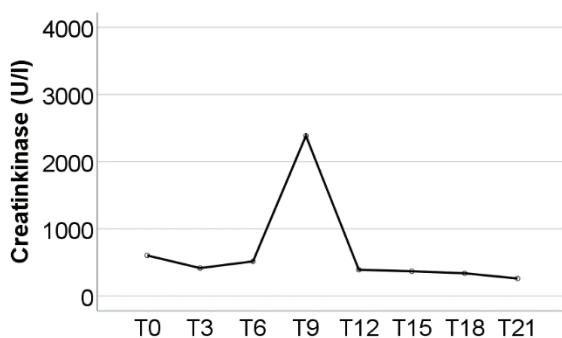


Abbildung 39 Creatinkinase eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

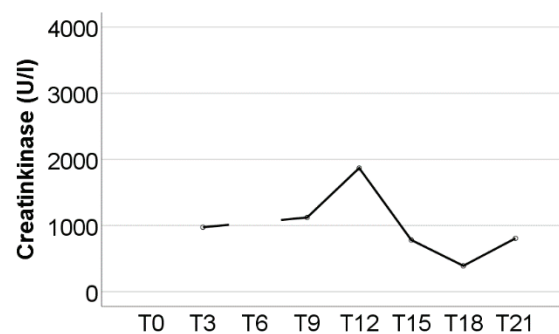


Abbildung 40 Creatinkinase eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

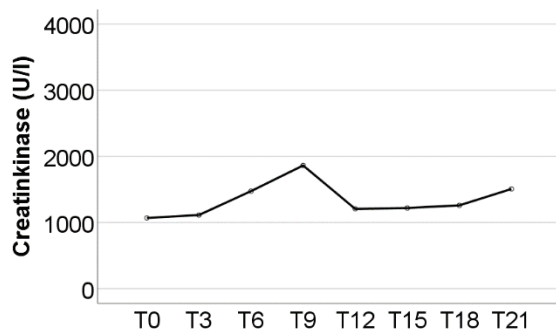


Abbildung 41 Creatinkinase eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

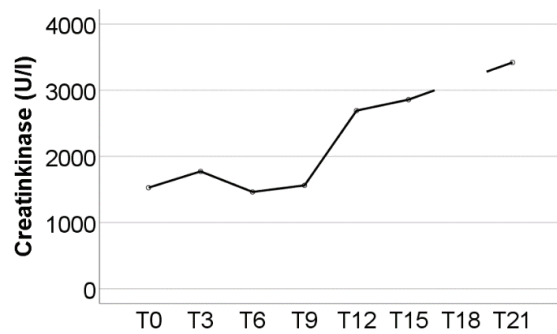


Abbildung 42 Creatinkinase eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.6 CK-MB

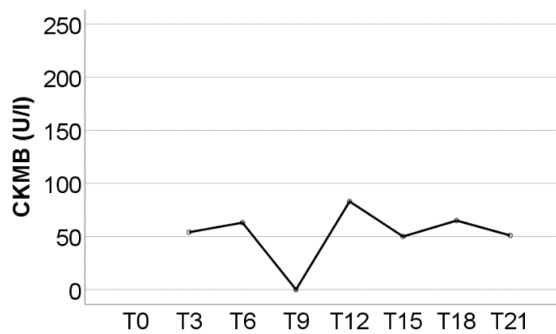


Abbildung 43 CK-MB eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

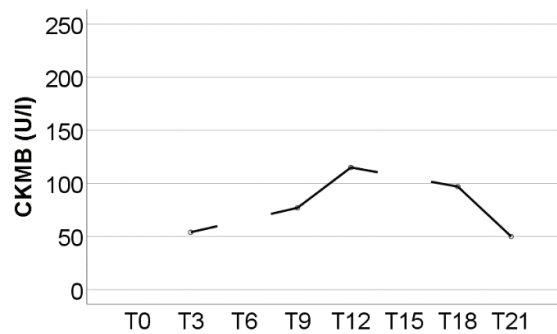


Abbildung 44 CK-MB eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

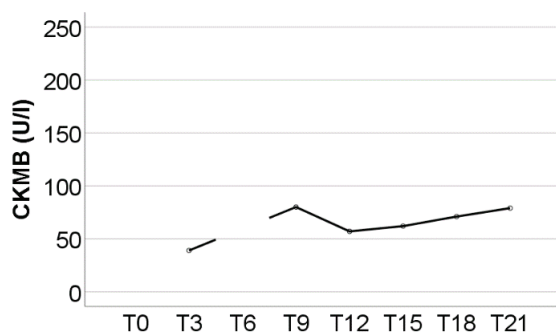


Abbildung 45 CK-MB eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

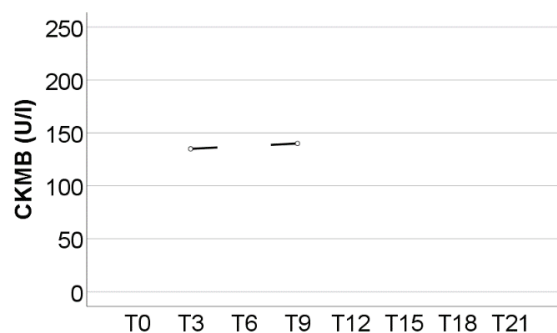


Abbildung 46 CK-MB eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx= Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.7 Laktat

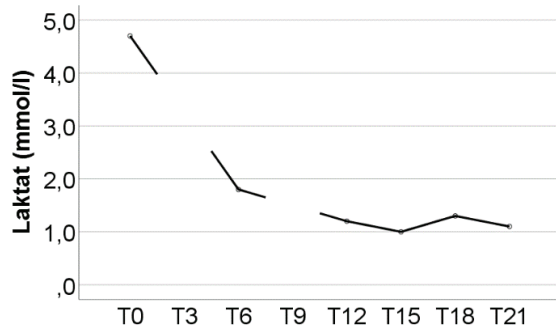


Abbildung 47 Laktat eines Falls in der Altersgruppe 1-3 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

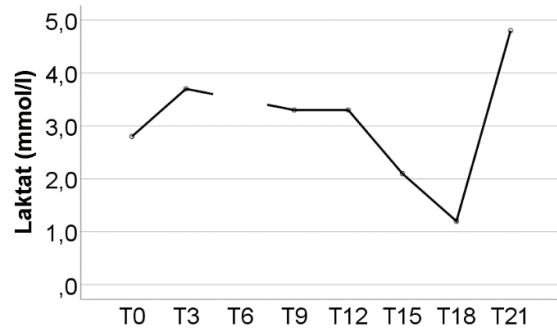


Abbildung 48 Laktat eines Falls in der Altersgruppe 4-6 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

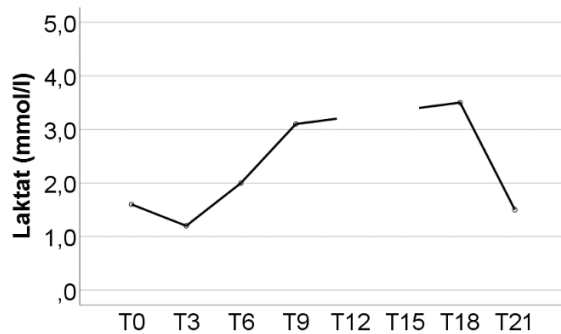


Abbildung 49 Laktat eines Falls in der Altersgruppe 7-12 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

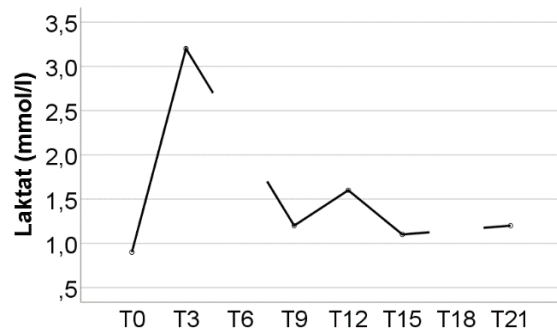


Abbildung 50 Laktat eines Falls in der Altersgruppe 13-15 Jahre; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

4.4.5.8 25-Hydroxyvitamin D

Die folgende Tabelle zeigt Werte einzelner Kontrolltermine der 25-Hydroxyvitamin D-Serumkonzentration der Proband*innen. Der 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel sollte laut DACH-Referenzwerten [16]. bei 50nmol/l bzw. umgerechnet 20ng/ml liegen.

	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18	T21
Anzahl	7	12	7	6	4	6	4	2
25-Hydroxyvitamin D (ng/ml)	21±7 (8-32)	18±10 (5-37)	20±6 (13-28)	20±9 (6-30)	21±7 (12-28)	17±11 (5-29)	18±6 (10-23)	27±11 (19-35)
MW±SD (Min-Max)								

Tabelle 16 Vitamin D-Serumspiegel ($\mu\text{g/ml}$) an verschiedenen Kontrollterminen; T0=aktueller Kontrolltermin; Txx=Kontrolltermin vor xx Monaten; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum

4.5 Korrelationen

Im Folgenden werden einige relevante Korrelationen dargestellt.

	Korrelationskoeffizient (r)	p-Wert
Kohlenhydrataufnahme nachts (mg/kg Körpergewicht/min) (n=15)/ Dauer zwischen den Mahlzeiten nachts (n=17)	Pearson -0,58	0,02
Kohlenhydrataufnahme nachts (mg/kg Körpergewicht/min) (n=15)/ Nüchtern-Blutzucker (n=13)	Pearson 0,59	0,03
Fettaufnahme (g/kg Körpergewicht (n=15)/ Nüchtern-Blutzucker (n=13)	Pearson -0,72	0,005
Menge der Stärfekinnahme (g/d) (n=15)/ Ballaststoffaufnahme (g/d) (n=15)	Spearman -0,59	0,02
Süßigkeitenverzehr (g/d) (n=14)/ Blutzucker Tagesdurchschnitt (n=11)	Pearson 0,49	0,13
Alter beim aktuellen Kontrolltermin (T0) (n=22)/ Serum-Laktat beim aktuellen Kontrolltermin (T0) (n=21)	Spearman -0,60	0,004
Alter beim aktuellen Kontrolltermin (T0) (n=22)/ Dauer der nächtlichen Nüchternphase (n=17)	Spearman 0,54	0,03

Tabelle 17 Korrelationen

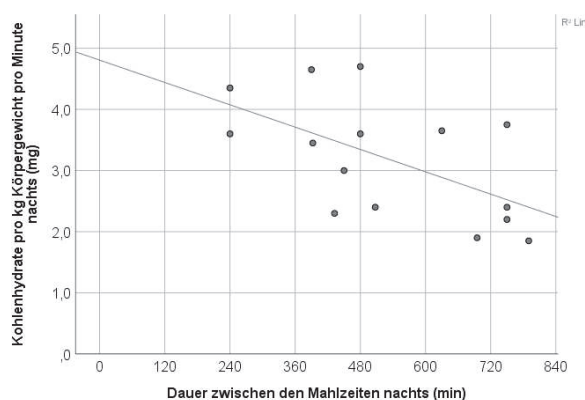


Abbildung 51 Korrelation zwischen der Kohlenhydrateinnahme (n=15) und der Dauer zwischen den Mahlzeiten in der Nacht (n=17); Korrelationskoeffizient nach Person $r = -0,58$, $p = 0,02$

