

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:134–139
<https://doi.org/10.1007/s41969-021-00148-7>
 Angenommen: 12. Oktober 2021
 Online publiziert: 3. November 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Vassiliki Konstantopoulou

Univ. Klinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Angeborene Stoffwechselerkrankungen – Orphan Diseases aus der Sicht der Pädiatrie

Empfohlene Strategien zur Minimierung einer Diagnoseodyssee

Grundsätzliches über Orphan Diseases

Die seltenen Erkrankungen (SE), „orphan diseases“, auch als „Waisenkrankheiten“ bekannt, sind eine Gruppe von Krankheiten, die bisher aufgrund ihrer Seltenheit als unterdiagnostiziert galten. Aus diesem Grund wurde im Jahr 1997 in Frankreich durch INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale – Französisches nationales Institut für Gesundheit und medizinische Forschung) die Initiative Orphanet gegründet. Sie machte sich die bestmögliche Versorgung der Betroffenen mit SE zu ihrem Ziel. Eine europa- und weltweite Optimierung der Vernetzung der Spezialisten verlangt auch die bessere Organisation der Expertisezentren, die über ein kompetentes, interdisziplinäres Team verfügen sollten. Die Initiative wandelte sich im Jahr 2000 in ein europaweites Anliegen und wird seitdem durch Fördermittel der Europäischen Kommission unterstützt. Heute besteht Orphanet aus einem Konsortium von mehr als 40 Partnerländern aus Europa und weiteren Mitgliedern rund um den Globus. In Österreich ist im Jahr 2011 gelungen, die Nationale Koordinationsstelle für seltene Erkrankungen (NKSE) im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMASGK) als kontinuierliches Projekt zu etablieren.

2015 konnte in Österreich der nationale Aktionsplan für seltene Erkrankungen (NAP.se) mit neun Handlungsfeldern veröffentlicht werden. Somit wurde auch in Österreich ein neuer Meilenstein zur Minimierung der Diagnoseodysseen der einzelnen Betroffenen gelegt und ein Zugang zur bestmöglichen Versorgung inklusive der teuren Therapien. Aktuell sind 127 „orphan drugs“, also spezifisch wirkende Medikamente, aufgelistet sowie 67 Medikamente, die den Orphan-Status nicht mehr haben. Ein Viertel davon wurden für die angeborenen Stoffwechselerkrankungen (inborn errors of metabolism, IEM) entwickelt.

Grundlagen angeborener Stoffwechselstörungen

Die IEM entstehen aufgrund von funktionsalterierenden Mutationen in der menschlichen Erbinformation. Der Vererbungsmodus ist unterschiedlich, meist (ca. 80 %) werden die IEM autosomal-rezessiv vererbt, bis zu 15 % mitochondrial und ca. zu 5 % X-chromosomal. Selten werden IEM nach dem autosomal-dominanten Modus vererbt. Entstehen kann allerdings auch eine IEM durch eine Spontanmutation.

Die Folgen können verheerend sein. Die für die jeweiligen Stoffwechselwege vorgesehenen Enzym- oder Transportproteine werden gar nicht oder mit fehlerhafter Struktur gebildet, und ihre

Aktivität ist stark reduziert. Es kommt zu einer Blockade der chemischen Reaktionen, der Stoffwechselschritte, in den Zellen. Dies hat drei Auswirkungen: den Rückstau der mangelhaft abgebauten Metaboliten in verschiedenen Geweben – meist toxischer Natur –; den Mangel der Produkte, die dabei entstehen sollten; die pathologische Speicherung von Abbauprodukten (z. B. in den Lysosomen). Es herrscht ein ständiges Ungleichgewicht, das der Körper stets umzukehren versucht.

Beim stoffwechselgesunden Organismus besteht ein Fließgleichgewicht. Die aus mehreren Schritten zusammengefügte Stoffwechselwege befinden sich in Beziehung zueinander und haben als Ziel die Produktion von Energie und somit die Aufrechterhaltung der Körperfunktionen.

