

Eine Harnstoffzyklusstörung ist eine genetische Leberstörung, verursacht durch den Mangel an einem der sechs Enzyme im Harnstoffzyklus, die alle vergleichbare Auswirkungen haben. Sie sind für die Entfernung von Ammoniak im Blutstrom verantwortlich. Der Harnstoffzyklus beinhaltet eine Reihe von biochemischen Schritten, in denen Stickstoff, ein Abfallprodukt des Protein-Stoffwechsels, aus dem Blut entfernt und zu Harnstoff umgewandelt wird. Normalerweise wird der Harnstoff im Urin transportiert und vom Körper ausgeschieden. Bei einer Harnstoffzyklusstörung wird der Stickstoff in Form von Ammoniak angesammelt, einer hoch toxischen Substanz. Er wird nicht vom Körper ausgeschieden und führt somit zu Hyperammonämie (hoher Ammoniakgehalt im Blut). Ammoniak erreicht dann über das Blut das Gehirn und führt zu irreversiblen Gehirnschäden, Koma und möglicherweise zum Tod.

Harnstoffzyklusstörungen gehören in die Gruppe der angeborenen Stoffwechselstörungen. Die derzeitige Medizin kennt keine Heilung. Angeborene Stoffwechselstörungen sind eine der Hauptursachen von Gehirnschäden und Tod bei Neugeborenen und Kleinkindern. Im April 2000 schätzten Forschungsexperten bei der Urea Cycle Consensus Conference die Häufigkeit des Auftretens auf 1 von 10.000 Geburten. Hier zeigt sich eine deutliche Zunahme der erkannten und diagnostizierten Fälle in den letzten Jahren.

Laienhaft ausgedrückt, diese Symptome bei Erwachsenen zeigen, ob die Mittel gebraucht werden:

- 1 Geruch nach Ammoniak beim Wasserlassen.
- 2 Leberprobleme bei der Verdauung. Hierdurch werden andere Lebererkrankungen und Infektionen verschlechtert.
- 3 Nierenprobleme, die durch Schmerzen im unteren Rücken angezeigt werden. Hierdurch werden andere Nierenprobleme verschlechtert.
- 4 Schwierigkeiten, wenn man nach dem Essen Denken soll.
- 5 Ein allgemeines Gefühl von Toxizität, das schwierig zu bestimmen ist. Der Großteil der Toxizität kommt aus dem Darm. Trägheit, zusammen mit einem der oben genannten Symptome hilft häufig, den Blutstatus zu bestimmen.

### Zusammenfassung der Mittel

(mit ungefähre Anzahl der benötigten Megabottles)

(das unterstützende Enzym ist unter jedem UCD Mittel verzeichnet)

**UCD ARGINASE** 5-6  
**ARGINASE** 3-5

**UCD ARGININOSUCCINASE**  
**ACID LYASE** 5-6  
**ARGININOSUCCINIC ACID**  
**LYASE** 3-5

**UCD ARGININOSUCCINIC**  
**ACID SYNTHETASE** 5-6  
**ARGININE** 3-5  
**CITRULLINE** 3-5

**UCD CARBAMOYL**  
**PHOSPHATE SYNTHETASE** 5-6  
**N- CARBAMYL-GLUTAMATE** 3-5

**UCD N-ACETYLGLUTAMATE**  
**SYNTHETASE** 5-6  
**N- CARBAMYL-GLUTAMATE** 3-5

**UREA CYCLE DISORDER**  
**ORNITHINE**  
**TRANSCARBAMYLASE** 5-6  
**ARGININE** 3-5  
**CITRULLINE** 3-5

## ALLGEMEINE SYMPTOME

**DIE NEUGEBORENENPERIODE:** Bei Kindern mit starken Harnstoffzyklusstörungen zeigen sich typischer Weise die Symptome 24 Stunden nach der Geburt. Das Neugeborene kann zu Anfang reizbar sein oder es verweigert die Nahrung, dann kommt es zu Erbrechen und zunehmender Lethargie. Bald danach können Krampfanfälle, Muskelhypotonie (schwacher Muskeltonus, Trägheit / ähnelt Kinderlähmung), Atemnot (respiratorische Alkalose) und Koma auftreten. Diese Symptome werden durch ansteigenden Ammoniakspiegel im Blut hervorgerufen. Sepsis und das Reye Syndrom sind häufige Fehldiagnosen.