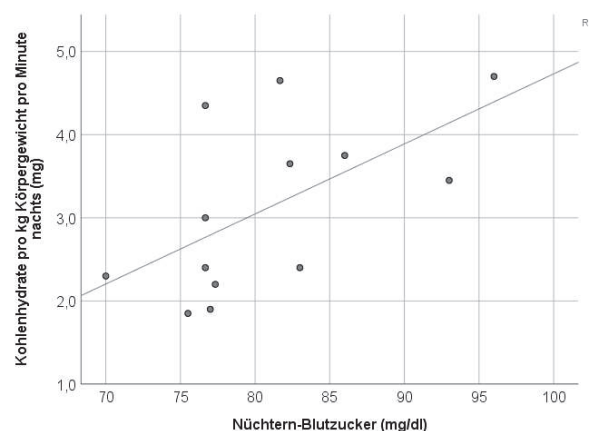


Abbildung 52 Korrelation zwischen der Kohlenhydrataufnahme (mg/kg Körpergewicht/min) (n=15) und dem Nüchtern-Blutzucker (n=13); Korrelationskoeffizient nach Person $r = 0,59$, $p = 0,03$

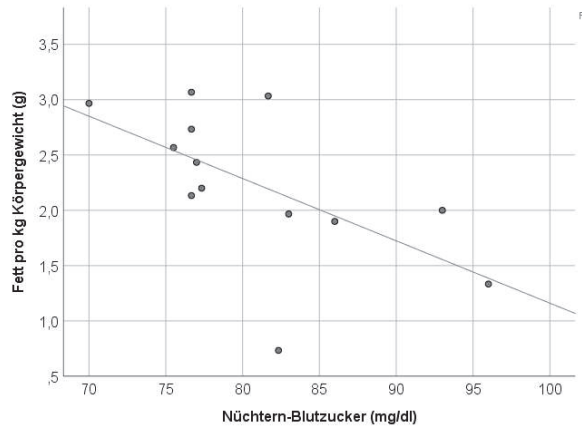


Abbildung 53 Korrelation zwischen der Fettaufnahme (g/kg Körpergewicht/d) (n=15) und dem Nüchtern-Blutzucker (n=13); Korrelationskoeffizient nach Person $r = -0,72$, $p = 0,005$

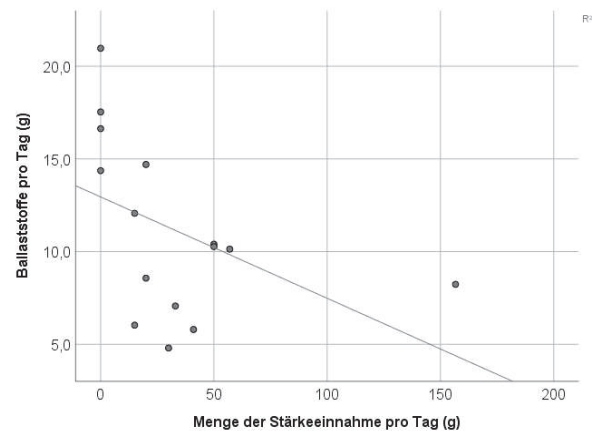


Abbildung 54 Korrelation zwischen der Ballaststoffaufnahme (g/d) und der Menge an ungekochter Stärke (g/d); n=15; p Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = -0,59$, $p = 0,02$

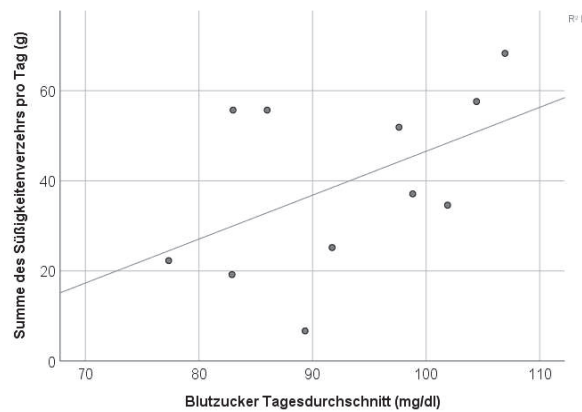


Abbildung 55 Korrelation zwischen dem Süßigkeitenverzehr (g/d) (n=14) und dem Blutzucker Tagesdurchschnitt (mg/dl) (n=11); Korrelationskoeffizient nach Person $r = 0,49$, $p = 0,13$

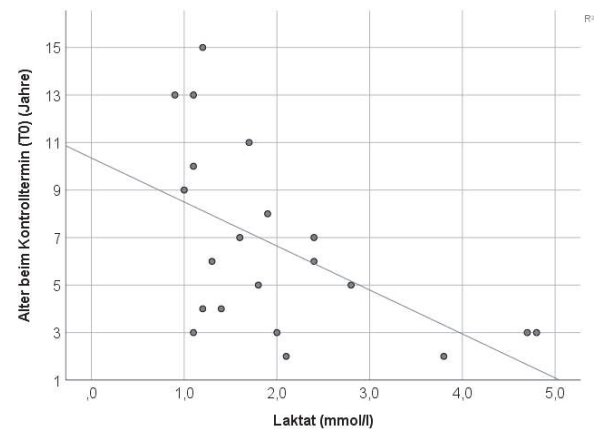


Abbildung 56 Korrelation zwischen dem Alter beim aktuellen Kontrolltermin (Jahre) (n=22) und dem Serum-Laktat (mmol/l) (n=21); Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = -0,60$, $p = 0,004$

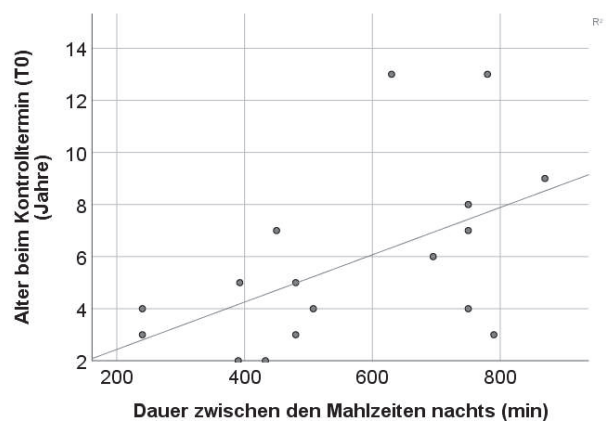


Abbildung 57 Korrelation zwischen dem Alter (Jahre) (n=22) und der nächtlichen Nüchternphase (min) (n=17); Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = 0,45$, $p = 0,03$

5 Diskussion

Die prozentuale Verteilung der Makronährstoffe weicht bei den Proteinen nach unten und den Kohlenhydraten nach oben gering von den Empfehlungen ab [1,2], die durchschnittliche Eiweißzufuhr pro kg Körpergewicht liegt mit $2,9 \pm 0,8$ ($2,0-4,8$)g/ kg Körpergewicht durchschnittlich im Referenzbereich von 2-3g pro kg Körpergewicht [1,2]. Laut Chen MA & Weinstein DA [3] ist die Proteinsupplementierung bei Patient*innen mit Glykogenose Typ III in der Regel höher als bei Typ IX. Bei der Stichprobe nahmen ausschließlich Patient*innen mit Glykogenose Typ III Eiweißsupplemente zu sich; ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen in der Eiweißaufnahme pro kg Körpergewicht bestand jedoch nicht.

Bei 32% der Patient*innen sind eine Supplementierung von Glycosade, Mondamin oder Maltodextrin kein Bestandteil der Therapie, was auf eine hohe Variabilität der Ausprägung der Symptome schließen lassen könnte [1]. Um den Blutzucker auch in der Nacht und in den frühen Morgenstunden stabil zu halten, nehmen viele Patient*innen laut Literatur als nächtliche Therapie ungekochte Stärke und/ oder Eiweißsupplemente zu sich [1,2,3]. In der Stichprobe nahmen laut Krankenakte 15/22 Patient*innen Stärke und 7/22 Patient*innen Eiweißsupplemente zu sich. Insgesamt scheinen Patient*innen mit Glykogenose Typ III häufiger eine nächtliche Ernährungstherapie mit einer größeren Gabe von Stärke (↑) und Protein (↑↑) zu benötigen. Bei Patient*innen mit Glykogenose Typ III liegt die Menge der Stärkeaufnahme nachts durchschnittlich höher als bei Typ IX. Es lässt sich zwischen den Subgruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) feststellen.

Es bestand zudem ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Ballaststoffaufnahme pro Tag und der Menge an ungekochter Stärke pro Tag, was sich damit erklären lassen könnte, dass durch die Stärkeaufnahme ein stärkeres Sättigungsgefühl vorhanden sein könnte.

Es wurden durchschnittlich $9,8 \pm 3,8$ ($3,8-19,2$)% der Gesamtenergie an Zucker aufgenommen. Im Vergleich mit der DONALD-Studie [15] liegt bei der vorliegenden Stichprobe die Menge an Gesamtzucker deutlich niedriger als bei den gesunden Stichproben dieser Untersuchungen die Menge an freiem Zucker (im Mittel $17,1 \pm 6,6$ % der Gesamtenergie). Die Gesamtzuckeremenge lag bei der DONALD-Studie [15] im Zeitraum 2006-2016 bei 25,6 ($21,0-30,1$)% der Gesamtenergie bei Jungen und 25,5 ($21,0-30,6$)% der Gesamtenergie bei Mädchen von 3-18 Jahren. Empfohlen wird, dass nicht mehr als 10% der Gesamtenergie an freiem Zucker (Obst und Milchprodukte nicht eingerechnet) pro Tag verzehrt werden [16]. Dies könnte darauf schließen lassen, dass Zucker in der Stichprobe nicht vollständig gemieden wurde, wobei möglicherweise auf eine nicht zu hohe Zuckermenge geachtet wurde.

Der zeitliche Mahlzeitenabstand ist tagsüber wesentlich geringer als nachts. Nachts beträgt der mittlere Mahlzeitenabstand ca. 9,5 Stunden, tagsüber beinahe 3 Stunden. Dies zeigt, dass die Patient*innen nachts länger ohne die Einnahme (kohlenhydratreicher) Mahlzeiten auskommen. Außerdem steigt die Dauer der nächtlichen Nüchternphase in den höheren Altersgruppen. Dies könnte damit in Verbindung stehen, dass die Symptome häufig mit dem Alter, spätestens ab der Pubertät milder werden [3]. Auch der signifikant positive Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient*innen und der Dauer der nächtlichen Nüchternphase könnte darauf hindeuten.

Der negative Zusammenhang zwischen der nächtlichen Kohlenhydrataufnahme (mg/kg/min) und der nächtlichen Dauer zwischen den Mahlzeiten könnte sich möglicherweise dadurch erklären lassen, dass die Ausprägung der Symptome individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können [1] und die Patient*innen, die auf eine größere Gabe von Kohlenhydraten angewiesen sind, auch nachts eine weitere Mahlzeit für einen stabile Stoffwechsellaage benötigen. Außerdem könnte dies mit dem Alter in Verbindung stehen, da die Symptome häufig mit dem Alter milder werden [3]. Auch der signifikant negative Zusammenhang zwischen dem Serum-Laktat und dem Alter beim aktuellen Kontrolltermin könnte diese Aussage untermauern.