Insbesondere zum Zeitpunkt der Erstmanifestation präsentieren sich Patienten mit ähnlichen unspezifischen Symptomen. Paradebeispiel dafür sind die frühmanifestierenden, klassischen Formen aufgrund von limitiertem verfügbarem Symptomrepertoire bei Neugeborenen und Säuglingen. Ein bis dahin für gesund gehaltenes, völlig unauffälliges Neugeborenes präsentiert sich mit einer Trinkverweigerung, die, wenn sie übersehen bzw. verkannt wird, eine verheerende Auswirkung hat. Das Neugeborene erbricht, wird muskulär hypoton und verfällt ins Koma. Eine Trinkverwei-

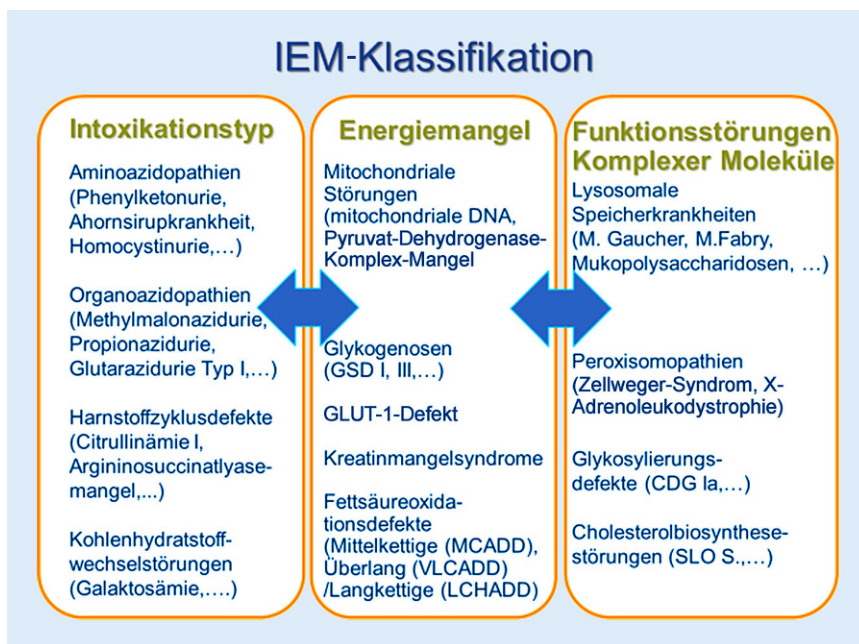


Abb. 1 ▲ IEM-Klassifikation. IEM inborn errors of metabolism

gerung ist allerdings das erste Symptom auch für eine angeborene Stoffwechselerkrankung vom Intoxikationstyp.

Klassifikation der IEM

Die IEM werden international üblicherweise in drei Gruppen klassifiziert: die Krankheiten vom Intoxikationstyp, vom Energiebereitungs-/utilisationstyp und die Gruppe der Funktionsstörungen der komplexen Moleküle. Diese Gruppen sind auch überlappend zueinander. Eine

Krankheit beispielsweise vom Intoxikationstyp kann auch einen Energiemangel verursachen (siehe **Abb. 1**).

1. *Intoxikationstyp*: In diese Gruppe gehören Krankheiten, die sich aufgrund von Bildung toxischer Substanzen, die sich früher (akute Intoxikation) oder später (chronische Intoxikation) manifestieren. Dazu gehören Krankheiten wie Harnstoffzyklusdefekte, Organoazidurien oder Aminosäurenabbaustörungen oder auch die Galaktosämie.

2. *Energiebereitungs-/utilisationstyp*: In diese Gruppe gehören Krankheiten, die in einem Energiemangel resultieren. Dazu gehören Defekte im Kohlehydratstoffwechsel oder mitochondriale Störungen.
3. *Funktionsstörungen der komplexen Moleküle*: In diese Gruppe gehören Krankheiten, die aufgrund von Biogenesestörungen oder Enzymmangel in Zellorganellen wie Peroxisomen oder Lysosomen, aber auch im Metabolismus wichtiger Substrate wie Cholesterin entstehen. Dazu gehören lysosomale Speichererkrankungen (LSD), Peroxisomopathien oder das Smith-Lemli-Opitz Syndrom (SLO).

Klinische Präsentation

Wie oben erwähnt verfügen die Neugeborenen über ein limitiertes Symptomrepertoire. Sollte eine intoxicierende IEM bestehen, setzt meist schon am zweiten Lebenstag eine Trinkverweigerung ein. Wenn mehr Nahrung verabreicht wird, kommt es im Verlauf zum Erbrechen, zum auffälligen Atemmuster – meist Tachydyspnoe – und zur Somnolenz. Wenn man keine Gegenmaßnahmen ergreift, kommt es zu Koma und dann zum Tod. In der Regel fallen die Neugeborenen mit einer muskulären Hypotonie, seltener mit einer muskulären Hypertonie, auf; öfters präsentieren sie sich mit zerebralen Anfällen oder Myoklonien. Spezi-

Hier steht eine Anzeige.

