



EIN LEITFADEN FÜR ÄRZTE UND BETROFFENE ELTERN

Congenital Disorders of Glycosylation  
– CDG-Syndrom –

**GlycoKids<sup>®</sup>**

– Bundesverein CDG-Syndrom e.V. –





## Ministerpräsident Kurt Beck, Rheinland-Pfalz

Als Ministerpräsident werde ich öfter gebeten, die Schirmherrschaft über Initiativen, Projekte und Veranstaltungen zu übernehmen. In der Regel komme ich diesen Bitten gerne nach, weil die dadurch geförderten Aktivitäten zum Ausdruck bringen, was mir besonders am Herzen liegt: Die Wahrnehmung von Verantwortung für Hilfsbedürftige und das In-Die-Hand-Nehmen des eigenen Schicksals. Bürgerschaftliches Engagement, Solidarität und Selbsthilfe sind für mich bedeutende politische Anliegen.

Ohne all die anderen von mir so geförderten Organisationen hinten anstellen zu wollen, ist mir die Unterstützung von Initiativen ein besonderes Bedürfnis, die nur wenige Fürsprecherinnen und Fürsprecher haben. Dazu gehört auch der Bundesverein CDG-Syndrom. Hier haben sich Eltern zusammengefunden, deren Kinder an seltenen Stoffwechselerkrankungen leiden. Mütter und Väter unterstützen sich gegenseitig, um ihren Kindern besser helfen zu können, sich Mut zu machen und über die Krankheit zu informieren.

Es gibt viele Formen von CDG. Ihnen allen gemeinsam ist, dass sie zu den so genannten „Seltenen Erkrankungen“ gehören. Damit verbunden ist, dass die Forschung zur Entwicklung von Medikamenten vernachlässigt wird. Vermeintlich lohnen sich für die großen Industrieunternehmen entsprechende Forschungsmittel betriebswirtschaftlich nicht, weil nur wenige Patientinnen und Patienten davon betroffen sind. Die Eltern der erkrankten Kinder finanzieren deshalb einen großen Teil der Forschung selbst.

So wichtig und lobenswert ehrenamtliches Engagement in diesem Bereich ist, so dringlich ist es aber auch, politisch die richtigen Rahmenbedingungen zu setzen, um Anreize zur Erforschung von Medikamenten für seltene Erkrankungen zu geben. In den USA und Japan sind wichtige Schritte erfolgt und auch die europäische Gemeinschaft hat erste Beschlüsse gefasst. Notwendig ist nun, diese mit Leben zu erfüllen.

Insofern bin ich all denen dankbar, die in ihrem Rahmen mithelfen, dass es uns schnell gemeinsam gelingt, den betroffenen Kindern die notwendigen Hilfen zukommen zu lassen, sei es durch Spenden oder durch Forschungsvorhaben. Die weltweit betroffenen über 1000 Patientinnen und Patienten und ihre Eltern werden es uns danken.



EVA,  
4 Jahre,  
CDG-Ia

# CDG



CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION

**„EINE SCHMERZLICHE WAHRHEIT  
IST BESSER ALS EINE LÜGE“**

*Thomas Mann, deutscher Schriftsteller (1875-1955)*

## WAS SIND CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION (CDG)?

CDG, aus dem Englischen übersetzt „Erblich bedingte Erkrankungen der Glykosylierung“, zählen zur großen Gruppe der genetisch-bedingten Stoffwechseldefekte und damit überlappend auch zur Gruppe der Orphan-Erkrankungen bzw. seltenen Erkrankungen.



Obwohl CDG häufig mit schweren, verschiedene Organe betreffenden Symptomen einhergehen (siehe Abbildung 1), wurden die ersten Patienten erst vor etwa 30 Jahren von dem belgischen Professor für Kinderheilkunde Jaak Jaeken beschrieben. Seither gelang es, die molekularen Ursachen von 29 verschiedenen CDG-Typen der N-Glykosylierung aufzuklären, die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden (CDG-I und CDG-II). Die Eingruppierung erfolgt nach der Lokalisation des jeweiligen Defektes innerhalb der Zelle und nicht nach klinischen Gesichtspunkten (siehe Abbildung 2). Die verschiedenen CDG-Typen können mit sehr unterschiedlichen Symptomen und Krankheitsverläufen einhergehen und werden daher oftmals spät oder gar nicht erkannt. Sekundäre Glykosylierungsstörungen, beispielsweise bei den Stoffwechselerkrankungen Galaktosämie und Fruktoseintoleranz oder bei Alkoholabusus, müssen bei der Untersuchung auf CDG ausgeschlossen werden.

Abb. 1





LEÓN,  
4 Jahre,  
CDG-1a

## WIE KANN MAN SICH DIE URSACHEN FÜR CDG INNERHALB DER KÖRPERZELLEN VORSTELLEN?

Jedes Organ in unserem Körper ist aus vielen Millionen von Zellen aufgebaut, die unterschiedliche Aufgaben haben. So sollen beispielsweise die Magenellen Verdauungsstoffe zur Verarbeitung der Nahrung herstellen oder die Zellen des Auges all das produzieren, was man zum Sehen benötigt. Bildlich betrachtet gibt es in jeder Zelle eine komplexe Fabrik (siehe Abbildung 3) mit mehreren Arbeitsbereichen, wie das Cytosol, das endoplasmatische Retikulum und den Golgi-Apparat (siehe Abbildung 2). Unter den Produkten, die in der Fabrik hergestellt werden, sind sehr viele Proteine (Eiweiße), die unser Körper benötigt. Damit viele dieser Proteine allerdings so funktionieren können wie sie sollen, müssen sie in der Fabrik noch mit Zuckerketten verbunden werden. Diese Ketten werden zunächst aus 14 einzelnen Zuckermolekülen zusammengesetzt, wobei der größte Teil aus einem Verwandten des Traubenzuckers besteht, den man Mannose nennt.

Jeder einzelne Zucker wird durch einen eigenen spezialisierten Arbeiter (Enzym) in der Fabrik eingebaut. Später werden die so entstandenen Zuckerketten auf Proteine übertragen und dann durch andere Enzyme weiter bearbeitet. So entstehen nach mehr als vierzig Einzelschritten Zuckereiweißkörper, die so genannten Glykoproteine. Tritt in der Fabrik ein Produktionsfehler auf (bedingt durch eine Störung in einem spezifischen Produktionsschritt, z.B. durch einen Enzymdefekt), können die Zuckerketten an den einzelnen Proteinen nicht korrekt gebildet werden. Dies führt zu einem Funktionsverlust der Proteine und damit zu CDG.

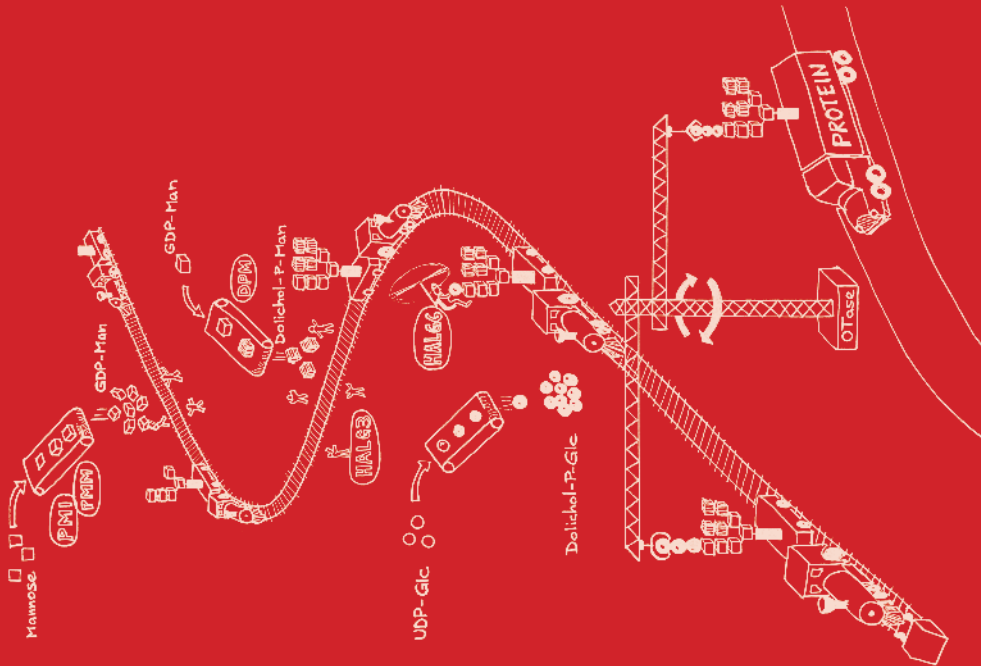




Abbildung 3 stellt die Herstellung der Zuckerketten, die später an Proteine geknüpft werden, innerhalb von Zellen dar. Die Zuckerketten (auf dem Zugwagen) werden durch schrittweise Zugabe von Zucker-Bausteinen aufgebaut. Diese Bausteine heißen z.B. GDP-Mannose (GDP-Man), Dolichol-Phosphat-Mannose (Dolichol-P-Man), und Dolichol-Phosphat-Glucose (Dolichol-P-Glc). Die Arbeiter (Enzyme) entlang der Eisenbahn bereiten die Bausteine vor und übertragen sie auf die Zuckerketten. Wenn die Ketten fertig gestellt sind, werden sie vom Oligosaccharyl-Transferase-Komplex (OTase Kran) zu den Proteinen (Lastwagen) transportiert und übertragen. Noch während sich das Protein in seine richtige Form faltet, werden die Glucosereste sowie ein Mannoserest von den Enzymen Glucosidase und Mannosidase wieder abgespalten. Anschließend wird das Protein in den Golgi-Apparat transportiert, wo die Zuckerketten zunächst weiter verkürzt und anschließend in einer genau festgelegten Reihenfolge um weitere Zuckerreste (N-Acetylglucosamin, Galaktose, Fucose, Sialinsäure) verlängert werden (siehe Abbildung 2).