Die Blutzuckerwerte lagen durchschnittlich im Zielbereich der Handlungsempfehlungen [1,2] von 70-110mg/dl. Es fällt auf, dass kein gemessener Wert über 120mg/dl und unter 70mg/dl liegt. Insgesamt lassen die protokollierten Werte auf eine stabile Stoffwechsellaage schließen. Mit einer Tendenz zur Signifikanz lässt sich beim Nüchtern-Blutzucker ein Unterscheid zwischen Glykogenose Typ III und IX feststellen ($p=0,07$). Der Blutzucker scheint bei Typ IX geringfügig niedriger zu sein als bei Typ III. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Patient*innen mit Glykogenose Typ III nachts eine größere Menge Stärke und außerdem Eiweißsupplemente zu sich nehmen, da sie eine stärkere Neigung zu Hypoglycämien aufweisen [3]. Der Nüchtern-Blutzucker mit 85 ± 8 (76-96)mg/dl bei Typ III und 78 ± 5 (70-86)mg/dl bei Typ IX liegt bei beiden Glykogenose Typen im Zielbereich laut Kishnani PS et al [1,2]. Nach einer nächtlichen Nüchternphase könnte sich diskutieren lassen, ob der Nüchtern-Blutzucker von Patient*innen mit Glykogenose Typ IX eher in einem physiologischen Bereich liegt als mit Typ III, da Patient*innen, die von einer Glykogenose Typ III betroffen sind, aufgrund der stärkeren Neigung zu Hypoglycämien eine strengere nächtliche diätetische Therapieeinstellung mit Gabe von Stärke und Proteinsupplementen benötigt. Dies könnte möglicherweise auf eine mildere Verlaufsform von Typ IX schließen lassen. Im Tagesdurchschnitt hatte Typ IX einen signifikant niedrigeren Blutzucker als Typ III ($p=0,04$), wobei auch hier alle gemessenen Blutzuckerwerte im Referenzbereich [1,2] lagen. Die Ketonkörperwerte lagen bei 7 Patient*innen bei $0,4\pm 0,2$ mmol/l (0,1-0,7). Da allerdings nicht

alle Patient*innen routinemäßig ihren Ketonkörperspiegel maßen, sondern die, die ohnehin von Ketosen betroffen sind, lassen sich diese Ergebnisse schwer interpretieren, da es möglicherweise zu Verzerrungen nach oben gekommen sein könnte. Der Zielbereich lag bei 0,2mmol/l [1].

Laut Kishnani PS et al [1] sollten Obst und Milchprodukte nur in moderater Menge verzehrt werden. In der vorliegenden Untersuchung werden mit einem Mittel von 336 ± 302 (90-1015)g pro Tag recht hohe Mengen an Milchprodukten verzehrt. Es scheint bei nur einem*einer Patienten*in erforderlich zu sein, Calcium zu supplementieren und es lag bei keinem Patienten*in eine Knochenmineralisierungsstörung vor. Der Obstverzehr lag im Durchschnitt bei 162 ± 193 (0-750)g pro Tag. Die weitgehend stabile Stoffwechsellage der Patient*innen der vorliegenden Stichprobe könnten darauf hindeuten, dass die aufgenommene Gesamtzuckerzufuhr und die Menge an Obst und Milchprodukten bei diesen Proband*innen möglicherweise keine negativen Auswirkungen hat.

Beim Vergleich der BMI-Perzentile wird deutlich, dass vor allem 1-6 jährige Kinder in einem hohen Bereich lagen. Bei 7-15 jährigen Kindern und Jugendlichen war die Spannweite und der Interquartilsabstand größer, was damit in Verbindung gebracht werden könnte, dass die Stoffwechselstörung häufig mit dem Alter milder wird und bei sehr jungen Kindern und Jugendlichen strenger behandelt wird bzw. geringere Mahlzeitenabstände zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels notwendig sind [3].

Patient*innen mit Glykogenose Typ III waren häufiger als Patient*innen mit Glykogenose Typ IX von einer Hepatomegalie betroffen (100%/ 67%). Eine Leberzirrhose hatten ausschließlich Patient*innen mit Glykogenose Typ III. Diese Ergebnisse stimmen mit der Aussage von Kishnani PS et al [1] überein, dass es bisher keine berichteten Fälle einer Leberzirrhose von Glykogenose Typ IX gibt.

5.1 Stärken und Limitationen

Die Studie hat einige Limitationen, aber auch Stärken. Durch die geringe Fallzahl von 22 Proband*innen sowie die in Bezug auf Alter, Ausprägung der Symptome und Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen heterogene Stichprobe ist die Studie nicht repräsentativ und es ist keine Generalisierung der Ergebnisse möglich. Außerdem ist der Datensatz durch die teils retrospektive Datenerhebung, durch nicht ausgefüllte Fragen beim Food Frequency Fragebogen und nicht einheitlich durchgeführte Blutzucker- und Ketonkörpermessungen nicht vollständig, was neben dem nicht-interventionellem Studiendesign zu einer geringeren Aussagekraft der Ergebnisse führt. Da nicht alle Patient*innen im Zeitintervall von genau 3 Monaten in der Stoffwechselambulanz erschienen sind und ältere Kinder bzw. Jugendliche

routinemäßig nur 1-2x pro Jahr zur Kontrolle erscheinen, war zum einen bei der Erhebung der Labordaten keine präzisere Zeitangabe als alle 3-5 Monate möglich, zum Zweiten war dadurch der Datensatz teils nur lückenhaft vorhanden. Dies äußerte sich in der Untersuchung v.a. bei den Laborwerten und anthropometrischen Daten. Außerdem ist bei der retrospektiven Datenanalyse davon auszugehen, dass die Blutentnahmen zu unterschiedlichen Messbedingungen (unterschiedliche Tageszeiten, nicht nüchtern) durchgeführt wurden, weshalb es hier zu Verzerrungen gekommen sein könnte (Informationsbias).

Es wurden teils Vergleichswerte für Gesunde zur Veranschaulichung einbezogen, da keine detaillierteren Leitlinien mit allen Nährstoffbedarfsangaben für Glykogenosen existieren. Hier wurde davon ausgegangen, dass z.B. bei Fettsäuren, Zucker, Mineralstoffen, Vitaminen diese Patient*innen einen ähnlich hohen Bedarf haben wie gleichaltrige gesunde Kinder und Jugendliche.

Die Studie hat aber auch einige Stärken. Die Bereitschaft der Proband*innen und deren Eltern war sehr hoch. Zudem waren diese motiviert und beim Führen von Ernährungsprotokollen und Blutzucker-/ Sensorgewebezucker- und Ketonkörperstagebüchern als Therapiebestandteil routiniert. Insgesamt gab es einen hohen Rücklauf der Protokolle und Fragebögen von 77% (nach Exklusion 68% bei den Protokollen und 64% bei den FFQs). Durch den relativ validierten Fragebogen der KIGGS-Basiserhebung [11] sowie durch das Führen der Protokolle über 3 Tage und nicht über 1 Tag steigt die Reliabilität. Außerdem erhöht sich durch den Zugriff auf die Krankenakte der Patient*innen die Objektivität, da die Untersuchungsergebnisse durch Ärzt*innen dokumentiert wurden. Eine erhöhte Reliabilität ist durch die Verringerung externer Faktoren beim Kontrolltermin durch vom Fachpersonal gezielte Fragen nach für die Stoffwechselstörung relevanter Daten gegeben.

6 Konklusion

Insgesamt gibt es nur wenig Studien zur Umsetzung der Ernährungstherapie. Das Hauptziel der Studie war der Vergleich der prozentualen Nährstoffverteilung mit den Referenzwerten der amerikanischen Handlungsempfehlungen. Die prozentuale Verteilung der Makronährstoffe lag mit geringen Abweichungen im Referenzbereich. Eine ausreichende Eiweißzufuhr scheint im Durchschnitt gewährleistet zu sein. Zudem war es ein Ziel, die durchgeführte Therapie mit der Stoffwechseleinstellung, anthropometrischen Daten und der Organbeteiligung in Verbindung zu bringen. Die Blutzuckerwerte der Patient*innen lagen, obwohl keine extreme Diät mit strikten Verboten durchgeführt wurde, was sich z.B. in der Zuckeraufnahme und im Süßigkeitenverzehr widerspiegelte, durchschnittlich im Zielbereich, was auf eine stabile Stoffwechsellage schließen lassen könnte. Die Körpergrößenperzentilen waren insgesamt eher im unteren Bereich, die Körpergewichts- und BMI-Perzentilen tendenziell im hohen Bereich. Der Großteil der Patient*innen (82%) weisen das Symptom einer Hepatomegalie und der Großteil der muskulären Typen einer hypertrophen Kardiomyopathie auf. Der Verlauf der Labordaten zeigte, dass der Krankheitsverlauf individuell sehr unterschiedlich verlaufen kann. Die Studie gab Hinweise darauf, dass Symptome mit dem Alter milder werden können und Typ IX möglicherweise eine mildere Verlaufsform als Typ III haben könnte.

Insgesamt hat die Studie Hinweise dazu geliefert, dass eine sinnvolle Individualisierung der Ernährungstherapie sowie ein kontinuierliches Monitoring und Anpassung der Ernährungstherapie auf Alter und Ausprägung der Symptome sinnvoll sein könnte. Weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben sind notwendig, um diese Hypothese zu belegen.

Literaturverzeichnis

- [1] Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, Arn P, Bachrach B, Bali DS et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2019;21:772–89: DOI: 10.1038/s41436-018-0364-2
- [2] Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*. 2010;12(7):446-63: DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181e655b6
- [3] Chen MA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Transl. Sci. Rare Dis* 2016;1(1):45–72: DOI: 10.3233/TRD-160006
- [4] Mönch E, Moses S. Angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels – Glykogenosen und Defekte des Monosaccharidstoffwechsels. 1. Auflage. Bremen: UNI MED Verlag AG; 2012.
- [5] Chang S, Rosenberg M, Holmes M, Francomano CA, Biesecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet*. 1998;7:865–870.
- [6] Maichele AJ, Burwinkel B, Maire I, Søvik O, Kilimann MW. Mutations in the testis/liver isoform of the phosphorylase kinase gamma subunit (PHKG2) cause autosomal liver glycogenosis in the gsd rat and in humans. *Nat Genet*. 1996 Nov;14(3):337-40. DOI: 10.1038/ng1196-337. PMID: 8896567.
- [7] Hoogeveen IJ, Van der Ende RM, Van Spronsen FJ, De Boer F, Heiner-Fokkema MR. Normoglycemic Ketonemia as Biochemical Presentation in Ketotic Glycogen Storage Disease. *JIMD reports* 2016;28(1):41–47: DOI: 10.1007/8904_2015_511, PMID 26526422, PMC 5059202
- [8] Austin SL, Proia AD, Spencer-Manzon MJ, Butany J, Wechsler SB, Kishnani PS. Cardiac Pathology in Glycogen Storage Disease Type III. *JIMD reports* 2012;6:65–72: DOI: 10.1007/8904_2011_118
- [9] Herbert M, Goldstein JL, Rehder C, Austin S, Kishnani PS, Bali DS. Phosphorylase Kinase Deficiency. *GeneReviews* 2011 [Updated 2018 Nov 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>

- [10] Santer R, Kinner M, Steuerwald U, Kjærgaard S, Skovby F, Simonsen H et al. Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands. *Eur J Hum Genet* 2001;9:388–391: DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200632
- [11] Robert Koch-Institut. Was isst mein Kind?. In: Robert Koch-Institut. KiGGS-Basiserhebung. Berlin: enka-druck Günther Nehring GmbH; 2003-2006
- [12] Truthmann J, Mensink GB, Richter A. Relative validation of the KiGGS Food Frequency Questionnaire among adolescents in Germany. *Nutr J*. 2011 Dec 7;10:133. DOI: 10.1186/1475-2891-10-133.
- [13] Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortsch R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013;
- [14] Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V. DACH-Referenzwerte (gesamt) [Internet]. 2021. [letzter Zugriff: 15.05.2021] Available from: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/gesamt/>
- [15] Perrar I, Schadow AM, Schmitting S, Buyken AE, Alexy U. Time and Age Trends in Free Sugar Intake from Food Groups among Children and Adolescents between 1985 and 2016. *Nutrients*. 2019 Dec 20;12(1):20. DOI: 10.3390/nu12010020. PMID: 31861789; PMCID: PMC7019792.
- [16] Ernst JB, Arens-Azevêdo U, Bitzer B, Bosy-Westphal A, De Zwaan M, Egert S et al. Quantitative recommendation on sugar intake in Germany. Short version of the consensus paper by the German Obesity Society (DAG), German Diabetes Society (DDG) and German Nutrition Society (DGE). *Ernahrungs Umschau* 2019;66(2):26–34

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Studie unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank geht an Frau Maike Grotzke-Leweling, die mir das Praktikum in der Kinderklinik unkompliziert ermöglicht hat und mich als Dozentin in der Ausbildung zur Diätassistentin für diese Fachrichtung begeistert hat. Lieben Dank, dass sie mich bei der Planung und Durchführung der Studie unterstützt hat und mir außerdem bei fachlichen Fragen und der Interpretation der ausgewerteten Daten stets unterstützend zur Seite stand.