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:134–139 <https://doi.org/10.1007/s41969-021-00148-7>
© Der/die Autor(en) 2021

V. Konstantopoulou

Angeborene Stoffwechselerkrankungen – Orphan Diseases aus der Sicht der Pädiatrie. Empfohlene Strategien zur Minimierung einer Diagnoseodyssee

Zusammenfassung

Orphan Diseases, die „Waisenerkrankungen“, sind seltene oder ultraseltene Erkrankungen (SE), die gemäß einer EU-weiten Definition mit einer Prävalenz von unter 5 Individuen in 10.000 Einwohnern auftreten. Somit gibt es in Österreich geschätzt ca. 400.000 Personen, die an einer SE leiden. Geschätzt gibt es 6000–8000 Krankheiten, von denen ca. 80 % einen genetischen Ursprung (mono- oder polygenetische Ursache) haben. Ca. 50–75 % davon manifestieren sich schon im Kindesalter. Die angeborenen Stoffwechselerkrankungen („inborn errors of metabolism“ – IEM) gehören zu der Gruppe der seltenen Krankheiten (SE) oder „rare diseases“. IEM treten mit einer geschätzten Häufigkeit von

1:500–1000 Individuen auf. Ca. 80 % der IEM treten bereits im Kindesalter auf, sofern eine frühsymptomatische Form vorliegt. Aufgrund von milden Manifestationsformen wird der Rest erst im Adoleszenten- oder auch später im Erwachsenenalter entdeckt. Es ist auch möglich, dass asymptomatische Formen nie erkannt werden.

Je früher eine Krankheit diagnostiziert wird, desto früher kann eine vorhandene, oft nur symptomatische, Therapie eingesetzt werden. Existiert eine effiziente Therapie, sind die Chancen für eine verbesserte Lebensqualität, sowohl für die Patienten als auch für die betroffenen Familien, groß.

Die Entdeckung einer seltenen Erkrankung bedeutet jedoch eine diagnostische Herausforderung, weshalb die betroffenen Patienten oft eine *lange Diagnoseodyssee* erleben. Nachdem ca. 80 % der IEM im Kindesalter auftreten, sich aber auch später in der Adoleszenz manifestieren können, sind auch die Pädiater gefordert, ihr medizinisches Wissen auf diesem Feld zu erweitern.

Schlüsselwörter

Seltene Erkrankungen · Angeborene Stoffwechselerkrankungen · Prävention · Neugeborenencreening · Orphan-Arzneimittel

Congenital metabolic diseases— orphan diseases from the pediatric perspective. Recommended strategies to minimize diagnostic odyssey

Abstract

Orphan diseases are rare or ultra-rare diseases with a prevalence of less than 5 individuals in 10,000 inhabitants according to an EU-wide definition. Thus, there are about 400,000 individuals suffering from rare diseases in Austria. It is estimated that there are 6000–8000 diseases, of which about 80% have a genetic origin (mono- or polygenetic cause). Approximately 50–75% of them manifest in childhood.

Inborn errors of metabolism (IEM) belong to the group of rare diseases. IEM occur with an estimated frequency of 1:500–1000

individuals. Approximately 80% of IEM occur in childhood if an early symptomatic form is present. Due to mild manifestation forms, the remainder are not detected until adolescence or even later in adulthood. It is also possible that asymptomatic forms are never detected. The earlier a disease is diagnosed, preferably before it becomes symptomatic, the earlier an existing, often only symptomatic therapy can be used. If an efficient therapy exists, the chances for an improved quality of life, both for the patients and the affected families, are great.

However, the discovery of a rare disease means a diagnostic challenge, which is why affected patients often experience a long *diagnostic odyssey*.

Since approximately 80% of IEM occur in childhood, but can also manifest later in adolescence, pediatricians are challenged to expand their medical knowledge in this field.