Eine Glykosylierungsstörung, die zu CDG führt, kann durch defekte Enzyme, Transporter, Transportsysteme oder eine verminderte Bereitstellung der einzelnen Zuckerbausteine verursacht werden (siehe Abbildung 2). Dabei umfassen CDG-I alle Defekte, die im Cytosol sowie am und im endoplasmatischen Retikulum (ER) bis zum Transfer des Oligosaccharids durch die Oligosaccharyltransferase auf das Protein auftreten.





Alle nachfolgenden Defekte werden unter CDG-II zusammengefasst. Weiterhin erhalten alle neuen Defekte, deren molekulare Ursache aufgeklärt worden ist, einen Buchstaben nach fortlaufendem Alphabet. Defekte, deren Identifikation der molekularen Ursache noch aussteht, werden als CDG-Ix oder CDG-IIx bezeichnet.

Abb. 3

## WAS SIND CONGENITAL DISORDERS OF GLYCOSYLATION (CDG)?

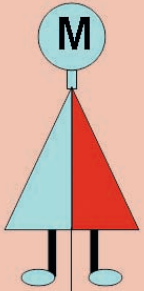
Vater und Mutter geben je einen halben Satz an Erbinformation an Ihre Kinder weiter. Diese Erbinformationen (Chromosomen) enthalten fast alle Informationen (Gene), um ein Kind aus einer Ei- und einer Samezelle entstehen zu lassen. Jede dieser Informationen ist in den Zellen des Körpers in zweifacher Ausstattung vorhanden (eine vom Vater und eine von der Mutter). Sollte, aus welchen Gründen auch immer, ein Fehler auf den Chromosomen vorkommen, kann auf die "Zweitausstattung" zurückgegriffen werden, so dass ein solcher Fehler keine Auswirkungen hat. Problematisch wird es jedoch dann, wenn beide elterlichen Gene einen Fehler aufweisen und an das Kind weitergeben, wie es bei CDG der Fall ist. Ist in einer Familie bereits ein CDG-Kind geboren worden, so ist für die bekannten CDG-Typen die Wahrscheinlichkeit für ein weiteres Kind mit CDG in der Regel 1:4 oder 25%, die Wahrscheinlichkeit für ein gesundes Kind 75% (siehe Abbildung 4). Leider ist das nur eine Statistik, so dass es auch Familien mit mehreren betroffenen CDG-Kindern gibt.



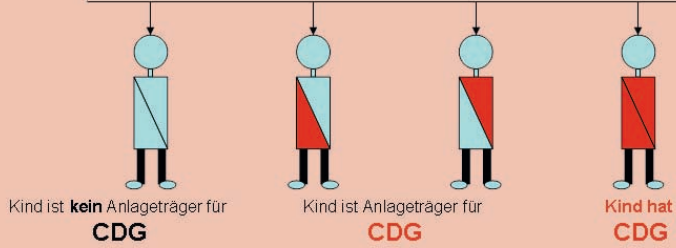
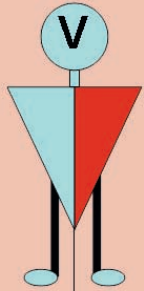
RICO,  
6 Jahre,  
CDG-Ia



Mutter ist Anlageträgerin für **CDG**



Vater ist Anlageträger für **CDG**



Kind ist **kein** Anlageträger für **CDG**

Kind ist Anlageträger für **CDG**

Kind hat **CDG**

CDG werden autosomal rezessiv vererbt.

Abb. 4

| CDG-Typ               | Häufige klinische Merkmale  | Betroffenes Protein  | Gen    | genet. Lokus | OMIM*            |
|-----------------------|---|--|--------|--------------|------------------|
| CDG-Ia<br>(PMM2-CDG)  | Psychomotorische Retardierung, muskuläre Hypotonie, invertierte Mamillen, Strabismus, cerebellare Atrophie, Dysmorphien, Gerinnungsstörungen, abnorme subkutane Fettverteilung, Krampfanfälle   | Phosphomannomutase II  | PMM2   | 16p13        | 212065<br>601785 |
| CDG-Ib<br>(PMI-CDG)   | Gastrointestinale Symptome, Hepatomegalie, Leberfibrose, Gerinnungsstörungen, Thrombosen, Enteropathie mit Proteinverlust, keine psychomotorische Retardierung<br>Behandlung: orale Mannosegabe | Phosphomannose Isomerase   | PMI    | 15q22        | 154550<br>602579 |
| CDG-Ic<br>(ALG6-CDG)  | Hepatogastrointestinale Symptome, psychomotorische Retardierung, Strabismus   | Dolichol-P-Glc: Man9GlcNAc2-PP-Dolichol Glucosyltransferase  | hALG6  | 1p31         | 604566<br>604655 |
| CDG-Id<br>(ALG3-CDG)  | Psychomotorische Retardierung, Hypsarrhythmie, postnatale Mikrozephalie   | Dolichol-P-Man: Man5GlcNAc2-PP-Dolichol Mannosyltransferase  | hALG3  | 3q27         | 601110           |
| CDG-Ie<br>(DPM1-CDG)  | Psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle, axiale Hypotonie, Dysmorphien   | Dolicholphosphat-Mannose Synthase 1  | DPM1   | 20q13        | 608789           |
| CDG-If<br>(MPDU1-CDG) | Psychomotorische Retardierung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Hautveränderungen, Ataxie  | Bereitstellung von Dolichol-P-Mannose und Dolichol-P-Glucose im Lumen des endoplasmatischen Retikulums | MPDU1  | 17p13        | 604041           |
| CDG-Ig<br>(ALG12-CDG) | Psychomotorische Retardierung, muskuläre Hypotonie, faciale Dysmorphien, Krampfanfälle, Mikrozephalie, abnorme subkutane Fettverteilung   | Dolichol-P-Man:Man7GlcNAc2-PP-Dolichol Mannosyltransferase   | hALG12 | 22q13        | 607143           |
| CDG-Ih<br>(ALG8-CDG)  | Gastrointestinale Symptome, Hepatomegalie, Gerinnungsstörungen, schwere Durchfälle, Enteropathie mit Proteinverlust, diätetische Behandlung zeigt teilweise Verbesserungen                      | Dolichol-P-glucose:<br>Glc1Man9GlcNAc2-PP-Dolichol-alpha 1,3-Glucosyltransferase                       | hALG8  | 11p15        | 608104           |





| CDG-Typ                | Häufige klinische Merkmale   | Betroffenes Protein  | Gen    | genet. Locus | OMIM*           |
|------------------------|--|--|--------|--------------|-----------------|
| CDG-li<br>(ALG2-CDG)   | Ophthalmologische Störungen, Krampfanfälle, verzögerte Myelinisierung, Gerinnungsstörungen, psychomotorische Retardierung  | GDP-Man: Man1GlcNAc2-PP-Dolichol Mannosyltransferase                     | hALG2  | 9q22         | 607906          |
| CDG-lj<br>(DPAGT1-CDG) | Infantile Krampfanfälle, psychomotorische Retardierung, Mikrozephalie, Muskelhypotonie, Mikrognathie, Exotropie  | UDP-GlcNAc: Dolichol Phosphat N-Acetylglucosamine-1-Phosphat Transferase | DPAGT1 | 11q23        | 608093          |
| CDG-lk<br>(ALG1-CDG)   | Hydrops fetalis, Hepatosplenomegalie, multiple Dysmorphien mit vergrößerter Fontanelle, Hypertelorismus, Mikrognathie, Hypogonadismus, Kardiomyopathie, muskuläre Hypotonie, psychomotorische Retardierung | GDP-Man:GlcNAc2-PP-Dolichol Mannosyltransferase                          | hALG1  | 16p13        | 608540          |
| CDG-lL<br>(ALG9-CDG)   | psychomotorische Retardierung, Mikrozephalie, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Hepatomegalie, Bronchialasthma   | Dolichol-P-Mannose: alpha 1,2 Mannosyltransferase                        | hALG9  | 11q23        | 608776          |
| CDG-lm<br>(DOLK-CDG)   | Ichthyose, progressiver Haarverlust, spärliche Augenwimpern und -brauen, Kardiomyopathie, muskuläre Hypotonie, Tod in der frühen Kindheit  | Dolichol-Kinase  | DOLK   | 9q34         | 610768          |
| CDG-ln<br>(RFT1-CDG)   | Entwicklungsretardierung, muskuläre Hypotonie, Krämpfe, Hepatomegalie, Blutgerinnungsstörung.  | RTF1-Protein   | RFT1   | 3p21         | 611908          |
| CDG-lo<br>(DPM3-CDG)   | muskuläre Hypotonie, Ataxie, dilatative Kardiomyopathie, leichte Muskeldystrophie  | Dolicholphosphat-Mannose Synthase 3                                      | DPM3   | 1q12-21      | 605951          |
| CDG-lp<br>(ALG11-CDG)  | Muskuläre Hypotonie, Entwicklungsverzögerung, Krampfanfälle  | GDP-Man:Man3-4GlcNAc2-PP-Dolichol Mannosyltransferase                    | hALG11 | 13q14        | 20080937 (PMID) |
| CDG-lq<br>(SRD5A3-CDG) | Kolobom der Augen, Ichthyose, Herzprobleme, Entwicklungsverzögerung, Gehirnfehlbildungen mit Hypoplasie des Kleinhirns   | Steroid 5alpha-Reduktase Typ 3   | SRD5A3 | 4q12         | 611715          |