Ein großer Dank geht an die Studienleitung Frau Dr. med. Eva Thimm, die mir bei der Erstellung des Ethikantrags nicht nur geholfen, sondern an vielen Stellen auch die Augen geöffnet hat. Vielen Dank, dass sie den Ethikantrag eingereicht hat. Zudem bedanke ich mich bei ihr für die Hilfe bei der Planung und Durchführung der Studie und dass sie mir stets als Ansprechpartnerin zur Seite stand.

Ein besonderer Dank geht außerdem an die Studiengangleitung Frau Prof. Dr. Luzia Valentini, die mir bei der Planung der Studie und der Erstellung des Ethikantrags sehr viel geholfen hat und mir außerdem als Ansprechpartnerin bei allen Prozessschritten zur Seite stand. Vor allem bedanke ich mich bei ihr dafür, dass sie mir in ihren gut strukturierten Vorlesungen die für die Planung, Durchführung und Auswertung erforderlichen Grundlagen der wissenschaftlichen Arbeit gelehrt und die Wichtigkeit einer sorgfältigen Arbeit betont hat.

Besten Dank auch an Sara Ramming, die mir bei der Auswertung der Daten mittels SPSS sehr geholfen und mich oft sehr „erleuchtet“ hat. Danke, dass sie mir als Ansprechpartnerin bei Statistikfragen zur Seite stand.

Ein weiterer Dank geht an Thi Thu Thuy Nguyen und Dr. med. Weiß, die mir bei fachlichen Fragen zur Stoffwechselstörung Glykogenose und Therapie oft weitergeholfen haben.

Vielen Dank auch an Susanne Bilinski, die bei der langen retrospektiven Datenerhebung oft ein offenes Ohr für mich hatte.

Danke an meine Familie und alle Freunde, die mir in der gesamten Zeit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung unterstützend zur Seite standen.

Anhänge

Anhang 1 Probandeninformation und Einwilligungserklärung für Kinder von 6-12

Patienteninformation (Kinder 6-12 Jahre)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Liebe(r).....,

wie Du weißt, hast Du eine Stoffwechselkrankheit, nämlich eine-Glykogenose.

Ärzte wissen noch nicht genug über die Glykogenose und möchten die Krankheit besser verstehen.

Deshalb führen wir eine Untersuchung zur Ernährung von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose durch.

Was geschieht, wenn Du bei der Untersuchung mitmachst und was möchten wir herausfinden?

Wir wollen einige Dinge erfahren: Was und wie viel du isst, wie hoch deine Blutzucker und deine Ketonkörper im Blut sind.

Außerdem möchten wir uns anschauen, wie du wächst und wie deine Blutwerte sind.

Wir wollen damit versuchen herauszufinden, welche Ernährung die beste für Kinder und Jugendliche mit Glykogenose ist.

Was für Untersuchungen sind geplant?

Um deine Ernährung besser zu verstehen, bitten wir dich, zusammen mit deinen Eltern wie auch sonst vor einem Termin in der Stoffwechselambulanz für 3 Tage genau aufschreiben, was und wieviel du isst. Außerdem sollen die Blutzuckerspiegel und Ketonwerte, die du an diesen Tagen misst, aufgeschrieben werden. Auch das wird ja immer vor einem Termin in der Ambulanz gemacht.

In der Ambulanz möchten wir mit dir und deinen Eltern einen Fragebogen zu deiner Ernährung ausfüllen. Dabei geht es hauptsächlich darum welche Lebensmittel du gerne und welche nicht so gerne magst.

Außerdem möchten aus deiner Patientenakte Informationen zu deinem Wachstum und deinen Blutwerten heraussuchen.

Welche Nachteile könnte es für dich geben?

Wenn du dich entscheidest, an der Studie teilzunehmen, kommst du wie gewohnt zum Kontrolltermin in die Stoffwechselambulanz. Der Termin in der Ambulanz läuft ab wie immer. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Das zusätzliche Ausfüllen des Fragebogens zur Ernährung dauert ungefähr 20 Minuten.

Welchen Vorteil hast du von der Untersuchung?

Du kannst uns helfen, die Folgen deiner Ernährung auf deine Krankheit besser zu verstehen. Wir hoffen, dass durch diese Studie die Ernährung bei dir und bei anderen Kindern noch besser an die Krankheit angepasst werden kann.

Werden deine Ergebnisse weitergegeben?

Mit allem, was wir über dich wissen, gehen wir sehr vorsichtig um. Die Ergebnisse werden ohne Deinen Namen abgespeichert.

Was ist, wenn du an dieser Studie nicht mehr teilnehmen möchtest?

Du nimmst freiwillig teil. Du kannst jederzeit sagen, wenn du nicht mehr mitmachen möchtest, egal aus welchem Grund. Deine Behandlung wird sich dadurch nicht verändern. Wenn Du nicht mehr mitmachen möchtest, sagst du es bitte deinen Eltern oder uns.

Wenn du noch Fragen zu der Untersuchung hast, dann melde dich bitte bei uns!

Kontaktpersonen: Dr. med. Eva Thimm, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211/8117687 (Pforte Kinderklinik), eva.thimm@med.uni-duesseldorf.de

Maïke Grotzke-Leweling, Universitätsklinikum Düsseldorf
Diätassistentin Pädiatrie & Stoffwechsel-Diätetik VDD
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: +49 (0)211 81 04822 (Pforte Kinderklinik)
maike.grotzke-leweling@med.uni-duesseldorf.de

Einverständniserklärung (Kinder 6-12 Jahre)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Ich habe einen Brief erhalten, auf der mir die Untersuchung („Studie“) erklärt wurde. Ich habe die Information gelesen und verstanden. Anschließend wurde mir und meinen Eltern alles noch einmal ganz genau erklärt. Alle meine Fragen wurden beantwortet.

Ich weiß, dass ich jederzeit sagen kann, wenn ich nicht mehr mitmachen möchte, egal aus welchem Grund. Meine Behandlung wird sich dadurch nicht verändern.

Alle Untersuchungsergebnisse werden vertraulich behandelt und nicht an andere weitergegeben.

Ich stimme meiner Teilnahme an der Studie zu.

Die Aufklärung erfolgte durch:

Name des Kindes:

Datum und Unterschrift des Kindes:

Datum und Unterschrift der Studienverantwortlichen:

Patienteninformation (Jugendliche 13-15 Jahre)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Liebe(r).....,

wie Du weißt, besteht bei Dir eine **Glykogenose**, eine angeborene Stoffwechselerkrankung. Da nur wenige Menschen eine Glykogenose haben, wissen die Ärzte noch nicht genug über die Krankheit und möchten sie besser verstehen. Deshalb führen wir eine Untersuchung zur Glykogenose durch.

Was geschieht, wenn du bei der Untersuchung mitmachst und was möchten wir herausfinden?

Wir wollen neue Informationen über Deine Krankheit sammeln, dazu möchten wir die aktuelle Diättherapie bei Dir untersuchen: Was und wie viel du isst, wie hoch deine Blutzuckerspiegel über den Tag verteilt sind und wie hoch dein Ketonkörperspiegel morgens nach dem Aufstehen ist.

Außerdem möchten wir uns Deine Entwicklung (Wachstum und Gewichtszunahme) und Deine Blutwerte anschauen.

Wir wollen versuchen herauszufinden, welche Ernährung die beste für Jugendliche mit Glykogenose ist.

Wie läuft die Studie ab?

Um deine Ernährung besser zu verstehen, bitten wir dich zusammen mit deinen Eltern für 3 Tage genau aufschreiben was und wieviel du isst. Außerdem sollen die Blutzuckerspiegel und Ketonwerte, die du an diesen Tagen misst, aufgeschrieben werden.

Um diese Vorbereitung bitten wir ja auch sonst vor einem Termin in der Stoffwechselambulanz. Falls du normalerweise vor einem Termin kein Ernährungsprotokoll führst und nicht die Blutzucker und Ketone misst, ist das auch jetzt nicht notwendig.

In der Ambulanz möchten wir mit dir und deinen Eltern einen Fragebogen zu deiner Ernährung ausfüllen. Dabei geht es hauptsächlich darum, welche Lebensmittel du gerne und welche nicht so gerne magst. Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ungefähr 20 Minuten.

Außerdem möchten aus deiner Patientenakte Informationen zu deinem Wachstum und deinen Blutwerten heraussuchen.

Welche Unannehmlichkeiten könnte es für dich geben?

Wenn du dich entscheidest, an der Studie teilzunehmen, kommst du wie gewohnt zum Kontrolltermin in die Stoffwechselambulanz. Der Termin in der Ambulanz verläuft wie immer. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Es werden nur die Befunde der normalen Untersuchungen in der Ambulanz ausgewertet.

Welchen Vorteil hast du von der Untersuchung?

Du kannst uns helfen, den Einfluss der Ernährung auf deine Krankheit besser zu verstehen. Wir hoffen, dass durch diese Studie die Ernährung bei dir und bei anderen Jugendlichen noch besser auf die Krankheit angepasst werden kann.

Werden deine Ergebnisse weitergegeben?

Mit deinen Daten gehen wir sehr vorsichtig um. Die Ergebnisse werden ohne deinen Namen, d.h. verschlüsselt abgespeichert. Niemand außer dir, deinen Eltern und deinem Arzt weiß, dass du an dieser Untersuchung teilnimmst.

Was ist, wenn du an dieser Studie nicht mehr teilnehmen möchtest?

Du nimmst freiwillig an der Studie teil. Du kannst deine Teilnahme an der Studie jederzeit beenden, egal aus welchem Grund. Deine Behandlung wird sich dadurch nicht verändern. Wenn Du nicht mehr mitmachen möchtest, sagst du es bitte deinen Eltern oder uns.

Wenn Du noch Fragen zu der Studie hast, dann melde Dich gerne bei uns!