Keywords

Rare diseases · Inborn errors of metabolism · Prevention · Neonatal screening · Orphan drugs

fische, charakteristische Gerüche können dabei entstehen, wie der Geruch nach Schweißfüßen, der sofort an das Vorliegen einer Isovalerialanazidämie, oder der Geruch nach Ahornsirup, der an eine Ahornsirupkrankheit („maple syrup urine disease“ – MSUD) denken lässt.

Im Verlauf können sich Patienten mit unerkannten, chronisch verlaufenden Formen der IEM mit weiteren Symptomen präsentieren, wie psychomotorischer Entwicklungsverzögerung oder auch -regression, Sprachentwicklungsverzögerung, Mikro-/Makrozephalie, Dystrophie, Dysmorphiezeichen, beidseitiger Katarakt, Innenohrschwerhö-

rigkeit, Verhaltensauffälligkeiten wie Aggressivität oder Desorientiertheit sowie intermittierender Ataxie und zerebralen Anfällen. Vereinzelt sind diese Symptome nicht spezifisch bzw. weisen, bis auf Ausnahmen, nur bedingt auf das Vorliegen einer IEM hin. Erst die Kenntnis von Symptomclustern oder -mustern ist für das Erkennen von IEM essenziell. Zum Beispiel sind die zunehmende Vergrößerung der Gesichtszüge und das Vorhandensein einer Brachydaktylie sowie eine Gelenkversteifung charakteristische Zeichen, die auf das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose,

einer lysosomalen Speichererkrankung, hinweisen.

Für die Diagnosefindung ist eine genaue Anamnese ebenfalls unerlässlich. Die Erfassung des Zeitpunkts der initialen Symptomatik und eine ausführliche Dokumentation des Ernährungsverhaltens können erste Hinweise darauf geben, ob die Krankheit ernährungsabhängig oder -unabhängig ist. Üblicherweise spielt die Ernährung bei den IEM der dritten Kategorie keine Rolle. Zur Anamnese gehören auch die Familienanamnese sowie die Frage nach Konsanguinität. Das Wissen über Todesfälle oder ein Sudden-Infant-Death-Syndrom (SIDS) in der Fa-

Tab. 1 Unspezifische versus spezifische Labordiagnostik

Unspezifische Notfalldiagnostik	Spezifische Diagnostik
Blutzucker	Aminosäuren im Plasma
Blutgase	Acylcarnitinprofil im Serum oder Trockenblut
Elektrolyte (Anionenlücke ^a)	Freie Fettsäuren und Ketonkörper im Blut
Laktat	Überlangkettige Fettsäuren im Plasma
Ammoniak	Isolelektrische Fokussierung von Transferrin im Plasma
Blutbild inkl. Differenzialblutbild	Sterole im Plasma
CRP/IL6	Kreatinmetabolite im Plasma
CK, CK-MB	Organische Säuren im Harn
Transaminasen	Orotsäure im Harn
Bilirubin	Aminosäuren im Harn
Gerinnung	Oligosaccharide/Mukopolysaccharide im Harn (Elektrophorese)
Harnsäure	Purine/Pyrimidine im Harn
Insulin, C-Peptid	Wachstumshormon
Homocystein	Gallensäuren im Plasma
Triglyzeride/Cholesterin	Kreatinmetabolite im Harn
Alpha Fetoprotein	Neurotransmitter & biogene Amine im Liquor
Kupfer/Coeruloplasmin	Pipicolinsäure im Liquor/Plasma
Ketone im Harn	Sanger-Sequenzierung/Whole Exome Sequencing

CRP C-reaktives Protein, CK Kreatinkinase, CK-MB Kreatinkinase Muscle-Brain

^a Anionenlücke = $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$ [normal 10 ± 2 mEq/L]

milie oder Komplikationen bei früheren Schwangerschaften sind von großer Bedeutung.

Diagnostik

Schon der Verdacht auf eine seltene Stoffwechselerkrankung und dann die rechtzeitige Diagnose bestimmen den Ausgang hinsichtlich Mortalität und Morbidität des Patienten, besonders dann, wenn lebensbedrohliche Zustände plötzlich aus einem bis dahin symptomlosen Zustand auftreten.