| CDG-Typ                          | Häufige klinische Merkmale  | Betroffenes Protein   | Gen            | genet. Lokus | OMIM*            |
|----------------------------------|---|---|----------------|--------------|------------------|
| CDG-IIa<br>(MGAT2-CDG)           | Psychomotorische Retardierung ohne Neuropathie und cerebellare Hypoplasie, Gerinnungsstörungen Gesichtsdysmorphie, in einigen Fällen schwere epileptische Krampfanfälle   | Golgi N-Acetyl-Glucosaminyltransferase II                             | MGAT2          | 14q21        | 212066           |
| CDG-IIb<br>(GCS1-CDG)            | Psychomotorische Retardierung, Hypotonie, Hepatomegalie, Schädel- und/ oder Gesichtsdysmorphie, Epilepsie, Hypoventilation, Probleme beim Füttern, Krampfanfälle  | Glucosidase I im endoplasmatischen Retikulum                          | GCS1           | 2p13         | 606056           |
| CDG-IIc<br>(SLC35C1-CDG)         | Dysmorphien, psychomotorische Retardierung, schwere Infektionen, Therapie: orale Gabe von Fukose  | Golgi GDP-Fukose Transporter  | SLC35C1        | 11p11        | 605881<br>266265 |
| CDG-IId<br>( $\beta$ 4GALT1-CDG) | Makrozephalie, Hydrozephalus, muskuläre Hypotonie einhergehend mit reduzierter Muskelmasse, Sitzen und Stehen ohne Hilfe möglich, Gerinnungsstörungen, Myopathien, psychomotorische Retardierung  | Golgi UDP-Galactose:N-Acetylglucosamin beta-1,4-Galaktosyltransferase | $\beta$ 4GALT1 | 9p13         | 607091           |
| CDG-IIe<br>(COG7-CDG)            | Gesichtsdysmorphie, Dysplasie des Skeletts, Hypotonie, Hepatosplenomegalie, Gelbsucht, Epilepsie, Tod in der frühen Kindheit  | Untereinheit 7 des COG-Komplexes innerhalb des Golgi-trafficking      | COG7           | 16p12        | 608779<br>606978 |
| CDG-IIf<br>(SLC35A1-CDG)         | Makrothrombocytopenia, Neutropenie, kompletter Verlust von Sialyl-Lex Antigen oder CD15s auf polymorphkernigen Zellen, massive Blutung der hinteren Augenkammer, schwere Hautblutungen, akutes Atemnotsyndrom, opportunistische Infektionen | CMP-Sialinsäure Transporter   | SLC35A1        | 6q15         | 603585           |





| CDG-Typ                            | Häufige klinische Merkmale  | Betroffenes Protein  | Gen      | genet. Lokus | OMIM*  |
|------------------------------------|---|--|----------|--------------|--------|
| CDG-IIg<br>(COG <sub>1</sub> -CDG) | Fütterungsproblemen, Gedeihstörungen, allgemeine Hypotonie, normale Muskelkraft, Hände und Füße zu klein, schwache Herzhypertrophie, Wachstumsretardierung, schwache psychomotorische Retardierung, fortschreitende Mikrozephalie, leicht vergrößerte Leber und Milz, leichtgradige Hirn- und Kleinhirnatrophie | Untereinheit 1 des COG-Komplexes innerhalb des Golgi-trafficking | COG1     | 17q25        | 611209 |
| CDG-IIh<br>(COG <sub>8</sub> -CDG) | Gedeihstörungen, allgemeine Hypotonie, Gerinnungsstörungen, mentale und psychomotorische Retardierung, progressive zerebellare Ataxie   | Untereinheit 8 des COG-Komplexes innerhalb des Golgi-trafficking | COG8     | 16q22        | 611182 |
| CDG-IIi<br>(ATP6VoA2-CDG)          | Cutis laxa, große Fontanelle, herunterhängende Lidspalte, Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, neurologische Auffälligkeiten, Krämpfe  | Untereinheit a <sub>2</sub> der H <sup>+</sup> -ATPase           | ATP6VoA2 | 12q24        | 611716 |
| CDG-IIj<br>(COG <sub>4</sub> -CDG) | Krampfanfälle, faziale Dysmorphien, milde Hypertonie und Hyperreflexie, Atemwegserkrankungen, leichte Ataxie, Mikrozephalie   | Untereinheit 4 des COG-Komplexes innerhalb des Golgi-trafficking | COG4     | 16q22        | 613489 |
| CDG-IIk<br>(COG <sub>5</sub> -CDG) | Globale Entwicklungsverzögerung mit mentaler Retardierung, Ataxie und leichte muskuläre Hypotonie, Atrophie des Kleinhirns und des Gehirnstammes  | Untereinheit 5 des COG-Komplexes innerhalb des Golgi-trafficking | COG5     | 7q31         | 606821 |
| CDG-IIl<br>(COG <sub>6</sub> -CDG) | Krampfanfälle, Erbrechen, Gehirnblutungen mit Ohnmachtsanfällen, Cholestase-bedingter Vitamin K-Mangel  | Untereinheit 6 des COG-Komplexes innerhalb des Golgi-trafficking | COG6     | 13q13        | 606977 |

\* OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

Im Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>. Hier erhalten Sie alle Informationen (englisch) über die entsprechende Erkrankung.

Ein Vorschlag zu einer neuen Bezeichnung der einzelnen CDG-Defekte ist in Klammern in Spalte 1 zu finden.

Eingeschränkt erfolgreiche Therapien konnten bislang für CDG-Ib, CDG-Ih und CDG-IIc entwickelt werden. Für alle anderen Erkrankungen und damit für die meisten Patienten steht keine spezifische Therapie zur Verfügung. Gerade wegen der unterschiedlichen im Krankheitsverlauf betroffenen Organe und damit Krankheitssymptome profitieren alle von CDG betroffenen Patienten von einer koordinierten (Mit-)betreuung in interdisziplinär arbeitenden Zentren. In mindestens jährlichen Abständen sollten im Kindes- und Jugendalter neben einer kontinuierlichen sozialpädiatrischen Betreuung folgende spezialisierte Verlaufskontrollen durchgeführt werden:

- differenzierte neuropädiatrische/neurologische Untersuchungen
- orthopädische Kontrollen
- augenärztliche Kontrollen mit besonderem Augenmerk auf eine sich möglicherweise entwickelnde Retinitis pigmentosa
- Untersuchungen von Leber und Nieren
- endokrinologische Kontrollen insbesondere bzgl. der Schilddrüsenfunktion und der Pubertätsentwicklung

Vor jeder Operation muss eine komplette Gerinnungsanalyse durchgeführt werden, einschließlich Bestimmung der Einzelfaktoren, insbesondere der Faktoren IX und XI sowie der Proteine S und C, AT III und des Heparin-Cofaktors. Die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren im Blut, von denen die meisten bei CDG betroffene Glykoproteine sind, können auch beim gleichen Patienten beträchtlich schwanken. Als Folge sind Blutungs- und Thromboseneigung parallel erhöht vorhanden. Von ärztlicher Seite ist daher verstärkt auf eine gleichmäßige und ausreichende Zufuhr von Flüssigkeit zu achten. Vor allem einer Dehydratation (Flüssigkeitsmangel) muss frühzeitig und konsequent gegengesteuert werden. Patienten sollten einen Notfallausweis bzw. -medaillon mit den wichtigsten Erstinformationen und Telefonnummern sowie Angaben über die ersten unverzüglich durchzuführenden Maßnahmen bei sich tragen.

## CDG-la

### EIN DEFEKT DER PHOSPHOMANNOMUTASE II

CDG-la stellt mit bisher über 800 bekannten Patienten die weltweit häufigste Form von CDG dar. In unterschiedlicher Ausprägung betrifft CDG-la verschiedene Organe (multisystemische Erkrankung) und führt dabei besonders im Nervensystem mit Gehirn und langen Nervenbahnen, der Netzhaut der Augen, der Leber, den Nieren, dem Herz, der Haut und dem Fett- und Knochengewebe zu Krankheitsmanifestationen. Häufig führen die Krankheitsmerkmale zu geistiger und körperlicher Behinderung, insbesondere zu Muskelschwäche, Koordinationsstörung von Bewegungsabläufen (unsicherer Gang, unsicheres Greifen), Schielen, Störungen der Leberfunktion, Gedeihstörungen, eingezogene Brustwarzen und Veränderungen der Unterhautfettgewebeverteilung. Routineblutuntersuchungen zeigen eine leichte Erhöhung der Leberwerte (Transaminasen). Weiterführende Analysen führen häufig zum Befund eines Mangels an verschiedenen Glykoproteinen, wie z. B. der Gerinnungsfaktoren (Faktor XI und AT III) und, besonders charakteristisch, zu einem auffälligen Muster in der isoelektrischen Fokussierung (IEF) des Serums-Transferrins der Patienten (siehe auch [`Wie wird CDG diagnostiziert`](#)).

CDG-la kann sich akut als lebensbedrohliche Erkrankung manifestieren, an der etwa 20% der betroffenen Kinder bereits früh versterben. Schwere Komplikationen wie Herzbeutelergüsse und Schlaganfälle treten häufig im Rahmen von fieberhaften Erkrankungen der Kinder auf. Deshalb ist in diesem Fall eine rasche Fiebersenkung und Vorstellung beim Kinderarzt dringend erforderlich. Die Symptome von CDG-la ändern sich mit dem Alter und lassen sich nach den bisherigen Erfahrungen in vier Stadien untergliedern.





SIMON,  
8 Jahre,  
CDG-Ia

### ■ STADIUM 1 (0 bis ca. 3 Jahre)

Bei Neugeborenen werden häufig Schielen (Strabismus), eingezogene Brustwarzen und Veränderungen des Unterhautfettgewebes mit Orangenschalenhaut und Fettpolstern vor allem an Gesäß und Oberarmen beobachtet. Bereits in den ersten Lebenswochen können Muskelschwäche (Hypotonie) sowie eine vergrößerte Leber in Verbindung mit erhöhten Leberwerten auftreten. Gedeihstörungen mit Trinkschwäche (einige Kinder müssen mit einer Sonde ernährt werden) und schwere Durchfällen, eine ausgesprochene Müdigkeit und Schwäche, Herzbeutelergüsse mit Herzschwäche, wiederholte Infektionen und Gerinnungsstörungen können sich zu lebensbedrohlichen Erkrankungen entwickeln, die Krankenhausaufenthalte notwendig machen. Die meisten Patienten erholen sich jedoch von diesen kritischen Phasen. Bei einigen Kindern sind die Symptome von CDG-Ia schwächer ausgeprägt, wobei auch in diesen Fällen erhöhte Leberwerte, Muskelschwäche, Schielen und Entwicklungsverzögerungen beobachtet werden. Veränderungen an den Nieren, der Leber und Herzbeutelergüsse lassen sich oft nur mittels Ultraschalldiagnostik (Sonographie) feststellen. Bei zusätzlichen neurologischen Untersuchungen finden sich eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit und im CT (Computertomographie) oder MRT (Kernspintomographie) des Kopfes ein deutlich verringertes Kleinhirnvolumen.