Kontaktpersonen: Dr. med. Eva Thimm, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211/8117687 (Pforte Kinderklinik), eva.thimm@med.uni-duesseldorf.de

Maike Grotzke-Leweling, Universitätsklinikum Düsseldorf
Diätassistentin Pädiatrie & Stoffwechsel-Diätetik VDD
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: +49 (0)211 81 04822 (Pforte Kinderklinik)
maike.grotzke-leweling@med.uni-duesseldorf.de

Einverständniserklärung (Jugendliche 13-15 Jahre)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Ich habe eine Information erhalten, auf der mir die Untersuchung („Studie“) erklärt wurde. Ich habe die Information gelesen und verstanden. Anschließend wurde mir und meinen Eltern alles noch einmal ganz genau erklärt. Alle meine Fragen wurden beantwortet.

Ich weiß, dass ich die Studienteilnahme jederzeit beenden kann, egal aus welchem Grund. Meine Behandlung wird sich dadurch nicht verändern.

Alle Untersuchungsergebnisse werden vertraulich behandelt. Meine Daten werden verschlüsselt gespeichert. Niemand außer den Studienmitarbeitern und meinen Eltern erfährt, dass ich an dieser Untersuchung teilnehme.

Ich stimme meiner Teilnahme an der Studie zu.

Die Aufklärung erfolgte durch:

Name des Kindes:

Datum und Unterschrift des Kindes:

Datum und Unterschrift der Studienverantwortlichen:

Patienteninformation (Jugendliche 16-17 Jahre)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Liebe(r).....,

wie Du weißt, besteht bei dir eine **Glykogenose**, eine angeborene Stoffwechselerkrankung. Da nur wenige Menschen an einer Glykogenose leiden, wissen die Ärzte noch nicht genug über die Krankheit und möchten sie besser verstehen. Deshalb führen wir eine Untersuchung zur Glykogenose durch.

Mit diesem Schreiben laden wir dich ein, an dieser Studie teilzunehmen. Bitte lies dir die folgenden Informationen sorgfältig durch. Du kannst dann entscheiden, ob du damit einverstanden bist, an der Studie teilzunehmen oder nicht. Lass dir ausreichend Zeit und stelle den Studienmitarbeitern alle Fragen, die für dich wichtig sind.

Ablauf der Studie

In unserer Studie geht es darum, deine Behandlung genau einzuschätzen.

Dazu wollen wir deine Nahrungsaufnahme untersuchen. Anhand von Ernährungsprotokollen, für die du an 3 Tagen wiegst und sorgfältig aufschreibst, was du isst und trinkst, wird die Zusammensetzung der Nahrung berechnet.

Der Obst- und Gemüseverzehr und die nächtliche Therapie (Spät- oder Nacht Mahlzeiten) werden mit in die Auswertung einbezogen.

An diesen drei Tagen bitten wir dich außerdem, die Ketone und die Blutzucker-/ Gewebezuckerwerte zu folgenden Zeiten zu messen und die gemessenen Werte aufzuschreiben.

Ketonkörpermessung:

- 1x täglich morgens nach dem Aufstehen vor dem Frühstück

Blutzucker-/ Gewebezuckermessung:

- Unmittelbar nach dem Aufstehen
- Vor jeder Mahlzeit
- 1h nach jeder Mahlzeit
- Vor dem Schlafen gehen
- 1x in der Nacht (2-4 Uhr)

Um diese Vorbereitung bitten wir ja auch sonst vor einem Termin in der Stoffwechselambulanz. Du musst demnach nichts Anderes tun, als sonst. Falls Du normalerweise vor einem Termin kein Ernährungsprotokoll führst und nicht die Blutzucker und Ketone misst, ist das auch jetzt nicht notwendig.

Um auch die Portionsgrößen und die Lebensmittelauswahl besser einschätzen zu können, bitten wir dich im Rahmen der Studie, einen Fragebogen über das Ernährungsverhalten zum Ankreuzen auszufüllen. In diesem Fragebogen geht es hauptsächlich um Ernährungsvorlieben und -abneigungen.

Außerdem möchten wir Daten über das Wachstum, den Krankheitsverlauf, die im Blut messbaren Laborwerte und Ergebnisse körperlicher Untersuchungen aus deiner Patientenakte erheben. Diese Daten werden verschlüsselt gespeichert.

Die Studie ist für dich durch das Beantworten des Fragebogens mit einem Zeitaufwand von etwa 20 Minuten verbunden.

Ziele unserer Untersuchung

Das Ziel unserer Untersuchung ist es, festzustellen, wie die Therapie bei Patienten mit Glykogenosen durchgeführt wird und wie der Gesundheitszustand der Patienten unter dieser Therapie ist. Damit möchten wir herausfinden, ob die Ernährungstherapie noch verbessert und an die Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten angepasst werden kann.

Welche Unannehmlichkeiten könnte es für Dich geben?

Wenn du dich entscheidest, an der Studie teilzunehmen, kommst du wie gewohnt zum Kontrolltermin in die Stoffwechselambulanz. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Bei der Studie werden nur die Befunde ausgewertet, die im Rahmen der Routineuntersuchungen in der Ambulanz erhoben werden.

Welchen Vorteil hast Du von der Studie?

Du kannst uns helfen, den Einfluss der Ernährung auf deine Krankheit besser zu verstehen. Wir hoffen, dass durch diese Studie die Ernährung bei dir und bei anderen Jugendlichen noch besser angepasst werden kann.

Was ist, wenn Du an dieser Studie nicht mehr teilnehmen möchtest?

Du nimmst freiwillig an der Studie teil. Du kannst Deine Teilnahme an der Studie jederzeit beenden, egal aus welchem Grund. Deine Behandlung wird sich dadurch nicht verändern.

Datenschutz

Mit deinen Daten gehen wir sehr vorsichtig um. Niemand außer dir, deinen Eltern und deinem Arzt weiß, dass du an dieser Untersuchung teilnimmst.

Die Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten. Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von dir erhoben. Die für die Studie wichtigen Daten werden in verschlüsselter (=pseudonymisierter) Form gespeichert und ausgewertet. Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz deiner Daten gemäß den deutschen Datenschutzstandards und denen der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Sobald es nach dem Forschungs- oder Statistikzweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert. Die während der Studie erhobenen Daten werden 10 Jahre nach Studienabschluss gelöscht.

„Pseudonymisierung“ ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die

gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Du hast das Recht, vom Verantwortlichen (s.u.) Auskunft über die von dir gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

Bei Fragen stehen die betreuenden Ärzte und Diätassistentinnen zur Verfügung:

Dr. med. Eva Thimm, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211/8117687 (Pforte Kinderklinik), eva.thimm@med.uni-duesseldorf.de

Maike Grotzke-Leweling, Universitätsklinikum Düsseldorf, Diätassistentin Pädiatrie & Stoffwechsel Diätetik VDD, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: +49 (0)211 81 04822 (Pforte Kinderklinik), maike.grotzke-leweling@med.uni-duesseldorf.de

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen kannst du dich an folgenden Datenschutzbeauftragten der Einrichtung wenden: Datenschutzbeauftragte/r des UKD, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung hast du das Recht, dich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren: Landesbeauftragte/r für den Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen Postfach 200444, 40102 Düsseldorf, poststelle@ldi.nrw.de

Einverständniserklärung (Jugendliche 16-17 Jahre)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Ich habe eine Information erhalten, in der mir die Studie erklärt wurde. Ich habe die Information gelesen und verstanden. Anschließend wurde mir und meinen Eltern alles noch einmal genau erklärt. Ich hatte die Gelegenheit, Fragen zu stellen, welche alle beantwortet wurden. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich stimme der Teilnahme an der Studie freiwillig zu. Für meine Entscheidung hatte ich ausreichend Zeit. Ich weiß, dass ich die Studienteilnahme jederzeit beenden kann, egal aus welchem Grund. Meine Behandlung wird sich dadurch nicht verändern.

Alle Untersuchungsergebnisse werden vertraulich behandelt. Meine Daten werden verschlüsselt gespeichert. Niemand außer den Studienmitarbeitern und meinen Eltern erfährt, dass ich an dieser Untersuchung teilnehme.

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten verarbeitet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus:

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass die über mich in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über seine Gesundheit¹, zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in pseudonymisierter Form aufgezeichnet, ausgewertet und ggf. auch in pseudonymisierter Form an andere an der Studie beteiligten Universitäten bzw. Kliniken weitergegeben werden können, u.U. auch in Länder mit geringeren Anforderungen an den Datenschutz als in der Europäischen Union. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird mein Name ebenfalls nicht genannt. Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Die Daten werden 10 Jahre nach Studienabschluss gelöscht. Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass für mich dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, ob die von mir erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen.

¹ Gemäß Art. 9 Abs. 1 DSGVO handelt es sich bei Gesundheitsdaten um personenbezogene Daten besonderer Kategorie in deren Verarbeitung der Studienteilnehmer ausdrücklich einwilligen muss. Gleiches gilt für Daten, aus denen die rassische und ethnische Herkunft, politische Meinungen, religiöse oder weltanschauliche Überzeugungen oder die Gewerkschaftszugehörigkeit hervorgehen, sowie für die Verarbeitung von genetischen Daten, biometrischen Daten zur eindeutigen Identifizierung einer natürlichen Person, Daten zum Sexualleben oder zur sexuellen Orientierung.

Ich stimme meiner Teilnahme an der Studie zu.

Die Aufklärung erfolgte durch:

Name des Patienten:

Datum und Unterschrift des Patienten:

Datum und Unterschrift der Studienverantwortlichen:

Elterninformation

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Liebe Eltern von.....,
bei Ihrem Kind besteht eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung.

Mit diesem Schreiben laden wir Sie ein, Ihr Kind an der oben genannten Studie teilnehmen zu lassen. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen sorgfältig durch. Sie können dann entscheiden, ob Sie damit einverstanden sind, dass Ihr Kind an der Studie teilnimmt oder nicht. Lassen Sie sich ausreichend Zeit und stellen Sie den Studienmitarbeitern alle Fragen, die für Sie wichtig sind.

Ablauf der Studie

In unserer Studie geht es darum, die Behandlung Ihres Kindes genau einzuschätzen. Dazu wollen wir die Nahrungsaufnahme Ihres Kindes ermitteln. Anhand von Ernährungsprotokollen, bei denen Sie an 3 Tagen wiegen und sorgfältig aufschreiben, was Ihr Kind isst und trinkt (Anleitung befindet sich auf Seite 5), wird Folgendes berechnet:

- Energie
- Eiweiß
- Fett
- Kohlenhydrate
- Zucker
- Ballaststoffe
- Calcium
- Vitamin D

Zudem werden die aufgenommene Obst- und Gemüsemenge und die nächtliche Therapie (d.h. die Nahrungsaufnahme durch eine Nacht Mahlzeit oder nächtliche Dauersondierung) mit in die Auswertung einbezogen.

An Tagen, an denen die Ernährungsprotokolle geführt werden, ändern Sie bitte **nicht** das Ernährungsverhalten Ihres Kindes, sondern lassen es wie gewohnt essen.

An diesen drei Tagen bitten wir Sie außerdem, bei Ihrem Kind die Ketonkörper im Blut und die Blutzucker- / Sensorgewebezuckerwerte zu den unten angegebenen Zeiten zu messen und die gemessenen Werte aufzuschreiben.