Deshalb ist die rasche Einleitung diagnostischer Maßnahmen ebenfalls wichtig. Vor allem die Asservierung von Körperflüssigkeiten (Blut, Harn, Liquor) aus dem Akutgeschehen und wenn möglich vor Einleitung der Therapie ist gewinnbringend. Hierzu können zunächst einfache Laborparameter erhoben werden, deren Ergebnisse durch einfache Testmethoden, z. B. Blutgasanalyse, schnell erhältlich sind. Die ersten Ergebnisse sind sehr oft richtungsweisend. Je spezifischer die Diagnostik durch Anwendung spezieller labordiagnostischer Methoden wird, desto genauer

kann die Krankheitsgruppe eingegrenzt werden (▣ Tab. 1).

Die Therapie, zunächst unspezifisch, sollte so schnell als möglich parallel zur Labordiagnostik eingeleitet werden. Der unmittelbare Therapieerfolg führt zu einer Eingrenzung der Krankheitsgruppe, noch bevor alle Laborergebnisse vorliegen, sodass im Verlauf spezifische Maßnahmen eingesetzt werden können. Ziel ist die Wiederherstellung des Gleichgewichts in dem Organismus und, so gut wie möglich, das Vermeiden von Residualschäden. Erst die richtige Interpretation der Laborergebnisse in Kombination mit dem Wissen charakteristischer Symptomatik bringt Aufschluss über die mögliche Diagnose.

Im Neugeborenenalter spielt das Neugeborenencreening (NGS, Österreichisches Programm zur Früherkennung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Hormonstörungen), das als eine einfache Präventionsmaßnahme in den 60er-Jahren international etabliert wurde, eine bedeutende Rolle. Es unterliegt aufgrund neuester technologischer und medizinischer Entwicklungen einer ständigen Erneuerung. Obwohl

sich einige Krankheiten vor Eintreffen des Ergebnisses oder sogar vor der Durchführung des NGS manifestieren, ist der Beitrag zur Frühdiagnose einer Reihe von behandelbaren Krankheiten immens. Das aktuelle Krankheitspanel sowie Richtlinien zur korrekten und zeitgerechten Blutabnahme sind unter www.neugeborenencreening.at zu finden.

Therapiekonzepte

Eine kurative Therapie wäre die selbstverständlichste Lösung für die Heilung einer IEM. Schon in den 70er-Jahren ist von der Idee ausgegangen worden, dass die effektivste Therapieform die einmalige Verabreichung einer Gentherapie wäre. Ein krankes Gen wird durch ein intaktes Gen ersetzt. Somit würden gezielt und unmittelbar die Folgen der Mutationen in der Erbinformation gar nicht, oder nur im geringen Ausmaß, auftreten. Tatsächlich ist es heutzutage nach intensiver Forschung gelungen, Gentherapeutika, insbesondere für monogenetische Erkrankungen, zuzulassen. Auch wenn aus heutiger Sicht nicht alle Erkrankungen dafür geeignet sind, ist die Zukunft diesbezüglich vielversprechend.

Die Stammzelltransplantation ist eine weitere Form der Gentherapie, wobei sehr wenige IEM damit kurativ behandelt werden können und nur wenn die Patienten sehr jung diagnostiziert werden. Weiters sind Organtransplantationen wie eine Lebertransplantation eine weitere Option. Eine Transplantation ist allenfalls mit einem sehr hohen Nebenwirkungs- und Sterberisiko einhergehend, aber für manche Krankheiten „state of the art“.

Eine weitere Therapieoption betrifft die Enzymebene. Die Enzymersatztherapie (EET) trifft vor allem auf lysosomale Speicherkrankheiten zu. Knapp 15 Krankheiten können derzeit durch eine EET, in der Regel nebenwirkungsarm, zufriedenstellend behandelt werden, Tendenz steigend. Die Auswirkungen der Speicherung nicht abgebauten Materials auf Organebene können aufgehalten werden. Nachdem aber die Enzymersatzpräparate nicht ZNS-gängig sind, können neurodegenerative Symptome nicht beeinflusst werden. Auch für die Phenylketonurie

konnte die Entwicklung eines Enzympräparates bewerkstelligt werden, das schon zugelassen und angewendet wird.

Ergänzend zu der EET ist die Idee einer Substratreduktionstherapie entstanden (SRT), sodass „small molecule inhibitors“-Präparate vor allem für LSD entwickelt worden sind.