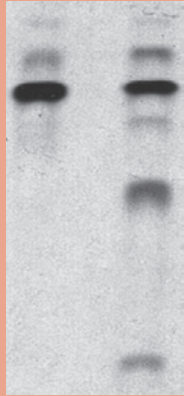
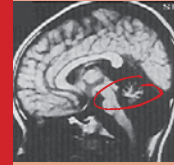
### ■ STADIUM 2 (ca. 3 bis ca. 10 Jahre)

Lebensbedrohliche Verschlechterungen stellen sich in diesem Lebensabschnitt nur ausnahmsweise ein. Erhöhte Leberwerte und ein erniedrigtes AT III sind nach wie vor vorhanden.

Neurologische Symptome stehen im Vordergrund: Muskelschwäche in den Beinen, unsicheres Greifen, wackeliges Sitzen und Stehen (Ataxie). Viele Kinder erlernen nicht das freie Laufen. Die geistige und motorische Behinderung wird deutlicher. Bei einigen Patienten kann es zu einer schlaganfallähnlichen Symptomatik (stroke-like-episodes) kommen, mit vorübergehender Bewusstlosigkeit, Blindheit oder Lähmung. Diese Episoden ereignen sich vermehrt in Zusammenhang mit Fieber und Infekten. Bei einigen Patienten treten Krampfanfälle (Epilepsie) auf. Obwohl die Kinder überwiegend eine ausgeprägte Sprachentwicklungsverzögerung zeigen, weisen sie ein gutes Sprachverständnis und Erinnerungsvermögen auf. Sie haben ein fröhliches Temperament, eine ausgeprägte Willensstärke und eine gute Sozialkompetenz.

### ■ STADIUM 3 (ca. 10 bis ca. 15 Jahre)

Die Erkrankung stabilisiert sich. Es werden nur noch selten krisenhafte Verschlechterungen beobachtet. Krampfanfälle nehmen an Häufigkeit und Schwere ab. Die Polyneuropathie und Schwäche in den Beinen schreitet weiter fort. Die Bewegungsunsicherheit der Arme und Beine stabilisiert sich. Bereits in diesem Alter kann die Netzhaut des Auges krankhaft verändert sein (Retinitis pigmentosa) und zu Nachtblindheit oder einem eingeschränkten Gesichtsfeld führen. Häufig verbessert sich der Strabismus. Die meisten Patienten benötigen einen Rollstuhl, einige lernen jedoch mit Hilfe oder alleine zu laufen. Auch das Knochengewebe ist bei CDG-Ia betroffen (u.a. Osteoporose). Dies kann je nach Schwere der Ausprägung zur Verformung der Wirbelsäule (Kyphoskoliose) führen. Im Verhältnis zum kurzen Rumpf erscheinen die Arme und Beine relativ lang. Einige Kinder sind kleinwüchsig.



#### CDG-Ia Kleinhirnhypoplasie

Im markierten Bereich ist deutlich das verringerte Kleinhirnvolumen zu erkennen.

#### ■ STADIUM 4 (ab ca. 16 Jahren, Erwachsenenalter)

In diesem Alter wird in der Regel eine weitere Stabilisierung des geistigen und körperlichen Gesundheitszustandes beobachtet. Die Leberwerte können sich normalisieren. Gedeihstörung, Durchfälle, Infektanfälligkeit, Gerinnungsstörungen, Thrombosen oder Blutungen, schlaganfallähnliche Episoden und Krampfanfälle stellen keine schwereren Probleme dar.

Bei Frauen bleibt die sexuelle Reifeentwicklung aus, wohingegen Männer äußere Geschlechtsmerkmale entwickeln. Weiterhin besitzen auch ältere Patienten eine gute Kommunikationsfähigkeit.

#### CDG-Ib

##### EIN DEFECT DER PHOSPHOMANNOSE-ISOMERASE

Im Gegensatz zu den meisten anderen CDG-Typen, wurden bei CDG-Ib Patienten bisher keine neurologischen Auffälligkeiten beobachtet. Die Erkrankung manifestiert sich mit schweren Durchfällen und Störungen des Leberstoffwechsels, die mit dem Umbau des Bindegewebes (Fibrose), erhöhten Leberwerten und Blutgerinnungsdefekten einhergehen.

**Behandlung: In vielen Fällen ist CDG-Ib durch die orale Gabe des Zuckers Mannose effektiv therapierbar.**

#### CDG-Ic

##### EIN DEFECT DER hALG6-GLUCOSYLTRANSFERASE

Das klinische Bild der CDG-Ic-Patienten ist im Vergleich zu CDG-Ia meist milder ausgeprägt. Es fehlen die für CDG-Ia charakteristischen somatischen Stigmata sowie abnormalen Muskeleigenreflexe und Verminderungen der Nervenleitgeschwindigkeiten. Allgemein präsentieren sich die bisher bekannten ca. 100 Patienten mit psychomotorischer Retardierung, muskulärer Hypotonie, Koordinationsstörung von Bewegungsabläufen, sowie periodisch auftretenden Anfällen und Blutgerinnungsstörungen.

## CDG-ld

### EIN DEFEKT DER hALG3-MANNOSYLTRANSFERASE

Die wenigen bisher beschriebenen CDG-ld Patienten sind schwerstbehindert. Sie leiden an Lähmungserscheinungen der Muskulatur aller vier Extremitäten, Rückbildung des Kleinhirns, Verkleinerung des Schädelumfangs, Anfällen, schwerer psychomotorischer Retardierung und multiplen Fehlbildungen wie bspw. abnormen Gaumenzäpfchen, bogenförmiger Gaumenspalte, fehl gebildeten Ohren, Schwund des Sehnervs und Iris-Kolobom.

## CDG-le

### EIN DEFEKT DER DOLICHOL-PHOSPHAT-MANNOSE SYNTHASE-1

Bei den bisher identifizierten CDG-le-Patienten wurden im ersten Lebensjahr eine schwere psychomotorische Retardierung sowie eine Reihe von Fehlbildungen, wie vergrößerter Augenabstand, auffällige Gaumenspalte, kleine Hände und Kniekontrakturen beobachtet. Weiterhin leiden die Patienten an muskulärer Schwäche, kortikaler Blindheit, schwer zu behandelnden Anfällen und Gerinnungsstörungen. Ein MRT dieser Patienten zeigte eine Rückbildung des Kleinhirns. CDG-le-Patienten sind von schweren Infektionen betroffen und scheinen nicht in der Lage zu sein, soziale Kontakte aufzubauen.



Laura,  
4 Jahre,  
CDG-la



## CDG-If

### EIN DEFEKT IN DER BEREITSTELLUNG VON DOLICHOL-PHOSPHAT-MANNOSE UND DOLICHOL-PHOSPHAT-GLUCOSE

Die bisher bekannten CDG-If Patienten fielen durch psychomotorische Retardierung und muskuläre Schwäche auf. Außerdem wurde ein Anfallsleiden, Wachstums- und Gedeihstörungen, kaum vorhandene Sprachentwicklung, ein Fischschuppen-ähnlicher Hautausschlag sowie Netzhautdegeneration beschrieben.

## CDG-Ig

### EIN DEFEKT DER hALG12-MANNOSYLTRANSFERASE

Bei den wenigen bisher bekannten CDG-Ig-Patienten wurden psychomotorische Entwicklungsstörungen, Fettpolster am Gesäß, fehl gebildete Ohren sowie eine auffällig verkleinerte Oberlippenrinne beobachtet. Im zweiten Lebensjahr können Krämpfe auftreten. Wie auch bei anderen CDG-Typen zeigt sich bei CDG-Ig eine Verkleinerung des Schädelumfangs (Mikrozephalie) und muskuläre Hypotonie.

## CDG-Ih

### EIN DEFEKT DER hALG8-GLUCOSYLTRANSFERASE

Der klinische Phänotyp des CDG-Ih-Indexpatienten ähnelt dem von CDG-Ib. Eine psychomotorische Entwicklungsstörung liegt ebenfalls nicht vor. Der Patient zeigte im Alter von 4 Monaten Ödeme im Bauchraum aufgrund eines stark verminderten Albuminspiegels, der durch die Erkrankung der Schleimhaut von Magen- und Darmtrakt und dem damit verbundenem Proteinverlust hervorgerufen wird. Weiterhin leidet der Patient an schwerer Diarrhö, Lebervergrößerung und Gerinnungsstörungen. Es wurden weder Fehlbildungen noch ZNS Auffälligkeiten beobachtet.

Neben dem Indexpatienten wurden 3 weitere CDG-Ih Patienten beschrieben, von denen einer durch eine asymmetrische Schädelform, eine vergrößerte Fontanelle, vergrößerten Augenabstand und verbreiterten Nasenrücken, abnormal positionierte Ohren, eine lange Oberlippenrinne, kurzen Hals, Beugekontrakturen der Fingergelenke und Klumpfuß auffiel. Außerdem wurden eine verminderte Lungenentwicklung, Herzprobleme, Gallestauung und kleine Nierenzysten beobachtet.