Ketonkörpermessung:

- 1x täglich morgens nach dem Aufstehen vor dem Frühstück

Blutzucker-/ Gewebezuckermessung:

- Unmittelbar nach dem Aufstehen
- Vor jeder Mahlzeit
- 1h nach jeder Mahlzeit
- Vor dem Schlafen gehen
- 1x in der Nacht (2-4 Uhr)

Wie Sie wissen, bitten wir Sie auch unabhängig von der Studie zur Einschätzung der Stoffwechseleinstellung vor einem Termin in der Ambulanz um das Führen eines Ernährungsprotokolls und die Messung und Dokumentation von Blutzucker- und Ketonkonzentrationen. Falls Ihnen dies vor einem Termin in der Stoffwechselambulanz normalerweise nicht empfohlen wird, ist dies selbstverständlich auch jetzt nicht notwendig.

Um auch die Portionsgrößen und die übliche Ernährung (unabhängig von den drei Tagen an denen ein Ernährungsprotokoll geführt wird) besser abschätzen zu können, gibt es noch einen Fragebogen über das Ernährungsverhalten zum Ankreuzen.

Im Rahmen der Studie werden wir Daten über das Wachstum, den Krankheitsverlauf, die im Blut messbaren Laborwerte und Ergebnisse körperlicher Untersuchungen Ihres Kindes aus der Patientenakte erheben. Diese Daten werden verschlüsselt gespeichert.

Durch die Beantwortung des Fragebogens zum Ernährungsverhalten ist die Studie für Sie und Ihr Kind mit einem zusätzlichen Zeitaufwand von insgesamt ca. 20 Minuten verbunden.

Ziele unserer Untersuchung

Das Ziel unserer Untersuchung ist es, festzustellen, wie die Therapie bei Glykogenosen durchgeführt wird und wie der Gesundheitszustand der Patienten unter dieser Therapie ist. Damit möchten wir herausfinden, ob die Ernährungstherapie noch verbessert werden kann und wie sinnvolle Therapiekonzepte für jeden einzelnen Patienten erarbeitet werden können.

Mögliche Risiken

Sie kommen mit Ihrem Kind wie gewohnt zum regelmäßigen Kontrolltermin in die Stoffwechselambulanz. Bei diesem Termin werden durch die Studie **keine** zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Bei der Studie werden nur die Befunde ausgewertet, die im Rahmen der Routineuntersuchungen in der Ambulanz erhoben werden.

Es fallen keine zusätzlichen Wege an. Aus diesem Grund wird keine Probandenversicherung und Wegunfallversicherung abgeschlossen.

Möglicher Nutzen für Ihr Kind durch die Teilnahme an der Studie

Die Stoffwechselkrankheit Ihres Kindes wird durch diese Studie nicht beeinflusst. Durch eine Studienteilnahme ergibt sich zunächst kein persönlicher Vorteil. Durch die Studie soll das Ernährungsverhalten in Bezug zur Stoffwechseleinstellung und dem Gesundheitsstatus gebracht werden, was langfristig Konzepte für eine individuell angepasste Therapie bringen könnte.

Dies kann zukünftig auch Ihrem eigenen Kind zugutekommen.

Datenschutz

Die Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten. Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihrem Kind erhoben in seiner persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Die Studienleitung wird alle

angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den deutschen Datenschutzstandards und denen der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Sobald es nach dem Forschungs- oder Statistikzweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert. Die während der Studie erhobenen Daten werden 10 Jahre nach Studienabschluss gelöscht.

„Pseudonymisierung“ ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen („Schlüssel“) nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert aufbewahrt und unterliegen technischen und organisatorischen Maßnahmen, die gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.

Die Daten werden ausschließlich zu Zwecken dieser Studie verwendet.

Sie haben das Recht, vom Verantwortlichen (s.u.) Auskunft über die von Ihrem Kind gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen. Ebenfalls können Sie die Berichtigung unzutreffender Daten sowie die Löschung der Daten oder Einschränkung deren Verarbeitung verlangen.

Bei Fragen stehen die betreuenden Ärzte und Diätassistentinnen zur Verfügung:

Dr. med. Eva Thimm, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211/8117687 (Pforte Kinderklinik), eva.thimm@med.uni-duesseldorf.de

Maike Grotzke-Leweling, Universitätsklinikum Düsseldorf, Diätassistentin Pädiatrie & Stoffwechsel Diätetik VDD, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Tel.: +49 (0)211 81 04822 (Pforte Kinderklinik), maike.grotzke-leweling@med.uni-duesseldorf.de

Bei Anliegen zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen können Sie sich an folgenden Datenschutzbeauftragten der Einrichtung wenden: Datenschutzbeauftragte/r des UKD, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren: Landesbeauftragte/r für den Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen, Postfach 200444, 40102 Düsseldorf, poststelle@ldi.nrw.de

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an der Studie erfolgt freiwillig. Falls Sie Ihr Kind teilnehmen lassen möchten, bitten wir Sie, die beiliegende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie können diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Wenn Sie Ihre Einwilligung widerrufen möchten, wenden Sie sich bitte an die Studienleitung oder das behandelnde Personal. Bei einem Widerruf können Sie entscheiden, ob die von Ihrem Kind bereits studienbedingt erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen. Auch wenn Sie einer weiteren Verwendung zunächst zustimmen, können Sie nachträglich Ihre Meinung noch ändern und die Löschung der Daten verlangen; wenden Sie sich dafür bitte ebenfalls an die Studienleitung:

Dr. med. Eva Thimm, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211/8117687 (Pforte Kinderklinik), eva.thimm@med.uni-duesseldorf.de

Bitte beachten Sie, dass Daten, die bereits in wissenschaftliche Auswertungen eingeflossen sind oder Daten, die bereits anonymisiert wurden, nicht mehr auf Ihren Wunsch gelöscht werden können.

Entstehen mir durch die Teilnahme Kosten?

Die Studienteilnahme ist für Ihr Kind kostenlos. Sie erhalten allerdings auch keine Bezahlung.

Weitere Informationen

Für weitere Informationen sowie für Auskünfte über allgemeine Ergebnisse und den Ausgang der Studie steht Ihnen als Leiter der Studie

Dr. med. Eva Thimm, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Bereich Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Tel. 0211/8117687 (Pforte Kinderklinik), eva.thimm@med.uni-duesseldorf.de zur Verfügung.

Für die Teilnahme Ihres Kindes an diesem Forschungsprojekt wären wir Ihnen sehr dankbar!

Einverständniserklärung (Eltern)

zur Teilnahme an der Studie „**Ernährungsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung**“

Ich habe die Informationsschrift gelesen und wurde zudem mündlich über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken ausführlich und verständlich aufgeklärt. Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs hatte ich die Gelegenheit, Fragen zu stellen. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich stimme der Teilnahme meines Kindes an der Studie freiwillig zu. Für meine Entscheidung hatte ich ausreichend Zeit. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten verarbeitet werden sollen. Die Verarbeitung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt gemäß Art. 6 Abs. 1 lit. a der Datenschutz-Grundverordnung folgende Einwilligungserklärung voraus:

Ich wurde darüber aufgeklärt und stimme freiwillig zu, dass die über mein Kind in der Studie erhobenen Daten, insbesondere Angaben über seine Gesundheit², zu den in der Informationsschrift beschriebenen Zwecken in pseudonymisierter Form aufgezeichnet und ausgewertet werden und ggf. auch in pseudonymisierter Form an andere an der Studie beteiligten Universitäten bzw. Kliniken weitergegeben werden können, u.U. auch in Länder mit geringeren Anforderungen an den Datenschutz als in der Europäischen Union. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen. Bei der Veröffentlichung von Ergebnissen der Studie wird der Name meines Kindes ebenfalls nicht genannt. Die personenbezogenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Die Daten werden nach Studienabschluss nach 10 Jahren gelöscht. Mir ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit schriftlich oder mündlich ohne Angabe von Gründen widerrufen werden kann, ohne dass meinem Kind dadurch Nachteile entstehen. Die Rechtmäßigkeit der bis zum Widerruf erfolgten Datenverarbeitung wird davon nicht berührt. In diesem Fall kann ich entscheiden, ob die von mir erhobenen Daten gelöscht werden sollen oder weiterhin für die Zwecke der Studie verwendet werden dürfen.

² Gemäß Art. 9 Abs. 1 DSGVO handelt es sich bei Gesundheitsdaten um personenbezogene Daten besonderer Kategorie in deren Verarbeitung der Studienteilnehmer ausdrücklich einwilligen muss. Gleiches gilt für Daten, aus denen die rassische und ethnische Herkunft, politische Meinungen, religiöse oder weltanschauliche Überzeugungen oder die Gewerkschaftszugehörigkeit hervorgehen, sowie für die Verarbeitung von genetischen Daten, biometrischen Daten zur eindeutigen Identifizierung einer natürlichen Person, Daten zum Sexualleben oder zur sexuellen Orientierung.

Name des Patienten:

Name der Erziehungsberechtigten: 1).....

2).....

Datum und Unterschrift der Erziehungsberechtigten: 1).....

2).....

Aufklärende Person

Die Eltern wurden von mir im Rahmen eines Gesprächs über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Risiken aufgeklärt. Ein Exemplar der Informationsschrift und der Einwilligungserklärung habe ich den Eltern ausgehändigt.

Die Aufklärung erfolgte durch:

Datum und Unterschrift des aufklärenden Arztes:

.....

Ernährungsprotokoll

Probandencode: _____

Datum: _____

	Uhrzeit	Menge	Speisen und Getränke
Frühstück			
Zwischenmahlzeit			
Mittagessen			
Zwischenmahlzeit			
Abendessen			
Spätmahlzeit			
Getränke (über den Tag verteilt)			

Anleitung zum Führen eines Ernährungsprotokolls

Liebe Eltern von.....,

Bitte füllen Sie **3 Tage** lang für Ihr Kind ein **Ernährungsprotokoll** durch (2 Werktage und ein Tag am Wochenende).

Dazu wiegen und schreiben Sie bitte alle Lebensmittel und Getränke, die Ihr Kind zu sich nimmt, direkt nach dem Verzehr möglichst genau auf. Je genauer die Ernährungsprotokolle geführt werden, desto genauere Werte bekommen wir heraus. Bitte ändern Sie nicht die Ernährung Ihres Kindes, sondern lassen Sie es wie gewohnt essen.

Was ist zu beachten?