Vielversprechender ist jedoch die Entwicklung der pharmakologischen Chaperone-Therapie (PCT). Nach der revolutionären Erkenntnis, dass durch die reduzierte Enzymaktivität das Resultat einer Proteinfehlfaltung entsteht, konnte die Idee der Unterstützung durch biotechnisch hergestellte Chaperones etabliert werden. Chaperones korrigieren teilweise die Fehlfaltung und verbessern die katalytische Aktivität. Aufgrund der kleinen Molekülgröße können sie über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangen und stellen sich als hoffnungsvollste Therapiemöglichkeit für neurodegenerative IEM dar.

Die häufigste Therapieform betrifft vor allem die Substratebene. Diätetische Maßnahmen unter Einsatz von Nahrungssupplementen sind lange bewährt und mittlerweile einfach und in großer Vielfalt zugänglich. Zum Teil symptomatisch, manchmal aber auch ursächlich wirken detoxifizierend und anaplerotisch wirkende Medikamente.

Fazit für die Praxis

- Weltweit nimmt das Bewusstsein der Existenz der „orphan diseases“ durch Bestrebungen seitens der Politik, der medizinischen Welt und vermehrt durch Patientenselbsthilfegruppen zu. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit einer Frühdiagnose und somit die Chance auf eine gezielte Therapie. Letztendlich entscheidet der Zeitpunkt des Therapiebeginns sowohl über die kurz- als auch langfristige Lebensqualität des Patienten und seiner Familie.
- Daran zu denken, dass es SE bzw. IEM gibt, und sie in die Differenzialdiagnostikliste aufzunehmen, ist der Hauptschlüssel zur schnellen Diagnose. Das Wissen von charakteristischen Symptomkonstellationen ist ein weiterer Schlüssel. Johann Wolfgang von

Goethe sagte: Man sieht nur das, was man weiß.

Korrespondenzadresse

OÄ Dr. med. univ. Vassiliki Konstantopoulou
Univ. Klinik für Kinder-/Jugendheilkunde,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, Wien, Österreich
vassiliki.konstantopoulou@meduniwien.ac.at

OÄ Dr. med. univ. Vassiliki Konstantopoulou Pädiatrische Stoffwechselmedizin (UEMS); Zentrum für angeborene Stoffwechselstörungen Wien; Medizinische Leiterin des Österreichischen Neugeborenen-screens; Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde AKH Wien; Medizinische Universität Wien, Abteilung für pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie.

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Konstantopoulou gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Weiterführende Literatur

1. www.eurordis.org. Zugegriffen: 13.09.2021
2. www.prorare-austria.org. Zugegriffen: 13.09.2021
3. <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE>. Zugegriffen: 13.09.2021
4. <https://goeg.at/NKSE>. Zugegriffen: 13.09.2021
5. Auflistung zugelassener Orphan Drugs. [https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-](https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list/_p12#listmedikamenteorphan-90654)

[list/_p12#listmedikamenteorphan-90654](https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/orphan-drugs-list/_p12#listmedikamenteorphan-90654). Zugegriffen: 13.09.2021

6. Beck M (2011) Lysosomale Speicherkrankheiten. Pathogenese, Symptomatik und Therapie. Monatsschr Kinderheilkd 159:821–826
7. Boycott KM et al (2017) International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic disorders. Am Hum Genet 100(5):695–705
8. Dunbar CE et al (2018) Gene therapy: the power of persistence. Science 359:eaan4672
9. Van Egmond-Fröhlich A et al (2018) Öffentliche Lenkung und Preisbegrenzung für Orphan-Drugs. Monatsschr Kinderheilkd 166:785–797. <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0518-y>
10. Gramer G et al (2013) Metabolische Notfalltherapie. Praktische Umsetzung im klinischen Alltag. Monatsschr Kinderheilkd 161:645–660. <https://doi.org/10.1007/s00112-013-2939-y>
11. Futerman AH, van Meer G (2004) The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol 5(7):554–565. <https://doi.org/10.1038/nrm1423>
12. Kirschner J et al (2020) Gene therapy for monogenic inherited disorders—opportunities and challenges. Dtsch Arztebl Int 117:878–885. <https://doi.org/10.3238/aztebl.2020.0878>
13. Mayatepek E et al (2017) Inborn errors of metabolism—early detection, key symptoms and therapeutic options, 2. Aufl. UNI-MED, Bremen (PDF licensed to Nutricia GmbH—17.07.2017)
14. Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H (2006) The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. Arch Dis Child 91(11):896–899. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.091637>
15. Saudubray JM et al (2016) Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment, 6. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.