**Behandlung: Eine fettarme Diät in Kombination mit der Gabe von essentiellen Fettsäuren zeigte nach achtzehnmonatiger Behandlung Erfolge im Bereich der Diarrhö und der mit Eiweißverlust verbundenen Erkrankung der Magen-/ Darm-Schleimhaut. Leichte Leberprobleme sowie Gerinnungsstörungen blieben weiterhin vorhanden.**

## CDG-li

### EIN DEFEKT DER hALG2-MANNOSYLTRANSFERASE

Bislang ist erst 1 Patient mit diesem Erkrankungstyp beschrieben worden. Es traten weder perinatale noch postnatale Komplikationen auf. Ab dem 2. Lebensmonat zeigte sich eine fortschreitende Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Im Alter von zwei Monaten wurde auf beiden Augen eine Irisfehlbildung sowie ein Katarakt auf dem linken Auge festgestellt. Es entwickelten sich Anfälle, und im Alter von 4 Monaten wurde die Diagnose einer schweren Epilepsie (Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe) gestellt. Bei der Untersuchung des Schädels mittels MRT zeigte sich im 5. Monat eine stark verminderte Ausbildung der Myelinscheiden. Ein nahezu vollständiger Stillstand der Myelinisierung wurde im achten Monat festgestellt. Allgemein präsentiert sich der Patient als Kleinkind mit einer stark beeinträchtigten mentalen sowie motorischen Entwicklung, verstärkten Sehnenreflexen ohne ausgeprägte Spastik, Herzgeräuschen, leichter Vergrößerung der Leber und verlängerten Blutgerinnungszeiten.

## CDG-Ij

### EIN DEFEKT DER hDPAGT1-TRANSFERASE

Bislang konnte erst ein Patient mit diesem CDG-Typ identifiziert werden. Bei dem Patienten wurde eine verzögerte Entwicklung, schwere muskuläre Hypotonie und medikamentös nicht behandelbare Anfälle festgestellt. Weiterhin wurden eine Verkleinerung des Schädelumfangs, gewölbte Gaumenspalte, verkleinerter Oberkiefer, Auswärtsschielen, Schiefstellung der Finger, Vier-Finger-Furchen der Innenhand und Orangenhaut auf den Oberschenkeln beobachtet. Im Alter von 6 Jahren verfügte der Patient nur über eine minimale Sprachentwicklung.

## CDG-Ik

### EIN DEFEKT DER hALG1-MANNOSYLTRANSFERASE

Die bisher bekannten Patienten zeigten ein sehr schweres klinisches Bild und verstarben oftmals schon als Säuglinge. Während der Schwangerschaft wurde bei einem der Patienten durch Ultraschalluntersuchungen ein bereits vorgeburtlich vorhandener Hydrozephalus (Wasserkopf) sowie Leber- und Milzvergrößerungen festgestellt. Weiterhin wurden bei den CDG-Ik Fällen nach der Geburt Hydrozephalie, multiple Fehlbildungen wie große Fontanelle, vergrößerte Augenabstände und verbreiteter Nasenrücken, abnorm verkleinerte Oberkiefer, gestörte Ausbildung der primären Geschlechtsmerkmale, Kontrakturen, das Fehlen von Reflexen, Herzmuskelerkrankung und multifokale epileptische Anfälle beobachtet. CDG-Ik-Patienten mit einem milderem klinischen Verlauf zeigten eine verminderte psychomotorische Entwicklung, nichtbehandelbare Anfälle, muskuläre Hypotonie, Blindheit, Leberprobleme und Gerinnungsstörungen.

## CDG-IL

### EIN DEFEKT DER hALG9-MANNOSYLTRANSFERASE

Bei den bisher bekannten CDG-IL Patienten wurden eine Verkleinerung des Schädelumfangs, Hypotonie, Anfallsleiden, Lebervergrößerung, Entwicklungsstörungen und Bronchialasthma beschrieben.

## CDG-Im

### EIN DEFEKT DER DOLICHOL-KINASE

Bislang wurden vier Patienten mit einem Defekt in diesem Enzym gefunden. Bei ihnen wurde eine dilative Herzmuskelschädigung, Entwicklungsstörung, Lichtung des Kopfhaares, eine gestört ablaufende Verhornung des Plattenepithels (Parakeratose) sowie ein Mangel an Muskelstärke und Muskelspannung (muskuläre Hypotonie) beobachtet. Laborchemisch fand sich eine Fehlglykosylierung zahlreicher Plasmaproteine. Alle Patienten verstarben schon innerhalb des ersten Lebensjahres.

## CDG-In

### EIN DEFEKT DES hRFT1-PROTEINS

Bereits mit 3 Wochen kam es bei dem Indexpatienten zu ersten Auffälligkeiten, die durch myoklonische Reflexe und einen Mangel an Muskelstärke und Muskelspannung (muskuläre Hypotonie) geprägt waren. Später entwickelten sich Krampfanfälle in Verbindung mit Augenrollen und verminderten visuell evozierten Potentialen sowie eine Lebervergrößerung (Hepatomegalie). Aufgrund von Ernährungsproblemen kam es zur Gedeihstörung. Mit 2 Jahren zeigte sich eine ausgeprägte Entwicklungsverzögerung.

## CDG-lo

### EIN DEFECT DER DOLICHOL-PHOSPHAT-MANNOSE SYNTHASE 3

Die einzige bislang beschriebene Patientin wurde im Alter von 27 Jahren mit CDG diagnostiziert. Mit 11 Jahren war sie normal intelligent, zeigte aber eine leichte Muskelschwäche sowie eine leichte Ataxie. Im Alter von 20 Jahren wurde eine dilatative Kardiomyopathie festgestellt, und im Alter von 21 Jahren erlitt sie einen Krampfanfall.

## CDG-lp

### EIN DEFECT DER hALG11-MANNOSYLTRANSFERASE

Die Indexpatientin zeigte bereits im Alter von 3 Wochen erste Auffälligkeiten, die durch wiederkehrendes Erbrechen, Trinkschwäche sowie muskuläre Hypotonie, betont im Kopf- und Rumpfbereich, gekennzeichnet war. Im Alter von 4 Monaten zeigten sich pathologische Werte in verschiedenen Hörtests sowie eine träge Reaktion der Pupillen auf Licht, keine Blinzelreaktion und eine ungenügende Fixation. Ab dem Alter von 10 Monaten wurden mehrmals täglich Krampfanfälle beobachtet. Die Patientin verstarb mit 2 Jahren.

## CDG-lq

### EIN DEFECT DER STEROID 5-ALPHA-REDUKTASE TYP 3

Alle bisher identifizierten Patienten zeigten ein schweres, früh auftretendes Augenleiden, das u.a. eine Hypoplasie des optischen Nervs, Kolobom der Retina, angeborene Katarakte und Glaukome beinhaltete. Weitere charakteristische Symptome sind Hypoplasie des Kleinhirnwurms, Anämie, Ichthyose, Leberstörungen sowie Blutgerinnungsstörungen und muskuläre Hypotonie.

## CDG-IIa

### Ein Defekt der hMGAT2-Transferase

Die beschriebenen CDG-IIa-Patienten zeigen eine schwerere psychomotorische Beeinträchtigung, die sich auf das Sehen, die Sprache, das Sitzen und das Gehen auswirkt. Allgemein leiden sie an muskulärer Hypotonie, Gerinnungsstörungen mit erhöhten Leberwerten und einem charakteristischen stereotypischen `Handwasch-Verhalten´ wie es auch vom Rett Syndrom bekannt ist. MRT-Untersuchungen zeigen eine Dichteminderung der weißen Substanz des Gehirns sowie eine verringerte Myelinisierung. Im Vergleich zu CDG-Ia wurde weder eine periphere Neuropathie noch eine Unterentwicklung des Kleinhirns beobachtet. CDG-IIa-Patienten zeigen äußere Fehlbildungen wie Hakennase, auffallend große Ohren, Veränderungen in der Kieferstellung (Prognathie), tief sitzende Dau- menansätze, Fehlstellungen der Zehen und weit auseinander stehende Brustwarzen. Chronische Ernährungsstörungen, verbunden mit schwerer Diarrhö, häufige Infektionen der oberen Luftwege und Gerinnungsstörungen sind weitere Anzeichen für CDG-IIa.

## CDG-IIb

### Defekt der Glucosidase I im Endoplasmatischen Retikulum

Der einzige bisher beschriebene CDG-IIb Patient fiel bereits als Neugeborener durch allgemeine Schwäche, verringerte Motilität und Ödeme auf. Fehlbildungen beinhalteten ein ausgeprägtes Hinterhaupt, kurze Lidspalten, lange Augenlider, eine breite Nase, Rück- verlagerung des Unterkiefers, hohen bogenförmigen Gaumen, unterentwickelte Genitalien, überlappende Finger und Wachstums- deformation der Wirbelsäule. Der Krankheitsverlauf entwickelte sich progressiv und war charakterisiert durch Lebervergrößerung, Atmungsprobleme, Fütterungsprobleme und Krämpfen. Der Patient verstarb im 3. Lebensmonat. Die Krankheit wird durch den Suchtest auf CDG (IEF des Serumtransferrins) nicht erfasst und kann nur mit Spezialuntersuchungen erkannt werden.

## CDG-IIc

### CDG-IIc: EIN DEFECT DES GOLGI GDP-FUKOSE TRANSPORTERS

Dieser Erkrankungstyp wird auch als Leukozyten-Adhäsionsdefekt Typ II (LAD II) bezeichnet. Die CDG-IIc-Patienten zeigen eine mittlere bis schwere psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Zwergwuchs und Fehlbildungen, die einen breiten sowie flachen Nasenrücken, lange Augenlider und große Handteller beinhalten. Aufgrund der Abwesenheit von fukosylierten Selektinliganden ist die Anheftung von Leukozyten an die Endothelzellen sowie die Migration der Neutrophilen zu den Entzündungsorten beeinträchtigt, was zu vielen hochfieberhaften Infekten führt. Damit im Zusammenhang steht eine dauerhafte Erhöhung der weißen Blutkörperchen im Blut (Leukozytose). Auch haben CDG-IIc-Patienten keine bestimmbare Blutgruppe (Bombay-Typ). Während der Neugeborenenperiode sind Infektionen mit Neutrophilie häufig. Die Ursache für CDG-IIc konnte biochemisch auf den verminderten Import von GDP-Fucose in den Golgi-Apparat und die damit verbundene Unterfucosylierung von Glykoproteinen zurückgeführt werden. Der genetische Defekt wird durch Mutationen im Gen für den Golgi GDP-Fucosetransporter verursacht. Im Austausch gegen GMP transportiert dieser Transporter an GDP-gebundene Fucose in den Golgi-Apparat.