- alles so genau wie möglich aufschreiben, z.B. den Fettgehalt von Milchprodukten genau angeben (z.B. Joghurt 3,5% Fett, Milch 1,5% Fett, Gouda 48% Fett i. Tr. etc.)
- alle Getränke zu den Mahlzeiten bitte in die jeweilige Zeile schreiben, Wasser darf in die Zeile „über den Tag verteilt“
- genaue Sorten der Lebensmittel aufschreiben (z.B. statt Joghurt Fruchtjoghurt, statt Tee Früchtetee etc.)
- Wenn selbst gekocht wurde, bitte auch die Zutaten angeben (z.B. Rezept mit Mengenangaben anhängen) bzw. die Firma bei Fertigprodukten (ggf. Fotos von den Nährwertangaben der Produkte machen)

Die genauen Mengen können Sie, wenn es nicht möglich ist, es abzuwiegen, wie folgt angeben:

- Stückzahl (z.B. ein Apfel, eine Scheibe Brot, 1 Scheibe Gouda 48% Fett i. Tr. etc.)
- Teelöffel oder Esslöffel (z.B. 1TL Zucker, Honig oder 1 EL Haferflocken, Magerquark, Olivenöl) oder Glas/ Tasse (Getränke)
- Vergleiche wie „handtellergroß“ oder „hühnereigroß“ o.a.
- In Gramm oder Milliliter (auf der Verpackung ablesen)

Anleitung zum Führen der Blutzucker-/Sensorgewebezucker und Ketonkörper-Tagebücher

Bitte messen Sie über den Zeitraum der **drei Tage**, an denen Sie die Ernährungsprotokolle führen, den Blutzucker/ Gewebezucker Ihres Kindes zu folgenden Zeiten:

- **Direkt nach dem Aufstehen**
- **Unmittelbar vor jeder Mahlzeit**
- **1h nach jeder Mahlzeit**
- **Vor dem Schlafengehen**
- **1x in der Nacht im Zeitraum von 2-4 Uhr**

Messen Sie bitte außerdem **1x morgens nach dem Aufstehen** die Ketonkörper im Blut und schreiben den gemessenen Wert auf.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Anhang 7 Vordruck eines Blutzucker-/Sensorgewebezucker und Ketonkörper-Protokolls

Blutzucker-/ Gewebezucker- und Ketonkörper-Tagebuch

Probandencode: _____

Datum: _____

Ketonkörper

	Uhrzeit	Messwert
Unmittelbar nach dem Aufstehen		

Blutzucker/ Gewebezucker

	Uhrzeit	Messwert
Unmittelbar nach dem Aufstehen		
Vor dem Frühstück		
1h nach dem Frühstück		
Vor der 1. Zwischenmahlzeit		
1h nach der 1. Zwischenmahlzeit		
Vor dem Mittagessen		
1h nach dem Mittagessen		
Vor der 2. Zwischenmahlzeit		
1h nach der 2. Zwischenmahlzeit		
Vor dem Abendessen		
1h nach dem Abendessen		
Vor der Spätmahlzeit		
1h nach der Spätmahlzeit		
Vor dem Schlafen gehen		
1x in der Nacht (2-4 Uhr?)		

Anhang 8 Körpergröße der Altersgruppen an den einzelnen Kontrollterminen T0-T42

	Körpergröße (cm)			
	MW±SD (Min-Max)			
Altersgruppe	1-3 Jahre	4-6 Jahre	7-12 Jahre	13-15 Jahre
T0	n=6 97,8±8,3 (83,3-108)	n=7 106±5,5 (99,0-114)	n=6 134±10 (125-148)	n=3 158±9 (151-168)
T3	n=2 90,8±11,6 (82,6-99,0)	n=3 105±6,3 (98,5-111)	n=5 133±9 (124-146)	n=0
T6	n=4 98,0±4,9 (91,5-103)	n=4 96,8±3,7 (91,5-100)	n=6 129±9 (121-144)	n=3 156±9 (151-167)
T9	n=4 95,4±6,2 (88,6-104)	n=5 98,3±7,9 (85,7-105)	n=3 130±11 (121-142)	n=1 149
T12	n=4 93,4±6,0 (86,3-101)	n=6 94,8±6,6 (83,1-103,6)	n=4 127±11 (117-141)	n=2 148±0,4 (148-148)
T15	n=5 87,7±8,4 (78,0-97,8)	n=7 92,6±7,7 (80,5-102)	n=3 126±11 (117-139)	n=2 145±0,3 (145-145)
T18	n=4 86,0±8,2 (75,0-94,4)	n=4 88,3±7,0 (79,2-95,3)	n=4 121±10 (110-134)	n=3 150±11 (144-162)
T21	n=4 84,0±7,6 (73,7-92,0)	n=2 93,4±4,0 90,5-96,2)	n=3 113±6 (107-120)	n=2 142±0,2 (142-143)
T24	n=2 85,9±3,7 (83,2-88,5)	n=2 92,4±4,3 (89,3-95,4)	n=4 115±12 (103-131)	n=2 141±0,5 (140-141)
T27	n=3 74,8±9,4 (66,5-85,0)	n=2 83,9±11,9 (75,5-92,3)	n=1 108	n=0
T30	n=1 59,2	n=1 88,4	n=1 100	n=1 156
T33	n=2 59,7±10,4 (52,3-67,0)	n=1 86,4	n=1 104	n=0
T36	n=1 62,0	n=0	n=1 102	n=0
T39	n=1 54,0	n=0	n=1 99,0	n=0

T42	n=0	n=0	n=0	n=1 151
-----	-----	-----	-----	------------

Tabelle 18 Längenwachstum, Mittelwerte der Altersgruppen; MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum n=22

Anhang 9 Körpergewicht der Altersgruppen an den Kontrollterminen T0-T42

	Körpergewicht (kg)			
	MW±SD (Min-Max)			
Altersgruppe	1-3 Jahre	4-6 Jahre	7-12 Jahre	13-15 Jahre
T0	n=6 17,8±3,1 (12,4-22,1)	n=7 20,5±2,1 (17,2-22,3)	n=6 35,6±6,9 (25,1-43,0)	n=3 60,5±15,1 (44,8-74,9)
T3	n=2 14,6±4,9 (11,1-18,1)	n=3 20,0±3,1 (16,5-22,4)	n=5 34,9±4,0 (29,5-39,2)	n=0
T6	n=4 18,2±1,9 (16,0-20,7)	n=4 17,4±2,2 (16,0-20,7)	n=6 31,7±5,9 (23,2-39,0)	n=3 56,7±13,4 (43,3-70,0)
T9	n=4 17,4±1,6 (15,9-19,1)	n=5 17,6±2,8 (13,7-19,8)	n=3 29,9±7,6 (22,3-37,4)	n=1 55,4
T12	n=4 16,0±2,2 (13,2-18,4)	n=6 16,6±2,1 (13,3-19,4)	n=4 31,4±5,5 (25,5-37,2)	n=2 51,1±11,6 (42,9-59,3)
T15	n=5 14,0±3,2 (9,8-16,8)	n=7 16,0±2,3 (13,0-18,7)	n=3 28,4±6,8 (21,1-34,5)	n=2 49,6±9,7 (42,7-56,4)
T18	n=4 14,4±2,3 (11,0-16,1)	n=4 14,5±1,7 (12,1-16,0)	n=4 27,8±4,4 (23,0-33,6)	n=3 53,3±13,5 (40,4-67,3)
T21	n=4 13,6±2,6 (9,8-15,6)	n=2 15,5±1,6 (14,3-16,6)	n=3 22,9±3,9 (20,5-27,4)	n=2 44,4±8,6 (38,3-50,4)
T24	n=2 14,5±0,5 (14,1-14,8)	n=2 14,7±0,7 (14,2-15,2)	n=4 23,6±5,1 (19,3-30,0)	n=2 44,6±8,1 (38,9-50,3)
T27	n=3 10,2±3,4 (7,4-14,0)	n=2 12,4±3,4 (10,0-14,8)	n=1 19,3	n=0
T30	n=1 5,8	n=1 13,8	n=1 18,8	n=1 62,3
T33	n=2 5,7±2,6 (3,8-7,5)	n=1 13,3	n=1 17,7	n=0
T36	n=1 6,1	n=0	n=1 17,3	n=0
T39	n=1	n=0	n=1	n=0

	4,2		17,1	
T42	n=0	n=0	n=0	n=1 50,2

Tabelle 19 Körpergewichtsverlauf, Mittelwerte der Altersgruppen; MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum; n=22

Anhang 10 Verzehr von Milchprodukten (Mittlere Tagesmenge laut FFQ)

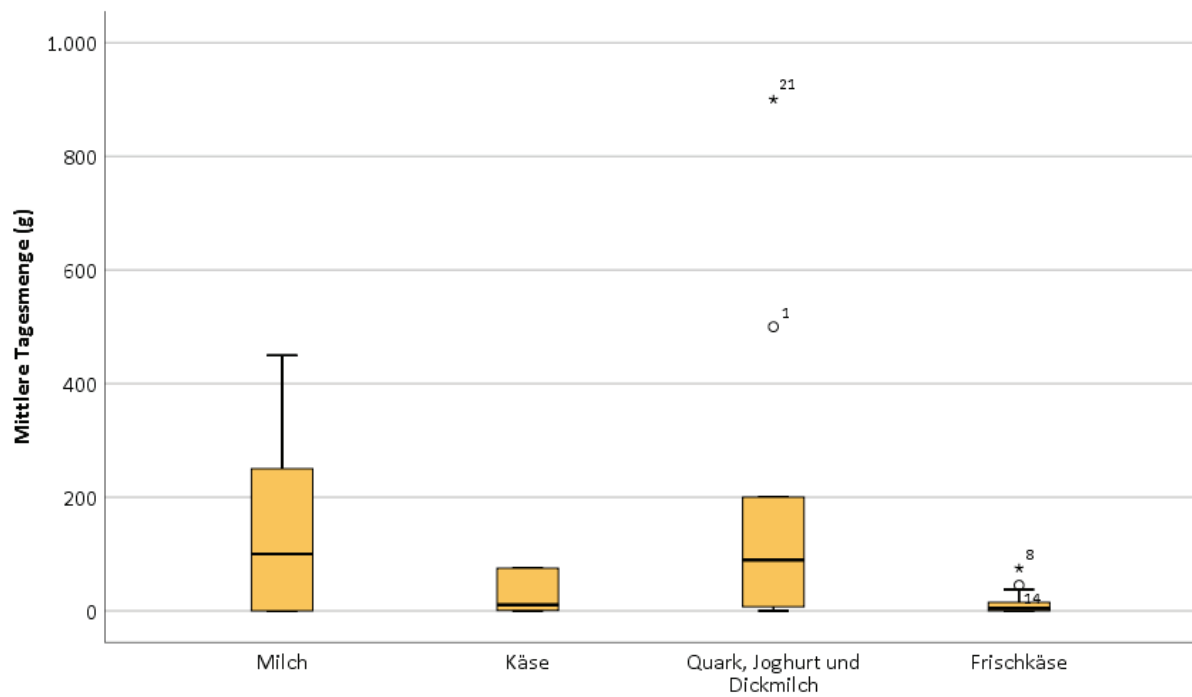


Abbildung 31 Verzehr von Milchprodukten (g), n=14

Anhang 11 Verzehr von Fleisch, Wurstwaren und Fisch (Mittlere Tagesmenge laut FFQ)