**KINDHEIT:** Kinder mit schwachen oder gemäßigten Harnstoffzyklus Enzymdefizit zeigen möglicherweise keine erkennbaren Symptome bis zur frühen Kindheit. Zu den frühesten Symptomen können Gedeihstörungen gehören, untröstliches Weinen, Unruhe oder hyperaktives Benehmen, manchmal begleitet von Schreien, selbstverletzendem Verhalten und der Weigerung, Fleisch oder andere eiweißreiche Nahrungsmittel zu essen. Spätere Symptome können häufiges Erbrechen, besonders im Anschluss an eiweißreiche Mahlzeiten sein, Lethargie und Delirium, und schließlich, wenn der Zustand undiagnostiziert und unbehandelt bleibt, können hyperammonämisches Koma oder Tod eintreten. Nicht-diagnostizierte Kinder werden möglicherweise wegen ihres Verhalten, ihrer Entwicklungsverzögerung und Essensprobleme zu Kinderpsychologen verwiesen. Episoden von Hyperammonämie (hohe Ammoniakgehalt im Blut) in der Kindheit kann durch Viruserkrankungen einschließlich Windpocken, Erkältungen oder Grippe, Zahnen, Wachstumsschübe, eiweißreiche Mahlzeiten oder sogar Erschöpfung verursacht werden. Häufige Fehldiagnosen schließen das Reye Syndrom ein.

Frühe klinische Manifestationen (Symptome) von Arginasemangel (ähnlich wie bei anderen Störungen), können schon im Alter von 1 Jahr auftreten, aber einige Kinder mit AG (AG=Arginasemangel) bleiben bis zum Alter von 4 Jahren ohne Symptome. Die Symptome von AG sind gewöhnlich progressiv und beinhalten Wachstumsstörungen, spastische Tetraplegie (untere Gliedmaßen sind stärker betroffen als obere Gliedmaßen), Krämpfe, psychomotorische Retardierung und Hyperaktivität.

NAGS-Mangel (N-Acetylglutamat) gilt als die seltenste Harnstoffzyklusstörung. Zu den Symptomen gehören starke Hyperammonämie (erhöhter Ammoniakspiegel im Blut), schwere Enzephalopathie trotz geringer Hyperammonämie, wiederkehrender Durchfall und Azidose, Bewegungsstörungen, Unterzuckerung und Hyperornithinämie.

**ERWACHSENENALTER:** In letzter Zeit ist die Zahl der Erwachsenen, bei denen eine Harnstoffzyklusstörung diagnostiziert wird, drastisch gestiegen. Diese Betroffenen haben undiagnostiziert bis zum Erwachsenenalter überlebt, wahrscheinlich wegen weniger starker Enzymmängel. Bei vielen Erwachsenen wird die Störung wegen der verbesserten Diagnostik und des geschärften Bewusstseins des medizinischen Personals erkannt. Diese Personen zeigen Schlaganfall-ähnliche Symptome, Episoden von Lethargie und Delirium. Die Betroffenen werden wahrscheinlich wegen ihrer psychischen Symptome an Neurologen oder Psychiater verwiesen. Wie dem auch sei, ohne korrekte Diagnose und Behandlung, riskieren die Betroffenen einen dauerhaften Gehirnschaden, Koma und Tod. Das Auftreten von Symptomen im Erwachsenenalter ist nach Viruserkrankungen, Kindbett, Gebrauch von Valproinsäure (ein Anti-Epileptikum, das Ammoniaküberschuss verursacht) und Chemotherapie beobachtet worden.

**OTC TRÄGER:** Etwa 85 % der erwachsenen weiblichen Träger (heterozygot) für den OTC Mangel (OTC=Ornithin-Transcarbamylase) sind asymptomatisch (d.h. sie zeigen keine Symptome). Der Rest zeigt Symptome einschließlich Proteinintoleranz, Kopfweg, Zeiten von Verwirrtheit oder Konzentrationsschwierigkeiten, Neurologische oder Verhaltensstörungen, zyklisches Erbrechen und Episoden von Hyperammonämie. Studien haben bei den Trägern normale bis überdurchschnittlicher Intelligenz gezeigt. Bei einigen zeigen sich leichte Defizite in der Feinmotorik, der räumlichen Wahrnehmung und bei nichtverbalen Aufgaben. Besorgnis in Hinsicht auf allgemeine Gesundheitsprobleme der Träger breitet sich aus, (Diabetes, erhöhter Serum-Cholesterinspiegel, Krebs). Besorgnis auch über die Nebeneffekte, die durch Behandlung dieser Erkrankungen oder Medikamente Einfluss auf die Harnstoffzyklus-Funktion haben.

### **NEUGEBORENEN SYMPTOME**

Über die Symptomatik bei Neugeborenen ist am meisten bekannt, da ursprünglich gedacht wurde, dass es sich hier um einen Defekt nur bei Neugeborenen handelt. Einige Kinder zeigen keine Anzeichen in den ersten 24 Stunden, andere wochenlang nicht. Die Konstellation der Symptome beinhaltet:

- Gehirnödem
- Lethargie
- Anorexie
- Hyperventilation oder Hypoventilation
- Hypothermie
- Krämpfe
- neurologische bedingte Körperhaltung wie Quadriplegie
- Koma
- Ansammlung von Ammoniak
- Nahrungsverweigerung
- geistige Langsamkeit

### **SYMPTOME IM ALTER VON 1-25 JAHREN**

Weniger schwere Mängel haben mildere Auswirkungen, die unregelmäßig auftreten können. Diese beinhalten:

- Appetitverlust
- periodisches Erbrechen oder stressbedingtes Erbrechen
- Antriebslosigkeit
- Verhaltensauffälligkeiten
- Schlafstörungen
- Wahnvorstellungen
- Halluzinationen
- Psychosen
- Gehirnatrophie
- Aversion gegen Proteine (besonders bei Frauen bis Anfang 20)
- Enzephalopathie
- Koma und/oder Tod durch Schwellung und Druck auf den Gehirnstamm
- mentale Retardierung
- Hyperaktivität (manchmal mit Schreien und selbstzerstörerischem Verhalten)
- Windpocken und andere Viruserkrankungen waren Auslöser

### **SYMPTOME BEI ERWACHSENEN, DIE ÄLTER ALS 26 JAHRE SIND**

Dies ist unerforschtes Terrain. Die Wissenschaft hat im 21. Jahrhundert eine beunruhigende Zunahme des Auftretens festgestellt. Bis jetzt bekannte Symptome beinhalten:

- Schlaganfallartige Zustände
- Zeiten von Lethargie
- Delirium
- psychiatrisch abweichendes Verhalten
- Mütter sind während der Geburt gestorben, weil ihre Erkrankung nicht bekannt war
- neurologische Schwäche
- der Wissenschaft ist bekannt, dass Chemotherapie und andere toxische Arzneimittel Harnstoffzyklusstörungen auslösen
- der Wissenschaft ist bekannt, dass es Zusammenhänge zwischen verschiedenen Krebsarten und der latenten Erkrankung gibt

### **TYPISCHE SYMPTOME**

Ausgeprägte Neugeborenen-symptome werden im Allgemeinen bei Jungen und Mädchen mit OTC und CPS Mangel gesehen, können aber auch bei Citrullinämie oder Argininosuccinate Lyase Mangel (ASL) auftreten.

Untersuchungsergebnisse jeder individuellen Harnstoffzyklusstörung beziehen sich auf diese Konstellation von Symptomen und ungefähre zeitlicher Abfolge des Geschehens. Symptome beinhalten folgendes:

- verminderte Nahrungsaufnahme
- Reizbarkeit
- schwere oder schnelle Atmung
- Lethargie
- Erbrechen
- Desorientiertheit
- Schläfrigkeit
- Asterixis (selten)
- Streitlust
- Benommenheit
- Koma
- Zerebrales Ödem
- Tod (wenn keine Behandlung erfolgt oder sie nicht wirksam ist)

### **Neurologisch**

- schlechte Koordination
- Dysdiadochokinese
- Hypotonie oder Hypertonie
- Ataxie
- Tremor (Zittern)
- Krämpfe and Hypothermie
- Antriebslosigkeit, die sich zu Streitlust, Benommenheit und Koma entwickelt
- Dekortikations- und Dezerebrationshaltung (neurologische bedingte Körperfehlhaltungen)

## SPEZIFISCHE ZYKLUSERKRANKUNGEN

Ursprung	Abk.	Enzyme	Störung	Gemessen wird
Mitochondria	NAGS	<u>N-Acetylglutamate synthetase</u>	N-Acetylglutamate synthase I deficiency	+Ammonia
Mitochondria	CPS1	Carbamoyl phosphate synthetase I	Carbamoyl phosphate synthetase I deficiency	+Ammonia
Mitochondria	OTC	Ornithine transcarbamylase	Ornithine transcarbamylase deficiency	+Ornithine, +Uracil, +Orotic acid
Cytosol	ASS	<u>Argininosuccinic acid synthetase</u>	"AS deficiency" oder citrullinemia	+Citrulline
Cytosol	ASL	<u>Argininosuccinase acid lyase</u>	"AL deficiency" oder argininosuccinic aciduria (ASA)	+Citrulline, +Argininosuccinic acid
Cytosol	AG	Arginase	"Arginase deficiency" oder argininemia	+Arginine

deficiency = Mangel

### CPS - Carbamoylphosphat- Synthetase

Bei Patienten mit homozygoten CPS1 Mangel ist die Fähigkeit, überflüssigen Stickstoff zu binden, völlig verschwunden. Das Resultat ist ansteigender Ammoniakspiegel im Blut mit daraus folgenden Auswirkungen auf das ZNS. Anzeichen vom CPS1 Mangel zeigen sich normalerweise kurz nach der Geburt, direkt nach dem ersten Füttern. Manchmal zeigen sich die Symptome jedoch erst Tage oder Wochen später. Hier ist eine Liste der allgemeinen Anzeichen oder Symptome: 1. Lethargie, die zu Koma führen kann 2. anhaltendes Erbrechen 3. schwere oder schnelle Atmung 4. schlechte Nahrungsaufnahme, Appetit- Mangel 5. vergrößerte Leber 6. Krämpfe 7. verminderter Muskeltonus 8. Hypothermie 9. Gereiztheit 10. Koordinationsverlust 11. Desorientierung

Die zusätzliche Zufuhr von Citrulline und Arginine unterstützen die Umkehrung dieser Erkrankung. Die Schwingungsform von N-Carbamyl Glutamate ist erhältlich.

### NAGS- N-Acetylglutamat Synthetase

**N-Acetylglutamat Synthase** ist ein Enzym, das die Produktion von N-Acetylglutamate aus Acetyl-CoA und Glutamat katalysiert.

N- Acetylglutamat aktiviert die Carbamoylphosphat Synthetase I, welche die Anfangsreaktionen des Harnstoffzyklus katalysiert. Die zusätzliche Einnahme von N-Carbamylglutamat hilft bei der Umkehrung dieser Erkrankung.

Die "Über"-Einschränkung von Protein/Aminosäuren ist einer der häufigsten Gründe zur Wiederansammlung von Ammoniak und Wachstumsstörungen bei Kindern.

OTC - Ornithin Transcarbamylase Mangel  
Am häufigsten sind Männer von dieser Form betroffen, Frauen sind Träger oder entwickeln sie erst spät im Leben. Die Aufgabe dieses Enzyms ist es, das Molekül Ornithine und das Molekül Carbamoyl Phosphat zu verbinden, um Citrulline herzustellen. Das ist der erste Schritt des Harnstoffzyklus. Die Umkehrung wird am besten durch Arginine und Citrulline ergänzt.

Die Kindheitssymptome geben uns einen Leitfaden für die Erwachsenen symptomatik, besonders bei Frauen über 60 Jahre. 1. abnorme Schläfrigkeit (Lethargie) die zu Koma führen kann 2. anhaltendes Erbrechen 3. schwere oder schnelle Atmung 4. schlechte Ernährung, Appetitlosigkeit 5. vergrößerte Leber 6. Krämpfe 7. verminderter Muskeltonus 8. niedrige Körpertemperatur 9. Gereiztheit 10. Koordinationsverlust 11. Desorientierung oder Verwirrtheit

Einige schwere Formen wurden erfolgreich durch eine Lebertransplantation behandelt.

ASS - Argininosuccinic Acid Synthetase (Citrullinemia)

Der späte Ausbruch dieser Form ist verbunden mit intensiven Kopfschmerzen, teilweisem Verlust des Sehvermögens, Problemen mit dem Gleichgewicht und der Muskelkoordination (Ataxie) und Lethargie.

Typ II Citrullinemia betrifft hauptsächlich das Nervensystem, verursacht Verwirrung, Ruhelosigkeit, Gedächtnisschwund, anomales Verhalten (wie Aggression, Gereiztheit, und Hyperaktivität), Krämpfe und Koma. Typ II Citrullinemia wird in erster Linie bei der japanischen Bevölkerung gefunden.

Die Eigenschaften des Erwachsenen-Ausbruchs des Typs II Citrullinemia können sich auch bei Menschen entwickeln, die als Säugling die Leberstörung "intrahepatische Neugeborenen Cholestase, durch Citrin Mangel" (NICCD) hervorgerufen, hatten. NICCD blockiert den Gallenfluss (eine durch die Leber erzeugte Verdauungsflüssigkeit) und hält den Körper davon ab, bestimmte Nährstoffe richtig zu verarbeiten.

Argininosuccinate Lyase (Argininosuccinic Aciduria)

Die Behandlung dieser Patienten verlangt häufig nur die zusätzliche Zufuhr von Arginine. Die Schwingungsform von Argininosuccinic Acid Lyase ist erhältlich, sie hilft bei der Umkehrung. Diese Erkrankung ist durch die chronische Leber-Vergrößerung und durch Transaminase Anstieg gekennzeichnet.

Arginase

Patienten mit Arginase - Mangel können Hyperammonämie bei hoher Stress-Belastung zeigen. Mit größerer Wahrscheinlichkeit zeigen sie progressive neurologische Symptome ohne Bezug zu Hyperammonämie. Diese Patienten entwickeln eine progressive Spastik. Sie können auch Zittern, Ataxiae und Choreoathetose entwickeln.

Arginine und Citrulline Aminosäuren eignen sich nicht zur Behandlung von Arginase Mangel, da diese Erkrankung durch erhöhten Arginin-Spiegel charakterisiert wird. Durch die zusätzliche Einnahme von Arginine würde die Krankheit verschlechtert. Die Schwingungsform des Enzyms Arginase wurde entwickelt um den Prozess zu unterstützen.

**HEALERS WHO SHARE FORSCHT ÜBER  
DIE VERBINDUNG ZU DEN FOLGENDEN  
ERKRANKUNGEN:**

- Diabetes mit Schwerhörigkeit
- Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers (Myoklonische Epilepsie zottige rote Fasern)
- Lafora Erkrankung
- Neuronale Zeroidlipofuszinose
- Sialidose
- Unverricht-Lundborg Syndrom
- Mitochondriale Enzephalomyopathie
- subakute sklerosierende Enzephalopathie
- Retinitis Pigmentosa mit Ataxie, Ptosis, Demenz und Neuropathie
- Kearns-Sayre Syndrome (Sehen, Hören, Herz)
- Leber's
- Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie
- Laktat Azidose
- Wolf-Parkinson-White Syndrom

**ZUSAMMENFASSUNG DER  
MITTEL**

(mit der ungefähren Anzahl der benötigten  
Megabottles)  
bisher gefundene Mittel

<b>LEBER'S</b>	<b>6</b>
<b>MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY</b>	<b>6</b>
<b>MYOCLONIC EPILEPSY with RAGGED RED FIBERS</b>	<b>6</b>

**NEURONAL CEROID  
LIPOFUSCINOSIS**  
Siehe Arbeitsblatt  
Neuronale Zeroidlipofuszinose

Siehe Arbeitsblatt Level III  
**GMO spectrum disease**  
(Systemische Erkrankungen durch  
gentechnisch veränderte Nahrung)

**SIALIDOSIS**  
Siehe Arbeitsblatt  
Mukopolysaccharidose