**Behandlung:** Durch die orale Gabe von L-Fucose ist es möglich, den erhöhten Leukozytenspiegel der CDG-IIc Patienten auf ein normales Maß zu senken und die ständigen Infektionen zu unterbinden, allerdings zeigte sich bisher keine Besserung der geistigen Retardierung. Diese Krankheit wird durch den CDG-Test nicht entdeckt und kann nur mit Spezialuntersuchungen erkannt werden.



## CDG-IId

### EIN DEFECT DER GOLGI- $\beta$ 1,4 GALAKTOSYLTRANSFERASE

Der Indexpatient wies bereits bei der Geburt einen Wasserkopf, Gerinnungsdefekte und extensive abdominale Blutungen auf, die durch einen Riss der Leberkapsel verursacht wurden, auf. In den folgenden Monaten kam es zu einer vorübergehenden Gallestauung. Es zeigten sich erhöhte Kreatinkinasewerte als Indikator einer Muskelerkrankung und ein fortschreitender Wasserkopf. Es entwickelte sich eine nicht-proportionale muskuläre Schwäche mit verminderter Muskelmasse und schlechter Kopfkontrolle verbunden mit abgeschwächten Sehnenreflexen. Das optische Erkennen und das Hören blieben erhalten, ebenso wie die Funktion der anderen Hirnnerven. Im Alter von 2 Jahren konnte der Patient zwischen bekannten und unbekannt Personen unterscheiden und sprach einige Worte.

## CDG-Ile

### EIN DEFECT DES GOLGI-ASSOZIERTEN COG-KOMPLEXES (COG7)

Die bisher bekannten Patienten fielen bei der Geburt zunächst durch Pulsschwäche und Atemdepression auf. Fehlbildungen beinhalteten niedrig sitzende, auffällig geformte Ohren, einen abnorm verkleinerten Oberkiefer, einen kurzen Hals und lose, faltige Haut. Kurz nach der Geburt zeigte sich eine generelle Hypotonie sowie eine Vergrößerung von Leber und Milz. Es entwickelte sich eine fortschreitende Gelbsucht (Ikterus). Die Patienten litten oftmals unter schweren Epilepsien und starben innerhalb des ersten Lebensjahres aufgrund von Infektionen und Herzproblemen.

## CDG-IIf

### EIN DEFECT DES CMP-SIALINSÄURE-TRANSPORTERS IM GOLGI

Bereits kurz nach der Geburt wurden bei dem bisher einzigen CDG-IIf-Patienten eine massive Blutung in einer der hinteren Augenkammer sowie schwere Hautblutungen beobachtet. Im Verlauf der nächsten 30 Monate verschlimmerte sich das klinische Erscheinungsbild aufgrund der verminderten Zahl von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten mit akuter Atemnot und opportunistischen Infektionen. Der Patient verstarb mit 37 Monaten an einer Virus-bedingten Lungenentzündung verbunden mit massiven Blutungen in der Lunge.

## CDG-IIg

### EIN DEFECT DES GOLGI-ASSOZIERTEN COG-KOMPLEXES (COG1)

Der Index-Patient leidet seit der Geburt an ernährungsbedingten Gedeihstörungen. Im Alter von 2 Monaten zeigte sich eine allgemeine Hypotonie, besonders ausgeprägt im Bereich der rumpfwärts gelegenen Gliedmaßen. Die Muskelkraft war normal. Weiterhin sind Hände und Füße zu klein, und es zeigte sich eine geringfügige Hypertrophie der linken Herzseite. Nach dem 7. Monat wurde bei dem Patienten eine Wachstumsretardierung beschrieben. Mit 21 Monaten wurde eine leichte psychomotorische Retardierung, eine fortschreitende Verkleinerung des Schädelumfangs sowie eine geringfügig vergrößerte Leber und Milz beobachtet. MRT-Untersuchungen ergaben ein geringfügig vermindertes Volumen des Groß- und Kleinhirns.

### CDG-IIh

#### EIN DEFEKT DES GOLGI-ASSOZIERTEN COG-KOMPLEXES (COG8)

Bei den bisher beschriebenen Patienten verlief sowohl die Schwangerschaft als auch Geburt und Neugeborenenperiode unauffällig. Ab dem Alter von 6 Monaten fielen eine psychomotorische sowie mentale Retardierung auf. Weiterhin wurden muskuläre Schwäche, Gedeih- und Entwicklungsstörungen beobachtet. Einer der Patienten entwickelte eine progressiv verlaufende zerebellare Ataxie.

### CDG-IIi

#### EIN DEFEKT DER H<sup>+</sup>ATPASE IM GOLGI

Die von diesem Defekt betroffenen Patienten zeigten bereits kurz nach der Geburt starke Hautfaltenbildung und hängende Hautaussackungen im Gesicht und am Körper (Cutis laxa). Weiterhin wurden eine große, sich spät schließende Fontanelle, herunterhängende Lidspalten und eine generelle Wachstums- und Entwicklungsverzögerung beschrieben. Einige Patienten entwickelten später Krämpfe und deutliche mentale Funktionsstörungen. Der Hautphänotyp scheint mit dem Alter milder zu werden.

### CDG-IIj

#### EIN DEFEKT DES GOLGI-ASSOZIERTEN COG-KOMPLEXES (COG4)

Der einzige COG4-Patient zeigte faziale Dysmorphien, die besonders durch ein nach unten geneigtes Gesicht und dickes Haar geprägt waren. Er entwickelte sich bis zum Alter von 4 Monaten normal, litt dann aber wiederholt unter Krampfanfällen. Bis zum Alter von 12 Monaten wurden weiterhin eine leichte periphere Hypertonie und Hyperreflexie sowie wiederholte Infektionen der Atemwege beobachtet. Im Alter von 3 Jahren zeigt sich eine Mikrozephalie, eine leichte Ataxie sowie eine psychomotorischen Behinderung. Er kann sich sprachlich nicht artikulieren.

## CDG-IIIk

### EIN DEFEKT DES GOLGI-ASSOZIERTEN COG-KOMPLEXES (COG5)

Der klinische Phänotyp der Index-Patientin war im Alter von 8 Jahren von einer globalen Entwicklungsverzögerung mit mentaler Retardierung, Ataxie und leichter muskulären Hypotonie sowie Atrophie des Kleinhirns und des Gehirnstammes charakterisiert. Mit 14 Jahren zeigte sie ein gutes Sprachverständnis, leichte Hypotonie bei normalen Reflexen und guter Muskelstärke.

## CDG-III L

### EIN DEFEKT DES GOLGI-ASSOZIERTEN COG-KOMPLEXES (COG6)

Der einzige bislang beschriebene Patient mit diesem Defekt zeigte bereits kurz nach der Geburt erste Auffälligkeiten, die besonders durch nicht-behandelbare Krampfanfälle, Erbrechen und Bewusstseinsverlust aufgrund von Blutungen im Schädelinneren gekennzeichnet waren. Biochemisch zeigte sich ein Cholestase-bedingter Vitamin K-Mangel. Der Patient verstarb im Alter von 5 Wochen.



## WANN SOLLTE EINE CDG-DIAGNOSTIK EINGELEITET WERDEN?

Bei allen Babys und Kleinkindern, die eines der Kardinalsymptome von CDG aufweisen:

- Eingesunkene Brustwarzen, Fettverteilungsstörungen, Kleinhirnhypoplasie und/oder Eiweißverlustsyndrom, Kardiomyopathie
- Zwei oder mehr der folgenden klinischen Merkmale: Gedeihstörung, Lebererkrankungen unklarer Ursache, Entwicklungsverzögerung, Krampfanfälle, muskuläre Schwäche und/oder Strabismus
- Eine unklare Multisystemerkrankung
- Auffallende Laborbefunde der Glykoproteine (z.B. erniedrigter Faktor XI und/oder AT III).

## WIE WIRD CDG DIAGNOSTIZIERT?

Einen international standardisierten, diagnostischen Test für CDG, der aus einer kleinen Serummenge (ca. 0,5 ml) durchgeführt werden kann, stellt die isoelektrische Fokussierung (IEF) des Eisen-bindenden Serumproteins Transferrin dar. Transferrin ist ein optimales Markerprotein für die CDG-Diagnostik, da es sich in relativ großer Menge im Blut befindet und mit zwei strukturell gleichen Zuckerketten verknüpft ist, die an ihrem Ende jeweils zwei negativ geladene Sialinsäurereste tragen. Angeborene Defekte in der Synthese der Zuckerketten führen bei CDG zu einem Verlust dieser Sialinsäurereste und damit zu einer





BENEDIKT,  
1 Jahr,  
CDG-1a

Veränderung der elektrischen Ladung des Transferrins, die weiterführende diagnostische Untersuchungen ermöglicht. Zur Absicherung eines Glykosylierungsdefekts bei einem auffälligen IEF-Befund des Transferrins sollte ein weiteres Markerprotein aus dem Serum, wie etwa alpha-1-Antitrypsin, untersucht werden. Ein verändertes Laufverhalten in der IEF beider untersuchter Proteine deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf CDG hin.

Falsch-positive CDG-Befunde werden in einigen Fällen bei Kindern beobachtet, die jünger als 3 Monate alt sind, da bei ihnen offenbar noch keine vollständige Proteinglykosylierung vorliegt. Darüber hinaus ist es absolut notwendig, Serum für die IEF des Transferrins zu verwenden, da die Antikoagulantien in Plasma ebenfalls zu falsch-positiven Befunden führen können. Die Verwendung von Blutkarten (Guthrie-Cards) für die CDG-Einganguntersuchung ist möglich, häufig ist jedoch im Falle eines positiven CDG-Befundes eine Absicherung aus Serum erforderlich. Weitere falsch-positive Befunde werden bei Mutationen innerhalb des Proteinanteils von Transferrin beobachtet, bei denen es zu einem Verlust oder zum Entstehen von geladenen Aminosäuren kommt. Diese Verdachtsfälle können in den meisten Fällen mit Hilfe eines Sialidaseabbaus und anschließender IEF des Transferrins aufgeklärt werden.

Nach Stellung einer CDG-Diagnose müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Die bekannten CDG-Typen können oftmals aus den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) einer (in diesem Fall) Blutplasmaprobe nachgewiesen werden. Manchmal ist aber die Entnahme einer Hautprobe nicht zu umgehen. Mit Hilfe dieser Hautzellen werden die verschiedenen Enzyme, Transporter usw. untersucht, die den bisher bekannten CDG-Typen zugeordnet werden konnten. Bei einigen Patienten liegen aber neue, noch nicht charakterisierte Erkrankungen vor, bei denen durch aufwendige Zusatzuntersuchungen versucht wird, den zugrunde liegenden Defekt aufzudecken.

CDG sind heute mit Sicherheit noch unterdiagnostiziert und sollten immer von Pädiatern und Neurologen in ihre differentialdiagnostischen Überlegungen eingeschlossen werden!

Bei CDG-Patienten, denen einer der bekannten Enzymdefekt zugeordnet werden konnte, besteht die Möglichkeit, Genuntersuchungen (Mutationsanalysen) durchzuführen, die den „Vererbungsfehler“, der bei dem Kind nach Vererbung von den Eltern vorliegt, aufzeigen. Diese Untersuchungsergebnisse können auch im Zusammenhang einer vorgeburtlichen Diagnostik bei weiterem Kinderwunsch der betroffenen Familie genutzt werden (Pränataldiagnostik).



**JA, ICH WERDE**  **FÖRDERMITGLIED**

**VEREINSMITGLIED DES BUNDESVEREIN CDG-SYNDROM E.V.** Lehmbünte 2a · 31515 Wunstorf

*Damit der Bundesverein CDG-Syndrom e.V. mit meiner Spende rechnen kann, erteile ich diese Einzugsermächtigung. Ich kann sie jederzeit widerrufen.*

### FÜR FÖRDERMITGLIEDER:

Bitte buchen Sie

monatlich     1/4 jährlich     1/2 jährlich     jährlich     einmalig

einen Betrag von

€20     €40     €50    €  von meinem Konto ab



### FÜR VEREINSMITGLIEDER:

Bitte buchen Sie jährlich €30 von meinem unten angegebenen Konto ab

*Wenn mein Konto nicht ausreichend gedeckt ist, ist mein Geldinstitut nicht verpflichtet, den Betrag einzulösen.*

Konto-Nr.:

Kontoinhaber/-in:

Geldinstitut:

Straße / Hausnr:

BLZ:

PLZ / Ort:

Ort / Datum:

Telefon / Email:

Unterschrift:

Geburtsdatum:

Ihr Fördermitgliedsbeitrag ist steuerlich abzugsfähig.  *Zuwendungsbestätigung am Jahresende erwünscht. (bitte ankreuzen)*

*Wir versichern: Ihre Angaben werden nur für die Zwecke des Bundesverein CDG-Syndrom e.V. verwendet.*

Bitte stecken Sie diesen Abschnitt in einen frankierten Briefumschlag.

Im Namen aller Glycokids - Vielen Dank!

**BUNDESVEREIN CDG-SYNDROM E.V.**  
**LEHMBÜNTE 2A**  
**31515 WUNSTORF**



**IHRE ANSCHRIFT:**

Name

Straße / Hausnr.

PLZ / Ort

Bitte schicken Sie mir weitere Informationen über das CDG-Syndrom

Achtung: Die Untersuchungen können Kosten verursachen! Bitte informieren Sie sich vorab.  
Senden Sie 0,5 ml Blutserum an: (Bestimmung auch aus Guthriekarte möglich)

**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin**

Kinderheilkunde I

Prof. Dr. rer. nat. Christian Körner

Im Neuenheimer Feld 153

D-69120 Heidelberg

Tel.: 06221-56-39993 (Mobil)

Tel.: 06221-56-4817 (Labor)

Tel.: 06221-56-4183 (Büro)

Fax: 06221-56-5907

E-Mail: christian.koerner@med.uni-heidelberg.de

Homepage: [www.klinikum.uni-heidelberg.de/Arbeitsgruppe-Prof-Koerner.9503.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Arbeitsgruppe-Prof-Koerner.9503.o.html)

**Kinderspital Zürich**

Dr. sc. nat. Patricie Paesold-Burda

Steinwiesstrasse 75

8032 Zürich

Tel. 044 266 71 74

email: [patricie.paesoldkispi.unizh.ch](mailto:patricie.paesoldkispi.unizh.ch)

**Westfälische Wilhelms-Universität Münster\***  
**Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde/Stoffwechsellabor**

Prof. Dr. Thorsten Marquardt

Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster

Tel.: 0251-834-8002 (Pforte), 0251-834-7750 (Terminvereinbarung),

0251-835-7736 (Labor), Fax: 0251-835-6085

E-Mail: [marquat@uni-muenster.de](mailto:marquat@uni-muenster.de)

Internet: <http://cdg.klinikum.uni-muenster.de>

\* Analyse sämtlicher CDG inclusive der durch den CDG-Test nicht erfassten Formen sowie von CDG-X. die Untersuchungen werden im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen durchgeführt und sind für den Einsender **kostenfrei**.

## ERNÄHRUNGSPROBLEMATIK BEI CDG

Bei einigen CDG-Kindern kann eine akute und/oder chronische Essstörung bestehen. Diese werden z.B. durch Empfindlichkeitsprobleme im Mund- und Rachenbereich (Überempfindlichkeit im Mund: Ablehnung, Abneigung/Unterempfindlichkeit im Rachen: verspätetes Schlucken), andererseits durch motorische Probleme (gestörte Koordination von Zungenbewegung, eingeschränkte seitliche Zungenbeweglichkeit, verminderte Lippenanspannung, Zähneknirschen und Schwierigkeiten bei Umstellung von künstlicher zur normalen Ernährung) hervorgerufen.

Zur Therapie einer solchen Essstörung ist eine logopädische und ernährungstherapeutische Behandlung erforderlich. Hier können verschiedene Maßnahmen angewandt werden:

Bei motorisch bedingten Essstörungen: Richtiges Aufsitzen, richtige Essposition, Saug- und Schlucktraining und deren Koordination, Verbesserung der Hilfsmittel (besondere Sauger, Löffel, Geschirr u.a.).

Bei empfindlichkeitsbedingten Essproblemen: Zuerst sollte ein individuelles Basisprotokoll erstellt werden, das die üblichen Essgewohnheiten erfasst. Danach sollten folgende Essparameter individuell und den besonderen Bedürfnissen des Kindes angepasst werden: Konsistenz, Geschmack, Temperatur, angebotene Menge u.a.





MORITZ,  
8 Jahre,  
CDG-Ia

**Vorbeugen:** Bei Kindern unter langzeitkünstlicher Ernährung muss auch während der Zeit der künstlichen Ernährung regelmäßig eine Stimulation des Mund-Rachenbereichs erfolgen. Diese Maßnahme verhindert, dass Nahrungsaufnahme vermieden oder verlernt wird, und können u.a. durch gezielte Stimulation um und im Mundbereich mit Finger, Löffel, Schnuller, Fingerbürste erfolgen.

**Allgemein:** Nicht zu viel „Druck“ beim Essen ausüben, den Effekt der positiven Verstärkung nutzen, Augenkontakt bewahren und mit dem Kind sprechen, genügend Zeit einrechnen (aber nicht über 30 Minuten), sich wiederholende Essgewohnheiten schaffen.

**Zusammenfassend:** Therapieansätze sind abhängig von der Ursache der Essstörung, dem Alter des Kindes, den Eltern und anderen beteiligten Personen.



## BESONDERE HILFEN FÜR CDG-KINDER

Die Entwicklungsfähigkeiten der einzelnen CDG-Kinder sind je nach Typ der Erkrankung sehr unterschiedlich und können auch innerhalb der gleichen CDG sehr verschieden sein. Manche Kinder benötigen zum Erlernen selbst einfacher Tätigkeiten sachkundige Hilfe, geduldige Anleitung und regelmäßiges Training. Dies stellt große Anforderungen an Eltern, Geschwister, soziales Umfeld und alle Therapeuten. Nachfolgend einige Tipps:

### ■ **Private Transporte:**

Für den Transport von Hilfsmitteln wird ein Auto von entsprechender Größe benötigt, ein Van ist hier empfehlenswert.

### ■ **Hilfsmittel:**

Je nach Entwicklungsstand des Kindes sind Hilfsmittel wie Rehakarre, Rollstuhl, Walker, Pflegebett etc. notwendig. Hier sollten zur Auswahl ausführliche Gespräche mit Kinderarzt, Krankengymnasten, Orthopäden und anderen Beteiligten erfolgen.

### ■ **Förderung:**

Bereits in den ersten Lebensmonaten sollten die Kinder Frühförderung und Krankengymnastik, später ggf. auch Ergotherapie erhalten. Behindertensport wie Schwimmen, Reiten und Radfahren können die Entwicklung positiv unterstützen.

### ■ **Spiel:**

Spielzeuge und Spiele, welche die Grob- und Feinmotorik fördern und auch das Gedächtnis lancieren, haben sich für die Entwicklung als wertvoll erwiesen.

## ■ Sehen:

Die Netzhautschädigung (Retinitis pigmentosa), an der einige CDG-Kinder leiden, führt u.a. zu Sehschwierigkeiten in der Dunkelheit. Daher benötigen die Kinder eine gute und richtig platzierte Beleuchtung an Stellen, an denen sie spielen, arbeiten oder schlafen.

## ■ Kommunikation:

CDG-Kinder mit ausgeprägter Sprachstörung sollten unter logopädischer Anleitung Zeichen oder Hilfsmittel wie „Bliss“, „Alpha-Talker“ etc. benutzen. Regelmäßiges Sprachtraining sollte immer ergänzend erfolgen.

## ■ Kindergarten/Schule:

Während der Kindergartenzeit empfiehlt sich eine heilpädagogische Gruppe, in der das Kind individuell gefördert und gepflegt werden kann. Eine Unterrichtung an Schulen für Behinderte ist empfehlenswert.

## ■ Essen:

Während der langen Lernzeit sind verschiedene Hilfsmittel nötig, wie spezielle Löffel und Becher, Antirutschunterlagen usw... Kinder mit Sondenernährung sollten immer die Unterstützung von Ernährungsberatern und Logopäden erhalten.

## ■ Pflege:

Die Bedürfnisse variieren stark, aber alle betroffenen Familien benötigen in vielfältiger Form Hilfen und spezielle Hilfsmittel für die Pflege und tägliche Hygiene. Als Beispiele solcher Pflegehilfen seien Toilettenstuhl, Duschliege, entsprechende Vorrichtungen in der Badewanne und Pflöge erwähnt. Viele der Patienten benutzen auch als Jugendliche noch Windeln. Behindertenratgeber geben Ihnen weitere Anregungen und informieren Sie über Ihre Rechte!

## DER BUNDESVEREIN CDG-SYNDROM E.V.

Selbsthilfeorganisation für „Congenital Disorders of Glycosylation“-Betroffene

### ■ Der Verein

Mit der Gründung am 31.10.1998 wurde eine auf Bundesebene tätige Selbsthilfeorganisation für CDG-Betroffene ins Leben gerufen. Die Mitarbeiter sind meist betroffene, ehrenamtlich tätige Eltern. Die satzungsmäßigen Zwecke des Bundesverein CDG-Syndrom e.V. sind als besonders förderungswürdig und gemeinnützig anerkannt. Der Verein ist zum Ausstellen von Zuwendungsbestätigungen berechtigt. Der Verein ist Mitglied im Kindernetzwerk e.V.

### ■ Aufgaben und Aktivitäten des Vereins

Betroffene werden europaweit in die CDG-Gemeinschaft integriert und erhalten Informationen und Antworten auf zahlreiche Fragen sowie Beratung und Hilfen bei der Bewältigung von Alltagsproblemen. Der Verein fördert die Selbsthilfe, unterstützt selbstlos hilfebedürftige Personen (im Sinne des §53 der AO) und vertritt auch die Rechte und Interessen der Betroffenen. Über eine aktuelle Datenbank erhalten diese Kontakt zu Gleichgesinnten. Ein Newsletter (GlycoNews) kann im Internet oder via Email abgerufen werden. Der Verein veranstaltet in regelmäßigen Abständen Kongresse sowie Informations- und Austauschveranstaltungen für Betroffene, Ärzte und Wissenschaftler. Er ist Informationsförderer der Öffentlichkeit und unterstützt darüber hinaus die CDG-Forschung.

### ■ Ziele des Vereins

Ziel des Vereins ist die Verbesserung der Lebensqualität von CDG-Betroffenen und deren Angehörige, u.a. durch finanzielle Unterstützung von CDG-Kindern, welchen z.B. Hilfsmittel durch Krankenkassen oder Sozialhilfeträgern trotz Notwendigkeit versagt

wurden. Auf diagnostischer Ebene der CDG soll ein international homogener Standard erreicht werden. Der Verein hält zur Verwirklichung seiner Ziele enge Kontakte zu gleichgesinnten Gruppen im Ausland sowie zu seinen Schirmherren, Partnern, Förderern als auch zur Politik und den Medien. Er ist aber auch stets auf finanzielle Zuwendungen angewiesen, um diese Ziele zu verwirklichen!

#### ■ **Zusammenkünfte für Betroffene**

Jährlich erfolgt ein CDG-Familientreffen mit daran angeschlossener Mitgliederversammlung.

Eltern können ihre Erfahrungen im Internet jederzeit in einem geschützten „Live-Chat“ austauschen, der einmal im Monat moderiert stattfindet. Auch eine Mailingliste mit angeschlossenen Mitgliedern bietet die Möglichkeit zur Interaktion.

Veranstaltungen und Aktionen des Vereins bieten den Betroffenen eine weitere Chance der Zusammenkunft.

#### ■ **Publikationen des Vereins:**

„GlycoKids – Waisen der Heilkunst“ - Inforatgeber über CDG

„Wie das Leben eben ist“ - Erfahrungen mit besonderen Kindern - Eltern als Autoren, Geschichten über das CDG, 2. Auflage

#### ■ **Schirmherr des Vereins:**

Ministerpräsident Rheinland-Pfalz Kurt Beck



# IMPRESSIONEN

*von Glycokids*





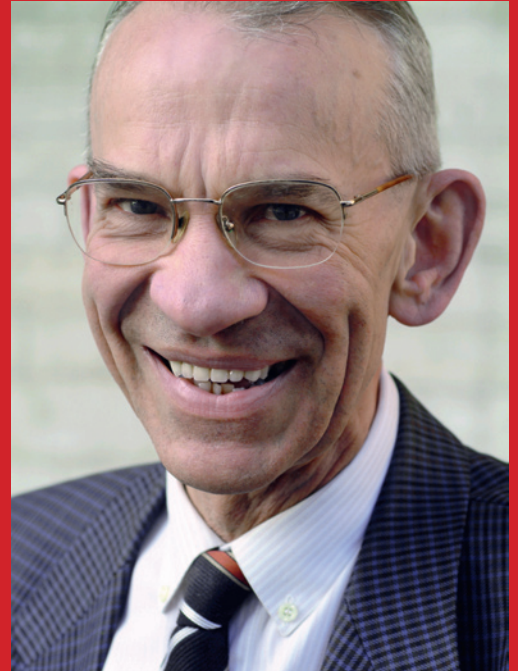
# Prof. Dr. med. Jaak Jaeken

(Universität Leuven / Belgien)

**Ehrendoktor der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich  
Entdecker des CDG-Syndroms**

Die Medizinische Fakultät der Universität Zürich verleiht Prof. Dr. med. Jaak Jaeken die Würde eines Doktors ehrenhalber und anerkennt damit seine grundlegenden klinisch wissenschaftlichen Arbeiten, die zur Entdeckung einer neuen Gruppe von vererbten Stoffwechselerkrankungen, dem CDG-Syndrom, geführt haben.

Jaeken hat mit großem Erfolg verschiedene Gruppen europaweit zusammengeführt, die an der weiteren Erforschung dieser Stoffwechseldefekte arbeiten. Er versteht es hervorragend, das Verständnis für molekulare Zusammenhänge mit der Arbeit als Kliniker zu verbinden. Damit ist er ein Vorbild für junge Ärztinnen und Ärzte, die in Zukunft vermehrt mit den Erkenntnissen und Methoden der Genforschung umzugehen haben.



Fotograf: FRIEDRUN REINHOLD, Hamburg

# Universitätsklinikum Heidelberg Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin -Stoffwechszentrum -

Von links nach rechts:

Charles DeRossi

Diana Popovici (Dipl. Biol.)

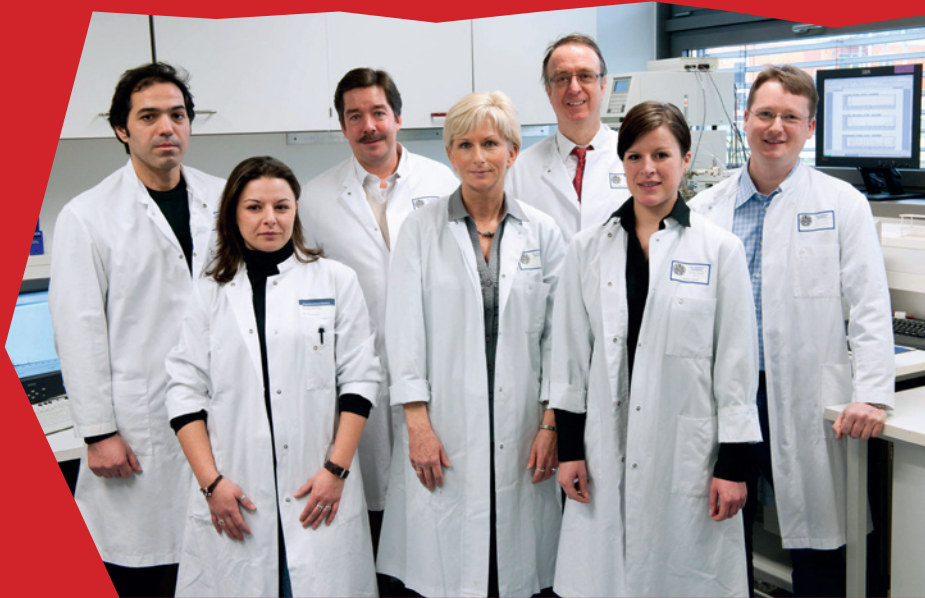
Prof. Dr. Christian Körner

Dorothea Messner-Schmitt (MTA)

Prof. Dr., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann

Virginia Bauersfeld (MTA)

Dr. Christian Thiel



Fotograf: Hendrik Schröder, Medienzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg



**Herausgeber:**

**Bundesverein CDG-Syndrom e.V.**

Lehmbünte 2a, 31515 Wunstorf  
Tel.: 05031-698013, Fax: 05031-698011

**E-Mail:** bundesverein@cdg-syndrom.de

**Internet:** www.glycokids.de

**Spendenkonto:** 611 46 60

**BLZ:** 211 500 00

Sparkasse Elmshorn  
Kostenstelle 1108

**Erstellt in Zusammenarbeit mit:**

Prof. Dr. Thorsten Marquardt & Dr. Jonas Denecke,  
Universitäts-Kinderklinik Münster  
Dr. Stephanie Grünewald

**Überarbeitung der 8. Neuauflage 2011:**

Prof. Dr. rer. nat. Christian Körner  
Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann  
Dr. rer. nat. Christian Thiel  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universität Heidelberg



**Diese Broschüre wurde finanziell unterstützt durch:**

- **Die Selbsthilfe-Förderungsgemeinschaft der Ersatzkassen**  
Brühler Krankenkasse Solingen  
Buchdrucker-Krankenkasse Hannover  
Hamburg-Münchner Krankenkasse  
HEK-Hanseatische Krankenkasse  
HZK-Krankenkasse für Bau- und Holzberufe  
Kaufmännische Krankenkasse-KKH  
Krankenkasse Eintracht Heusenstamm  
Techniker Krankenkasse
- **Barmer Ersatzkasse**
- **SAZ Marketing GmbH**