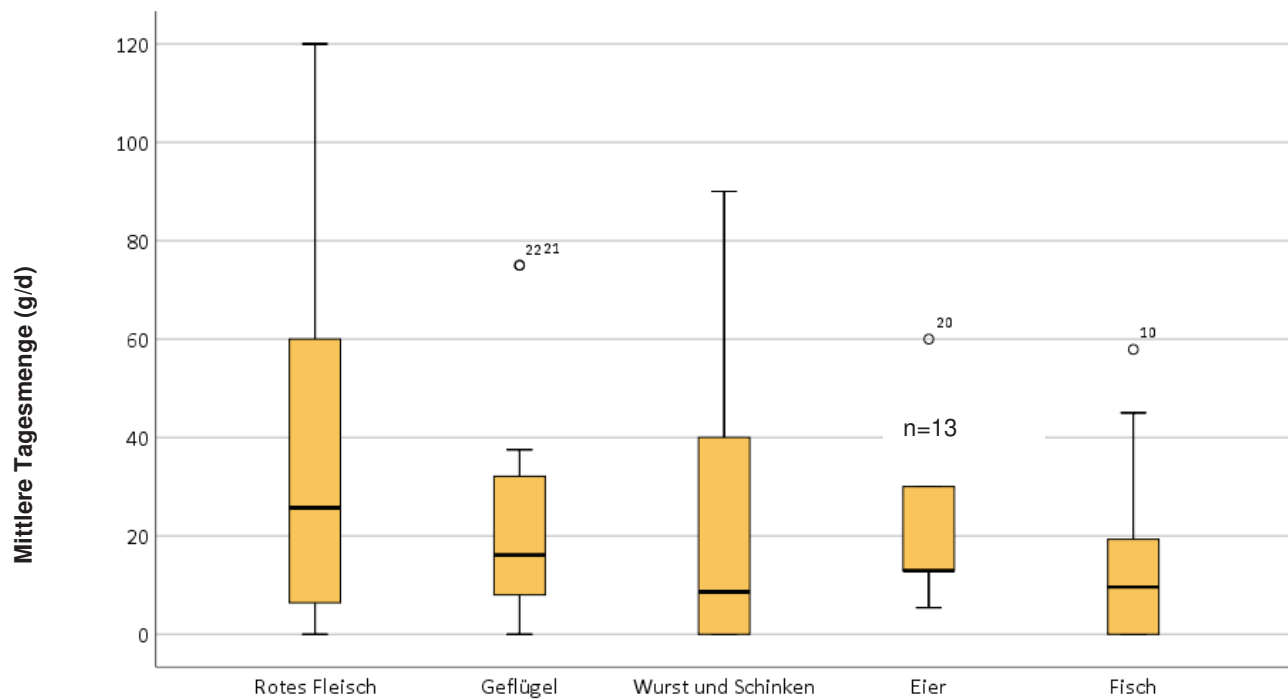


Abbildung 32 Verzehr von eiweißreichen Produkten; n=14

Anhang 12 Labordaten aller Patient*innen

	T0	T3	T6	T9	T12	T15	T18	T21
Triglyceride (mg/dl)								
GLY-01-3	-	237	262	165	254	-	-	284
GLY-02-3	-	-	196		354	211	261	-
GLY-03-9	45	35	334	101	-	-	91	-
GLY-04-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-05-9	38	-	94	-	48	140	-	-
GLY-06-3	103	183	-	150	-	87	-	175
GLY-07-3	134	204	-	-	230	200	145	246
GLY-08-9	55	43	-	-	133	-	-	-
GLY-09-3	204	-	-	-	225	275	-	-
GLY-10-9	492	403	611	-	569	-	734	572
GLY-11-9	181	101	111	165	215	253	-	-
GLY-12-9	370	431	272	-	-	319	-	463
GLY-13-3	183	-	171	-	158	166	-	370
GLY14-9	75	96	-	141	93	-	-	-
GLY-15-9	128	110	161	-	-	-	-	269
GLY-16-9	91	-	-	-	-	-	-	-
GLY-17-3	180	223	197	175	-	-	-	-
GLY-18-9	62	-	-	-	77	-	-	-
GLY-19-3	118	-	115	163	-	127	-	-
GLY-20-3	-	-	-	-	-	185	-	158
GLY-21-3	82	-	98	-	-	121	-	-
GLY22-9	172	255	180	-	-	-	-	-
AST (U/l)								
GLY-01-3	280	718	520	804	253	328	105	174
GLY-02-3	238	302	305	280	336	324	333	277
GLY-03-9	30	38	32	33	-	34	39	-
GLY-04-9	-	21	-	-	-	-	-	-
GLY-05-9	35	-	30	-	34	36	32	38
GLY-06-3	130	174	148	202	250	228	-	243
GLY-07-3	341	355	366	392	449	280	318	316
GLY-08-9	38	42	-	42	44	38	41	40
GLY-09-3	257	-	-	-	233	288	-	-
GLY-10-9	67	76	69	-	55	-	148	66
GLY-11-9	46	80	129	83	229	113	-	-
GLY-12-9	55	94	140	-	-	89	-	235
GLY-13-3	5	81	72	-	50	84	-	875
GLY14-9	44	45	41	-	50	-	-	-
GLY-15-9	49	75	109	247	996	1022	1165	547
GLY-16-9	40	47	-	-	42	-	60	-
GLY-17-3	122	138	137	149	-	-	-	-
GLY-18-9	21	-	-	-	24	-	-	-
GLY-19-3	298	-	280	207	285	221	329	-
GLY-20-3	138	529	-	283	281	224	764	387
GLY-21-3	37	-	32	-	-	35	-	-
GLY22-9	185	212	248	-	-	-	-	-
ALT (U/l)								
GLY-01-3	286	620	468	567	258	402	162	276
GLY-02-3	209	202	222	207	281	216	240	212
GLY-03-9	13	19	18	20	18	21	-	-
GLY-04-9	-	26	-	-	-	-	-	-

GLY-05-9	16	-	17	-	17	23	30	23
GLY-06-3	116	166	135	241	222	215	-	212
GLY-07-3	420	265	456	649	630	361	454	363
GLY-08-9	19	19	-	21	25	17	28	28
GLY-09-3	393	-	-	-	433	404	-	-
GLY-10-9	86	114	107	-	92	-	212	108
GLY-11-9	60	126	139	112	280	139	-	-
GLY-12-9	102	129	357	-	-	158	-	307
GLY-13-3	146	118	144		64	152	-	59
GLY14-9	46	44	33	-	46	56	-	-
GLY-15-9	54	78	159	348	989	835	1077	973
GLY-16-9	41	74	-	-	53	-	110	-
GLY-17-3	84	86	99	88	-	-	-	-
GLY-18-9	31	-	-	-	25	-	-	-
GLY-19-3	210	-	236	197	220	200	281	-
GLY-20-3	196	594	-	393	303	258	600	546
GLY-21-3	25	-	19	-	-	24	-	-
GLY22-9	186	209	340	-	-	-	-	-
Gamma-GT (U/l)								
GLY-01-3	-	45	38	47	48	53	28	30
GLY-02-3	-	-	66	79	89	84	83	65
GLY-03-9	12	11	13	15	-	16	-	-
GLY-04-9	-	17	-	-	-	-	-	-
GLY-05-9	12	-	-	10	13	11	17	12
GLY-06-3	53	70	43	71	73	55	-	72
GLY-07-3	300	123	121	131	151	91	84	95
GLY-08-9	15	-	-	19	19	16	15	20
GLY-09-3	111	-	-	-	137	70	-	-
GLY-10-9	19	21	22	-	30	-	26	27
GLY-11-9	19	21	21	29	24	29	-	-
GLY-12-9	23	20	26	-	-	20	-	21
GLY-13-3	-	20	21	-	16	19	-	85
GLY14-9	8	8	9	-	10	-	-	-
GLY-15-9	9	15	20	21	75	103	-	107
GLY-16-9	17	20	-	-	19	-	25	-
GLY-17-3	21	23	20	17	-	-	-	-
GLY-18-9	34	-	-	-	30	-	-	-
GLY-19-3	20	-	22	24	23	22	31	-
GLY-20-3	208	-	-	97	-	112	81	113
GLY-21-3	13	-	11	-	-	16	-	-
GLY22-9	29	32	39	-	-	-	-	-
Creatinkinase (U/l)								
GLY-01-3	603	416	515	2385	390	368	338	260
GLY-02-3	1070	1114	1475	1863	1207	1220	1260	1508
GLY-03-9	-	-	-	125	-	-	161	118
GLY-04-9	-	40	-	-	-	-	-	-
GLY-05-9	-	-	105	-	71	88	83	61
GLY-06-3	1528	1773	1463	1562	2692	2858	-	3420
GLY-07-3	2750	2463	2836	2229	1829	3104	1979	3435
GLY-08-9	89	104	-	77	-	97	116	79
GLY-09-3	95	-	-	-	82	95	-	-
GLY-10-9	95	103	124	-	-	-	-	-
GLY-11-9	87	78	86	-	-	-	-	-
GLY-12-9	115	79	78	-	-	-	-	-

GLY-13-3	67	74	57	-	69	152	-	59
GLY14-9	154	-	142	-	-	122	-	-
GLY-15-9	220	137	-	-	-	-	-	74
GLY-16-9	215	69	-	-	86	-	-	-
GLY-17-3	1273	1745	1598	2241	-	-	-	-
GLY-18-9	231	-	-	-	92	-	-	-
GLY-19-3	4524	-	2632	2649	3891	2650	3431	-
GLY-20-3	-	975	-	1122	1869	782	392	807
GLY-21-3	111	-	-	-	-	114	-	-
GLY22-9	119	95	-	-	-	-	-	-
CK-MB (U/l)								
GLY-01-3	-	54	63	-	83	50	65	51
GLY-02-3	-	39	-	80	57	62	71	79
GLY-03-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-04-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-05-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-06-3	-	135	-	140	-	-	-	-
GLY-07-3	-	-	-	168	145	210	167	-
GLY-08-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-09-3	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-10-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-11-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-12-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-13-3	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY14-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-15-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-16-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-17-3	-	102	98	128	-	-	-	-
GLY-18-9	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY-19-3	-	-	-	202	-	-	-	-
GLY-20-3	-	54	-	77	115	-	97	50
GLY-21-3	-	-	-	-	-	-	-	-
GLY22-9	-	-	-	-	-	-	-	-
Laktat (mmol/l)								
GLY-01-3	4,8	3,0	2,7	-	2,7	1,8	1,8	2,0
GLY-02-3	1,7	-	4,4	3,0	3,4	0,9	1,3	3,6
GLY-03-9	1,6	1,2	2,0	3,1	-	-	3,5	1,5
GLY-04-9	3,8	3,5	-	-	-	-	-	-
GLY-05-9	4,7	-	1,8	-	1,2	1,0	1,3	1,1
GLY-06-3	0,9	3,2	-	1,2	1,6	1,1	-	1,2
GLY-07-3	1,0	1,6	-	-	0,7	1,4	0,9	1,2
GLY-08-9	-	3,7	-	2,3	5,0	2,7	1,7	3,1
GLY-09-3	1,8	-	-	-	1,8	3,5	-	-
GLY-10-9	1,2	1,6	1,8	-	-	2,1	-	2,2
GLY-11-9	2,4	1,6	2,9	1,4	1,9	2,6	-	-
GLY-12-9	1,9	1,7	2,3	-	1,6	-	-	-
GLY-13-3	2,0	2,2	1,6	-	1,6	2,1	-	3,9
GLY14-9	2,1	3,3	2,8	-	1,8	2,0	-	-
GLY-15-9	1,4	1,5	3,1	2,8	4,6	-	2,7	4,7
GLY-16-9	1,3	2,0	-	-	1,8	-	-	-
GLY-17-3	1,1	1,5	1,7	1,2	-	-	-	-
GLY-18-9	1,2	-	-	-	1,5	-	-	-
GLY-19-3	1,1	-	0,9	0,9	-	1,6	0,6	-
GLY-20-3	2,8	3,7	-	3,3	3,3	2,1	1,2	4,8

GLY-21-3	1,1	-	-	-	-	1,7	-	-
GLY22-9	2,4	1,7	2,8	-	-	-	-	-

Tabelle 20 Labordaten im Verlauf von 2 Jahren; T0=aktueller Messzeitpunkt, Txx=Messzeitpunkt vor xx Monaten

Eidesstattliche Versicherung.

„Ich, Andrea Schlappa, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Bachelorarbeit mit dem Thema: „Nahrungsaufnahme von Kindern und Jugendlichen mit Glykogenose Typ III, VI und IX: Effekt der Ernährung auf die Stoffwechseleinstellung, anthropometrische Daten und Organbeteiligung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift