

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hepatologie und Gastroenterologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neuropsychische Evaluation von Kindern erwachsener Patienten mit
Phenylketonurie und Korrelation der Ergebnisse mit der Qualität der
Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Annemarie Wach
aus Herne

Datum der Promotion: 14.09.2018

1 Inhaltsverzeichnis

1Inhaltsverzeichnis.....	2
2Abbildungsverzeichnis.....	8
3Tabellenverzeichnis.....	9
4Abkürzungsverzeichnis.....	10
5Abstrakt.....	12
5.1Deutsche Version.....	12
5.2Englische Version.....	13
6Einleitung zu Phenylketonurie und Maternaler Phenylketonurie.....	14
6.1Definition.....	14
6.2Geschichtlicher Hintergrund.....	14
6.2.1Phenylketonurie.....	14
6.2.2Maternale Phenylketonurie.....	16
6.3Epidemiologie.....	17
6.4Genetik.....	17
6.5Pathogenese.....	19
6.5.1Molekularbiologie und Biochemie.....	19
6.5.2Neurobiologie.....	20
6.5.2.1Blut-Hirn-Schranke.....	20
6.5.2.2Effekte auf die Zellproliferation.....	21
6.5.2.3Effekte auf die Synapsenentwicklung.....	22
6.5.3Neurochemie.....	22
6.5.3.1Effekte auf die Neurotransmittersynthese.....	22
6.5.3.2Folgen des Neurotransmittermangels.....	23
6.5.3.3Zerebrale Protein- und Cholesterinsynthese.....	24
6.5.4Pathogenese der Phenylalanin-Embryofetopathie.....	24
6.5.4.1Entwicklungsneurotoxizität.....	24

6.5.4.2Kardiale Teratogenität.....	25
6.6Diagnostik.....	25
6.6.1Neugeborenencreening.....	25
6.6.2Screening-Methoden.....	27
6.6.2.1Guthrie-Test.....	27
6.6.2.2Tandem-Massenspektrometrie.....	28
6.6.3Diagnostik Tetrahydrobiopterin-Mangel und BH4-sensitive PKU.....	28
6.7Klinik.....	30
6.7.1Unbehandelte Phenylketonurie.....	30
6.7.2Frühzeitig behandelte Phenylketonurie.....	30
6.7.2.1Kognitive Entwicklung.....	30
6.7.2.2Neuropsychologische Entwicklung.....	31
6.7.3Benigne Hyperphenylalaninämie (HPA).....	31
6.7.4Maternale Phenylketonurie.....	31
6.7.4.1Mentale Retardierung.....	32
6.7.4.2Mikrozephalie.....	33
6.7.4.3Intrauterine Wachstumsretardierung.....	34
6.7.4.4Angeborene Herzfehler.....	34
6.7.4.5Gesichtsdysmorphie.....	34
6.8Therapie.....	35
6.8.1Allgemein.....	35
6.8.2Phenylalaninarne Diät.....	35
6.8.3Probleme der diätetischen Behandlung.....	36
6.8.4Therapiealternativen.....	37
6.8.4.1Sapropterin-Supplementation (Kuvan).....	37
6.8.4.2LNAA-Supplementation	38
6.8.5Experimentelle Therapieansätze.....	39
6.8.5.1Enzymsubstitution mit Phenylalanin-Ammoniak-Lyase.....	39
6.8.5.2Gen-Therapie.....	41
6.8.6Maternale Phenylketonurie.....	41

6.8.6.1	Grundlagen.....	41
6.8.6.2	Behandlungskonzept.....	42
6.8.6.3	Probleme während der Schwangerschaft.....	43
6.8.6.4	Supportive Therapieansätze.....	44
6.9	Vergleich mit dem „Fetalen Alkoholsyndrom“.....	45
6.9.1	Epidemiologie und Diagnostik.....	45
6.9.2	Pathogenese.....	45
6.9.3	Klinik.....	46
7	Fragestellung.....	48
8	Methodik.....	49
8.1	Patientenkollektiv.....	49
8.1.1	Allgemein.....	49
8.1.2	Patientenauswahl.....	49
8.2	Datenquellen.....	50
8.2.1	Aktenauswertung.....	50
8.2.2	Weitere Datenquellen.....	50
8.3	Neuropsychologische Testverfahren.....	50
8.3.1	Bayley-Scales of Infant Development – II (BSID-II).....	51
8.3.2	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter – III (HAWIVA-III)	51
8.3.3	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – III (HAWIK-III).....	52
8.3.4	Testdurchführung.....	52
8.4	Statistische Methoden.....	53
8.4.1	Arithmetisches Mittel.....	53
8.4.2	Absolute Risikoreduktion (ARR).....	53
8.5	Parameter.....	53
8.5.1	Allgemein.....	53
8.5.2	Hintergrund-Parameter der Mütter.....	54

8.5.2.1	Genotyp.....	54
8.5.2.2	Schwere der Erkrankung.....	54
8.5.2.3	Intelligenzquotient.....	55
8.5.2.4	Ausbildungsstand.....	56
8.5.2.5	Alter bei Geburt.....	56
8.5.3	Schwangerschaftsassozierte Parameter.....	56
8.5.3.1	Fehlgeburten / Schwangerschaftsabbrüche.....	56
8.5.3.2	Beginn der Diäteinhaltung.....	57
8.5.3.3	Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“.....	57
8.5.3.4	Phe-Werte der gesamten Schwangerschaft.....	59
8.5.3.5	Phe-Werte in den einzelnen Trimestern.....	59
8.5.3.6	Phenylalanintoleranz.....	60
8.5.3.7	Gewichtszunahme.....	61
8.5.3.8	Schwangerschaftsdauer.....	63
8.5.4	Kinder-bezogene Parameter.....	63
8.5.4.1	Geburtsgewicht.....	63
8.5.4.2	Geburtslänge.....	64
8.5.4.3	Kopfumfang.....	65
8.5.4.4	Angeborene Herzfehler.....	66
8.5.4.5	Faziale Dysmorphien.....	66
8.5.4.6	ADHS.....	66
8.5.4.7	Intelligenzquotienten.....	67
8.5.4.8	Entwicklungsquotienten.....	69
9	Ergebnisse.....	70
9.1	Patientenkollektiv.....	70
9.2	Hintergrund-Parameter der Mütter.....	71
9.2.1	Genotyp.....	71
9.2.2	Schwere der Erkrankung.....	72
9.2.3	Intelligenzquotient.....	72
9.2.4	Ausbildungsstand.....	73
9.2.5	Alter bei Geburt.....	74
9.3	Schwangerschaftsassozierte Parameter.....	74

9.3.1	Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüche.....	74
9.3.2	Beginn der Diäteinhaltung.....	74
9.3.3	Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Zielwert 10 mg/dl.....	75
9.3.4	Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Zielwert 6 mg/dl.....	77
9.3.5	Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Zielwert 4 mg/dl.....	78
9.3.6	Phe-Werte der gesamten Schwangerschaft.....	80
9.3.7	Phe-Werte im 1. Trimenon.....	81
9.3.8	Phe-Werte im 2. Trimenon.....	83
9.3.9	Phe-Werte im 3. Trimenon.....	85
9.3.10	Phenylalanintoleranz.....	87
9.3.11	Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft.....	87
9.3.12	Gewichtszunahme im 1. Trimenon.....	88
9.3.13	Schwangerschaftsdauer.....	89
9.4	Kinder-bezogene Parameter.....	90
9.4.1	Geburtsgewicht.....	90
9.4.2	Geburtslänge.....	91
9.4.3	Kopfumfang.....	93
9.4.4	Angeborene Herzfehler.....	95
9.4.5	Faziale Dismorphien.....	96
9.4.6	ADHS.....	96
9.4.7	Intelligenzquotienten.....	97
9.4.8	Entwicklungsquotienten.....	101
10	Diskussion.....	103
10.1	Allgemein.....	103
10.2	Hintergrund-Parameter der Mütter.....	103
10.3	Schwangerschafts-assoziierte Parameter.....	104

<u>10.4</u>	<u>Kinder-bezogene Parameter.....</u>	<u>106</u>
<u>10.4.1</u>	<u>Geburtsgewicht und Geburtslänge.....</u>	<u>106</u>
<u>10.4.2</u>	<u>Kopfumfang.....</u>	<u>107</u>
<u>10.4.3</u>	<u>Herzfehler.....</u>	<u>108</u>
<u>10.4.4</u>	<u>Neuropsychologische Entwicklung.....</u>	<u>109</u>
<u>10.5</u>	<u>Schlussfolgerungen.....</u>	<u>112</u>
<u>11</u>	<u>Literaturverzeichnis.....</u>	<u>117</u>
<u>12</u>	<u>Eidesstattliche Versicherung.....</u>	<u>131</u>
<u>13</u>	<u>Lebenslauf.....</u>	<u>132</u>
<u>14</u>	<u>Danksagung.....</u>	<u>133</u>

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl	76
Abbildung 2: Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 6 mg/dl	77
Abbildung 3: Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 4 mg/dl	79
Abbildung 4: Phe-Mittelwerte der gesamten Schwangerschaft in mg/dl in den Untergruppen	80
Abbildung 5: Phe-Mittelwerte im 1. Trimenon in mg/dl in den Untergruppen	82
Abbildung 6: Phe-Mittelwerte im 2. Trimenon in mg/dl in den Untergruppen	84
Abbildung 7: Phe-Mittelwerte im 3. Trimenon in mg/dl in den Untergruppen	85
Abbildung 8: Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft	88
Abbildung 9: Mittelwerte der Geburtsgewichts-Perzentilen in den Untergruppen	91
Abbildung 10: Mittelwerte der Geburtslängen-Perzentilen in den Untergruppen	92
Abbildung 11: Mittelwerte der Kopfumfangs-Perzentilen in den Untergruppen	94
Abbildung 12: Mittelwerte der Intelligenzquotienten in den Untergruppen	99
Abbildung 13: Mittelwert der Intelligenzquotienten in Abhängigkeit vom Phe-Mittelwert während der gesamten Schwangerschaft mit Betrachtung der Cut-off-Werte 4 und 6 mg/dl	100
Abbildung 14: Mittelwert der Intelligenzquotienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf die Phe-Zielwerte 6 und 10 mg/dl	101

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Empfohlene Gewichtszunahme in Abhängigkeit vom BMI	43
Tabelle 2: Kategorisierung der PKU bzw. HPA anhand der Phe-Spiegel	54
Tabelle 3: Internationale Klassifizierung der Intelligenzquotienten nach WHO	55
Tabelle 4 : Einteilung der Patientinnen anhand ihres Ausbildungsstandes	56
Tabelle 5: Internationale Klassifizierung der WHO von Unter-, Normal- und Übergewicht bei Erwachsenen nach BMI	61
Tabelle 6: Empfohlene Gewichtszunahme in Abhängigkeit vom BMI bei Konzeption	61
Tabelle 7: Einteilung der Patientinnen anhand des BMI und der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft	62
Tabelle 8: Einteilung der Patientinnen anhand des BMI und der Gewichtsentwicklung während des 1. Trimenons	62
Tabelle 9: Internationale Klassifizierung der Intelligenzquotienten und der Intelligenzminderung nach WHO	68
Tabelle 10: Anzahl und Häufigkeit der verschiedenen PAH-Mutationen	71
Tabelle 11: Einteilung der Patientinnen in IQ-Kategorien anhand der Ergebnisse in HAWIE-R-Testungen	73
Tabelle 12: Ausbildungsstand der Patientinnen und IQ-Mittelwert der Frauen in den Unterkategorien	73
Tabelle 13: Einteilung der Patientinnen in Hinblick auf den Beginn der Diäteinhaltung	75
Tabelle 14: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte der gesamten Schwangerschaft in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen	81
Tabelle 15: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte im 1. Trimenon in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen	82
Tabelle 16: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte im 2. Trimenon in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen	84
Tabelle 17: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte im 3. Trimenon in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen	86
Tabelle 18: Einteilung der Kinder anhand der internationalen Klassifizierung der Intelligenzquotienten und der Intelligenzminderung nach WHO	98

4 Abkürzungsverzeichnis

µmol	Mikromol
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitätssyndrom
APS	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen
ARR	Absolute Risikoreduktion
AS	Allgemeine Sprachskala
BH4	Tetrahydrobiopterin
BMI	Body-Mass-Index in kg/m ²
BSID-II	Bayley-Scales of Infant Development – II
bzw.	beziehungsweise
CER	Ereignisrate in der Kontrollgruppe
cm	Zentimeter
DHPR	Dihydropteridinreduktase
d	Tag
dl	Deziliter
DGNS	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EER	Experimentelle Ereignisrate
ENU	Ethylnitrosoharnstoff
EQ	Entwicklungsquotient
et al.	und andere
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
g	Gramm
GTP	Guanosintriphosphat
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revised
HAWIK-III	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – III
HAWIVA-III	Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter – III
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPA	Benigne Hyperphenylalaninämie
IQ	Intelligenzquotient
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
K _m -Wert	Michaeliskonstante
KU	Kopfumfang
l	Liter
LAT1	L-Typ-Aminosäuren-Transporter
LNAAs	große neutrale Aminosäuren
m	Meter
MCAD	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase
mg	Milligramm
MPKU	Maternale Phenylketonurie
MPKU-CS	Maternal Phenylketonuria Collaborative Study
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Gruppengröße
o. g.	oben genannte
PAA	Phenylelessigsäure
PAH	Phenylalanin-4-Hydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PEA	Phenyläthylamin
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PLA	Phenylmilchsäure
PPA	Phenylbrenztraubensäure
SSW	Schwangerschaftswoche
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
SV	Sprachverständnis
Tyr	Tyrosin
VG	Verarbeitungsgeschwindigkeit
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children - Revised
WO	Wahrnehmungsorganisation
z. B.	zum Beispiel

5 Abstrakt

5.1 Deutsche Version

Phenylketonurie ist die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels und beruht auf einem gestörten Abbau von Phenylalanin zu Tyrosin. Unbehandelt entwickeln Patienten mit PKU eine schwere mentale Retardierung. Durch die Einführung des Neugeborenen Screenings kann diese Erkrankung heutzutage frühzeitig erkannt und mittels phenylalanin armer Diät behandelt werden. Bei Frauen mit Phenylketonurie kommt es jedoch häufig durch hohe Phenylalanin-Blutkonzentrationen während der Schwangerschaft zu einer Embryofetopathie mit psychomotorischer Retardierung, Mikrozephalie und Herzfehlern. Zur Vermeidung dieser intrauterinen Schädigung sind bei schwangeren Patientinnen mit Phenylketonurie eine engmaschige Kontrolle der Phenylalaninwerte und eine diätetische Behandlung entscheidend.

In der vorliegenden Dissertation wurden Zusammenhänge zwischen den Phenylalanin-Spiegeln von Frauen mit PKU während der Schwangerschaft und den Ergebnissen ihrer Kinder in neuropsychologischen Testungen untersucht. Dabei wurden 62 Schwangerschaften von 30 Frauen mit PKU und benigner Hyperphenylalaninämie aus dem Zeitraum zwischen Januar 1980 und Dezember 2012 ausgewertet. Aus diesen Schwangerschaften gingen 49 Kinder hervor, von denen 21 mittels neuropsychologischer Testungen (HAWIK-III, HAWIVA-III bzw. BSID-II) untersucht wurden.

Der Mittelwert der Intelligenzquotienten der Kinder lag bei 95 und somit im Bereich der „durchschnittlichen Intelligenz“. In 25% der Fälle erreichten Kinder einen IQ-Wert < 85, dabei trat in 6,25% der Fälle eine mentale Retardierung mit einem IQ-Wert < 70 auf. Bei frühzeitiger stabiler Einstellung der Phenylalanin-Spiegel auf < 6 mg/dl vor Ablauf der 10. Schwangerschaftswoche wiesen die Nachkommen IQ-Werten innerhalb des Normalbereiches auf. Es zeigte sich, dass bei Vorliegen einer klassischen PKU, einem mütterlichen Intelligenzquotienten < 85 bzw. eines mütterlichen Alters bei der Schwangerschaft von < 23 Jahren die stabile Einstellung auf den empfohlenen Phenylalanin-Zielwert während der Schwangerschaft verzögert war. Eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ nahm ebenso wie eine

„unzureichende Gewichtszunahme während der Schwangerschaft“ einen negativen Einfluss auf die neuropsychologische Entwicklung der Kinder. Zu berücksichtigen ist bei der vorliegenden Dissertation die geringe Gruppengröße, so dass keine statistisch signifikanten Zusammenhänge berechnet werden konnte.

5.2 Englische Version

Phenylketonuria is the mostly common inborn defect of metabolism of the amino acids and is based on a disturbed degradation of phenylalanine to tyrosine. It leads to a severe mental retardation if left untreated. The introduction of the newborn screening led to an early diagnosis and dietary treatment of phenylketonuria. Children of women with phenylketonuria often suffer from the elevated blood levels of phenylalanine during pregnancy and develop an embryofetopathy with psychomotoric retardation, microcephaly and congenital heart failure. Especially during pregnancies it is very important to measure the phenylalanine levels continuously and to reach a metabolic control in order to protect the unborn child from damage.

The aim of this dissertation was to examine the connection between the phenylalanine blood levels of women with phenylketonuria during their pregnancy and the neuropsychological outcome of their offspring. 62 pregnancies of 30 women between January 1980 and December 2012 were enrolled in this dissertation. 21 of the 49 living offspring could be examined with neuropsychological tests (HAWIK-III, HAWIVA-III, BSID-II).

The average IQ of the children was 95 and lay in the area of the average intelligence score. An intelligence quotient < 85 was reached by 25%, with 6.25% scoring in the category of mental retardation with an IQ score < 70. The examination showed a normal neuropsychological outcome of the offspring when their mothers reached metabolic control with phenylalanine blood levels < 6 mg/dl before the end of 10.th gestational week. We found out, that the presence of a maternal classical PKU phenotype, a maternal IQ < 85 or a maternal age at conception < 23 years led to a delay in metabolic control. A delayed metabolic control or a low weight gain during pregnancy were negatively correlated with the neuropsychological outcome of the

offspring. It has to be considered that the group size of this dissertation is not sufficient for significant statistical calculation.

6 Einleitung zu Phenylketonurie und Maternaler Phenylketonurie

6.1 Definition

Phenylketonurie (PKU) ist die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels (Nennstiel-Ratzel 2004-13) und beruht auf Punktmutationen, die zu einer verminderten oder vollständig ausgefallenen Enzymaktivität der Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) führen. Dadurch kommt es zur Akkumulation von Phenylalanin, das auf alternativen Stoffwechselwegen nur unzureichend abgebaut wird (Scriver 1995). Unbehandelt führt die Phenylketonurie zu schwerer mentaler Retardierung, Entwicklungsverzögerung, Epilepsieneigung und verschiedenen neuropsychologischen Symptomen (Mitchell 2000). Die Entwicklung einer Screeningmethode durch Robert Guthrie (Guthrie 1996) und die Einführung des bundesweiten Neugeborenen Screenings in Deutschland (Mathias 1986) ermöglichten es, betroffene Kinder frühzeitig zu erkennen und mit einer phenylalaninarmen Diät zu behandeln. Dadurch können die meisten Folgeschäden der Erkrankung verhindert werden (Vernon 2010), so dass heutzutage der Großteil der PKU-Patienten eine durchschnittliche Intelligenz aufweist und sozial gut integriert ist (Waisbren 2007). Bei Frauen mit Phenylketonurie führen erhöhte Phenylalaninblutwerte während der Schwangerschaft zu einer intrauterinen Schädigung der Kinder mit schwerer psychomotorischer Retardierung, Mikrozephalie und Herzfehlern (Lenke 1980). Diese Zweitgenerationserkrankung erhielt den Namen „Phenylalanin-Embryofetopathie“. Durch eine strenge diätetische Behandlung während der Schwangerschaft können Schädigungen des Kindes im Falle der maternalen Phenylketonurie weitgehend verhindert werden (Koch, Hanley 2003).

6.2 Geschichtlicher Hintergrund

6.2.1 Phenylketonurie

Die Erkrankung Phenylketonurie wurde zuerst 1934 als Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn von Ivar Asbjørn Følling beschrieben, der in den Urinproben zweier

Geschwister mit mentaler Retardierung hohe Konzentrationen an Phenylbrenztraubensäure nachwies. Fölling verwendet für diese Untersuchungen eine Eisen(III)-Chlorid-Lösung, die bei Vorliegen von Phenylbrenztraubensäure zu einer Grünfärbung führte (Penrose 1937). Jervis wies nach, dass die Ursache der Erkrankung eine Störung der Metabolisierung von Phenylalanin zu Tyrosin aufgrund einer eingeschränkten Phenylalanin-Hydroxylase-Enzymaktivität ist (Armstrong 1955). Den Namen „Phenylketonurie“ erhielt die Erkrankung 1937 durch Penrose. Er entwickelte die Theorie einer möglichen diätetischen Behandlung der PKU durch die verminderte Zufuhr von Phenylalanin mit der Nahrung. In klinischen Testungen an Patienten mit PKU konnte er nachweisen, dass die Ausscheidung von Phenylketonen im Urin bei phenylalaninärmer Ernährung abnimmt. Allerdings kam es aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer phenylalaninarmen Proteinzufuhr nach kurzer Zeit zu einer katabolen Stoffwechsellage mit Gewichtsverlust und einem erneuten Anstieg der Ausscheidung von Phenylketonen im Urin (Penrose 1937). Horst Bickel führte 1951 die erste erfolgreiche diätetische Behandlung bei einem retardierten zweijährigen Kind mit Phenylketonurie durch (Bickel 1954). Diese basierte auf einer Reduktion der Phenylalaninzufuhr durch Verabreichung eines phenylalaninfreien Casein-Hydrolysats. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der psychomotorischen Leistungen des Kindes während der Diäteinhaltung (Bickel 1954). Ähnliche Untersuchungen wurden im folgenden Jahr an weiteren Kindern durchgeführt, die durch die phenylalaninreduzierte Ernährung Entwicklungsfortschritte unterschiedlichen Ausmaßes in Abhängigkeit vom Alter beim Start der Diät erreichten (Armstrong 1955). Armstrong propagierte daraufhin einen möglichst frühzeitigen Beginn der Diäteinhaltung zur Vermeidung irreversibler Schäden des zentralen Nervensystems bei PKU (Armstrong 1955).

In den folgenden Jahren wurden großflächig angelegte Urintestungen auf Phenylketonurie an retardierten Kindern und Erwachsenen durchgeführt und bei auffälligen Befunden deren Phenylalaninblutwerte bestimmt (Allen 1960). Problematisch war jedoch, dass die Phenylpyruvat-Ausscheidung im Urin gerade in den ersten Lebenswochen in vielen Fällen nicht nachweisbar ist und die Diagnose daher nur verzögert gestellt werden konnte (Armstrong 1957). Der Mikrobiologe und Arzt Robert Guthrie entwickelte zwischen 1958 und 1963 einen modifizierten Bakterien-Inhibitionstest, der eine semiquantitative Methode zur Bestimmung der

Phenylalaninblutwerte darstellt. Dabei wird die kompetitive Verdrängung eines Inhibitors des Bakterienwachstums von *Bacillus subtilis* durch Phenylalanin bei Zugabe eines Blutropfens ausgenutzt. Neben einem verbesserten Monitoring des Phe-Spiegels konnte durch die einfache Anwendung der Untersuchung, mit der Zugabe nur eines Blutropfens auf eine Filterpapierkarte, 1963 ein flächendeckendes Neugeborenencreening auf PKU in den Vereinigten Staaten von Amerika begonnen werden (Guthrie 1996). Das bundesweite Neugeborenencreening auf PKU in Deutschland wurde vom Pädiater Horst Bickel initiiert (Bickel 1976) und startete ab 1969 in der Bundesrepublik Deutschland und ab 1971 auch in der Deutschen Demokratischen Republik. Durch die Entwicklung biochemischer und genetischer Untersuchungsmethoden gelang schließlich der Nachweis einer Mutation des Phenylalanin-Hydroxylase-Gens als Ursache der verminderten Aktivität des Enzyms bei Patienten mit PKU (Friedman 1973). Die Region des menschlichen Genoms, die für die Phenylalanin-Hydroxylase codiert, wurde auf Chromosom 12q entdeckt (Lidsky 1984).

6.2.2 Maternale Phenylketonurie

Bei der „Ross Pediatric Conference“ im Jahr 1956 wurde über die Ursachen mentaler Retardierung diskutiert und Charles Dent stellte den Fall dreier Kinder von einer an PKU erkrankten Mutter vor. Die Kinder litten selbst nicht an PKU, wiesen jedoch eine schwere mentale Retardierung auf. Seiner Theorie nach beruhte diese auf einer fetalen Hirnschädigung durch erhöhte Phe-Werte der Mutter während der Schwangerschaft (Levy 2003). Charlton Mabry untersuchte die Familien mehrerer Frauen mit PKU und konnte ebenfalls bei deren Kindern eine mentale Retardierung feststellen (Levy 2003). In der Folge wurden als weitere klinische Auffälligkeiten Mikrozephalie, intrauterine Wachstumsretardierung und angeborene kardiale Fehlbildungen bei den Kindern beschrieben (Stevenson 1967). Den ersten Versuch einer diätetischen Behandlung während der Schwangerschaft unternahmen Allan und Brown 1968. Es zeigte sich, trotz des späten Beginns nach der 20. Schwangerschaftswoche, eine positive Auswirkung auf die Entwicklung des Kindes im ersten Lebensjahr im Vergleich zu seinen ebenfalls von maternaler Phenylketonurie betroffenen Geschwistern (Levy 2003). Die Ergebnisse einer präkonzeptionellen Diät untersuchten Nielsen und Wamberg 1979. Das von ihnen

beobachtete Kind wies sowohl bei der Geburt als auch im Alter von 2 Jahren eine altersgerechte Entwicklung auf (Levy 2003).

Eine groß angelegte, retrospektive Studie zum Thema „maternale Phenylketonurie“ mit Befragung vieler Kliniken in den Vereinigten Staaten von Amerika mithilfe eines Fragebogens wurde 1980 von Lenke und Levy veröffentlicht. Dabei wurden 524 Schwangerschaften von Frauen mit benigner Hyperphenylalaninämie, milder PKU und klassischer PKU eingeschlossen. Bei klassischer PKU der Mutter ohne diätetische Behandlung während der Schwangerschaft zeigten 91% der Kinder eine mentale Retardierung, 73% eine Mikrozephalie und 17% angeborene kardiale Fehlbildungen (Lenke 1980). Um die Auswirkungen einer phenylalaninarmen Diät während der Schwangerschaft auf die Morbidität der geborenen Kinder zu evaluieren, begann im Jahr 1984 eine prospektive internationale Studie, die „Maternal PKU Collaborative Study“ (MPKUCS). Die Ergebnisse aus 572 Schwangerschaften wurden 2003 veröffentlicht und stellen noch heute die umfangreichste Untersuchung dieses Krankheitsbildes dar (Koch, Hanley 2003). In Deutschland wurden im Rahmen der „German Phenylketonuria Study“ 43 Schwangerschaften von Frauen mit PKU untersucht und die Ergebnisse 1996 veröffentlicht (Cipic-Schmidt 1996).

6.3 Epidemiologie

Erhöhte Phenylalaninwerte von > 2 mg/dl im Blut werden im Neugeborenen Screening in Deutschland bei 1:4608 – 1:5912 Geburten festgestellt (Daten aus den Jahren 2004 - 2013). Als Ursache erhöhter Phenylalaninwerte kommen die Erkrankungen PKU (Phe-Werte im Blut > 10 mg/dl), benigne Hyperphenylalaninämie (Phe-Werte im Blut 2 - 10 mg/dl) und der seltene Tetrahydrobiopterinmangel (Prävalenz 1:728000) in Frage (Nennstiel-Ratzel 2004-2013). PKU tritt in Deutschland mit einer Prävalenz von ca. 1:7900 auf und stellt damit die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels dar. Daneben wird bei einem von 8100 Neugeborenen eine benigne Hyperphenylalaninämie nachgewiesen (Nennstiel-Ratzel 2004-2013).

6.4 Genetik

Die Phenylketonurie wird autosomal-rezessiv vererbt und beruht auf Mutationen des Phenylalanin-4-Hydroxylase-Gens auf Chromosom 12q, die zu einem vollständigen

Ausfall oder einer verminderten Aktivität der Phenylalanin-4-Hydroxylase (PAH) führen. Die PAH ist für die Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin verantwortlich (Scriver 1995). Es wurden bisher 567 unterschiedliche Mutationen der PAH identifiziert, die in einer zentralen Datenbank erfasst werden (Scriver PAHdb). Dies spricht für eine ausgesprochene genetische Heterogenität der Erkrankung. Dabei überwiegen Missense-Mutationen, die 60% aller Fälle ausmachen. Daneben treten Deletionen (13%), Mutationen der Spleißregion (10%), stille Mutationen, Insertionen und Nonsense-Mutationen auf. Die häufigsten Mutationen weltweit sind: R408W (9%), IVS10-11G>A (7%), I65T (5%) und R261Q (5%). Eine fehlende in-vitro-PAH-Aktivität wird überwiegend bei Nullmutationen, wie z. B. der Mutation R408W, beobachtet und führt zu hohen Phe-Werten von > 20 mg/dl und dem klinischen Erscheinungsbild der klassischen Phenylketonurie. Nullmutationen können auf einer Verschiebung des Leserahmens, einer Veränderung der Spleißregion oder einer Basensubstitution mit vorzeitiger Kodierung eines Stoppcodons beruhen (Guldberg 1998).

In Deutschland konnte in molekulargenetischen Untersuchungen ein Unterschied in Hinblick auf die Häufigkeit der PAH-Mutationen zwischen Ost- und Westdeutschland beobachtet werden. In Ostdeutschland stellt R408W mit 38,1% die häufigste Mutation dar, gefolgt von IVS12+1G>A (7,6%) und IVS10-11G>A (5,7%). Dagegen wurden in Westdeutschland IVS12+1G>A in 25% und R408W nur in 20% der Fälle nachgewiesen (Hennermann 2000). Dieser genetische Gradient beruht auf dem slawischen Ursprung der R408W-Mutation und dem angelsächsischen Ursprung der IVS12+1G>A-Mutation (Zschocke 1997).

Nach Burgard et al. werden die Patienten in Abhängigkeit von der Höhe der Phe-Werte im Blut unter uneingeschränkter Proteinzufuhr in 3 Kategorien unterteilt: benigne Hyperphenylalaninämie (HPA) mit 2 - 10 mg/dl, milde PKU mit 10 - 20 mg/dl und klassische PKU mit > 20 mg/dl (Burgard 1997). Güttler und Guldberg unterteilten die Erkrankung in 4 Phänotypen, die sich in Bezug auf die Schwere der Erkrankung und die Höhe der Phe-Werte im Blut unterscheiden. Bei vollständigem Ausfall oder höchstgradiger Verminderung der PAH-Aktivität liegt demnach eine klassische PKU mit Phe-Werten von > 20 mg/dl im Blut vor. Daneben existieren zwei mildere PKU-Formen in Abhängigkeit von der Residualaktivität des Enzyms mit Phe-Werten zwischen 10 und 20 mg/dl. Bei nur leicht erhöhten Phe-Werten zwischen 2 und 10

mg/dl unter normaler Proteinzufuhr spricht man von einer benignen Hyperphenylalaninämie (HPA), die keine diätetische Behandlung erfordert (Güttler 1980).

6.5 Pathogenese

6.5.1 Molekularbiologie und Biochemie

Phenylalanin wird in der Leber durch die Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) zu Tyrosin metabolisiert, wodurch ein stabiler Phe-Spiegel von 1-3 mg/dl im Blut eingehalten wird (Kesby 1999). Die PAH kommt vorwiegend im Zytosol von Leberzellen vor (Wikipedia Phenylalaninhydroxylase) und besteht aus 3 Domänen: einer, für die Tetramerisation verantwortlichen, einer regulatorischen und einer katalytischen Domäne. Das aktive Enzym liegt als Tetramer vor und benötigt für die Hydroxylierung von Phenylalanin als Koenzyme Eisen-III-Ionen, Tetrahydrobiopterin (BH₄) und Sauerstoff (Fusetti 1998). Bei Patienten mit PKU kommt es aufgrund eines vollständigen Ausfalls oder einer verminderten Aktivität der PAH zu einer Akkumulation von Phenylalanin und zu erniedrigten bis normalen Tyrosinkonzentrationen im Blut (van Spronsen 2009). Phenylalanin wird in diesem Fall teilweise auf anderen Wegen abgebaut. Es kann einerseits zu Phenylethylamin (PEA) decarboxyliert und daraufhin zu Phenylelessigsäure (PAA) oxidiert werden. Einen anderen Weg stellt die Transaminierung des Phenylalanins zu Phenylbrenztraubensäure (PPA) dar, welche in den nächsten Schritten zu Phenylmilchsäure (PLA) und Hydroxyphenylelessigsäure konvertiert wird. Diese Metaboliten können im Blut von PKU-Patienten in 6- bis 16-fach erhöhter Konzentration nachgewiesen werden (Costa 2002).

Die häufigste Ursache des Funktionsverlustes der PAH beruht auf einer Fehlfaltung des Proteins. Durch Mutationen in Aminosäureseitenketten, die für Inhibition und Aktivierung, Kofaktor- und Substratbindung sowie Oligomerisierung verantwortlich sind, verändert sich die Tertiärstruktur des Proteins. Dadurch kommt es zu einer verminderten proteolytischen Stabilität, einer beeinträchtigten Tetramerbildung und einer erniedrigten thermodynamischen Stabilität. Als Folge der Fehlfaltung wird die PAH frühzeitig degradiert oder aggregiert zu Komplexen, wodurch es ebenfalls zu einem Funktionsverlust kommt.

Tetrahydrobiopterin (BH4) ist ein wichtiger Kofaktor der PAH, der Tyrosin-, und Tryptophanhydroxylase sowie der Stickstoffoxid-Synthase. Es agiert im Falle der PAH als Chaperon und stabilisiert die native Proteinstruktur, so dass die Denaturierungsrate reduziert und die effektive PAH-Konzentration gesteigert wird (Hole 2016). Neben einer Proteinfehlfaltung können auch trunkierte Proteine die Ursache eines vollständigen Funktionsverlustes der PAH darstellen. Verantwortlich dafür sind z. T. Exon-Deletionen, die mit der Standard Polymerase-Ketten-Reaktion nicht detektierbar sind. In Deutschland und Dänemark wurde mittels einer Exon-Deletions- und -Duplikations-Analyse bei bisher nicht-identifizierbaren Mutationen (dies entspricht 1,6 – 3,3% aller Mutationen) in 20% aller Fälle eine Exon-Deletion nachgewiesen. Exon-Deletionen stellen jedoch mit einer Gesamthäufigkeit von weniger als 0,5% aller Mutationen eine seltene Ursache der PKU in Deutschland dar (Birk Moller 2007).

Seit 1993 existiert ein Tiermodell, das dem biochemischen Phänotyp der unbehandelten klassischen PKU gleicht und für viele Studien eingesetzt wird, die BTBR-Pah(enu2)-Maus. Dabei liegt eine 835 T>C Transition (F263S) in Exon 7 vor, die die aktive Region betrifft und zu einem vollständigen Ausfall der PAH führt. Erzeugt wurde diese Mutation, indem BTBR-Wildtyp-Mäuse dem starken Keimzellmutagen Ethylnitrosoharnstoff (ENU) ausgesetzt wurden (Shedlovsky 1993).

6.5.2 Neurobiologie

6.5.2.1 Blut-Hirn-Schranke

Der Transport der großen neutralen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Valin, Isoleucin, Leucin, Threonin, Methionin und Histidin) über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt durch den L-Typ Aminosäuren-Transporter (LAT1). Dieser arbeitet als Austausch-Transporter und ist unter physiologischen Umständen bereits zu ca. 95% gesättigt. Die Aminosäuren binden kompetitiv an den LAT1. Die höchste Affinität und damit den niedrigsten K_m -Wert (Michaeliskonstante = Substratkonzentration bei der die Umsatzgeschwindigkeit halbmaximal ist) unter ihnen besitzt Phenylalanin (de Groot 2010).

Es wurde in Untersuchungen an Schafen nachgewiesen, dass bei erhöhten Phe-Spiegeln im Blut der Phenylalanin-Transport über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn

stark zunimmt, während durch eine kompetitive Hemmung die Aufnahme der anderen großen neutralen Aminosäuren abnimmt. Zudem kommt es über die Austauschfunktion des Transporters zu einem effektiven Ausstrom der anderen LNAA, bis sich in Abhängigkeit vom Phe-Spiegel im Blut ein Äquilibrium einstellt (Gardiner 1990). Diese Beobachtungen werden durch den Nachweis erhöhter zerebraler Phe-Spiegel bei Magnetresonanzspektroskopie-Untersuchungen an PKU-Patienten und in Gehirnproben von BTBR-Pah(enu2)-Mäusen unterstützt. Eine nichtinvasive in-vivo-Messung der Konzentrationen der anderen großen neutralen Aminosäuren steht aktuell nicht zur Verfügung. Jedoch konnten erniedrigte zerebrale Werte dieser Aminosäuren sowohl im Maus-Modell als auch in Hirnproben verstorbener PKU-Patienten nachgewiesen werden (de Groot 2010).

6.5.2.2 Effekte auf die Zellproliferation

Schon 1967 untersuchte Silberberg die Effekte von Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure auf Kleinhirn-Neuronen und Gliazellen von Ratten. Dabei beobachtete er eine Vakuolenbildung in Gliazellen ohne das Auftreten toxischer Effekte bei den Neuronen (Silberberg 1967). Weitere in-vitro Tierstudien zeigten, dass PAA unter anderem zu Neuralrohrdefekten, zerebellaren und zerebralen Atrophien führen kann (Costa 2002).

In einer zerebralen MRT-Untersuchung an PKU-Patienten wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe unter anderem eine Veränderung der zerebralen Wasserdiffusion nachgewiesen. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Axone der PKU-Patienten intakt sind, jedoch ihr Diffusionsgleichgewicht für Wasser gestört ist (Antenor-Dorsey 2013). In einer in-vitro-Untersuchung an humanen und von der Ratte stammenden astrozytären und astroglialen Zellen konnte ebenfalls kein direkter neurotoxischer Effekt von Phenylalanin und seinen Metaboliten nachgewiesen werden. Die humanen Zellen reagierten jedoch dosisabhängig auf eine Phe-, PEA- und PAA-Exposition mit einer verminderten Zellproliferation und einem Zellzyklusarrest in der G0/G1-Phase. Die verminderte Zellproliferation beruht möglicherweise auf einer Inhibition der Mevalonat-Pyrophosphat-Decarboxylase, einem Schlüsselenzym der Proteinprenylation und der Cholesterinsynthese. Dieses Enzym ist unter anderem für die Isoprenylation von Proteinen verantwortlich, die an der Zellproliferation beteiligt sind (Oberdoerster 2000).

Oxidativer Stress wird als mögliche Ursache nachgewiesener DNA-Schäden bei PKU-Patienten angesehen. Dabei konnte eine Phenylalanin-Dosisabhängigkeit der DNA-Veränderungen im Rahmen von in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen festgestellt werden. Ebenfalls von oxidativen Schäden betroffen sind Proteine und Fette. Es wurde daher eine Störung der antioxidativen Schutzmechanismen bei PKU-Patienten postuliert. Diese beruht auf erniedrigten Plasmaspiegeln der Katalase, der Glutathion-Peroxidase sowie der Superoxid-Dismutase. Möglicherweise sind die Phenylalanin-Metaboliten PPA, PLA und PAA an der Störung dieser Enzyme beteiligt. Daneben wird eine verminderte Syntheserate der antioxidativen Enzyme angenommen (Schuck 2016).

6.5.2.3 Effekte auf die Synapsenentwicklung

In aktuellen elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Gehirnproben von BTBR-Pah (enu2)-Mäusen im Alter von 2 und 8 Monaten konnte eine signifikant verminderte Dendritendichte nachgewiesen werden. Die Synapsen zeigten hochgradige Auffälligkeiten mit einer verkürzten Länge der präsynaptischen aktiven Zone und einem erweiterten synaptischen Spalt. Daneben war die Dicke der postsynaptischen dichten Zone, einer Region in der sich Neurotransmitterrezeptoren und Ionenkanäle befinden, deutlich vermindert. Zudem war Konzentration der Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II alpha, die eine essentielle Rolle für die strukturelle Plastizität der Synapsen spielt, herabgesetzt. Es wird daher eine Beeinträchtigung der synaptischen Funktion und Plastizität bei PKU-Patienten postuliert (Liang 2011).

6.5.3 Neurochemie

6.5.3.1 Effekte auf die Neurotransmittersynthese

In Gehirnproben von BTBR-Pah(enu2)-Mäusen und verstorbenen PKU-Patienten und auch in der Cerebrospinalflüssigkeit von PKU-Patienten konnten erniedrigte Konzentrationen von Dopamin, Katecholaminen und Serotonin nachgewiesen werden. Es wird daher angenommen, dass erhöhte zerebrale Phe-Spiegel und ein Mangel der anderen großen neutralen Aminosäuren sich negativ auf die Neurotransmittersynthese auswirken (de Groot 2010).

Die Synthese von Dopamin und den Katecholaminen beginnt mit der Hydroxylierung von Tyrosin zu L-Dopa durch die Tyrosin-Hydroxylase. L-Dopa wird im Weiteren zu Dopamin und Noradrenalin sowie Adrenalin metabolisiert. Serotonin entsteht durch die Hydroxylierung von Tryptophan durch die Tryptophan-Hydroxylase zu 5-Hydroxytryptophan mit anschließender Konversion zu Serotonin. Studien am PKU-Maus-Modell zeigten eine reduzierte Enzymaktivität der Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylase mit einer verminderten Synthese von Dopamin und Serotonin. Als Ursache der gestörten Neurotransmittersynthese kommen mehrere mögliche Theorien in Frage: Diskutiert wird einerseits eine kompetitive Hemmung der Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylase durch die erhöhten zerebralen Phe-Spiegel (Schuck 2016). Daneben könnten auch eine verminderte Synthese der o.g. Enzyme oder ein zerebraler Mangel an Tyrosin bzw. Tryptophan aufgrund des gehemmten Transportes über die Blut-Hirn-Schranke ursächlich sein (de Groot 2010). Bereits 1986 wurde ein Zusammenhang zwischen der Neurotransmittersynthese und der Phenylalanin- und Tyrosinzufuhr mit der Nahrung bei erwachsenen PKU-Patienten vermutet. Bei Einhaltung einer phenylalaninarmen Diät und einer zusätzlichen Tyrosin-Supplementation zeigten sich im Vergleich zu PKU-Patienten ohne diätetische Behandlung ein Anstieg der Dopamin- und Serotoninexkretion im Urin und höhere Konzentrationen an Homovanillinsäure und 5-Hydroxyindolylelessigsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit (Güttler 1986).

6.5.3.2 Folgen des Neurotransmittermangels

Als Folge des Dopaminmangels wird eine verminderte Aktivität im Bereich präfrontaler Neuronen mit einer daraus resultierenden Störung exekutiver Funktionen diskutiert. Dies könnte eine Erklärung für die neuropsychologischen Auffälligkeiten bei PKU-Patienten darstellen. Die ebenfalls bei PKU gehäuft vorkommenden Angststörungen und Depressionen könnten auf eine verminderte zerebrale Serotoninsynthese zurückzuführen sein. Eine Studie an PKU-Patienten mit einer oralen Supplementation der großen neutralen Aminosäuren mit Ausnahme von Phenylalanin beobachtete eine Senkung des zerebralen Phe-Spiegels und eine Verbesserung der neuropsychologischen Leistungen. Dies unterstützt die Hypothese, dass der gestörte Transport der großen neutralen Aminosäuren im Bereich der Blut-Hirn-Schranke eine zentrale Stellung in der Pathogenese der PKU einnimmt (de Groot 2010).

6.5.3.3 Zerebrale Protein- und Cholesterinsynthese

In PKU-Tiermodellen wurde bereits in den 80er Jahren eine verminderte zerebrale Proteinsynthese nachgewiesen. Eine aktuelle Untersuchung an PKU-Patienten mittels in-vivo Positronen-Emissions-Tomographie-Scan demonstrierte ähnliche Auffälligkeiten auch beim Menschen. Durch die gestörte Proteinsynthese kann vielleicht auch die herabgesetzte zerebrale Cholesterinsynthese erklärt werden. Im PKU-Maus-Modell fand sich eine reduzierte Aktivität der HMG-CoA-Reduktase, des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese, die auch auf einer verminderten Synthese des Enzyms beruhen könnte. Die Theorie der beeinträchtigten Protein- und Cholesterinsynthese stellt eine mögliche Ursache für die postmortal diagnostizierte zerebrale Hypomyelinisierung und verminderte Dendritenbildung bei unbehandelten PKU-Patienten dar (de Groot 2010).

6.5.4 Pathogenese der Phenylalanin-Embryofetopathie

6.5.4.1 Entwicklungsneurotoxizität

Der Terminus „Entwicklungsneurotoxizität“ ist definiert als Beeinträchtigung der Entwicklung des Nervensystems durch eine intrauterine Exposition gegenüber exogenen Substanzen oder endogenen Stoffen, die aufgrund genetischer Mutationen akkumulieren.

Die Phenylalanin-Embryofetopathie stellt ein Beispiel für die Auswirkungen von Teratogenen auf die neurologische Entwicklung dar (Costa 2002). In Untersuchungen wurden phänotypisch vergleichbare Veränderungen bei Kinder nach intrauteriner Exposition gegenüber erhöhten Phe-Spiegeln, Ethanol und Toluol beobachtet. Die neurotoxischen Folgen während der fetalen Entwicklung sind demnach auf einen „common mode of action“ zurückzuführen (siehe 6.9 Vergleich mit dem „Fetalen Alkoholsyndrom“) (Costa 2002). In zerebralen MRT-Untersuchungen zeigte sich bei 4 Kindern, die während der Schwangerschaft hohen Phe-Spiegeln ausgesetzt waren, als morphologisches Korrelat der zerebralen Entwicklungsstörung eine Hypoplasie des Corpus callosum. Dagegen wurden Marklagerläsionen, die bei PKU-Patienten häufig vorkommen, nicht nachgewiesen (Levy 1996).

6.5.4.2 Kardiale Teratogenität

Die häufigsten kardialen Defekte bei Kindern von Müttern mit PKU betreffen den linksventrikulären Ausflusstrakt mit dem Auftreten der Fallot'schen Tetralogie, von Aortenisthmusstenosen, einem persistierendem Ductus arteriosus, dem hypoplastischen Linksherzsyndrom und von Ventrikelseptumdefekten (Levy 2001). In einer Untersuchung an BTBR-Pah(enu2)-Mäusen traten bei maternaler PKU bei 27 - 46% der Nachkommen Herzfehler auf. Im Gegensatz zur humanen maternalen PKU betraf jedoch die Mehrheit der Defekte die großen Arterien des Herzens (McDonald 1997). Der 8,5. – 13,5. Tag der Embryonalentwicklung der Mäuse konnte als kritischer Zeitraum der Kardiogenese identifiziert werden. Dies entspricht den Befunden im Falle der humanen maternalen PKU, bei der Herzfehler der Kinder mit erhöhten Phe-Spiegeln in der 3. - 8. SSW assoziiert sind. Die Nachkommen von BTBR-Pah(enu2)-Mäusen, deren Phe-Werte > 15 mg/dl lagen, wiesen in 47% der Fälle Herzfehler auf. Am häufigsten wurden dabei Entwicklungsstörungen des Aortenbogens beobachtet. Demgegenüber traten bei Nachkommen von PKU-Mäusestämmen, deren Erkrankung auf anderen PAH-Mutationen beruhte, überwiegend Herzfehler des linksventrikulären Ausflusstraktes auf, die vergleichbar mit denen bei humaner maternaler PKU waren. Dies zeigt, dass auch die Art der PAH-Mutation Einfluss auf die Form der kardialen Entwicklungsstörung nehmen kann (Seagraves 2012).

Zusammenfassend scheinen bei Herzfehlern im Rahmen der Phenylalanin-Embryofetopathie primär der linksventrikuläre Ausflusstrakt und der Aortenbogen betroffen zu sein. Diese Bereiche des Herzens entstehen durch eine Migration der kardialen Neuralleistenzellen aus den Schlundbögen. Diese sind sowohl für die Septierung des kardialen Ausflusstraktes als auch für die Entwicklung des Aortenbogens verantwortlich. Es wird daher eine Beeinflussung der kardialen Neuralleistenzellen durch erhöhte Phe-Spiegel während der Schwangerschaft als Ursache der kardialen Teratogenität diskutiert (Seagraves 2012).

6.6 Diagnostik

6.6.1 Neugeborenencreening

Die Einschlusskriterien für das Screening auf angeborene Erkrankungen besagen, dass die Erkrankung in angemessener Häufigkeit auftreten und ein öffentliches

Gesundheitsproblem darstellen muss. Daneben sollte die Genese bekannt sein und eine Therapiemöglichkeit zur Verfügung stehen, mit der Folgeschäden vermieden werden können (Bodamer 2010).

In Deutschland werden Neugeborene zwischen der 36. und 72. Lebensstunde im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings auf das Vorliegen von angeborenen Stoffwechseldefekten und endokrinen Störungen getestet. Im Screening sind als Zielkrankheiten neben der Phenylketonurie (PKU) und der benignen Hyperphenylalaninämie (HPA) auch die Hypothyreose, das adrenogenitale Syndrom, der Biotinidasemangel, die Galaktosämie, die Ahornsirupkrankheit, Fettsäurenstoffwechseldefekte, Carnitinzyklusdefekte, die Glutarazidurie Typ I und die Isovalerianazidurie beinhaltet. Im Regelfall wird dabei Kapillarblut aus der Ferse des Kindes auf das Filterpapier einer Testkarte getropft. Die Testkarten werden anschließend mindestens zwei Stunden an der Luft getrocknet und an ein Screeninglabor verschickt. Bei pathologischen Befunden im Neugeborenen Screening erfolgt in Abhängigkeit vom Ausmaß der Phenylalaninwert-Erhöhung entweder zunächst eine Wiederholung der Screeninguntersuchung oder eine Vorstellung des Kindes in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum zur Konfirmationsdiagnostik am nächsten Werktag. Im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik werden eine Aminosäurenanalyse im Plasma, eine Bestimmung der Pterin-Metabolite im Urin, eine Aktivitätsbestimmung der Dihydropteridin-Reduktase (DHPR) im Trockenblut und ein BH₄-Belastungstest durchgeführt (Nennstiel-Ratzel 2011).

Anhand der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist eine differenzierte Diagnosestellung möglich und es können falsch-positive Befunde des Neugeborenen Screenings erkannt werden. Bestätigt sich ein erhöhter Phe-Spiegel (> 2 mg/dl), so ist eine Einteilung in Abhängigkeit von der Höhe des Wertes in 3 Untergruppen möglich: benigne Hyperphenylalaninämie mit 2 - 10 mg/dl, milde PKU mit 10 - 20 mg/dl und klassische PKU mit > 20 mg/dl (Burgard 1999). Erhöhte Phe-Werte kommen daneben bei dem seltenen Tetrahydrobiopterin-(BH₄)-Mangel vor, der durch die Analyse der Pterine-Metabolite im Urin, die Bestimmung der DHPR-Aktivität und den BH₄-Belastungstest diagnostiziert werden kann (Blau 2006).

6.6.2 Screening-Methoden

6.6.2.1 Guthrie-Test

Der Arzt und Mikrobiologe Robert Guthrie engagierte sich ab 1957 aufgrund der mentalen Retardierung seines zweiten Kindes in der „New York State Association for Retarded Children“. Dabei lernte er die Phenylketonurie als diätetisch behandelbare, angeborene Stoffwechselerkrankung kennen. Die Überwachung der Phe-Spiegel im Blut und die Diagnostik der PKU in den ersten Lebenswochen mittels Urintestung auf Phenylbrenztraubensäure mit Eisen-III-Chlorid waren damals aufwendig und erzielten keine sicheren Ergebnisse. Dr. Guthrie beschloss, eine einfachere Methode zur Messung der Phe-Spiegel zu entwickeln. Dazu modifizierte er gemeinsam mit Susi eine bereits bekannte Methode, den bakteriellen Inhibitionstest. Dabei wird das Wachstum von *Bacillus subtilis* auf einer Agarplatte durch den Inhibitor 2-Thienylalanin gehemmt. Im Falle der Zugabe eines mit Blut getränkten Filterpapierplättchen konkurriert das darin enthaltene Phenylalanin kompetitiv mit dem Inhibitor und führt damit zu einem Bakterienwachstum. Die Wachstumszone um das Filterpapierplättchen ist dabei proportional zur Phenylalaninkonzentration im Blut und ermöglicht eine semiquantitative Messung. Eine Modifikation des bakteriellen Inhibitionstests konnte zudem für das Screening auf PKU genutzt werden. Blutproben von Neugeborenen wurden auf Filterpapierplättchen aufgetragen und zur Auswertung mittels Bakterien-Hemmtest in ein Labor geschickt. Im Jahr 1961 startete damit das Neugeborenen-Screening auf PKU in 37 der Vereinigten Staaten von Amerika (Guthrie 1996). In Deutschland wurde mit dem Guthrie-Test als Neugeborenen-Screening in der BRD im Jahr 1969 flächendeckend begonnen (Mathias 1986). Der bakterielle Inhibitionstest konnte in adaptierter Form in den folgenden Jahren auch zum Screening auf andere Stoffwechselerkrankungen wie z. B. die Histidinämie und die Ahornsirupkrankheit genutzt werden (Bodamer 2010).

Als Nachteil des Guthrie-Tests gilt seine Spezifität, denn es treten in 5% aller Testungen falsch-positive Befunden auf. Daneben ist die Sensitivität besonders in den ersten Lebensstunden der Kinder nicht ausreichend, weshalb Testungen erst nach der 36. Lebensstunde empfohlen werden. Bei Frühgeborenen und im Falle von Bluttransfusionen oder einer medikamentösen Therapie der Neugeborenen, z. B. mit Antibiotika kommen gehäuft falsch-negative Resultate vor. Durch die Entwicklung der Tandem-Massenspektrometrie wurde es möglich, das Screening auf andere

angeborene Stoffwechselerkrankungen auszuweiten und zudem die Spezifität und Sensitivität der Testung deutlich zu steigern (Seymour 1997).

6.6.2.2 Tandem-Massenspektrometrie

Die Tandem-Massenspektrometrie ist in der Lage, simultan und quantitativ viele unterschiedliche Metaboliten aus Filterpapierblutproben nachzuweisen und ermöglichte eine Ausweitung des Neugeborenen Screenings auf bis zu 40 Erkrankungen. Aktuell wird zur Untersuchung überwiegend die „Triple Quadrupole-Massenspektrometrie“ eingesetzt, die aus zwei Massenspektrometern und einer dazwischen liegenden Kollisionszelle besteht. Die zu untersuchenden Metaboliten werden mit Methanol aus den Filterpapierblutproben extrahiert und reagieren anschließend mittels Elektrospray-Ionisation zu positiv und negativ geladene Ionen in Gasform. Diese werden durch ein erstes Massenspektrometer geleitet, das die Probe separiert und nur die gesuchten Ionen durchlässt. Sie gelangen danach in eine Kollisionszelle, in der durch Kontakt mit inerten Gasen eine Fragmentierung stattfindet. Im zweiten nachgeschalteten Massenspektrometer werden die Massen dieser Fragmente anschließend quantitativ gemessen und ausgewertet (Ozben 2013).

In Hinblick auf die PKU wird bei der Tandem-Massenspektrometrie neben der Phenylalanin- auch die Tyrosinkonzentration im Blut gemessen. Durch die Berechnung des Phenylalanin-Tyrosin-Verhältnisses können falsch-positive Ergebnisse vermieden werden. Die Nachweisgrenze für Phenylalanin liegt bei 3 $\mu\text{mol/l}$ und damit deutlich unterhalb der physiologisch vorhandenen Konzentration im Blut. Daneben kommt es seltener zu falsch-negativen Resultaten bei Störfaktoren, wie z.B. bei Antibiotikatherapie, Frühgeburtlichkeit oder einer unterschiedlichen Blutmenge auf den Filterpapierkarten (Seymour 1997).

6.6.3 Diagnostik Tetrahydrobiopterin-Mangel und BH4-sensitive PKU

Unter dem Begriff Tetrahydrobiopterin-(BH4)-Mangel werden Erkrankungen zusammengefasst, die auf eine Störung der Dihydropteridinreduktase (DHPR), der BH4-Biosynthese, der GTP-Cyclohydrolase I und der Pterin-4a-Carbinolamindehydratase zurückzuführen sind. Ein BH4-Mangel tritt bei 1 - 2% der Patienten auf, bei denen erhöhte Phe-Spiegeln im Neugeborenen Screening

nachgewiesen werden (Blau 2006). Tetrahydrobiopterin (BH4) ist ein Kofaktor der Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophan-Hydroxylase. Ein Mangel an BH4 führt neben einer Erhöhung des Phe-Spiegels im Blut auch zu einem ausgeprägten Mangel an den Neurotransmittern Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin und Serotonin. BH4-Mangel-Erkrankungen sprechen daher nicht auf eine phenylalaninarme diätetische Behandlung an, weshalb ihre frühzeitige Erkennung zur Vermeidung einer mentalen Retardierung bedeutsam ist (Blau 2006).

Ein BH4-Belastungstest wird im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik und daneben zur Diagnose einer Sondervariante der PKU, der BH4-sensitiven PKU, durchgeführt. Als Ausgangsbedingung ist zunächst ein erhöhter Phe-Spiegel von > 7 mg/dl notwendig. Dem Patienten wird 30 Minuten vor einer Mahlzeit 20 mg BH4/kg KG aufgelöst in Wasser verabreicht. Es erfolgen vier Blutentnahmen: die erste vor der BH4-Gabe, die weiteren 8, 16 und 24 Stunden nach der BH4-Einnahme. Bei Vorliegen einer nicht-responsiven PKU-Form bleiben die Phe-Spiegel unter der BH4-Belastung stabil erhöht, während es bei BH4-Mangel bzw. BH4-sensitiver-PKU zu einem Abfall des Phe-Spiegels um mindestens 30% kommt (Belanger-Quintana 2011). Zum Nachweis eines BH4-Mangels werden daneben eine Analyse der Pterine im Urin und eine Messung der DHPR-Aktivität im Blut durchgeführt. In der Urintestung erfolgt eine Differenzierung der Pterine vor und nach Durchführung eines BH4-Belastungstests. Die typischen Pterinmuster im Urin ermöglichen eine Diagnose aller 4 Varianten des BH4-Mangels. Neugeborene mit DHPR-Mangel können jedoch nur durch die Messung der DHPR-Aktivität im Blut sicher erkannt werden, weshalb beide Untersuchungen kombiniert werden (Blau 2006). Die Behandlung des BH4-Mangels basiert neben der Normalisierung der Phe-Spiegel auf der Substitution der Neurotransmittervorstufen Levodopa und 5-Hydroxytryptophan. Zur Stabilisierung der Phe-Spiegel im Blut sollte bei dem DHPR-Mangel zusätzlich eine phenylalaninarme Diät erfolgen, während bei dem GTP-Cyclohydrolase I- bzw. Pterin-4a-Carbinolamindehydratase-Mangel eine BH4-Substitution mit 3-10 mg/kg KG durchgeführt werden sollte (Blau 2010).

6.7 Klinik

6.7.1 Unbehandelte Phenylketonurie

Ohne frühzeitige diätetische Behandlung kommt es bei den betroffenen Kindern nach der Geburt zu einer gestörten Gehirnentwicklung mit Mikrozephalie, psychomotorischer Entwicklungsverzögerung, epileptischen Anfällen und einer schweren mentalen Retardierung. Durch die exzessive Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure kann ein mäusekotartiger Geruch des Urins auftreten. Charakteristisch sind zudem eine verminderte Haar- und Hautpigmentierung aufgrund der herabgesetzten Melaninproduktion sowie eine Ekzemneigung (Mitchell 2000).

6.7.2 Frühzeitig behandelte Phenylketonurie

6.7.2.1 Kognitive Entwicklung

Durch einen frühzeitigen Beginn der diätetischen Behandlung vor der 8. Lebenswoche kann das Risiko einer schweren mentalen Retardierung deutlich vermindert werden. Die Patienten erzielen im Allgemeinen einen Intelligenzquotienten im durchschnittlichen Bereich. Allerdings liegt dieser etwa eine Standardabweichung (dies entspricht 15 Punkten) unterhalb des mittleren Intelligenzquotienten der Normalbevölkerung (Waisbren 2007). Die „German Collaborative Study of PKU“ wies eine negative Korrelation zwischen der Intelligenzentwicklung und der Höhe der Phe-Spiegel im Blut während der ersten fünf Lebensjahre nach. Dagegen wurde bei erhöhten Phenylalaninkonzentrationen nach dem 5. Lebensjahr zunächst kein weiteres Absinken des IQ-Wertes festgestellt (Burgard 1999). Eine systematische Metaanalyse aus dem Jahr 2007 ergab jedoch, dass die kognitive Entwicklung von Kindern mit PKU signifikant vom frühen Beginn der diätetischen Behandlung abhängt und eine proportionale Korrelation mit der Höhe der Phe-Spiegel bis zum Alter von 12 Jahren zeigt. In diesem Zeitraum kam es bei einem Anstieg der durchschnittlichen Phe-Spiegel im Blut um 1,67 mg/dl zu einem Abfall des Intelligenzquotienten um 1,3 – 3,1 Punkte (Waisbren 2007). Zudem wurde in einer Studie an erwachsenen PKU-Patienten beobachtet, dass eine kontinuierliche Diäteeinhalten bis ins Erwachsenenalter zu höheren IQ-Werten führt als eine Beendigung der Diät nach der Kindheit (Brumm 2004).

6.7.2.2 Neuropsychologische Entwicklung

In neuropsychologischen Untersuchungen an PKU-Patienten zeigen sich häufig Defizite der Verarbeitungs- und Reaktionsgeschwindigkeit. Daneben wurden Probleme im Bereich der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnis, der mentalen Flexibilität und der Impulskontrolle beschrieben. Die Ausprägung der beschriebenen Störungen korrelierte z. T. mit der Höhe der Phe-Spiegel im Blut. Es existieren diesbezüglich jedoch widersprüchliche Beobachtungen (Crossley 2010). Konsistente Ergebnisse lieferten bisher nur Testungen der Auswahl-Reaktionszeit, bei denen PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verlängerte Reaktionszeit aufwiesen (Burgard 1999). Eine Metaanalyse von 68 Studien ergab, dass die Reaktionszeit von PKU-Patienten eine signifikant negative Korrelation mit den Phe-Spiegeln während der Testung aufweist. Die Stärke der Korrelation nahm dabei mit zunehmendem Alter der Patienten ab (Albrecht 2009). Untersuchungen im Rahmen der „PKU Adult Collaborative Study“ wiesen zudem nach, dass die Resultate von PKU-Patienten in den Testbereichen „Daueraufmerksamkeit“, „geistige Flexibilität“, „verbales Lernen“, „Impulshemmung“ und „Lang- und Kurzzeitgedächtnis“ unterhalb des Durchschnitts der Normalbevölkerung liegen (Brumm 2004).

6.7.3 Benigne Hyperphenylalaninämie (HPA)

Phe-Spiegel im Blut zwischen 2 und 10 mg/dl werden als „benigne Hyperphenylalaninämie“ (HPA) bezeichnet. In Hinblick auf die Intelligenzentwicklung und die neuropsychologischen Testergebnisse konnte bei betroffenen Patienten kein Unterschied im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Eine diätetische Behandlung ist bei Phe-Spiegeln unter 10 mg/dl nicht indiziert (Burgard 1999). Im Falle einer Schwangerschaft von Frauen mit HPA wird bei Phe-Spiegeln < 6 mg/dl eine regelmäßige Kontrolle der Blutwerte empfohlen; eine phenylalaninreduzierte Diät ist dabei nicht notwendig. Patientinnen mit Werten zwischen 6 und 10 mg/dl sollten während der Schwangerschaft eine eiweißreduzierte Ernährung einhalten und einen Ziel-Phenylalaninwert von < 6 mg/dl anstreben (Koch, Hanley 2003).

6.7.4 Maternale Phenylketonurie

Kinder von Frauen mit PKU leiden unter dem Krankheitsbild der Phenylalanin-Embryofetopathie. Lenke und Levy veröffentlichten 1980 die Ergebnisse einer

retrospektiven Untersuchung von 524 Schwangerschaften von Frauen mit PKU und HPA. In 34 dieser Schwangerschaften hatten die Frauen eine phenylalaninreduzierte Diät eingehalten. Die Kinder von Müttern mit klassischer PKU zeigten bei fehlender diätetischer Behandlung während der Schwangerschaft in 92% der Fälle eine mentale Retardierung, in 73% eine Mikrozephalie, in 40% eine intrauterine Wachstumsretardierung mit erniedrigtem Geburtsgewicht (< 2500 g) und in 12% angeborene Herzfehler (Lenke 1980). Zusätzlich tritt bei maternaler Phenylketonurie häufig eine typische Gesichtsdysmorphie der Kinder mit Epikanthus, breitem flachen Nasenrücken und fehlgebildeten Ohrmuscheln auf (Rouse 1997). In Einzelfällen wurden ösophagotracheale Atresien (Koch, Hanley 2003) und schwere Kiefer-Gaumen-Spalten (Sweeney 2002) beschrieben.

6.7.4.1 Mentale Retardierung

Die maternale Phenylketonurie führt ohne entsprechende diätetische Behandlung zu einer gestörten fetalen Gehirnentwicklung. Eine mentale Retardierung mit einem IQ-Wert < 70 tritt bei fehlender Diäteeinhaltung während der Schwangerschaft bei 91% (bei klassischer PKU) bzw. 72% (bei milder PKU) der Kinder auf. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, in der eine mentale Retardierung bei 5% aller Kinder vorkommt, zeigt sich somit eine deutlich höhere Rate (Lenke 1980). In der „MPKUCS“ konnte durch eine diätetische Behandlung während der Schwangerschaft die Häufigkeit mentaler Retardierungen bei den Kindern auf 28% (bei klassischer PKU) bzw. 8% (bei milder PKU) gesenkt werden. In der Testung mittels „Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised“ (WISC-R) erzielten 18% aller Kinder IQ-Werte im Bereich der mentalen Retardierung (IQ-Wert < 70), 18% im Bereich der „Borderline-Intelligenz“ (IQ-Wert 70 – 84) und 64% innerhalb oder oberhalb des Normalbereiches (IQ-Wert \geq 85). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Werte des Verbal- und Handlungs-Intelligenzquotienten, jedoch gab es Anzeichen für eine allgemeine Sprachentwicklungsverzögerung der Kinder (Waisbren 2003). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen der Kinder in kognitiven Testungen und den mütterlichen Phe-Spiegeln während der Schwangerschaft. Ziel der diätetischen Behandlung ist das Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“, dies bedeutet, dass in den nachfolgenden Blutentnahmen ein festgelegter Phe-Zielwert nicht oder maximal einmalig überschritten wird. Wurde eine „stabile Stoffwechsellage“ mit dem Phe-Zielwert 6 mg/dl vor der 10. SSW erreicht, so zeigten

sich bei den Kindern IQ-Werte innerhalb des Normalbereiches, die sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden. Erhöhte Phe-Spiegel oberhalb von 6 mg/dl oder das verzögerte Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“ nach der 10. SSW führten zu proportional abfallenden IQ-Werten der Kinder (Koch, Hanley 2003). Dies entspricht den Ergebnissen der „German Maternal Phenylketonuria Study“, in der ebenfalls eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Beginn der phenylalaninreduzierten Diät während der Schwangerschaft und den Entwicklungsquotienten der Kinder festgestellt wurde (Cipic-Schmidt 1996). Risikofaktoren für eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ sind ein niedriger sozioökonomischer Status, ein mütterliches Alter unter 21 Jahren und ein mütterlicher IQ-Wert < 85 (Waisbren 2003). Eine verzögerte „stabilen Stoffwechsellage“ nach der 10. SSW führte bei den betroffenen Kindern zudem zu vermehrten neuropsychologischen Problemen. Dabei wurden Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aggression und eine gestörte Impulskontrolle beschrieben (Waisbren 2003). Einen zusätzlichen Einflussfaktor neben der absoluten Höhe der Phe-Spiegel stellt die Variabilität der Werte, also deren Fluktuationsbreite, dar. Es fanden sich negative Korrelationen zwischen den Varianzen der Phe-Werte und den Ergebnissen der Kinder in IQ-Testungen. Diese Korrelation zeigte sich auch bei schwankenden Phe-Werten, die innerhalb des Zielbereiches lagen (Maillot 2008).

6.7.4.2 Mikrozephalie

Ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile ist als „Mikrozephalie“ definiert (Reiter-Fink 2009). Die Mikrozephalie stellt ein häufiges Symptom von Kindern mit einer Phenylalanin-Embryofetopathie dar und tritt bei klassischer PKU der Mutter und fehlender diätetischer Behandlung während der Schwangerschaft bei 73% der Kinder auf (Lenke 1980). Eine signifikant niedrigere Mikrozephalie-Rate von 23% wurde im Rahmen der „MPKUCS“ bei Einhaltung einer phenylalaninreduzierten Diät während der Schwangerschaft festgestellt (Koch, Hanley 2003). Das Auftreten einer Mikrozephalie war signifikant mit einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ nach der 8. SSW in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl und einer unzureichenden Gewichtszunahme während der Schwangerschaft assoziiert (Matalon 2003). Ein Zusammenhang zwischen dem Kopfumfang der Kinder und ihren Ergebnissen in IQ-Testungen fand sich dagegen nicht (Widaman 2003).

6.7.4.3 Intrauterine Wachstumsretardierung

Eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einem Geburtsgewicht < 2500 Gramm wurde von Lenke und Levy bei 40% der Kinder von Müttern mit klassischer PKU ohne Diäteinhaltung während der Schwangerschaft beobachtet (Lenke 1980). In der „MPKUCS“ konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Qualität bzw. dem Zeitpunkt einer „stabilen Stoffwechsellaage“ und dem Geburtsgewicht nachgewiesen werden. Ein Geburtsgewicht von < 2500 g trat bei diätetischer Behandlung von Frauen mit klassischer PKU nur noch bei 21% der Kinder auf (Koch, Henley 2003).

6.7.4.4 Angeborene Herzfehler

Die 4. bis 8. Schwangerschaftswoche stellt die Phase der höchsten Sensibilität gegenüber kardialer Teratogene dar. Herzfehler bei maternaler Phenylketonurie sind signifikant mit einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellaage“, also dem Erreichen des Phe-Zielwertes von 10 mg/dl nach der 8. SSW, sowie mit einer unzureichenden Proteinzufuhr assoziiert (Matalon 2003). Die häufigsten Defekte betreffen den linksventrikulären Ausflusstrakt mit dem Auftreten der Fallot'schen Tetralogie, von Aortenisthmusstenosen, einem persistierenden Ductus arteriosus, dem hypoplastischem Linksherzsyndrom und Ventrikelseptumdefekten (Levy 2001). Die Häufigkeit angeborener Herzfehler bei unbehandelter maternaler Phenylketonurie ist mit 12% im Vergleich zur Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung von 0,8% um den Faktor 15 erhöht (Levy 2001). In der „MPKUCS“ konnte die prozentuale Rate von Herzfehlern bei den Kindern durch eine diätetische Behandlung der Mütter während der Schwangerschaft auf 7,5% gesenkt werden (Koch, Henley 2003).

6.7.4.5 Gesichtsdysmorphie

Die Gesichtsentwicklung findet überwiegend zwischen der 3. und 8. SSW statt, während sich die Gesichtsproportionen in der 10. bis 14. SSW ausbilden. Das Auftreten von Gesichtsdysmorphien bei den Kindern war in der „MPKUCS“ mit den Phe-Spiegeln der Mütter zwischen der 8. und 12. SSW assoziiert. Signifikante Korrelationen fanden sich dabei bezüglich des Auftretens von verbreiterten Nasenrücken und antevertierten Nasenöffnungen. Zusätzlich wurden bei den Kindern häufig weite äußere Augenwinkel, breite Lidspalten, ein verkürztes Philtrum, ein Epikanthus und Ohrauffälligkeiten beschrieben. Allerdings kamen auch bei mehr als 50% der Schwangerschaften, die in diesen Zeitraum eine „stabile Stoffwechsellaage“

zeigten, faziale Dysmorphien der Kinder vor. Dies könnte auf den frühen Beginn der Gesichtsmorphogenese zurückzuführen sein (Rouse 1997).

6.8 Therapie

6.8.1 Allgemein

Mit der Einführung einer phenylalaninarmen Diät durch Horst Bickel im Jahr 1953 wurde es möglich, die neurologischen Entwicklungsschäden von PKU-Patienten weitgehend zu verhindern. Die diätetische Behandlung stellt auch heutzutage nach wie vor die Basis der PKU-Therapie dar (MacLeod 2010). Daneben bietet die BH4-Supplementation für die Untergruppe der BH4-sensiblen PKU-Patienten eine Option, um ihre Phenylalanintoleranz zu steigern (siehe 6.8.4). Weitere Therapieansätze befinden sich aktuell noch in der Testphase und bedürfen weiterer klinischer Studien, bevor sie mögliche Alternativen zur diätetischen Behandlung darstellen könnten (Harding 2010).

6.8.2 Phenylalaninarme Diät

Das Prinzip der Therapie basiert auf einer strenger Restriktion der Zufuhr natürlicher Proteine, um die Phenylalaninaufnahme mit der Nahrung zu reduzieren und damit die Phe-Spiegel auf normale Werte zu senken (MacLeod 2010). Die Diät sollte umgehend nach der Diagnosestellung bzw. vor der 8. Lebenswoche begonnen und lebenslang eingehalten werden. Dies wird durch Untersuchungsergebnisse unterstützt, bei denen eine Zunahme von neuropsychologischen Probleme bei Beendigung der Diäteeinhaltung im Erwachsenenalter beobachtet wurde (Vernon 2010). In der Kindheit wird bis zum Alter von 10 Jahren in Deutschland eine Phenylalaninkonzentration im Blut zwischen 0,7 und 4 mg/dl sowie im Alter von 11 bis 15 Jahren zwischen 0,7 und 15 mg/dl empfohlen. Ab dem 16. Lebensjahr sollten Blutwerte von 20 mg/dl nicht überschritten werden. Beim Auftreten neurologischer Symptome oder Verhaltensauffälligkeiten ist die Rückkehr zu einer strikteren Diätführung indiziert. Eine diätetische Behandlung der benignen Hyperphenylalaninämie (HPA) mit Phe-Werten < 10 mg/dl bei uneingeschränkter Proteinzufuhr ist nicht indiziert (Bremer 2008).

Phenylalanin ist eine essentielle Aminosäure, so dass eine geringe Zufuhr mit der Nahrung notwendig ist. Die täglich empfohlene Zufuhr richtet sich nach der individuell

ermittelten Phenylalanintoleranz. Diese entspricht der Phenylalaninmenge in Milligramm, die der Patient mit der Nahrung zu sich nehmen kann, ohne den empfohlenen Phe-Zielwert zu überschreiten. Die Phenylalanintoleranz ist sowohl von Alter, Gewicht als auch von der phänotypischen Ausprägung abhängig. Für erwachsene PKU-Patienten wird eine Mindestzufuhr von 4,6 – 13,6 mg/kg des idealen Körpergewichtes empfohlen (MacLeod 2010). Zur Berechnung des Phenylalaningehalts von Lebensmitteln existieren Tabellen, mit denen der Konsum an die empfohlene Zufuhr angepasst werden kann. Für die Ergänzung des Speiseplans stehen spezielle proteinarme Produkte zur Verfügung (Giovannini 2012). Um trotz der restriktiven Diät eine ausreichende Energie-, Vitamin- und Eiweißzufuhr zu gewährleisten, ist die Supplementation mit einer phenylalaninfreien Aminosäuremischung notwendig. Diese beinhaltet neben den allgemeinen essentiellen Aminosäuren auch Tyrosin, das bei PKU-Patienten aufgrund der fehlenden körpereigenen Synthese ebenfalls eine essentielle Aminosäure darstellt (MacLeod 2010).

Eine alternative Proteinquelle für PKU-Patienten stellt das Glykomakropeptid dar, ein von Natur aus phenylalaninfreies Protein, das aus Molke gewonnen wird. Durch Zusatz von Tyrosin und Tryptophan entsteht daraus ein Produkt, das sich in bisherigen Studien als wirksam erwiesen hat und von Patienten gut akzeptiert wurde (Giovanni 2012).

6.8.3 Probleme der diätetischen Behandlung

Im Erwachsenenalter beenden bis zu 75% der erwachsenen Patienten die strenge Diäteeinhaltung (Vernon 2010). Das Problem der Non-Compliance bezüglich der Einhaltung einer empfohlenen Therapie findet sich bei vielen chronischen Erkrankungen. Zur Überprüfung der Patientencompliance eignen sich neben den Phe-Spiegeln auch die Information über die Einhaltung von Sprechstundenterminen und die Verschreibungshäufigkeit von Aminosäuremischungen. Die Gründe für eine Beendigung der Diäteeinhaltung sind komplex und können einerseits auf das Wesen und den Bildungsstand der Patienten, andererseits auf Unannehmlichkeiten im Alltag und die Kosten für die Behandlung zurückgeführt werden (MacDonald 2010). Informationsveranstaltungen über die Erkrankung und ihre Behandlung konnten zwar

das Wissen der Patienten steigern, führten jedoch nicht zu einer anhaltenden Verbesserung der Diäteeinhaltung (Waisbren 1997).

6.8.4 Therapiealternativen

6.8.4.1 Sapropterin-Supplementation (Kuvan)

Sapropterin (Handelsname Kuvan) ist ein synthetisch erzeugtes Dihydrochloridsalz des Tetrahydrobiopterin. Tetrahydrobiopterin (BH4) ist ein wichtiger Cofaktor der Phenylalaninhydroxylase (PAH) sowie der Tyrosinhydroxylase und der Tryptophanhydroxylase. Obwohl die gestörte Funktion der PAH bei Phenylketonurie nicht mit einem BH4-Mangel assoziiert ist, führt eine BH4-Supplementation bei einigen Patienten zu einer Senkung der Phe-Werte (Belanger-Quintana 2011). Auffällig ist, dass die Häufigkeit von BH4-sensitiven Patienten bei klassischer PKU deutlich geringer ausfällt als bei milder PKU. Etwa 20 – 30% aller Patienten mit klassischer PKU und 60 – 80% aller Patienten mit milder PKU bzw. benigner Hyperphenylalaninämie zeigen eine BH4-Sensitivität. Dies wird darauf zurückgeführt, dass eine residuelle PAH-Aktivität von mindestens 30% vorhanden sein muss, damit die BH4-Supplementation einen Einfluss auf den Phenylalaninkatabolismus nehmen kann (Hole 2016). Bei diesen Patienten wird ein relativer BH4-Mangel mit verändertem Substrat-Cofaktor-Verhältnis vermutet, so dass eine Supplementation möglicherweise die Enzymkinetik im Rahmen eines „Michaelis-Menten“-Effektes verbessert (Staudigl 2011). Die Chaperonwirkung des BH4 führt zudem zu einer Stabilisierung der mutierten PAH und zu einer verminderten Degradierung des Enzyms (Hole 2016).

Um ein Ansprechen auf die BH4-Supplementation zu untersuchen, ist ein BH4-Belastungstest notwendig (siehe 6.6.4). Eine BH4-Sensibilität ist als Reduktion der Phe-Spiegel um mindestens 30% nach der Verabreichung von BH4 definiert (Harding 2010). BH4-sensitive Patienten erhalten täglich 5 – 20 mg/kg KG Sapropterin mit dem Ziel, ihre Phe-Werte innerhalb des Zielbereiches zu halten (Harding 2010). In einer internationalen Studie konnte bei BH4-sensitiven Patienten durch die Gabe von Sapropterin die mediane Phenylalanintoleranz um den Faktor 3,9 gesteigert werden. Dies führte zu einer stabileren Stoffwechseleinstellung und bei 50% der Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine mögliche Relaxation der Diäteeinhaltung (Keil 2013). In einigen Fällen kann sogar durch die Ermöglichung

einer normalen Proteinzufuhr auf die Einnahme von phenylalaninfreien Aminosäuremischungen verzichtet werden. Bei diesen Patienten sollten jedoch die Vitamin- und Mineralienblutwerte regelmäßig kontrolliert werden, da eine Neigung zu einer Unterversorgung mit Vitamin D, Folsäure, Eisen, Calcium Jod und Zink beobachtet wurde (Thiele 2015). Zentren, die seit mehreren Jahren Sapropterin als Therapieoption einsetzen, konnten als zusätzliche positive Effekte eine Verminderung der Fluktuation des Phe-Spiegels und eine Verbesserung des Ernährungszustandes nachgewiesen werden. Als mögliche Nebenwirkungen der Behandlung wurden Kopfschmerzen, nasaler Ausfluss, gastrointestinale Beschwerden und Mukositis beschrieben. Diese Symptome traten in milder Ausprägung auf und führten in der Regel nicht zu einem Therapieabbruch. Die Sapropterin-Supplementationen stellt einen vielversprechenden neuen Therapieansatz für die Untergruppe der BH₄-sensitiven PKU-Patienten dar und wird in Europa seit 2008 bei Patienten im Alter von über 4 Jahren angewendet (Belanger-Quintana 2011). Als Alternative zu Sapropterin-Hydrochlorid und mit dem Ziel einer individualisierten Therapie werden aktuell weitere pharmakologische Chaperone untersucht. Die Forschung konzentriert sich hierbei auf Chaperone, die auch bei Patienten mit klassischer PKU zu einer Stabilisierung und Aktivitätssteigerung der Phenylalanin-Hydroxylase führen (Hole 2016).

6.8.4.2 LNAA-Supplementation

Die großen neutralen Aminosäuren Phenylalanin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin und Valin nutzen einen gemeinsamen Transporter, um die Blut-Darm- und die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Dabei besitzt Phenylalanin die höchste Affinität an den Transporter, weshalb es bei erhöhten Konzentrationen den Transport der übrigen Aminosäuren hemmt. Die Gabe von 250 – 500 mg/kg KG an LNAA senkt den Phe-Spiegel im Blut um 25 – 39% durch kompetitive Hemmung des Transportes von Phenylalanin aus dem Darmtrakt ins Blut. Auch die Phenylalaninkonzentration im Gehirn sank in Magnetresonanzspektroskopie-Untersuchungen bei LNAA-Supplementation ab (MacLeod 2010). Die PKU-Behandlung mittels Verabreichung von LNAA findet derzeit in den Empfehlungen der „Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen“ keine Erwähnung (Bremer 2008). Klinische Daten bezüglich der Langzeitergebnisse einer LNAA-Supplementation sind derzeit nicht verfügbar,

sodass weitere Studien notwendig sein werden, um eine Aussage über die Sicherheit und Effektivität der Behandlung zu treffen (Hafid 2015).

6.8.5 Experimentelle Therapieansätze

6.8.5.1 Enzymsubstitution mit Phenylalanin-Ammoniak-Lyase

Lysosomale Speichererkrankungen konnten durch Enzym-Ersatztherapien erfolgreich behandelt werden, weshalb eine mögliche Nutzung im Rahmen der PKU-Behandlung diskutiert und erforscht wird. Ein Problem besteht dabei in der Struktur der aktiven PAH, die als Tetramer mit mehreren Kofaktoren zusammenarbeitet. Ein mögliches Ersatzenzym könnte die monomere autokatalytische Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL) darstellen, die in Pflanzen und Bakterien vorkommt und Phenylalanin unter Freisetzung von Ammoniak zu Zimtsäure metabolisiert.

Bereits vor mehr als 30 Jahren wurden im Rahmen einer Studie Patienten Gelatinekapseln mit PLA oral verabreicht, jedoch war die Wirkung aufgrund der eingeschränkten Bioverfügbarkeit geringer ausgeprägt und nur von kurzer Dauer. Zurzeit finden Untersuchungen mit genetisch veränderten *Escherichia coli*-Stämmen statt, die nach oraler Verabreichung innerhalb des Darmtraktes PAL erzeugen und dadurch Phenylalanin abbauen. Die Behandlung mit genetisch veränderten Bakterien birgt jedoch die Gefahr einer möglichen Kreuzung mit dem natürlich vorhandenen Wildtyp und der Entwicklung einer Pathogenität (Hafid 2014).

Besondere Betrachtung erfährt derzeit eine Phenylalanin-Ammoniak-Lyase, die aus der Alge *Anabaena variabilis* (Av) gewonnen wird. Durch eine chemische Modifikation der rekombinanten AvPAL mittels Polyethylen-Glykol (rAvPAL-PEG) kann die Immunogenität und der enzymatische Abbau reduziert und die Halbwertszeit verlängert werden (Rossi 2014). In einer Phase-I-Studie erhielten ausgewählte PKU-Patienten eine subkutane Injektion unterschiedlicher rAvPAL-PEG-Dosierungen. Im Allgemeinen wurde die Behandlung gut vertragen und erwies sich als sicher. Als mögliche Nebenwirkungen wurden Hautreaktionen im Bereich der Einstichstelle, Schwindel und Kopfschmerzen beobachtet. Bei höherer Dosis traten selten muskuloskelettale Beschwerden sowie Erytheme bzw. Urtikaria auf. Die Gabe von 0,1 mg/kg rAvPAL-PEG führte zu einem Absinken der Phenylalanin-Blutwerte auf die

Hälfte des Ausgangsniveaus. Dieser Effekt hielt für 5 – 7 Tage an, im Anschluss kam es zu einem erneuten Anstieg der Phe-Blutwerte aufgrund eines Absinkens des rAVPAL-PEG-Plasmaspiegels. Bei Verabreichung niedrigerer Enzymdosierungen trat kein signifikanter Abfall der Phe-Blutwerte auf. Als immunologische Antwort des Körpers wurden bei allen Probanden nach der Injektion Anti-PEG-Antikörper und bei 44% Anti-PAL-Antikörper nachgewiesen (Longo 2014).

In einer Phase-II-Studie sollten neben der Sicherheit auch die Effektivität wöchentlicher subkutaner Injektionen untersucht werden. In den ersten 16 Wochen wurde kein relevanter Abfall der Phe-Werte unter einer Behandlung mit 0,001 – 0,1 mg/kg rAvPAL-PEG (Pegvaliase) pro Tag beobachtet. Nebenwirkungen im Rahmen der Behandlung traten bei allen Patienten auf, fielen jedoch zum Großteil nur leicht bis moderat aus (Thomas 2015). In einer Verlängerung der Phase-II-Studie konnte bei einem Großteil der Patienten durch langsame Dosissteigerung auf 20 – 40 mg pro Tag eine signifikante Absenkung der Phe-Level erreicht werden. Die subkutane Injektion von rAVPAL-PEG (Pegvaliase) wird derzeit im Rahmen einer Doppelblind-Phase-III-Studie untersucht und dabei zwei Dosierungen von 20 mg und 40 mg täglich miteinander verglichen. Neben der Bestimmung der Phenylalanin-Blutwerte werden dabei als sekundärer Endpunkt auch neuropsychologische Testungen durchgeführt (Harding 2015).

Als alternative Verabreichungsform wird an BTBR-Pahenu2-Mäusen eine Bluttransfusion nach in-vitro-Beladung der roten Blutkörperchen mit rAvPAL-PEG untersucht. In der Studie wurde ein deutlicher Abfall der Phenylalanin-Blutwerte der Mäuse bereits 30 Minuten nach Verabreichung der Transfusion beobachtet. Dieser Effekt hielt in Abhängigkeit von der Dosis der verabreichten rAvPAL-PEG-Level für ca. 8 – 12 Tage an, wobei ein langsamer Wiederanstieg der Phenylalanin-Blutwerte im Verlauf beobachtet wurde, der auf der Halbwertszeit der roten Blutkörperchen von 6 – 11 Tagen beruht. Auch nach mehrfachen Transfusionen konnte ein signifikanter Abfall der Phenylalanin-Blutwerte nachgewiesen werden. Eine Immunreaktion durch Ausbildung von Anti-rAvPAL-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die Enzymwirkung der rAvPAL-PEG innerhalb der roten Blutkörperchen (Rossi 2014).

6.8.5.2 Gen-Therapie

Bisher scheiterten Versuche der therapeutischen Repopularisierung der Leber mit Wildtyp-Hepatozyten in BTBR-Pah(enu2)-Mäusen an einer immunologisch vermittelten Destruktion der Hepatozyten. Erneute Übertragungen erwiesen sich aufgrund zirkulierender neutralisierender Antikörper als unwirksam (Harding 2010).

6.8.6 Maternale Phenylketonurie

6.8.6.1 Grundlagen

Zur Vermeidung einer intrauterinen Schädigung des Kindes während der Schwangerschaft ist eine stabile Stoffwechseleinstellung auf Phenylalaninwerte zwischen 0,7 und 6 mg/dl notwendig. Daher wird eine präkonzeptionelle Wiederaufnahme der phenylalaninarmen Diät bzw. eine stringenterer Einhaltung (im Falle der fortgesetzten Diät im Erwachsenenalter) empfohlen. Es wird gefordert, dass die Phenylalaninwerte bereits vor Eintritt der Schwangerschaft innerhalb des angestrebten Zielbereiches liegen sollten. Jedoch zeigte sich in der Auswertung der Daten der „MPKUICS“ kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die kognitive Entwicklung der Kinder beim Vergleich zwischen dem Erreichen einer präkonzeptionellen bzw. frühzeitigen (vor der 10. SSW) „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 6 mg/dl. Bei ungeplanten Schwangerschaften kann durch eine rasche Absenkung und stabile Einstellung des Phe-Spiegels innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen eine Schädigung des Kindes vermieden werden. Patientinnen mit HPA benötigen bei Phe-Werten < 6 mg/dl keine diätetische Behandlung. Es werden jedoch regelmäßige Blutkontrollen empfohlen, um die Stabilität der Blutwerte zu überwachen. Bei Phe-Werten zwischen 6 und 10 mg/dl sollten Frauen mit HPA während der Schwangerschaft eine eiweißreduzierte Ernährung einhalten und einen Zielwert von < 6 mg/dl anstreben (Koch, Hanley 2003). Neben der Einstellung des Phe-Spiegels sind ebenso eine ausreichende Gewichtszunahme und die regelmäßige Einnahme der phenylalaninfreien Aminosäuremischung notwendig, um eine regelrechte Entwicklung des Kindes zu gewährleisten. Eine inadäquate Einnahme der Aminosäuremischung führt zu einer unzureichenden Protein- und Energiezufuhr, einem Mangel an Folsäure, Vitamin B12 und anderen Vitaminen sowie zu einem Anstieg des Phe-Spiegels (Matalon 1998). Es besteht zudem eine bekannte Korrelation zwischen erniedrigten mütterlichen

Folsäure- bzw. Vitamin-B12-Werten und angeborenen Herzfehlern der Kinder (Botto 1996).

6.8.6.2 Behandlungskonzept

Im Idealfall sollte die PKU-Patientin mindestens 3 Monate vor Eintritt einer Schwangerschaft eine phenylalaninreduzierte Diät beginnen. Dabei wird am Anfang eine Zufuhr von 200 mg Phenylalanin pro Tag und die Verordnung einer phenylalaninfreien Aminosäuremischung mit dem Ziel einer Eiweißzufuhr von mindestens 74 g pro Tag empfohlen. Die Phe-Spiegel werden bis zum Erreichen des Zielwertes von < 6 mg/dl zweimal wöchentlich kontrolliert und die Phenylalaninzufuhr entsprechend der Phenylalanintoleranz angepasst. Im weiteren Verlauf sind wöchentliche Kontrollen ausreichend. Es erfolgt zudem eine Bestimmung der Blutspiegel der übrigen Aminosäuren, sowie von Albumin, Ferritin, Cholesterol, Selen, Vitamin B12 und Folsäure. Eine zusätzliche Folsäure- und Vitamin-B12-Substitution wird prinzipiell empfohlen. Nach Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 6 mg/dl kann eine Schwangerschaft angestrebt werden.

Bei Eintritt der Schwangerschaft ist es das vorrangige Ziel, dass die Phe-Spiegel innerhalb von einer Woche den Zielbereich von < 6 mg/dl erreichen. Hat die Patientin präkonzeptionell mit der Diät begonnen, so ist ihre Phenylalanintoleranz bereits bekannt und im Idealfall eine „stabile Stoffwechsellage“ vorhanden. Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft wird zunächst eine Phe-Zufuhr von 200 mg pro Tag empfohlen, um eine rasche Absenkung des Phe-Spiegels zu erzielen. Daneben wird die Tyrosinkonzentration im Plasma 2 – 4 Stunden postprandial bestimmt und eine entsprechende Substitution durch Verordnung einer Aminosäuremischung eingeleitet, bis der Wert im Zielbereich zwischen 2,5 und 5 mg/dl liegt. Die Proteinzufuhr sollte mindestens 74 g und die Energiezufuhr 2200 kcal pro Tag betragen. Dabei wird eine Aufteilung der Aminosäuremischung in mindestens 3 tägliche Einzeldosen empfohlen, um eine stabile Nährstoffzufuhr zu gewährleisten. Es erfolgen zudem bei der ersten Vorstellung im Krankenhaus und in der 12., 20. und 32. SSW eine Bestimmung der Blutspiegel der Aminosäuren, von Albumin, Ferritin, Cholesterol, Selen, Vitamin B12 und Folsäure sowie ein Differential-Blutbild. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft werden die Phe- und Tyrosin-Spiegel zunächst

zweimal wöchentlich und nach Erreichen des Phe-Zielwertes < 6 mg/dl wöchentlich bestimmt. Die Frauen sollten dazu aufgefordert werden, vorab erstellte 3-Tages-Ernährungsprotokolle zu jeder klinischen Untersuchung mitzubringen, damit diese besprochen und mögliche Fehler erkannt werden können. In Abhängigkeit von der individuellen Phenylalanintoleranz wird die Zufuhr von Phenylalanin mit der Nahrung schrittweise gesteigert, um die Phe-Werte innerhalb des Zielbereiches zwischen 0,7 und 6 mg/dl zu halten. Darüber hinaus wird durch wöchentliche Gewichtskontrollen die Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft protokolliert. Die Energiezufuhr sollte im 2. Trimenon auf 2500 kcal pro Tag gesteigert werden. Daneben muss die Menge der verordneten Aminosäuremischung in Abhängigkeit von den Tyrosin-Spiegeln und der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft angepasst werden. Es existieren unterschiedliche Empfehlungen in Hinblick auf die Gewichtszunahme in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI) der Schwangeren bei Konzeption:

Tabelle 1 : Empfohlene Gewichtszunahme in Abhängigkeit vom BMI

Gewichtszunahme	Normalgewicht	Untergewicht	Übergewicht
1. Trimenon	1,6 kg	2,3 kg	0,9 kg
ab 2. Trimenon wöchentlich	0,44 kg	0,49 kg	0,3 kg
Insgesamt (bis zur 40. SSW)	11 – 16 kg	12,5 – 18 kg	7 – 11,5 kg

Im Rahmen der Schwangerschafts-Vorsorge sind zudem in der 12., 20. und 32. SSW Ultraschalluntersuchungen vorgeschrieben (Matalon 1998).

6.8.6.3 Probleme während der Schwangerschaft

Durch eine unregelmäßige Einnahme der Aminosäuremischung oder eine inadäquate Energiezufuhr kann es zu einem Anstieg der Phe-Spiegel und einem Abfall der Tyrosin-Spiegel kommen. Dies führt zu einem Verlust der „stabile Stoffwechsellage“ mit schwankenden Phe-Werten und einer zu geringen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft. Mögliche Ursachen hierfür können z. B. eine Abneigung gegenüber der Aminosäuremischung, eine Hyperemesis gravidarum oder eine Infektion der Schwangeren sein. In einigen Fällen ist eine stationäre Aufnahme indiziert, um die engmaschige Überwachung des Phe-Spiegels zu gewährleisten und ggf. eine Nahrungssubstitution mittels einer

nasogastralen Sonde einzuleiten (Matalon 1998). In einer Fallstudie an zwei Schwangerschaften von PKU-Patientinnen mit schwerer Hyperemesis gravidarum wurde bei den Frauen zur Stabilisierung der Stoffwechsellage eine PEG-Sondenanlage durchgeführt. Es konnte im weiteren Verlauf eine ausreichende Gewichtszunahme und damit eine Stabilisierung der Phe-Spiegel beobachtet werden. In den Ultraschalluntersuchungen zeigte sich eine regelrechte intrauterine Entwicklung der Kinder. Die PEG-Sondenanlage stellt bei entsprechender Patienten-Compliance eine mögliche Therapieoption für kompliziert verlaufende Schwangerschaften dar (Schwoerer 2012).

Durch den zusätzlichen Einsatz von Sapropterin-Dihydrochlorid in 6 Schwangerschaften von Frauen mit PKU im Rahmen einer Studie konnten stabile Phenylalaninwerte zwischen 2 und 6 mg/dl erzielt werden (Koch 2008). In der Veröffentlichung der 1-Jahres-Daten einer aktuellen Kuvan-Studie wird über die Behandlung von 4 Schwangeren berichtet, die im Rahmen der Studie zwischen 3 – 17 mg/kg Sapropterin täglich zusätzlich zu einer phenylalaninreduzierten Diät einnahmen. Bei den 3 bisher geborenen Kindern wurden keine Entwicklungsauffälligkeiten beobachtet. Die Behandlung mit Sapropterin sollte als mögliche additive Behandlung bei Schwangeren in Erwägung gezogen werden, die durch eine phenylalaninreduzierte Diät keine ausreichende Senkung der Phenylalanin-Blutwerte auf die empfohlenen Zielwerte erreichen (Trefz 2015).

6.8.6.4 Supportive Therapieansätze

Spezielle Schulungs-Camps für junge Frauen mit PKU konnten bei den Patientinnen das Wissen über die Problematik der maternalen PKU steigern, erzielten jedoch keine langanhaltenden Erfolge hinsichtlich einer Verbesserung der Diätcompliance (Waisbren 1997). In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde im Rahmen einer Studie ein „Resource Mothers Programm“ zur Unterstützung schwangerer Frauen mit PKU etabliert. Dabei betreuten Frauen, deren Kinder selbst von PKU betroffen sind, die Schwangeren bei Ernährungsfragen und Problemen. Es zeigte sich, dass Schwangere in diesem Programm eine „stabile Stoffwechsellage“ durchschnittlich 8 Wochen früher erreichten als Frauen ohne diese Betreuung. Die Unterschiede in den beiden untersuchten Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant (Rohr 2004).

6.9 Vergleich mit dem „Fetalen Alkoholsyndrom“

6.9.1 Epidemiologie und Diagnostik

Die Prävalenz des „Fetalen Alkoholsyndroms“ (FAS) beträgt in Europa 0,2 – 8,2 pro 1000 Geburten. Die Diagnose wird klinisch gestellt, dabei müssen 3 Kriterien erfüllt werden:

1. Bei den Kindern besteht mindestens eine Wachstumsauffälligkeit: Dazu zählen ein vermindertes Geburts- bzw. Körpergewicht ($< 10.$ Perzentile), eine verminderte Geburts- bzw. Körperlänge ($< 10.$ Perzentile) oder ein Body-Mass-Index $< 10.$ Perzentile.

2. Es zeigen sich alle 3 für das FAS typischen fazialen Auffälligkeiten: Darunter fallen eine verkürzte Lidspalte ($\leq 3.$ Perzentile), ein verstrichenes Philtrum (Rang 4 oder 5 nach Lip-Philtrum-Guide) und eine schmale Oberlippe (Rang 4 oder 5 nach Lip-Philtrum-Guide).

3. Die Kinder leiden an mindestens einer ZNS-Auffälligkeit: einer Mikrozephalie, einer globalen Intelligenzminderung (IQ-Wert < 70), einer globalen Entwicklungsverzögerung oder sie erzielen Leistungen, die 2 Standardabweichungen unterhalb des Durchschnittswertes liegen, in 3 neuropsychologischen Bereichen. Diese beinhalten Sprache, Feinmotorik, räumliche-visuelle Wahrnehmung oder räumliche-konstruktive Fähigkeiten, exekutive Funktionen, Rechenfertigkeiten, Lern- und Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, soziale Fertigkeiten und Verhalten. Die Diagnosestellung ist ebenfalls möglich, wenn in zwei dieser Bereiche Leistungen 2 Standardabweichungen unterhalb des Durchschnittswertes erreicht werden und zusätzlich eine Epilepsie vorliegt (Landgraf 2012).

6.9.2 Pathogenese

Eine intrauterine Exposition gegenüber exogenen Substanzen oder endogen akkumulierten Substanzen aufgrund einer Stoffwechselstörung kann zu einer Schädigung des sich entwickelnden zentralen Nervensystems führen. Bei einem Vergleich der Phänotypen der „Phenylalanin-Embryofetopathie“ und des „Fetalen Alkoholsyndroms“ fallen viele Übereinstimmungen auf, weshalb ein „common mode of action“ in Hinblick auf die Pathogenese dieser beiden Erkrankungen angenommen

wird (Costa 2002). In zerebralen MRT-Untersuchungen an Kindern mit einem „Fetalen Alkoholsyndrom“ wurde eine Hypoplasie des Corpus callosum und der anterioren Kommissur nachgewiesen (Riley 1995). Daneben zeigte sich auch eine Reduktion der weißen Substanz im Bereich der perisylvischen Region im Temporal- und Parietallappen (Sowell 2001). Diese Beobachtungen sind auf eine verminderte Myelinisierung der Axone durch eine gestörte Differenzierung und erhöhte Apoptoserate der Oligodendrozyten zurückzuführen (Guizetti 2014). Auch die Proliferation anderer Gliazellen, wie zum Beispiel der Astrozyten, wird durch eine kompetitive Inhibition von wichtigen Signalwegen durch die Exposition gegenüber Alkohol gehemmt (Burkhardt 2014). Zusätzlich treten Störung der neuronale Plastizität auf, dies zeigt sich an einer verminderten Dendritendichte der Pyramidenzellen und an Veränderungen im Bereich der Synapsen mit einer Verdickung der postsynaptischen Membran, einer Reduktion der synaptischen Vesikel und einer Verengung des synaptischen Spalts (Cui 2010). In Untersuchungen an embryonalen Stammzellen wurde, im Gegensatz zur „Phenylalanin-Embryofetopathie“, bei Ethanolexposition ein direkter neurotoxischer Defekt mit einer erhöhten Apoptoserate beobachtet (Nash 2012).

6.9.3 Klinik

Kinder, die an dem „Fetalen Alkoholsyndrom“ leiden, weisen ein signifikant geringeres Geburts- bzw. Körpergewicht und eine niedrigere Geburts- bzw. Körperlänge auf (Klug 2003). Zudem kommt häufig eine Mikrozephalie, also ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile, vor (Day 2002). Es zeigen sich daneben klassische faziale Dystrophien mit einem hypoplastischen Mittelgesicht, einem verstrichenen Philtrum und einer dünnen Oberlippe. Astley und Clarren entwickelten einen fotografischen Lip-Philtrum-Guide mit 5 Bildern, die eine Einordnung der Ausprägung der Lippen- und Philtrum-Veränderungen erlauben (Astley 1995). In Intelligenztestungen wurde bei Kindern mit einem FAS eine globale Intelligenzminderung nachgewiesen (Vaurio 2011). Ihr IQ-Wert liegt im Durchschnitt zwischen 65 und 72, wobei Kinder mit fazialen Dysmorphien im Allgemeinen niedrigere IQ-Werte erzielen (Mattson 1997). Zusätzlich leiden Kinder mit einem „Fetalen Alkoholsyndrom“ unter einer Reihe von langanhaltenden Beeinträchtigungen der neuropsychologischen Fähigkeiten. Dazu zählen neben der Intelligenzminderung auch Gedächtnis- und Lernprobleme, Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen der

Exekutivfunktionen und der räumlich-visuelle Wahrnehmung sowie eine verzögerte motorische und sprachliche Entwicklung (Mattson 2011).

7 Fragestellung

In der vorliegenden Dissertation werden die Zusammenhänge zwischen den Phenylalanin-Spiegeln von Frauen mit Phenylketonurie während der Schwangerschaft und den Leistungen ihrer Kinder in neuropsychologischen Testungen untersucht. Daneben werden weitere mögliche Korrelationen zwischen mütterlichen Hintergrundparametern, schwangerschafts-assoziierten und kinderbezogenen Parametern betrachtet.

In der „Maternale Phenylketonuria Collaborative International Study“ (MPKUCS), die Schwangerschaften von Frauen mit Phenylketonurie aus den Vereinigten Staaten von Amerika, England und Kanada prospektiv untersuchte, wurde eine Korrelation zwischen diesen Parametern festgestellt (Koch, Hanley 2003). In Deutschland existieren bisher neben der „German Maternal Phenylketonuria Study“ (Cipic-Schmidt 1996) nur wenige umfassende Veröffentlichungen zu dieser Problematik.

8 Methodik

8.1 Patientenkollektiv

8.1.1 Allgemein

Teilnehmer/-innen dieser Doktorarbeit sind Patientinnen des Charité-Campus Mitte- und Campus Virchow-Klinikums in Berlin und die von ihnen geborenen Kinder. Mit Beginn der 90er Jahre wurden die Patientinnen während ihrer Schwangerschaften regelmäßig in der Interdisziplinären Stoffwechselsprechstunde betreut und untersucht. Dazu zählten wöchentliche Bestimmungen der Phe- und Tyrosin-Spiegel aus Blutproben (teilweise postalisch versendet) und monatliche klinische Untersuchungen mit erweiterten Blutwertbestimmungen, der Besprechung von Diätprotokollen, einer körperlicher Untersuchung sowie einer Gewichtsbestimmung.

8.1.2 Patientenauswahl

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.1980 und dem 31.12.2012 wurden insgesamt 64 Schwangerschaften von 32 Frauen mit PKU bzw. HPA im Charité Campus Mitte-Klinikum und seit Juli 2003 im Charité Campus Virchow-Klinikum betreut. Zunächst existierten aufgrund der Teilung Deutschlands zwei voneinander getrennt arbeitende Phenylketonurie-Stoffwechselsprechstunden, die zu Beginn der 90er Jahre vereint wurden. Als Ende des Patienteneinschlusses wurde das Ende des vierten Quartals 2012 gewählt. Die Akten der Patientinnen wurden aus dem Archiv des Charité Campus Virchow-Klinikums angefordert und ausgewertet. Über zwei Schwangerschaften von zwei Frauen lagen nicht ausreichend Daten vor, so dass diese nicht in die Berechnungen mit eingingen.

Die Daten der verbliebenen 30 Patientinnen und ihrer 62 Schwangerschaften wurden in die Auswertung eingeschlossen. Von 62 Schwangerschaften wurden 49 erfolgreich ausgetragen. Insgesamt wurden 51 Kinder lebend geboren, denn es traten zwei Fälle von Zwillingsschwangerschaften auf. Zwei der geborenen Kinder verstarben vor Durchführung dieser Untersuchung. Schließlich konnten die Daten von 30 Müttern mit 47 Schwangerschaften und 49 lebenden Kindern in die Arbeit aufgenommen werden. Im Falle von 5 Schwangerschaften aus den Jahren 1980 – 1996 lagen keine

detaillierten Phenylalanin-Blutwerte vor, da die Krankenakten nach mehr als 10 Jahren Lagerung vernichtet worden waren.

Ein Rundbrief zur Aufklärung der Patientinnen über die Ziele und die Durchführung der Doktorarbeit mit Auswertung der Patientenakten sowie der neuropsychologischen Testung ihrer Kinder wurde versandt. In einer telefonischen Kontaktaufnahme wurden die Patientinnen erneut über die Untersuchungen informiert und auf die anonymisierte Auswertung aller Daten, die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Einhaltung der Datenschutzbedingungen hingewiesen.

8.2 Datenquellen

8.2.1 Aktenauswertung

Die Patientenakten der Frauen wurden nach Informationen über ihre Schwangerschaften durchsucht. Aus den Akten wurden retrospektiv verschiedene Daten wie z.B. Kontaktdaten und die Phe-Spiegel während der Schwangerschaft entnommen. 5 Kinder von Müttern mit PKU sind selbst an PKU erkrankt und werden in der Kinderklinik des Charité Campus Virchow-Klinikums betreut. Informationen über die kognitive Entwicklung dieser Kinder wurden den entsprechenden Akten der Kinderklinik entnommen und gesondert betrachtet.

8.2.2 Weitere Datenquellen

Informationen über die Geburt der Kinder entstammen den Entlassungsbriefen der Geburtskliniken bzw. den Ergebnissen der U1-Untersuchung in den Kinder-Untersuchungsheften („Gelben Hefte“). Dazu zählen Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang der Neugeborenen und Hinweise auf faziale Dysmorphien. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Herzfehlers im Rahmen der U2-Untersuchung wurde in der Geburtsklinik eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Es erfolgte zudem eine Befragung der Mütter, ob im Vorfeld durch einen Kinderpsychologen bei ihrem Kind die Diagnose oder Verdachtsdiagnose eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) gestellt wurde.

8.3 Neuropsychologische Testverfahren

Die neuropsychologischen Testungen zur Bewertung der kognitiven Entwicklung der Kinder wurden in Abhängigkeit vom Alter des Kindes mittels „Hamburg-Wechsler-

Intelligenztest für Kinder – III“ (HAWIK-III), „Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter-III“ (HAWIVA-III) oder den „Bayley-Scales of Infant Development“ (BSID-II) durchgeführt.

8.3.1 Bayley-Scales of Infant Development – II (BSID-II)

„Bayley-Scales of Infant Development“ ist ein pädiatrischer Entwicklungstest, der 1993 veröffentlicht wurde und für Kinder im Alter zwischen 1 und 42 Monaten eingesetzt werden kann (Reuner 2007). Als Entwicklungstest des hierarchisch-linearen Konzeptes untersucht der BSID-II, ob Kinder Entwicklungsmeilensteine innerhalb bestimmter Zeitfenster absolvieren. Meilensteine der Entwicklung sind Entwicklungsziele, die 50% der Kinder einer definierten normativen Population zu einem bestimmten Alter erreichen. Die Theorie einer hierarchisch-linear strukturierten Entwicklung geht auf den Entwicklungspädiater Arnold Gesell zurück und besagt, dass die kindliche Entwicklung in streng zeitlich und hierarchisch geordneten Stufen verläuft (Michaelis 2013).

Der Test besteht aus 3 Teilen: der kognitiven Skala, der motorischen Skala und der Verhaltensbeobachtung. Die kognitive Skala überprüft frühe Zahlenkonzepte, Klassifikations- und Kategorisierungsfähigkeit, Vokalisation und sprachliche Kompetenzen sowie frühe sozial-kommunikative Fähigkeiten (Reuner 2007). In dieser Studie wurde ausschließlich die kognitive Skala zur Bewertung der neuropsychologischen Entwicklung der Kinder verwendet.

8.3.2 Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter – III (HAWIVA-III)

Der „Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter – III“ (HAWIVA-III) ist die deutschsprachige Übersetzung und Adaption der „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – III“ und wird seit 2007 in Deutschland eingesetzt. Der HAWIVA-III erfasst allgemeine und spezifische Fähigkeiten bei Kindern im Vorschulalter zwischen 2;6 und 6;11 Jahren. Dabei stehen 2 Untertests für die Altersgruppen 2;6 bis 3;11 und 4;0 bis 6;11 zur Verfügung. Neben den allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten werden Werte für spezifische Skalen ermittelt. Dabei existieren 4 Skalen: der Verbalteil, der Handlungsteil, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und die allgemeine Sprachskala. 7 Kernuntertests werden zur Berechnung der Werte des Verbalteils, des Handlungsteils und der

Gesamtskala benötigt. Zusätzlich kann durch einen weiteren Untertest die Verarbeitungsgeschwindigkeit für Kinder im Alter von 4;0 bis 6;11 Jahren ermittelt werden. Die Allgemeine Sprachskala kann wahlweise für Kinder im Alter von 2;6 bis 3;11 Jahren durch Testung des aktiven und passiven Wortschatzes berechnet werden. Dem HAWIVA-III liegt das Wechsler-Intelligenzmodell zugrunde, das besagt, dass Intelligenz eine globale und zugleich aus unterschiedlichen Komponenten zusammengesetzte Fähigkeit darstellt (Ricken 2007).

8.3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – III (HAWIK-III)

Der „Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-III“ (HAWIK-III) ist die deutschsprachige Adaption der dritten Auflage der amerikanischen „Wechsler Intelligence Scale for Children-III“ und wird seit 1999 in Deutschland eingesetzt. Der HAWIK-III untersucht die kognitiven Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6;0 bis 16;11 Jahren. Er besteht aus 13 Untertests, von denen 6 Untertests dem Verbalteil und 7 Untertests dem Handlungsteil zugeordnet werden können. Die Aufgaben des Verbalteils werden ausschließlich verbal bearbeitet und erfassen erfahrungsfähige Fähigkeiten. Im Handlungsteil werden die Fähigkeiten des Kindes im Umgang mit konkreten Materialien in weitgehend sprachfreier Form und unter Zeitdruck untersucht. Nach Beendigung der Testung erfolgt eine Berechnung der Rohwerte der einzelnen Untergruppen. Diese werden mittels altersspezifischer Tabellen in Wertpunkte umgerechnet, die einen Mittelwert von 10 und eine Standardabweichung von 3 besitzen. Aus den Wertpunkten der Untertests können bis zu 7 Wertpunktsummen gebildet werden. Die Berechnung des Verbal-IQ und Handlungs-IQ erfolgen, indem die entsprechenden Wertpunktsummen mittels einer Tabelle in ein IQ-Wert-Äquivalent umgerechnet werden. Durch Addition der Wertpunktsummen von Verbal- und Handlungs-IQ mit nachfolgender Umrechnung wird der Gesamt-IQ gebildet. Zusätzlich können die 4 Indexwerte „Sprachliches Verständnis“, „Wahrnehmungsorganisation“, „Unablenkbarkeit“ und „Arbeitsgeschwindigkeit“ bei vollständiger Durchführung des Tests ermittelt werden (Tewes 1999).

8.3.4 Testdurchführung

Nach Einweisung in die Untersuchung durch einen erfahrenen Psychologen des Neuro-Sozialpädiatrischen Zentrums (SPZ) wurden die HAWIK-III- und HAWIVA-III-

Testungen durch die Doktorandin durchgeführt. Die Testungen der unter 3 Jahre alten Kinder mittels BSID-II erfolgten durch zwei Psychologen des Neuro-SPZ.

8.4 Statistische Methoden

Als statistische Methoden wurden die Berechnung des arithmetischen Mittelwertes und der absoluten Risikoreduktion genutzt.

8.4.1 Arithmetisches Mittel

Das arithmetische Mittel ist ein Mittelwert, der als Quotient aus der Summe aller beobachteten Werte (x_i) und der Anzahl der Werte (n) definiert ist (Wikipedia: Arithmetisches Mittel).

$$\bar{x} = (x_1 + x_2 + \dots + x_n) / n$$

8.4.2 Absolute Risikoreduktion (ARR)

Die absolute Risikoreduktion bezeichnet das absolute Ändern eines Ereignisses durch eine Intervention beziehungsweise Behandlung oder auch durch das Verhalten bezogen auf alle Untersuchten (Wikipedia: Relative und absolute Risikoreduktion). Sie berechnet sich aus der Experimentellen Ereignisrate (EER) und der Ereignisrate in der Kontrollgruppe (CER) nach folgender Formel:

$$ARR = EER - CER$$

8.5 Parameter

8.5.1 Allgemein

Die Auswahl der erhobenen Parameter orientierte sich an der „Maternal Phenylketonuria Collaborative Study“ (MPKUCS), einer internationalen Studie, die die Effektivität einer diätetischen Behandlung mit Phenylalaninrestriktion in Hinblick auf die Reduktion der Morbidität der Nachkommen von Frauen mit PKU und HPA untersuchte. In die „MPKUCS“ wurden 572 Schwangerschaften von 328 Frauen mit PKU und HPA eingeschlossen (Koch, Hanley 2003).

8.5.2 Hintergrund-Parameter der Mütter

Folgende Informationen wurden den mütterlichen Akten entnommen: Genotyp, Phe-Spiegel bei normaler Proteinzufuhr, Ausbildungsstand, Intelligenzquotient, Alter bei der Geburt der Kinder.

8.5.2.1 Genotyp

Eine molekularbiologische Genotypisierung mit Analyse der PAH-Mutationen war bei 22 der 30 Frauen durchgeführt worden. 3 Mutationen ließen sich nicht zuordnen, die verbliebenen 41 Mutationen konnten identifiziert werden. Die Häufigkeit der verschiedenen Mutationen wurde berechnet.

8.5.2.2 Schwere der Erkrankung

Die Patientinnen wurden nach Burgard et al. in 3 Kategorien eingeteilt: klassische PKU, milde PKU und HPA (Burgard 1999). Dies erfolgte anhand des höchsten Phe-Spiegels in 2 bis 3 Blutproben unter uneingeschränkter Proteinzufuhr.

Tabelle 2: Kategorisierung der PKU bzw. HPA anhand der Phe-Spiegel

Kategorie	Phe-Spiegel
Klassische PKU	> 20 mg/dl
Milde PKU	10 – 20 mg/dl
HPA	2 – 10 mg/dl

8.5.2.3 Intelligenzquotient

Von 21 Müttern lagen IQ-Werte aus einem durchgeführten Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-R (HAWIE-R) vor (Tewes 1991). Für 13 Frauen waren neben dem Gesamt-IQ auch die Unterwerte des Verbal-IQ und Handlungs-IQ bekannt. Der Intelligenzquotient wird nach Wechsler als Abweichungsquotient der Rohwerte zum Mittelwert in Einheiten der Standardabweichung von 15 und einem Mittelwert von 100 angegeben (Wechsler 1939). Anhand der Gesamt-IQ-Werte erfolgte die Einteilung der Frauen in Gruppen nach ICD-10 (World Health Organisation 1990):

Tabelle 3: Internationale Klassifizierung der Intelligenzquotienten nach WHO

Einteilung	IQ-Wert
Hochbegabung	> 130
Überdurchschnittliche Intelligenz	115 - 129
Durchschnittliche Intelligenz	85 - 114
Lernbehinderung / Borderline-Intelligenz	70 - 84
Leichte Intelligenzminderung	50 - 69
Mittelgradige Intelligenzminderung	35 - 49
Schwere Intelligenzminderung	20 - 34
Schwerste Intelligenzminderung	< 20

Es wurde der Mittelwert aller Intelligenzquotienten berechnet und ein Vergleich mit dem Mittelwert der Normalbevölkerung, der als IQ-Wert von 100 angenommen wird, vorgenommen. Im Anschluss erfolgte die Aufteilung der Patientinnen anhand ihrer IQ-Werte mit einem Cut-off-Wert von 85. Dadurch entstand eine Gruppe mit durchschnittlicher bzw. überdurchschnittlicher Intelligenz (IQ-Wert ≥ 85) und eine Gruppe mit unterdurchschnittlicher Intelligenz bzw. Intelligenzminderung (IQ-Wert < 85).

8.5.2.4 Ausbildungsstand

Der Ausbildungsstand von 26 Frauen war bekannt und wurde in folgende Kategorien unterteilt, bei denen ein höherer Punktwert einem höheren Bildungsstand entspricht:

Tabelle 4 : Einteilung der Patientinnen anhand ihres Ausbildungsstandes

Kategorie	Ausbildungsstand
1	Sonderschule bzw. kein Schulabschluss
2	Mittlere Reife bzw. Berufsausbildung
3	Hochschulreife bzw. Hochschulstudium

8.5.2.5 Alter bei Geburt

Das Alter bei der Geburt des Kindes wurde durch Verwendung des Geburtsdatums der Mutter und des Geburtsdatums des entsprechenden Kindes berechnet. Dieser Wert war für alle 47 Schwangerschaften bekannt. Ein Mittelwert des mütterlichen Alters bei der Geburt wurde errechnet. Es erfolgte im Anschluss die Aufteilung der Schwangerschaften in Hinblick auf das Alter bei der Geburt mit einem Cut-off-Wert von 23 Jahren. Dadurch entstanden eine Gruppe jüngerer Müttern (< 23 Jahre) und eine Gruppe älterer Mütter (>= 23 Jahre).

8.5.3 Schwangerschaftsassozierte Parameter

Folgende Informationen wurden den mütterlichen Akten entnommen: Fehlgeburten bzw. Schwangerschaftsabbrüche; Beginn der Diäteinhaltung; Erzielen einer „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 4 mg/dl, < 6 mg/dl bzw. < 10 mg/dl; Phe-Werte während der gesamten Schwangerschaft, Phe-Werte in den einzelnen Trimestern; Phenylalanintoleranz; Gewichtszunahme während der Schwangerschaft; Dauer der Schwangerschaft.

8.5.3.1 Fehlgeburten / Schwangerschaftsabbrüche

Die prozentuale Häufigkeit von Fehlgeburten bzw. Schwangerschaftsabbrüchen bezogen auf die Gesamtanzahl der Schwangerschaften wurde berechnet. Die Schwangeren wurden anhand der Schwere ihrer Erkrankung unterteilt und die prozentuale Häufigkeit von Fehlgeburten innerhalb der 3 Untergruppen (klassische PKU; milde PKU; HPA) ermittelt.

8.5.3.2 Beginn der Diäteinhaltung

Im Folgenden wird die Formulierung „Beginn der Diäteinhaltung“ mit einer Wiederaufnahme einer diätetischen Behandlung mit einem Phenylalanin-Zielwert von 0,7 – 6,0 mg/dl bzw. mit einer stringenteren Diäteinhaltung (im Falle der fortgesetzten Diät im Erwachsenenalter) mit dem o. g. Zielwert gleichgesetzt.

In 43 Schwangerschaften lagen Informationen über den Beginn einer diätetischen Behandlung vor. In 3 Schwangerschaften von Patientinnen mit HPA war aufgrund von Phe-Werten < 6 mg/dl keine diätetische Behandlung indiziert. Der Beginn der Diäteinhaltung wurde wie folgt unterteilt: „rechtzeitiger“ bzw. „verzögerter Beginn der Diäteinhaltung“. Als „rechtzeitiger Beginn der Diäteinhaltung“ wurde ein präkonzeptioneller Beginn oder ein Start in der 0. - 10. SSW definiert. Ein Start der Diät nach der 10. SSW wurde als „verzögerter Beginn der Diäteinhaltung“ definiert. Die prozentualen Häufigkeiten für die Untergruppen (Schwere der Erkrankung; IQ-Wert der Mutter) und ein Mittelwert der SSW, in der die Diät begonnen wurde, wurden bestimmt.

8.5.3.3 Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“

Als Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ gilt die SSW, ab der ein empfohlener Phe-Zielwert erreicht und in allen folgenden Kontrollen nicht bzw. maximal einmalig überschritten wird. Die Schwangerschaften wurden in Hinblick auf 3 Phe-Zielwerte untersucht: 10 mg/dl; 6 mg/dl und 4 mg/dl. Es wurden jeweils die SSW ermittelt, in denen die jeweiligen Phe-Zielwerte erreicht und eingehalten werden konnten. Diese Berechnung war für den Phe-Zielwert 10 mg/dl und 4 mg/dl in 41 Schwangerschaften und für den Phe-Zielwert 6 mg/dl in 42 Schwangerschaften möglich. In zwei Schwangerschaften lagen keine ausreichenden Daten der Phe-Werte vor, in zwei weiteren fehlte jeweils die Information bezüglich des Erreichens eines der Phe-Zielwerte (10 mg/dl bzw. 4 mg/dl). Die Schwangerschaften von Frauen mit HPA gingen nicht in die Berechnungen mit ein, da in diesen Fällen keine wöchentlichen Blutwerte bestimmt wurden und keine diätetische Behandlung indiziert war.

Nachfolgend erfolgte für jeden Phe-Zielwert (10 mg/dl; 6 mg/dl; 4 mg/dl) die Berechnung des Mittelwertes der SSW, in denen eine „stabile Stoffwechsellage“ erreicht wurde. Bei präkonzeptioneller „stabiler Stoffwechsellage“ wurde die 0. SSW

als Wert für die Berechnung definiert, bei fehlender „stabiler Stoffwechsellage“ in der gesamten Schwangerschaft die 40. SSW. In einer Schwangerschaft, in der eine „stabile Stoffwechsellage“ bezüglich der Werte 10 mg/dl und 6 mg/dl im 3. Trimenon erreicht wurde, wurde die 24. SSW als Wert für die Berechnung definiert.

Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der Schwangerschaften anhand des Zeitpunktes, ab dem eine „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf die Zielwerte (10 mg/dl; 6 mg/dl; 4 mg/dl) erreicht wurde, in folgende Gruppen: „rechtzeitige“ bzw. „verzögerte stabile Stoffwechsellage“. Als „rechtzeitig“ wurde eine präkonzeptionelle oder in der 0. - 10. SSW erreichte „stabile Stoffwechsellage“ definiert. Die Einstellung auf stabile Phe-Werte nach der 10. SSW wurde als „verzögert“ definiert. Die Häufigkeit der „rechtzeitigen stabilen Stoffwechsellage“ wurde für jeden Zielwert berechnet.

Um Abhängigkeiten der „stabilen Stoffwechsellage“ von den mütterlichen Hintergrundparametern zu ermitteln, wurde das Kollektiv jeweils nach der Schwere der Erkrankung (klassische vs. milde PKU), dem Intelligenzquotient der Mütter (IQ-Wert < 85 vs. IQ-Wert \geq 85) und dem Alter bei der Geburt (< 23 Jahre vs. \geq 23 Jahre) unterteilt. Im nächsten Schritt wurde in den 6 entstandenen Untergruppen für jeden Zielwert der „stabilen Stoffwechsellage“ (10 mg/dl; 6 mg/dl; 4 mg/dl) der Mittelwert der SSW, ab denen diese erreicht wurde, berechnet. Die Mittelwerte wurden nachfolgend in den 3 Kategorien (Schwere der Erkrankung; IQ-Wert der Mutter; Alter bei der Geburt) gegenübergestellt und verglichen. Zusätzlich wurde für die 6 Untergruppen bestimmt, wie häufig eine „rechtzeitige stabile Stoffwechsellage“ erreicht wurde.

In dieser Arbeit wurde der Cut-off-Wert des mütterlichen Alters bei der Geburt bei 23 Jahren festgelegt, während in der „MPKUCS“ (Koch, Hanley 2003) ein Wert von 21 Jahren genutzt wird. Dies beruht auf der zu geringen Gruppengröße (n = 4) von Schwangerschaften von Frauen im Alter von < 21 Jahren. Durch Erhöhung des Cut-off-Wertes auf 23 Jahre konnte die Gruppengröße der jüngeren Mütter (< 23 Jahre) auf n = 10 gesteigert und ein Vergleich mit den älteren Müttern (\geq 23 Jahren) mit n = 33 erfolgen.

8.5.3.4 Phe-Werte der gesamten Schwangerschaft

Von 37 Schwangerschaften lagen Informationen über regelmäßige Messungen der Phe-Spiegel vor. In 3 Schwangerschaften von Müttern mit HPA wurden die Phe-Werte aufgrund stabiler Werte < 6 mg/dl nur einmal monatlich ermittelt. Daher flossen diese nicht in die Berechnungen mit ein. In 7 Schwangerschaften existierten die Akten der Mütter nicht mehr, so dass nur unzureichende Daten zur Berechnung des Verlaufs der Phe-Werte vorlagen.

Der Mittelwert der Phe-Spiegel der gesamten Schwangerschaft wurde für jede einzelne Schwangerschaft berechnet. Im nächsten Schritt erfolgte eine Einteilung der Schwangerschaften anhand dieser Mittelwerte in 4 Kategorien: < 4 mg/dl; 4,0 - 5,9 mg/dl; 6,0 - 9,9 mg/dl; ≥ 10 mg/dl. Die prozentuale Häufigkeit in diesen Kategorien wurde berechnet. Ein Mittelwert < 4 mg/dl wurde als „perfekter“, ein Wert zwischen 4,0 und 5,9 mg/dl als „guter“, ein Wert zwischen 6,0 und 9,9 mg/dl als „ausreichender“ und ein Wert ≥ 10 mg/dl als „schlechter Phe-Mittelwert“ definiert.

Zur genaueren Analyse von Abhängigkeiten der Phe-Mittelwerte von den mütterlichen Hintergrundparametern wurde das Kollektiv in die Kategorien: Schwere der Erkrankung (klassische vs. milde PKU), Intelligenzquotient der Mütter (IQ-Wert ≤ 85 vs. IQ-Wert ≥ 85) und Alter bei der Geburt (< 23 Jahre vs. ≥ 23 Jahre) unterteilt. Dann wurde die prozentuale Häufigkeit von „perfekten“, „guten“, „ausreichenden“ und „schlechten“ Phe-Mittelwerten bestimmt und verglichen.

Zur Darstellung der Qualität der Stoffwechsellage des gesamten Kollektivs wurde zusätzlich ein Phe-Mittelwert aller Schwangerschaften gebildet. Zur erneuten Untersuchung der Abhängigkeit der Phe-Mittelwerte von den mütterlichen Hintergrundparametern wurden die Schwangerschaften wiederum in die 3 oben genannten Kategorien (Schwere der Erkrankung, IQ-Wert der Mütter und Alter bei der Geburt) eingeteilt. Für jede der 6 Untergruppen wurde der jeweilige Phe-Mittelwert berechnet.

8.5.3.5 Phe-Werte in den einzelnen Trimestern

Um Unterschiede in Hinblick auf die Phe-Mittelwerte zwischen den einzelnen Trimester zu berechnen, wurden die oben für die Phe-Werte der gesamte Schwangerschaft ausführlich beschriebenen Rechenwege für jedes Trimenon einzeln

durchgeführt. Somit ergaben sich für das 1. Trimenon (0. - 13.+6 SSW), das 2. Trimenon (14. - 26.+6 SSW) und das 3. Trimenon (≥ 27 . SSW) folgende Werte: Phe-Mittelwerte jeder einzelnen Schwangerschaft für das jeweilige Trimenon, Einteilung der Schwangerschaften anhand der Phe-Mittelwerte in 4 Kategorien (< 4 mg/dl; 4,0 - 5,9 mg/dl; 6,0 - 9,9 mg/dl; ≥ 10 mg/dl); Einteilung der Schwangerschaften in 6 Untergruppen (klassische vs. milde PKU; IQ-Wert der Mutter < 85 vs. IQ-Wert der Mutter ≥ 85 ; Alter bei der Geburt < 23 Jahre vs. ≥ 23 Jahre) und Berechnung der prozentualen Häufigkeit der Kategorien; Berechnung eines gemeinsamen Phe-Mittelwertes aller Schwangerschaften für das jeweilige Trimenon; Berechnung der Phe-Mittelwerte der 6 Untergruppen.

Als Grundlage der Berechnungen waren für das 1. Trimenon Daten aus 35, für das 2. Trimenon Daten aus 37 und für das 3. Trimenon Daten aus 35 Schwangerschaften verfügbar. Für das 1. Trimenon sind aus 2 Schwangerschaften keine Phe-Werte bekannt, da in diesen die Diät erst im 2. Trimenon begonnen wurde. Für das 3. Trimenon sind aus 2 Schwangerschaften keine Werte bekannt, da keine Blutproben eingereicht wurden.

8.5.3.6 Phenylalanintoleranz

Die empfohlene tägliche Zufuhr von Phenylalanin beruht auf der individuell ermittelten Phenylalanintoleranz. Diese entspricht der Phenylalaninmenge in Milligramm, die der Patient mit der Nahrung zu sich nehmen kann, ohne den empfohlenen maximalen Phe-Spiegel im Blut zu überschreiten (MacLeod 2010).

Informationen über die Phenylalanintoleranz lagen in 33 Schwangerschaften vor. Es wurde ein Mittelwert berechnet. Um einen möglichen Unterschied der Phenylalanintoleranz bei Schwangeren mit klassischer und milder PKU zu detektieren, wurde für diese Untergruppen jeweils ein eigener Mittelwert berechnet.

8.5.3.7 Gewichtszunahme

Der Body-Mass-Index (BMI) ist eine von der Weltgesundheitsorganisation genutzte Kennzahl zur Beurteilung und Klassifizierung des Verhältnisses von Körpergröße und -gewicht. Er wird durch die folgende Gleichung definiert (World Health Organisation 1990):

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

(World Health Organisation 1990)

Es wurde der Body-Mass-Index der Mütter bei der Konzeption berechnet. Dafür wurde das Körpergewicht der Mütter in Kilogramm und ihre Körpergröße in Metern in der ersten klinischen Untersuchung während der Schwangerschaft ermittelt.

Entsprechend dem in der „Maternal PKU Collaborative Study“ genutzten „Protocol for Nutrition Support of Maternal PKU“ erfolgte die Einteilung der Schwangeren in die folgenden Kategorien (Matalon 2003):

Tabelle 5: Internationale Klassifizierung der WHO von Unter-, Normal- und Übergewicht bei Erwachsenen nach BMI

Klassifizierung	BMI [kg/m²]
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50 – 24,99
Übergewicht	>= 25

Die empfohlene Gewichtszunahme während der Schwangerschaft richtet sich nach dem BMI der Mutter bei Konzeption und unterteilt sich wie folgt (Matalon 2003):

Tabelle 6: Empfohlene Gewichtszunahme in Abhängigkeit vom BMI bei Konzeption

Gewichtszunahme	Normalgewicht	Untergewicht	Übergewicht
Im 1. Trimenon	1,6 kg	2,3 kg	0,9 kg
Ab 2. Trimenon wöchentlich	0,44 kg	0,49 kg	0,3 kg
Insgesamt (bis zur 40. SSW)	11 – 16 kg	12,5 – 18 kg	7 – 11,5 kg

In 29 Schwangerschaften lagen ausreichend Daten über den BMI der Mütter und die Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft vor. Die Gewichtszunahmen der

Mütter wurden mit den empfohlenen Werten verglichen. Eine Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft, die der Empfehlung entsprach, wurde als „normale Gewichtszunahme“ definiert. Lag die Gewichtszunahme unter- bzw. oberhalb des empfohlenen Bereiches, wurde diese als „unterdurchschnittliche“ bzw. „überdurchschnittliche Gewichtszunahme“ gewertet.

Tabelle 7: Einteilung der Patientinnen anhand des BMI und der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

Gewichtszunahme	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht
unterdurchschnittlich	< 12,5 kg	< 11 kg	< 7 kg
normal	12,5 – 18 kg	11 – 16 kg	7 – 11,5 kg
überdurchschnittlich	> 18 kg	> 16 kg	> 11,5 kg

Die Gewichtszunahme während des 1. Trimenons berechnete sich durch Subtraktion des ersten ermittelten Körpergewichtes von dem Körpergewicht der Mutter in der 13. SSW. Dabei wurde eine Gewichtszunahme, die der Empfehlung entsprach oder diese überschritt, als „normale Gewichtszunahme“ definiert. Eine Gewichtszunahme unterhalb des empfohlenen Wertes wurde als „unterdurchschnittliche Gewichtszunahme“ und eine Abnahme des Körpergewichtes im 1. Trimenon als „Katabolismus“ bewertet.

Tabelle 8: Einteilung der Patientinnen anhand des BMI und der Gewichtsentwicklung während des 1. Trimenons

Gewichtsentwicklung	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht
Katabolismus	- \geq 0,1 kg	- \geq 0,1 kg	- \geq 0,1 kg
unterdurchschnittlich	+ 0 – 2,3 kg	+ 0 – 1,6 kg	+ 0 – 0,9 kg
normal	+ \geq 2,3 kg	+ \geq 1,6 kg	+ \geq 0,9 kg

Es erfolgte eine Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den Phe-Mittelwerten und der Gewichtszunahme der Frauen während der gesamten Schwangerschaft. Dazu wurden die Patientinnen in 2 Gruppen eingeteilt: „unterdurchschnittliche“ bzw. „normale oder überdurchschnittliche Gewichtszunahme“. Es wurden die Phe-Mittelwerte der beiden Gruppen berechnet.

8.5.3.8 Schwangerschaftsdauer

Als termingerechte Geburt wird eine Geburt nach der 37. + 0 SSW bezeichnet. Eine Geburt vor der 37. + 0 SSW gilt als Frühgeburt (World Health Organisation 1990). Von 41 Schwangerschaften lagen Informationen über die Dauer der Schwangerschaften in Schwangerschaftswochen vor. Es wurde ein Mittelwert des Gestationsalters gebildet. Die Schwangerschaften wurden zudem anhand des Gestationsalters in 2 Kategorien eingeteilt: „termingerechte Geburt“ und „Frühgeburt“.

8.5.4 Kinder-bezogene Parameter

Folgende Informationen wurden den Entlassungsbriefen der Geburtskliniken der Kinder, ihren Geburtspässen und den Befragungen der Mütter entnommen: Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Anzeichen für faziale Dismorphien, Nachweis eines Herzfehlers im Rahmen der U2-Untersuchung, Diagnose von PKU, Diagnose oder Verdachtsdiagnose eines Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS). Zur Bewertung der neuropsychologischen Entwicklung der Kinder wurde ihr Intelligenz- bzw. Entwicklungsquotient durch eine altersgerechte Testung mittels HAWIK-III, HAWIVA-III bzw. BSID-II bestimmt.

8.5.4.1 Geburtsgewicht

Zur Bewertung der Geburtsgewichte wurden diese mit den „Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age“ verglichen. Die Zuordnung der Geburtsgewichte zu ihren entsprechenden Perzentilen erfolgte visuell anhand von Graphiken, die den „Swedish reference standards“ entnommen wurden. Dabei existieren Unterteilungen bezüglich des Geschlechts des Kindes und dem Gestationsalter bei Geburt. Die Zuteilung beruht auf der anzunehmenden Normalverteilung der Geburtsgewichte, die eine Aufteilung in 100 umfangsgleiche Teile ermöglicht (Niklassen 1991). Eine intrauterine Wachstumsretardierung führt zu einem verminderten Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter bei der Geburt. Ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile wird dabei als „Small for Gestational Age“ und ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile als „Large for Gestational Age“ definiert (Carlo 2011).

Die Geburtsgewichte von 34 Kindern konnten den Unterlagen entnommen werden. Die Werte von 3 Kindern gingen nicht in die Berechnungen mit ein: ein Kind einer Mutter mit HPA, ein Zwillingspaar. Es war nur eines der Geburtsgewichte von 3 Kindern von Müttern mit HPA bekannt, weshalb dieses nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen wurde. Von den beiden Zwillingspaaren des Kollektivs lagen für 1 Zwillingspaar Geburtsgewichte vor. Allerdings beziehen sich die „Swedish reference standards“ nicht auf Mehrlingsschwangerschaften, weshalb für diese Kinder keine Perzentilenzuordnung möglich war (Niklassen 1991). 31 Kinder wurden anhand der berechneten Perzentilenwerte in 3 Kategorien unterteilt: „Small for Gestational Age“ (0. - 9. Perzentile), „Appropriate for Gestational Age“ (10. - 90. Perzentile), „Large for Gestational Age“ (91. - 100. Perzentile) (Carlo 2011). Die prozentuale Häufigkeit der Kategorie „Small for Gestational Age“ wurde bestimmt. Zudem wurde ein Mittelwert der Geburtsgewichts-Perzentilen berechnet und dieser mit dem anzunehmenden Mittelwert einer Normalverteilung, also der 50. Perzentile, verglichen.

Nachfolgend wurden die Schwangerschaften nach der Schwere der Erkrankung (klassische vs. milde PKU) und dem IQ-Wert der Mütter (IQ-Wert < 85 vs. \geq 85) unterteilt und Mittelwerte der Gewichtsperzentilen der Kinder für die 4 Untergruppen berechnet. Es wurde die Häufigkeit der Kategorie „Small for Gestational Age“ in den jeweiligen Untergruppen berechnet. Um Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt einer „stabilen Stoffwechsellage“ und dem Geburtsgewicht zu bestimmen, wurden die Schwangerschaften in 2 Kategorien unterteilt: „rechtzeitige“ (präkonzeptionell bzw. 0. - 10. SSW) und „verzögerte stabile Stoffwechsellage“ (nach der 10. SSW bzw. fehlende „stabile Stoffwechsellage“). Diese Einteilung erfolgte getrennt für 2 Phe-Zielwerte: 10 mg/dl und 6 mg/dl. Innerhalb der Kategorien wurden die jeweiligen Mittelwerte der Geburtsgewichte in Perzentilen berechnet. Für die Betrachtung der Abhängigkeit des Geburtsgewichtes vom Zeitpunkt einer „stabilen Stoffwechsellage“ mit dem Phe-Zielwert 4 mg/dl stellte sich die Gruppengröße der „rechtzeitigen stabilen Stoffwechsellage“ mit $n = 2$ als unzureichend für einen Vergleich dar.

8.5.4.2 Geburtslänge

Die Bewertung der Geburtslänge erfolgte durch Vergleich mit den „Swedish reference standards“ (Niklassen 1991). Eine Geburtslänge unterhalb der 10.

Perzentile wird als „Small for Gestational Age“ definiert. Eine Geburtslänge oberhalb der 90. Perzentile wird als „Large for Gestational Age“ bezeichnet (Carlo 2011). Die Geburtslängen von 30 Kindern gingen in die Bewertungen mit ein. Es erfolgten die in 8.5.4.1 ausführlich erläuterten Berechnungen.

8.5.4.3 Kopfumfang

Zur Bewertung der Kopfumfänge der Kinder wurden diese ebenfalls mit den „Swedish reference standards“ verglichen (Niklassen 1991). Ein Kopfumfang unterhalb der 10. Perzentile wurde als „geringer Kopfumfang“ definiert. Ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile wird als „Mikrozephalie“ bezeichnet (Reiter-Fink 2009).

Die Kopfumfänge von 29 Kindern gingen in die Statistik mit ein. Die Kinder wurden anhand der Perzentilen ihrer Kopfumfänge in 2 Kategorien unterteilt: „geringer Kopfumfang“ (0.-9. Perzentile) und „normaler Kopfumfang“ (10.-100. Perzentile). Zusätzlich wurde die Häufigkeit der „Mikrozephalie“ (0.-2. Perzentile) bestimmt. Es wurde ein Mittelwert der KU-Perzentilen berechnet und mit dem Mittelwert der anzunehmenden Normalverteilung (50. Perzentile) verglichen.

Die Abhängigkeit der KU der Kinder von der Schwere der Erkrankung (klassische vs. milde PKU) und vom IQ-Wert der Mutter (IQ-Wert < 85 vs. \geq 85) wurde untersucht. Dabei wurde berechnet, wie häufig ein „geringer Kopfumfang“ bzw. eine „Mikrozephalie“ in den jeweiligen Untergruppen auftrat. Danach wurden die Mittelwerte der KU-Perzentilen der Untergruppen berechnet. Um Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt einer „stabilen Stoffwechsellage“ und den KU zu bestimmen, wurden die Schwangerschaften in 2 Kategorien unterteilt: „rechtzeitige“ und „verzögerte stabile Stoffwechsellage“. Bezüglich der „stabilen Stoffwechsellage“ wurden 2 Phe-Zielwerte betrachtet: 10 mg/dl und 6 mg/dl. Innerhalb der 4 Untergruppen wurden die Mittelwerte der KU-Perzentilen bestimmt. Zur Bewertung von Abhängigkeiten zwischen der Gewichtszunahme der Mütter während der gesamten Schwangerschaft und den KU der Kinder wurden die Schwangerschaften in 2 Kategorien unterteilt: „unterdurchschnittliche“ bzw. „normale oder überdurchschnittliche Gewichtszunahme“. Innerhalb der Kategorien wurde der Mittelwert der KU-Perzentilen ermittelt. Daneben wurde die Häufigkeit eines „geringen KU“ bzw. einer „Mikrozephalie“ in den Kategorien bestimmt.

8.5.4.4 Angeborene Herzfehler

Bei 46 Kindern von Müttern mit PKU traten 5 Fälle von angeborenen Herzfehlern auf. Schwangerschaften von Müttern mit HPA gingen nicht in die Berechnungen mit ein, da für diese nicht ausreichend Informationen über die Parameter der Kinder bei der Geburt und ihre postnatale Entwicklung vorlagen. Die prozentuale Häufigkeit angeborener Herzfehler wurde berechnet und mit der Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung verglichen. Zudem wurde das Auftreten von Herzfehlern in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem IQ-Wert der Mütter betrachtet und die Häufigkeit in den Untergruppen (klassische vs. milde PKU; IQ-Wert < 85 vs. ≥ 85) berechnet.

8.5.4.5 Faziale Dysmorphien

Im Rahmen der U1-Untersuchung werden Neugeborene in der 2. - 4. Lebensstunde auf Symmetrie und Beschaffenheit von Augen, Ohren und Mund untersucht. Dabei können faziale Dysmorphien detektiert und beschrieben werden („Kinder-Richtlinien“ 2011). Die prozentuale Häufigkeit fazialer Dysmorphien in Hinblick auf das Gesamtkollektiv wurde berechnet. Das Auftreten fazialer Dysmorphien wurde in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der „rechtzeitigen“ bzw. „verzögerten stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf die Zielwerte 10 mg/dl und 6 mg/dl untersucht. Dabei wurde die Häufigkeit fazialer Dysmorphien in den Untergruppen berechnet.

8.5.4.6 ADHS

Die Kardinalsymptome des „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms“ (ADHS) sind beeinträchtigte Aufmerksamkeit und Überaktivität. Zudem können als Begleitmerkmale Distanzlosigkeit in sozialen Beziehungen, Unbekümmertheit in gefährlichen Situationen und impulsive Missachtung sozialer Regeln auftreten. Die Diagnose „ADHS“ wird klinisch nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) gestellt (Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie 2007).

Kinder dieses Kollektives, die selbst an PKU erkrankt sind, wurden aus den Berechnungen ausgeschlossen, da eine Differenzierung zwischen einer intrauterinen Schädigung durch die maternale Phenylketonurie und einer postpartalen Schädigung

aufgrund der eigenen PKU-Erkrankung nicht möglich ist. Der Prozentsatz von Kindern mit „ADHS“ bzw. der Verdachtsdiagnose „ADHS“ am Gesamtkollektiv wurde berechnet. Die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von „ADHS“ in den Untergruppen „milde“ bzw. „klassische PKU“ und „rechtzeitige“ bzw. „verzögerte stabile Stoffwechsellaage“ in Hinblick auf die Zielwerte 10 mg/dl und 6 mg/dl wurde ermittelt.

8.5.4.7 Intelligenzquotienten

Die neuropsychologischen Testungen zur Bewertung der kognitiven Entwicklung der Kinder wurden in Abhängigkeit vom Kindesalter mittels HAWIK-III, HAWIVA-III oder BSID-II durchgeführt. 20 Kinder standen für die neuropsychologische Testungen zur Verfügung. Dabei wurde in 11 Fällen der HAWIK-III, in 5 Fällen der HAWIVA-III und in 4 Fällen die BSID-II eingesetzt. Darin enthalten sind die Testungen von 4 Kindern, die selbst an PKU leiden, die bereits im Vorfeld von Psychologen der Kinderklinik des Charité-Campus Virchow-Klinikums getestet wurden. Dabei erfolgten eine Testung mittels HAWIK-III, zwei mittels HAWIVA-III und eine mittels BSID-II-Test. Die Ergebnisse dieser Kinder flossen nicht in das zu beurteilende Kollektiv mit ein.

Für die 13 IQ-Werte der Intelligenztestungen der übrigen Kinder (mittels HAWIK-III und HAWIVA-III) wurde ein IQ-Mittelwert berechnet. Dieser wurde mit dem anzunehmenden durchschnittlichen IQ-Mittelwert „100“ der Gesamtbevölkerung und dem IQ-Mittelwert ihrer Mütter verglichen. Es erfolgte eine Aufteilung der Kinder anhand ihrer IQ-Werte in folgenden Kategorien und die Ermittlung der prozentualen Häufigkeiten (World Health Organisation 1990):

Tabelle 9: Internationale Klassifizierung der Intelligenzquotienten und der Intelligenzminderung nach WHO

Einteilung	IQ-Wert
Hochbegabung	> 130
Überdurchschnittliche Intelligenz	115 - 129
Durchschnittliche Intelligenz	85 - 114
Lernbehinderung / Borderline-Intelligenz	70 - 84
Leichte Intelligenzminderung	50 - 69
Mittelgradige Intelligenzminderung	35 - 49
Schwere Intelligenzminderung	20 - 34
Schwerste Intelligenzminderung	< 20

Die Häufigkeit von Kindern mit unterdurchschnittlicher Intelligenz (IQ-Wert < 85) und mentaler Retardierung (IQ-Wert < 70) wurde berechnet. Um Unterschiede zwischen dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ zu detektieren, wurden die Mittelwerte des Verbal- und Handlungs-IQs bestimmt und miteinander verglichen. Diese waren von 15 der 16 Kinder bekannt. Für die zusätzlichen Skalen des HAWIK-III-Tests, die „Wahrnehmungsorganisation“ (WO) und das „Sprachverständnis“ (SV), wurde ein Mittelwert der 11 Ergebnisse gebildet. Für die zusätzlichen Skalen des HAWIVA-III-Tests, die „Allgemeine Sprachskala (AS)“ und die „Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG)“, standen 1 Wert bzw. 4 Werte zur Berechnung zur Verfügung.

Die Häufigkeit von IQ-Werten < 85 wurde für die Untergruppen „milde“ bzw. „klassische PKU“ und „IQ-Wert der Mutter < 85“ bzw. „IQ-Wert der Mutter \geq 85“ ermittelt. Es erfolgte anschließend eine Unterteilung der Kinder anhand der Schwere der Erkrankung ihrer Mütter: „klassische“ bzw. „milde PKU“. Für jede Kategorie wurde der IQ-Mittelwert der Kinder bestimmt. Innerhalb der beiden Kategorien wurde der IQ-Mittelwert der Mütter dem ihrer Kinder gegenübergestellt. Die Abhängigkeit zwischen dem mütterlichen und dem kindlichen IQ-Wert wurde in zwei weiteren Berechnungen betrachtet. Dafür erfolgte die Aufteilung der Kinder in die Gruppen „IQ-Wert der Mutter < 85“ bzw. „IQ-Wert der Mutter \geq 85“ und die Berechnung der IQ-Mittelwerte der Kinder in den Gruppen. Zusätzlich wurde ein IQ-Mittelwert der Kinder von Müttern, die einen „IQ-Wert < 85“ haben und gleichzeitig an „schwerer

PKU“ leiden, gebildet und die prozentuale Häufigkeit von Kindern mit einem IQ-Wert < 85 in dieser Gruppe berechnet.

Um Zusammenhänge zwischen den Phe-Werten der Mütter während der Schwangerschaft und den IQ-Werten ihrer Kinder zu ermitteln erfolgten weitere statistische Auswertungen. Die Kinder wurden anhand der Phe-Mittelwerte ihrer Mütter während der gesamten Schwangerschaft in 3 Gruppen unterteilt: < 4 mg/dl; 4 – 6 mg/dl und > 6 mg/dl. Für jede Gruppe wurde der IQ-Mittelwert der Kinder bestimmt. Um den Phe-Mittelwert zu bestimmen, bei dessen Überschreiten ein Abfall der IQ-Werte der Kinder auftritt, wurden zwei Cut-off-Werte gewählt: 4 mg/dl und 6 mg/dl. Es wurden daher in einer ersten Untersuchung die Kinder in die Gruppen „Phe-Mittelwert < 4 mg/dl“ vs. „Phe-Mittelwert > 4 mg/dl“ und in einer zweiten Untersuchung in die Gruppen „Phe-Mittelwert < 6 mg/dl“ vs. „Phe-Mittelwert > 6 mg/dl“ eingeteilt. Die IQ-Mittelwerte der Kinder in den 4 Kategorien wurden bestimmt und verglichen. Die Kinder wurden anschließend anhand der „rechtzeitigen“ bzw. „verzögerten stabilen Stoffwechsellage“ ihrer Mütter in Hinblick auf die Phe-Zielwerte 6 mg/dl und 10 mg/dl in 4 Untergruppen unterteilt, in denen wiederum die IQ-Mittelwerte der Kinder ermittelt wurden.

Um Zusammenhänge zwischen der Gewichtszunahme der Mütter während der Schwangerschaft und dem IQ-Wert der Kinder zu bestimmen, wurden die IQ-Mittelwerte der Kinder für die beiden Gruppen: „unterdurchschnittliche“ und „normal bzw. überdurchschnittliche Gewichtszunahme“ berechnet. Zur Ermittlung einer möglichen Abhängigkeit zwischen den Kopfumfängen der Kinder und ihren IQ-Werten erfolgte eine Aufteilung der Kinder in die Kategorien: „geringer KU“ und „normaler KU“. Für die beiden Kategorien wurden die IQ-Mittelwerte der Kinder bestimmt.

8.5.4.8 Entwicklungsquotienten

Für die 3 Entwicklungsquotienten der BSID-II-Testungen (der Kinder, die selbst nicht an PKU erkrankt sind) wurde ein Mittelwert berechnet. Der EQ-Mittelwert der Kinder von Frauen mit klassischer PKU wurde bestimmt. Die mütterlichen und kinderbezogenen Parameter der untersuchten Kinder wurden miteinander verglichen.

9 Ergebnisse

9.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Promotion wurden die Akten von 32 Frauen mit benigner Hyperphenylalaninämie bzw. Phenylketonurie ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.01.1980 bis zum 31.12.2012 während ihrer Schwangerschaften im Charité-Campus Mitte-Klinikum bzw. seit Juli 2003 im Charité-Campus Virchow-Klinikums betreut wurden. Die Schwangerschaften zweier Frauen wurden aufgrund fehlender Informationen über den Schwangerschaftsverlauf aus der Studie ausgeschlossen. Der Verlauf von 62 Schwangerschaften von 30 Frauen konnte untersucht werden. In 8 Schwangerschaften trat eine Fehlgeburt auf, 5 weitere wurden elektiv terminiert. Die verbliebenen 49 Schwangerschaften führten zur Geburt von 51 Kinder, darunter befanden sich zwei Zwillingspaare. 2 Kinder verstarben vor Beginn dieser retrospektiven Untersuchung, eines an einem angeborenen MCAD-Defekt, das andere an einer otogenen Sepsis. Schließlich konnten 30 Frauen mit 47 Schwangerschaften und 49 Kindern in die Studie eingeschlossen werden. Zum Ende des Patienteneinschlusses war das jüngste Kind 4 Wochen, das älteste Kind 32 Jahre alt.

9.2 Hintergrund-Parameter der Mütter

9.2.1 Genotyp

Eine molekulargenetische Genotypisierung war bei 22 von 30 Frauen, also bei 73,33% des Kollektivs, durchgeführt worden. 3 der 44 vorliegenden PAH-Mutationen (6,82%) konnten nicht bestimmt werden. Die übrigen 41 Mutationen verteilten sich wie folgt:

Tabelle 10: Anzahl und Häufigkeit der verschiedenen PAH-Mutationen

Mutation	Anzahl	Häufigkeit
R408W	12	30,77%
IVS12+1G>A	6	15,38%
R261Q	5	12,82%
F55>Ifs	3	7,70%
IVS10-11G>A	2	5,10%
Y414C	1	2,55%
E390G	1	2,55%
Y325C	1	2,55%
L348V	1	2,55%
IVS2+5 G>C	1	2,55%
F39L	1	2,55%
R243Q	1	2,55%
G272X	1	2,55%
R243X	1	2,55%
G46S	1	2,55%
R408Q	1	2,55%

Dabei trat die Nullmutation R408W am häufigsten auf, dies entspricht den Statistiken über die Häufigkeit der PKU-Mutationen in Ostdeutschland (Hennermann 2000). Bei 4 Frauen lagen homozygote Mutationen vor, darunter zweimal R408W/R408W und jeweils einmal IVS10-11G>A/IVS10-11G>A und IVS12+1G>A/IVS12+1G>A. In den übrigen Fällen bestand Heterozygotie.

9.2.2 Schwere der Erkrankung

Von 30 Frauen waren 22 an klassischer PKU erkrankt; dies entspricht einem prozentualen Anteil von 73,33%. 35 Kinder wurden von Frauen mit klassischer PKU geboren, darunter befand sich ein Zwillingspaar. Von 6 Frauen mit milder PKU (20% des Kollektivs) wurden 11 Kinder zur Welt gebracht, darunter befand sich das zweite Zwillingspaar. 3 Kinder wurden von 2 Frauen mit HPA (6,67% des Kollektivs) geboren.

In 9 Fällen gelang es, die Phänotypen zu den bekannten Genotypen mit Hilfe der „Phenylalanine Hydroxylase Locus Knowledgebase“-Website (Scriver PAHdb) zuzuordnen. Die Recherche erbrachte für alle 9 Allel-Kombinationen (R408W/R408W, R408W/R261Q, R408W/R408Q, R408W/IVS12+1G>A, R408W/F55>Ifs, IVS10-11G>A/IVS10-11G>A, IVS12+1G>A/IVS12+1G>A) den Phänotypen „klassische PKU“. Dieses Ergebnis stimmt in 8 von 9 Fällen mit der klinischen Ausprägung der Patientinnen überein. Nur bei einer Patientin mit der Allel-Kombination R408W/R408Q lag klinisch entgegen des Resultates der Datenbank eine milde PKU vor. Dies könnte auf die 50%-ige Residualaktivität der R408Q-Mutation zurückzuführen sein.

9.2.3 Intelligenzquotient

21 Frauen hatten sich im Vorfeld einem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-R (HAWIE-R) unterzogen. Die Intelligenzquotienten bewegten sich zwischen den Werten 56 und 119. Der IQ-Mittelwert der Frauen lag bei 85 und weicht damit um eine Standardabweichung nach unten vom anzunehmenden IQ-Mittelwert der Gesamtbevölkerung von 100 ab. In 11 Fällen (52,38%) erzielten Frauen IQ-Werte < 85, also im Bereich der unterdurchschnittlichen Intelligenz. Eine Borderline-Intelligenz lag in 7 Fällen (33,33%), eine leichte Intelligenzminderung in 4 Fällen (19,05%) vor.

Tabelle 11: Einteilung der Patientinnen in IQ-Kategorien anhand der Ergebnisse in HAWIE-R-Testungen

Einteilung	IQ-Werte	Anzahl	Häufigkeit
Überdurchschnittliche Intelligenz	> 115	2	9,50%
Durchschnittliche Intelligenz	85 - 115	8	38,10%
Borderline-Intelligenz	70 - 84	7	33,33%
Leichte Intelligenzminderung	50 - 69	4	19,05%

Frauen mit klassischer PKU erzielten einen niedrigeren IQ-Mittelwert von 81 im Vergleich zu Frauen mit milder PKU, deren Mittelwert bei 105 lag. Dabei ist jedoch die geringe Gruppengröße von Frauen mit milder PKU mit $n = 4$ im Vergleich zu Frauen mit klassischer PKU mit $n = 17$ als möglicher Bias-Faktor zu erwähnen. Für 13 Frauen waren neben dem Gesamt-IQ auch die Werte des Verbal-IQ und Handlungs-IQ bekannt. Der Mittelwert des Verbal-IQ von 86 unterschied sich nur geringfügig von dem des Handlungs-IQ von 82.

9.2.4 Ausbildungsstand

In den Patientenakten waren in 27 Fällen Informationen über den Ausbildungsstand der Frauen vorhanden. 8 Frauen besaßen keinen Schulabschluss oder hatten eine Sonderschule besucht, dies entspricht einer Rate von 29,63%. Über den Abschluss der Mittleren Reife oder eine abgeschlossene Berufsausbildung verfügten 17 Frauen. 2 Frauen hatten erfolgreich ein Hochschulstudium absolviert und erreichten einen mittleren Intelligenzquotienten von 102. In der Gruppe „Sonderschule bzw. kein Schulabschluss“ befanden sich 3 der 4 Frauen des Kollektivs mit einer leichten Intelligenzminderung; der IQ-Mittelwert dieser Gruppe lag bei 70. Im Vergleich dazu erzielten Frauen der Gruppe „Mittlere Reife bzw. Berufsausbildung“ einen IQ-Mittelwert von 91.

Tabelle 12: Ausbildungsstand der Patientinnen und IQ-Mittelwert der Frauen in den Unterkategorien

Ausbildungsstand	Anzahl	Häufigkeit	IQ-Mittelwert
Hochschulreife bzw. Hochschulstudium	2	7,41%	102
Mittlere Reife bzw. Berufsausbildung	17	62,96%	91
Sonderschule bzw. kein Schulabschluss	8	29,63%	70

9.2.5 Alter bei Geburt

Das Alter der Frauen bei der Geburt ihrer Kinder war für alle Schwangerschaften (n = 47) bekannt. Die jüngste Mutter des Kollektivs brachte ihr Kind mit 19 Jahren, die älteste mit 35 Jahren zur Welt. Der Mittelwert des Alters bei der Geburt lag bei 26 Jahren. 10 Schwangerschaften traten bei jüngeren Frauen im Alter von unter 23 Jahren auf, dies entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 21,28%. In 78,72% der Fälle waren die Frauen bei der Geburt mindestens 23 Jahre alt.

9.3 Schwangerschaftsassozierte Parameter

9.3.1 Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüche

Insgesamt traten in diesem Kollektiv in 8 von 60 Schwangerschaften Fehlgeburten auf, dies entspricht einer Fehlgeburtsrate von 13,33%. Bei Frauen mit klassischer PKU kam es in 7 von 45 Schwangerschaften zu einer Fehlgeburt, dies entspricht einer prozentualen Häufigkeit von 15,56%. In einer Schwangerschaft einer der Frauen mit milder PKU trat eine Fehlgeburt auf, dies entspricht einer Rate von 8,33%. Bei den beiden Frauen mit HPA sind keine Fälle von Fehlgeburten bekannt.

5 Schwangerschaften wurde elektiv beendet und in 4 Fällen lagen Informationen über die Umstände des Schwangerschaftsabbruches vor. Dabei handelte es sich in allen Fällen um ungeplante Schwangerschaften bei jüngeren Frauen im Alter zwischen 18 und 21 Jahren, die teilweise erst verzögert erkannt wurden. Hinweise auf dokumentierte Fehlbildungen der Kinder bestanden nicht.

9.3.2 Beginn der Diäteinhaltung

In 43 Schwangerschaften existierten Informationen über den Beginn der strengeren diätetischen Einstellung. In 3 weiteren Schwangerschaften von Frauen mit HPA war keine strenge phenylalaninreduzierte Diät indiziert, da ihre Phe-Spiegel während der gesamten Schwangerschaft unterhalb von 6 mg/dl lagen. In einer dieser Schwangerschaften traten Werte zwischen 4 und 6 mg/dl auf, so dass eine leicht eiweißreduzierte Ernährung empfohlen wurde. In den beiden anderen Schwangerschaften lagen die Phe-Werte dagegen in jeder Messung unterhalb von 4 mg/dl.

In 10 der 43 Schwangerschaften von Frauen mit milder bzw. klassischer PKU wurde die Diät präkonzeptionell begonnen, dies entspricht einer Häufigkeit von 23,26%. Während der 0. - 10. SSW begannen 65,12% der Frauen die phenylalaninreduzierte Diät. Ein „verzögerter Beginn der Diäteinhaltung“ nach der 10. SSW trat in 5 Fällen (11,62%) auf. Dabei wurde in einem Fall während der gesamten Schwangerschaft keine entsprechende Diät eingehalten und die Klinik erst nach der Geburt des Kindes über die Schwangerschaft in Kenntnis gesetzt. In 88,38% der Schwangerschaften konnte somit ein „rechtzeitiger Beginn der Diäteinhaltung“, also präkonzeptionell bzw. in der 0. - 10. SSW, erreicht werden. Der Mittelwert des Starts der Diäteinhaltung lag in der 6. SSW.

Tabelle 13: Einteilung der Patientinnen in Hinblick auf den Beginn der Diäteinhaltung

Beginn der Diäteinhaltung	Anzahl	Häufigkeit
Präkonzeptionell	10	23,26%
0. - 10. SSW	28	65,12%
> 10. SSW	5	11,62%

Frauen mit klassischer PKU begannen die Diät durchschnittlich in der 7. SSW, Frauen mit milder PKU bereits in der 5. SSW. In Hinblick auf den mütterlichen Intelligenzquotienten zeigte sich bei einem IQ-Wert < 85 im Durchschnitt ein Start der Diät in der 7. SSW, während Mütter mit einem IQ-Wert \geq 85 bereits in der 3. SSW eine phenylalaninarme Ernährung einhielten.

9.3.3 Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Zielwert 10 mg/dl

Informationen über den Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ während der Schwangerschaft in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl lagen in 41 Fällen vor. In 6 Fällen (14,63%) erreichten die Mütter diesen Zielwert bereits präkonzeptionell. In der 0. - 10. SSW wurde eine „stabile Stoffwechsellage“ mit Phe-Spiegeln < 10 mg/dl in 17 weiteren Schwangerschaften (41,46%) erzielt. Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“, also präkonzeptionell bzw. in der 0. - 10. SSW, konnte somit in 56,10% beobachtet werden. Eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ trat in 43,9% der Fälle auf. Dabei erzielten die Patientinnen in 7 Schwangerschaften (17,07%) erst in der 11. - 20. SSW und in 2 Fällen (4,88%) in der 21. - 40. SSW eine kontinuierliche

Phe-Spiegel < 10 mg/dl. In 9 Schwangerschaften (21,95%) wurde eine fehlende „stabile Stoffwechsellage“ verzeichnet.

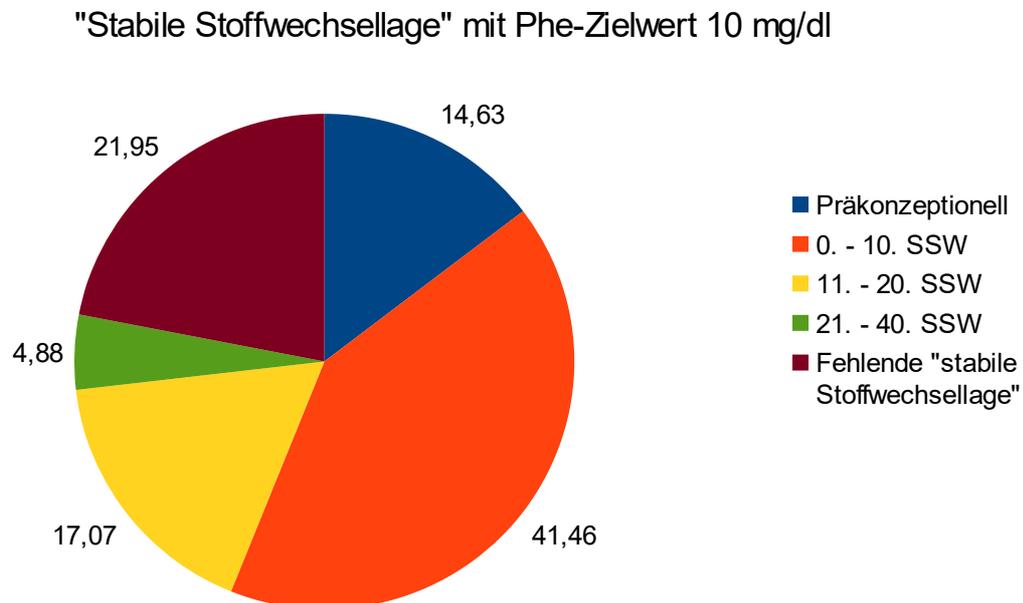


Abbildung 1: Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl

Schwangerschaften von Frauen mit milder PKU zeigten in 88,89% eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“, während dies von Frauen mit klassischer PKU nur in 46,88% erreicht werden konnte. Frauen mit einem IQ-Wert < 85 waren in 22,22% der Schwangerschaften in der Lage, rechtzeitig eine „stabile Stoffwechsellage“ zu realisieren, während es bei einem IQ-Wert ≥ 85 in 83,33% der Fall war. Junge Frauen (< 23 Jahre) erreichten nur in 22,22% ihrer Schwangerschaften eine stabile Einstellung auf Phe-Spiegel < 10 mg/dl vor der 10. SSW, während dies bei Frauen im Alter von ≥ 23 Jahren in 65,63% der Fälle gelang.

Im Durchschnitt wurde eine „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl in der 15. SSW erreicht. Frauen mit klassischer PKU erreichten diese durchschnittlich in der 17. SSW und damit 8 Wochen später als Frauen mit milder PKU (9. SSW). Die Einstellung einer „stabilen Stoffwechsellage“ war bei Frauen mit einem IQ-Wert < 85 mit einem Mittelwert in der 21. SSW um 12 Wochen gegenüber der von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 (9. SSW) verzögert. Junge Mütter (< 23 Jahre) zeigten erst in der 23. SSW eine „stabile Stoffwechsellage“,

während dies bei älteren Müttern bereits in der 13. SSW der Fall war. Das Erreichen einer rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Zielwert 10 mg/dl ist mit folgenden Faktoren negativ assoziiert: klassische PKU; IQ-Wert der Mutter < 85; Alter der Mutter < 23 Jahre. Dabei ergeben sich aufgrund der geringen Gruppengröße keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

9.3.4 Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Zielwert 6 mg/dl

Aus 42 Schwangerschaften existierten Informationen über den Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 6 mg/dl. Eine präkonzeptionelle „stabile Stoffwechsellage“ wurde in 2 Schwangerschaften (4,76%) erreicht. In der 0. - 10. SSW konnte diese in 10 Schwangerschaften (23,80%) realisiert werden. Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“, also präkonzeptionell bzw. in der 0. - 10. SSW, wurde somit in 28,57% der Schwangerschaften erreicht. In 71,43% der Fälle wurde eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ beobachtet. Dabei erzielten die Frauen in 10 Schwangerschaften (23,81%) in der 11. - 20. SSW und in 3 Schwangerschaften (7,14%) in der 21. - 40. SSW kontinuierliche Phe-Spiegel < 6 mg/dl. In 17 Fällen (40,48%) wurde eine fehlende „stabile Stoffwechsellage“ verzeichnet.

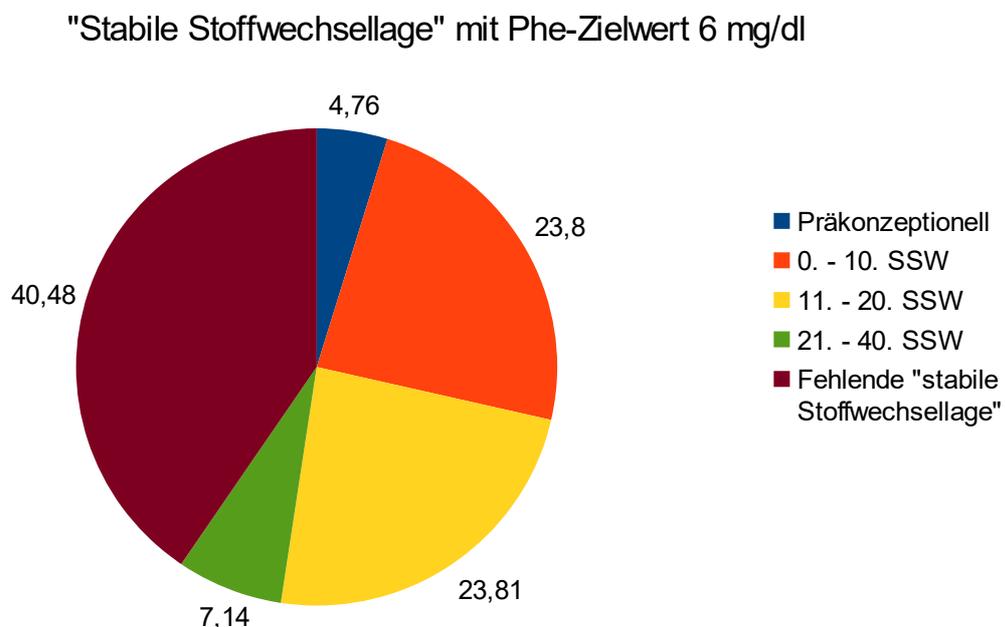


Abbildung 2: Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 6 mg/dl

Schwangerschaften von Frauen mit klassischer PKU zeigten in 21,21% rechtzeitig eine „stabile Stoffwechsellage“, während dies bei Frauen mit milder PKU in 55,55% der Fälle vorkam. Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 waren in 50% ihrer Schwangerschaften in der Lage, rechtzeitig stabile Phe-Spiegel < 6 mg/dl zu erreichen, während dies keine Frau mit einem IQ-Wert < 85 realisieren konnte. Junge Frauen (< 23 Jahre) erreichten eine „stabile Stoffwechsellage“ bis zur 10. SSW nur in 11,11% ihrer Schwangerschaften, während ältere Mütter dazu in 33,33% in der Lage waren.

Durchschnittlich wurde eine „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 6 mg/dl in der 24. SSW, also 9 Wochen später im Vergleich zum Zielwert 10 mg/dl, erreicht. Frauen mit klassischer PKU realisierten diese in der 26. SSW und damit 11 Wochen später als Frauen mit milder PKU (15. SSW). Bei Frauen mit einem IQ-Wert < 85 lag der Mittelwert in der 31. SSW und damit um 17 Wochen verzögert im Vergleich zu Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 (14. SSW). Junge Mütter (< 23 Jahre) erreichten durchschnittlich in der 26. SSW kontinuierliche Phe-Spiegel < 6 mg/dl, während dies bei älteren Müttern in der 23. SSW der Fall war. Das Erreichen einer rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 6 mg/dl zeigt eine negativ Korrelation mit folgenden Faktoren: klassische PKU; IQ-Wert der Mutter < 85 . Dabei ergeben sich aufgrund der geringen Gruppengröße keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

9.3.5 Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Zielwert 4 mg/dl

Informationen über das Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 4 mg/dl waren für 41 Schwangerschaften verfügbar. Keine der Frauen mit PKU erzielte eine präkonzeptionelle „stabile Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 4 mg/dl. In der 0. - 10. SSW erreichten Frauen in 5 Schwangerschaften (12,20%) kontinuierliche Phe-Spiegel < 4 mg/dl, dies entspricht der Häufigkeit der rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“. Eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ wurde somit in 87,80% der Fälle beobachtet. Dabei konnte in 9 Schwangerschaften (21,95%) eine stabile Einstellung auf Phe-Werte < 4 mg/dl in der 11. - 20. SSW und in 4 Schwangerschaften (9,76%) in der 21. - 40. SSW verzeichnet werden. In 23 Schwangerschaften (56,10%) zeigte sich eine fehlende „stabile Stoffwechsellage“.

"Stabile Stoffwechsellage" mit Phe-Zielwert 4 mg/dl

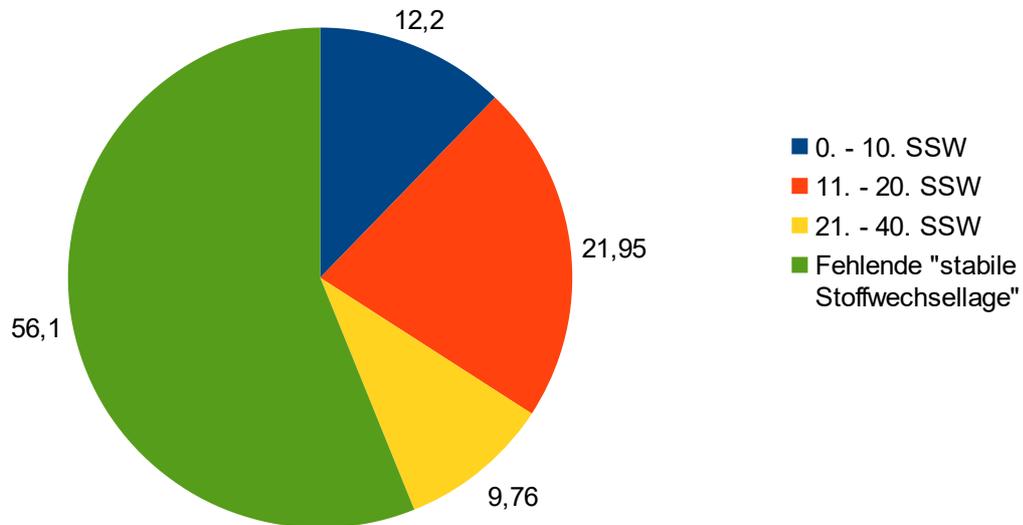


Abbildung 3: Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 4 mg/dl

Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ konnte von Frauen mit klassischer PKU in 6,25% der Schwangerschaften realisiert werden, während Frauen mit milder PKU diese in 33,33% erreichten. Keine der Frauen mit einem IQ < 85 zeigte während ihrer Schwangerschaften eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert < 4 mg/dl, während dies bei Frauen mit einem IQ \geq 85 in 18,18% der Fall war. Mütter im Alter von \geq 23 Jahren erzielten in 15,62% ihrer Schwangerschaften kontinuierliche Phe-Spiegel < 4 mg/dl vor Ablauf der 10. SSW, während dies keiner der jüngeren Mütter gelang.

Im Durchschnitt wurde eine „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 4 mg/dl in der 29. SSW, also 5 Wochen später im Vergleich zum Zielwert 6 mg/dl, erzielt. Frauen mit klassischer PKU realisierten diese in der 32. SSW und damit 11 Wochen später als Frauen mit milder PKU (21. SSW). Das Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“ war bei Frauen mit einem IQ-Wert < 85 mit einem Mittelwert in der 34. SSW um 11 Wochen gegenüber Frauen mit einem IQ-Wert \geq 85 (23. SSW) verzögert. Die Ergebnisse der Frauen unterschieden sich nicht bei Aufteilung des Kollektivs in Hinblick auf das Alter bei der Schwangerschaft. Beide Untergruppen erreichten kontinuierliche Phe-Spiegel < 4 mg/dl in der 29. SSW. Das

Erreichen einer rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 4 mg/dl zeigt eine negative Korrelation mit folgenden Faktoren: klassische PKU; IQ-Wert der Mutter < 85. Dabei ergeben sich aufgrund der geringen Gruppengröße keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

9.3.6 Phe-Werte der gesamten Schwangerschaft

Für 37 Schwangerschaften existierten Aufzeichnungen von regelmäßigen Messungen der Phe-Werte im Blut für die gesamte Schwangerschaftsdauer. Der Phe-Mittelwert aller Schwangerschaften betrug 5,02 mg/dl und lag somit unter dem empfohlenen Phe-Zielwert von 6 mg/dl. In Schwangerschaften von Frauen mit klassischer PKU lag der Mittelwert bei 5,47 mg/dl und bei milder PKU bei 3,63 mg/dl. In Hinblick auf die Schwere der Erkrankung unterschieden sich die Mittelwerte um 1,84 mg/dl. Frauen mit einem IQ-Wert < 85 erreichten in ihren Schwangerschaften einen Mittelwert von 5,96 mg/dl und lagen damit 1,38 mg/dl oberhalb des Wertes von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 (4,58 mg/dl). Der höchste Phe-Mittelwert von 6,17 mg/dl wurde für die Untergruppe der jungen Mütter (< 23 Jahre) berechnet und lag deutlich oberhalb des Mittelwertes von 4,70 mg/dl der älteren Mütter (≥ 23 Jahre).

Phe-Mittelwerte in mg/dl der gesamten Schwangerschaft

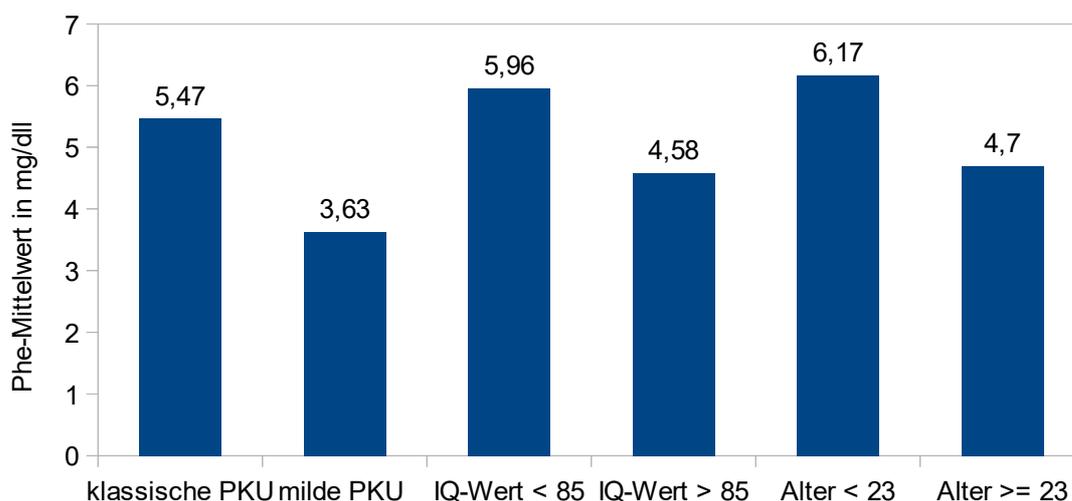


Abbildung 4: Phe-Mittelwerte der gesamten Schwangerschaft in mg/dl in den Untergruppen (Aufteilung nach Schwere der Erkrankung, IQ-Wert und Alter der Frauen)

Es erfolgte eine Unterteilung der Schwangerschaften in Abhängigkeit vom erreichten Phe-Mittelwert in die Kategorien „perfekter“ < 4 mg/dl, „guter“ 4 – 5,9 mg/dl, „ausreichender“ 6 – 9,9 mg/dl und „schlechter Phe-Mittelwert“ \geq 10 mg/dl:

Tabelle 14: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte der gesamten Schwangerschaft in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen

	< 4 mg/dl	4 – 5,9 mg/dl	6 – 9,9 mg/dl	\geq 10 mg/dl
Insgesamt	37,84%	37,84%	21,62%	2,70%
Klassische PKU	28,57%	42,86%	25,00%	3,57%
Milde PKU	66,67%	22,22%	11,11%	0,00%
IQ-Wert < 85	11,76%	29,41%	41,18%	0,00%
IQ-Wert \geq 85	63,64%	18,18%	9,09%	9,09%
Alter < 23 J.	37,50%	25,00%	25,00%	12,50%
Alter \geq 23 J.	41,38%	41,38%	17,24%	0,00%

Dabei erreichten Frauen mit milder PKU in 2/3 aller Schwangerschaften einen Mittelwert < 4 mg/dl, während der Großteil der Patientinnen mit klassischer PKU im Bereich zwischen 4 und 6 mg/dl lagen. Deutliche Unterschiede fielen beim Vergleich von Frauen mit einem IQ-Wert < 85 und denen mit einem IQ-Wert \geq 85 auf. Während Patientinnen mit einem normalen bzw. überdurchschnittlichen IQ-Wert in 63,64% der Fälle einen Phe-Mittelwert < 4 mg/dl erzielten, wurde in den Schwangerschaften von Frauen mit einem IQ-Wert < 85 überwiegend ein Mittelwert zwischen 6 und 10 mg/dl bestimmt. In Hinblick auf das Alter der Mütter ergaben sich keine eindeutigen Tendenzen.

9.3.7 Phe-Werte im 1. Trimenon

Die Phe-Werte im Blut während des 1. Trimenons wurden in 35 Schwangerschaften regelmäßig gemessen. Der Mittelwert der Phe-Werte aller Schwangerschaften im 1. Trimenon betrug 6,65 mg/dl. Frauen mit klassischer PKU lagen in ihren Schwangerschaften mit einem Phe-Mittelwert von 7,3 mg/dl oberhalb des Mittelwertes bei milder PKU von 4,77 mg/dl. Mütter mit einem IQ-Wert < 85 erreichten einen Phe-Mittelwert von 8,47 mg/dl und lagen damit um 3,03 mg/dl oberhalb des Wertes von Müttern mit einem IQ-Wert \geq 85 (5,44 mg/dl).

Der höchste Phe-Mittelwert im 1. Trimenon wurde für die Untergruppe der jüngeren Mütter (< 23 Jahre) mit 9,23 mg/dl berechnet. In den Schwangerschaften der älteren Mütter (>= 23 Jahre) betrug der Mittelwert 6,00 mg/dl und lag damit 3,23 mg/dl niedriger im Vergleich zu dem der jüngeren Mütter.

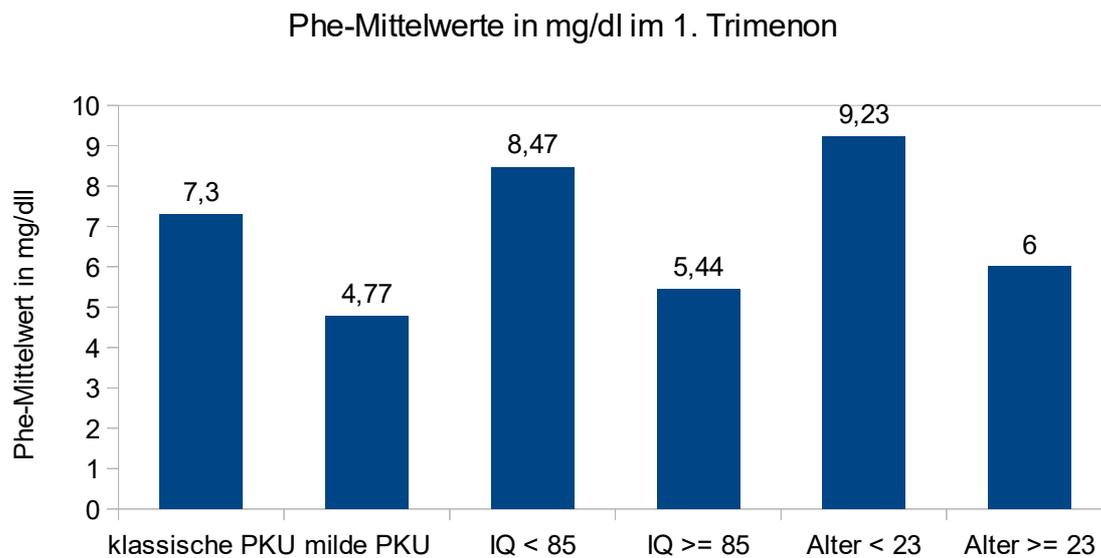


Abbildung 5: Phe-Mittelwerte im 1. Trimenon in mg/dl in den Untergruppen

Es erfolgte eine Unterteilung der Schwangerschaften in Abhängigkeit vom erreichten Phe-Mittelwert in die Kategorien „perfekter“ < 4 mg/dl, „guter“ 4 – 5,9 mg/dl, „ausreichender“ 6 – 9,9 mg/dl und „schlechter Phe-Mittelwert“ >= 10 mg/dl:

Tabelle 15: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte im 1. Trimenon in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen

	< 4 mg/dl	4 – 5,9 mg/dl	6 – 9,9 mg/dl	>= 10 mg/dl
Insgesamt	22,86%	22,86%	45,71%	8,57%
Klassische PKU	19,23%	19,23%	50,00%	11,54%
Milde PKU	44,44%	33,33%	22,22%	0,00%
IQ-Wert < 85	0,00%	6,67%	80,00%	13,33%
IQ-Wert >= 85	54,54%	9,09%	27,27%	9,09%
Alter < 23 J.	0,00%	28,57%	28,57%	42,86%
Alter >= 23 J.	28,57%	21,43%	50,00%	0,00%

Im 1. Trimenon gelang es dem Großteil der Patientinnen mit milder PKU, einen Mittelwert im Bereich von < 4 mg/dl zu erzielen. Dagegen wurde bei klassischer PKU in 50% der Schwangerschaften ein Mittelwert von 6 – 9,9 mg/dl realisiert. 80% der Frauen mit einem IQ-Wert < 85 erreichten ebenfalls nur einen „ausreichenden“ Mittelwert von 6 – 9,9 mg/dl. Eine bessere Stoffwechseleinstellung zeigte sich bei Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 , bei denen in der Mehrzahl der Fälle ein „perfekter“ Mittelwert < 4 mg/dl gemessen wurde. Bei Unterteilung des Kollektives in Hinblick auf das Alter der Mütter fiel auf, dass 42,86% der jüngeren Mütter (< 23 Jahre) einen Mittelwert von ≥ 10 mg/dl im 1. Trimenon aufwiesen.

9.3.8 Phe-Werte im 2. Trimenon

Von 37 Schwangerschaften existierten Informationen über die Phe-Werte der Mütter während des 2. Trimenons. Der Mittelwert aller Phe-Werte des 2. Trimenons betrug 4,38 mg/dl und lag damit 2,27 mg/dl unterhalb des Phe-Mittelwertes des 1. Trimenons. Nach Unterteilung der Mütter hinsichtlich der Schwere der Erkrankung konnte bei klassischer PKU mit 4,81 mg/dl ein um 1,74 mg/dl höheren Mittelwert im Vergleich zu milder PKU (3,07 mg/dl) berechnet werden. Der höchste Mittelwert wurde bei Frauen mit einem IQ-Wert < 85 gemessen und betrug 5,43 mg/dl. Damit lag er deutlich oberhalb des Wertes von 4,11 mg/dl von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 . Bei den jüngeren Müttern (< 23 Jahre) zeigte sich ein Mittelwert von 5,27 mg/dl, im Vergleich zu einem Wert von 4,14 mg/dl bei den älteren Müttern. Die Unterschiede in den Untergruppen in Hinblick auf den maternalen IQ-Wert bzw. das Alter der Mütter waren im Vergleich zum 1. Trimenon weniger deutlich ausgeprägt.

Phe-Mittelwerte in mg/dl im 2. Trimenon

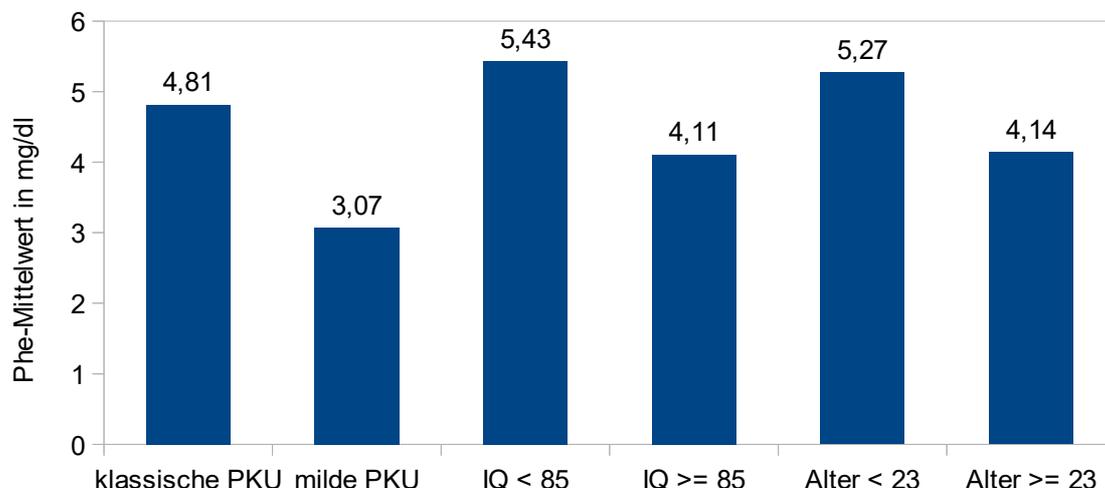


Abbildung 6: Phe-Mittelwerte im 2. Trimenon in mg/dl in den Untergruppen

Es erfolgte eine Unterteilung der Schwangerschaften in Abhängigkeit vom erreichten Phe-Mittelwert in die Kategorien „perfekter“ < 4 mg/dl, „guter“ 4 – 5,9 mg/dl, „ausreichender“ 6 – 9,9 mg/dl und „schlechter Phe-Mittelwert“ >= 10 mg/dl:

Tabelle 16: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte im 2. Trimenon in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen

	< 4 mg/dl	4 – 5,9 mg/dl	6 – 9,9 mg/dl	>= 10 mg/dl
Insgesamt	67,57%	10,81%	16,22%	5,41%
Klassische PKU	64,29%	10,71%	17,86%	7,14%
Milde PKU	77,78%	11,11%	11,11%	0,00%
IQ-Wert < 85	47,08%	17,65%	29,41%	5,88%
IQ-Wert >= 85	72,73%	9,09%	9,09%	9,09%
Alter < 23 J.	62,50%	0,00%	25,00%	12,50%
Alter >= 23 J.	68,97%	13,79%	13,79%	3,45%

Im Gegensatz zum 1. Trimenon zeigten sich im 2. Trimenon keine eindeutigen Unterschiede mehr beim Vergleich der Untergruppen (s.o.).

9.3.9 Phe-Werte im 3. Trimenon

Informationen über die Phe-Spiegel im 3. Trimenon der Schwangerschaft lagen in 35 Fällen vor. Der Phe-Mittelwert aller Schwangerschaften im 3. Trimenon betrug 4,61 mg/dl und lag damit nur 0,23 mg/dl unterhalb des Wertes des 2. Trimenons. In Schwangerschaften von Frauen mit klassischen PKU wurde ein Mittelwert von 5,06 mg/dl berechnet, während er für Frauen mit milder PKU 3,31 mg/dl betrug. Den höchsten Phe-Mittelwert der Untergruppen erreichten Frauen mit einem IQ-Wert < 85 mit 5,48 mg/dl, dieser lag deutlich oberhalb des Wertes 4,20 mg/dl von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 . Jüngere Mütter (< 23 Jahre) erzielten durchschnittliche Phe-Spiegel von 5,43 mg/dl und ältere Mütter (≥ 23 Jahre) von 4,41 mg/dl.

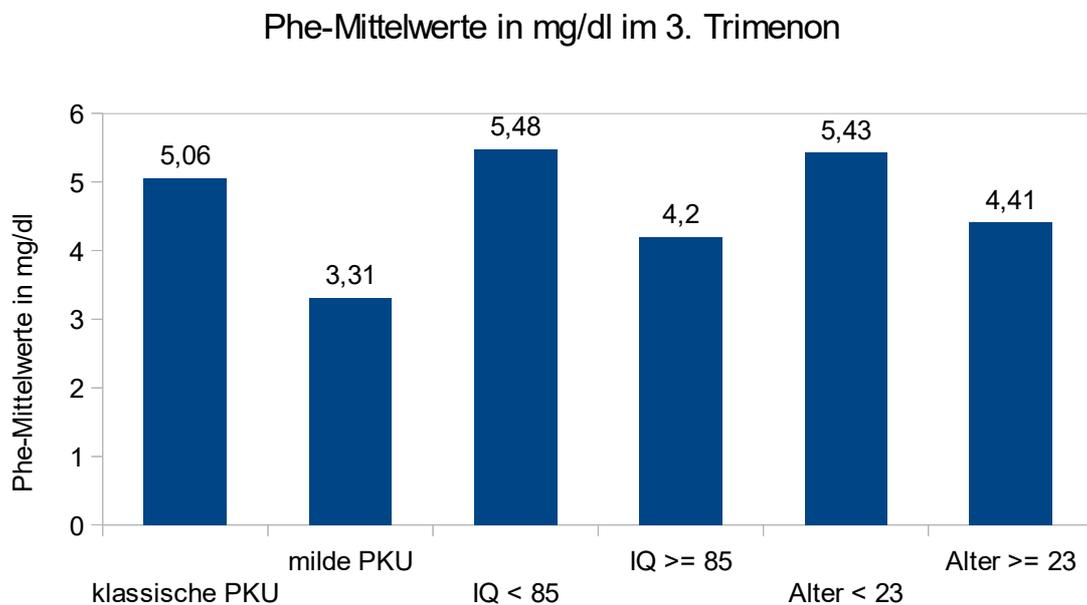


Abbildung 7: Phe-Mittelwerte im 3. Trimenon in mg/dl in den Untergruppen

Es erfolgte eine Unterteilung der Schwangerschaften in Abhängigkeit vom erreichten Phe-Mittelwert in die Kategorien „perfekter“ < 4 mg/dl, „guter“ 4 – 5,9 mg/dl, „ausreichender“ 6 – 9,9 mg/dl und „schlechter Phe-Mittelwert“ >= 10 mg/dl:

Tabelle 17: Einteilung der Patientinnen anhand der Phe-Mittelwerte im 3. Trimenon in Kategorien und Häufigkeit in den Untergruppen

	< 4 mg/dl	4 – 5,9 mg/dl	6 – 9,9 mg/dl	>= 10 mg/dl
Insgesamt	54,29%	20,00%	20,00%	5,71%
Klassische PKU	46,15%	23,08%	23,08%	7,69%
Milde PKU	77,78%	11,11%	11,11%	0,00%
IQ-Wert < 85	33,33%	26,67%	33,33%	6,67%
IQ-Wert >= 85	81,82%	0,00%	9,09%	9,09%
Alter < 23 J.	57,14%	14,29%	14,29%	14,29%
Alter >= 23 J.	53,57%	21,43%	21,43%	3,57%

Auch im 3. Trimenon waren die Unterschiede der Verteilungen in die Kategorien bei Betrachtung der verschiedenen Untergruppen nur gering ausgeprägt (s.o.).

9.3.10 Phenylalanintoleranz

Die Phenylalanintoleranz wird in dieser Promotion definiert als die Menge an Phenylalanin in Milligramm, die täglich mit der Nahrung zugeführt werden kann, ohne dass der Phe-Zielwert von 6 mg/dl überschritten wird. Die Phenylalanintoleranz steigt während der Schwangerschaft an. Der maximale Wert der Phe-Toleranz war in 33 Schwangerschaften bekannt und rangierte zwischen 370 mg/d und 1800 mg/d mit einem Mittelwert von 965 mg/d. Frauen mit milder PKU verfügten mit durchschnittlich 1206 mg/d über eine höhere maximale Phenylalanintoleranz im Vergleich zu Frauen mit klassischer PKU mit 875 mg/d. Am niedrigsten war mit 735 mg/d die Phenylalanintoleranz in der Untergruppe der Frauen mit klassischer PKU, deren Kinder selbst an PKU erkrankt sind.

9.3.11 Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft

In 28 Schwangerschaften existierten Daten von regelmäßigen Gewichtskontrollen der Schwangeren, so dass die Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft berechnet werden konnte. Die Gewichtszunahme rangierte zwischen 3 und 22,6 kg, mit einem Mittelwert von 11,6 kg. Eine „normale Gewichtszunahme“ entsprechend der Empfehlungen gelang in 39,29% der Schwangerschaften. In 14,29% der Fälle wurde sogar eine „überdurchschnittliche Gewichtszunahme“ beobachtet. Allerdings unterschritt die Gewichtsentwicklung in der Mehrzahl der Fälle, genaugenommen in 42,86%, die Empfehlungen und war als „unterdurchschnittliche Gewichtszunahme“ zu bezeichnen.

Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft

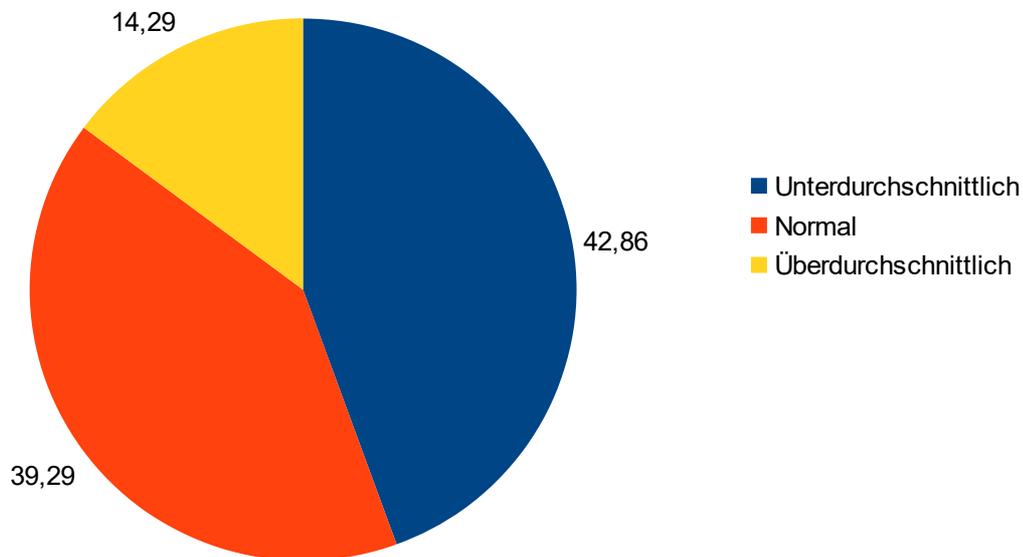


Abbildung 8: Gewichtszunahme während der gesamten Schwangerschaft

Frauen mit einer „unterdurchschnittlichen Gewichtszunahme“ erreichten während der Schwangerschaft einen höheren Phe-Mittelwert von 5,18 mg/dl im Vergleich zu Frauen mit einer „normalen oder überdurchschnittlichen Gewichtszunahme“ von 4,90 mg/dl.

In Hinblick auf das Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“ mit dem Phe-Zielwert 6 mg/dl konnten Frauen mit einer „normalen oder überdurchschnittlichen Gewichtszunahme“ dieses Ziel durchschnittlich in der 20. SSW realisieren. Sie erreichen es früher als Frauen mit einer „unterdurchschnittlichen Gewichtszunahme“, bei denen eine „stabile Stoffwechsellage“ erst in der 27. SSW vorhanden war.

9.3.12 Gewichtszunahme im 1. Trimenon

Für das 1. Trimenon lagen Daten über die Gewichtsentwicklung aus 27 Schwangerschaften vor. Die Gewichtszunahme rangierte zwischen – 6,7 und + 6,6 kg und zeigte sich insgesamt sehr inhomogen. Der Mittelwert der Gewichtsentwicklung entsprach – 0,13 kg und lag damit deutlich unterhalb der empfohlenen Gewichtszunahme von + 0,9 bzw. + 2,3 kg (in Abhängigkeit vom BMI der Schwangeren). In 85,19% aller Schwangerschaften wurde im 1. Trimenon eine zu geringe Gewichtszunahme beobachtet. Dabei kam es in 55,56% der

Schwangerschaften sogar zu einer Gewichtsabnahme, also einer katabolen Stoffwechselsituation. Nur in 4 Schwangerschaften (14,81%) konnten die Frauen die Empfehlungen zur Gewichtsentwicklung erfüllen. In diesen Schwangerschaften lag der Phe-Mittelwert des 1. Trimenons mit 4,21 mg/dl knapp oberhalb des Zielwertes von 4 mg/dl, während er bei Schwangeren mit „Katabolismus bzw. unterdurchschnittlicher Gewichtszunahme“ diesen Zielwert mit 6,57 mg/dl deutlich überschritt.

9.3.13 Schwangerschaftsdauer

Für 42 Schwangerschaften war die Schwangerschaftsdauer, also auch das Gestationsalter der Kinder bei der Geburt, bekannt. Diese rangierte zwischen der 32. und 41. SSW mit einem Mittelwert in der 38. SSW. Dieser Mittelwert liegt im Bereich der termingerechten Geburt nach der vollendeten 37. SSW und vor der vollendeten 42. SSW (Kerbl 2011). In 9,52% der Schwangerschaften traten Frühgeburten vor der 37. SSW auf.

9.4 Kinder-bezogene Parameter

9.4.1 Geburtsgewicht

Von 34 der 49 Kinder lagen Informationen über das Geburtsgewicht vor. Die Daten einer Zwillingschwangerschaft wurden wegen fehlender Vergleichbarkeit der Perzentilenkurven der Geburtsgewichte von Einlings- und Mehrlingschwangerschaften exkludiert. Es war nur ein Geburtsgewicht der 3 Kinder von Müttern mit HPA bekannt, weshalb dieses ebenfalls nicht in die Berechnungen einging. Die für die Statistik verwendeten Geburtsgewichte von 31 Kindern rangierten zwischen 1960 und 4560 Gramm. Es erfolgte eine Umrechnung der Geburtsgewichte (in Gramm) in Gewichtszentilen in Abhängigkeit vom Gestationsalter der Kinder bei der Geburt (Niklassen 1991). Der Mittelwert aller Kinder lag auf der 35. Perzentile und damit unterhalb der 50. Perzentile, des anzunehmenden Mittelwertes einer normalverteilten Gesamtpopulation. Im Normalbereich, also zwischen der 10. und 90. Perzentile, lagen die Geburtsgewichte von 54,84% der Kinder. Als „Small for Gestational Age“ wird ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile definiert, dies traf auf 32,26% der Kinder zu. Ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile, also in der Kategorie „Large for Gestational Age“, trat in 12,90% der Fälle auf (Carlo 2011).

Der Geburtsgewichts-Mittelwert der Kinder von Frauen mit klassischer PKU lag auf der 31. Perzentile, während Kinder von Frauen mit milder PKU ein Gewicht auf der 54. Perzentile erreichten. Mütter mit klassischer PKU brachten in 40% der Schwangerschaften Kinder zur Welt, deren Geburtsgewicht in die Kategorie „Small for Gestational Age“ fiel, während dies bei Mütter mit milder PKU in keiner Schwangerschaft der Fall war. Bei Frauen mit einem IQ-Wert < 85 lag der Mittelwert der Geburtsgewichte ihrer Kinder auf der 26. Perzentile. Demgegenüber erzielten Kinder von Mütter mit einem IQ-Wert ≥ 85 im Durchschnitt Geburtsgewichte auf der 60. Perzentile. 47,06% der Kinder von Frauen mit einem IQ-Wert < 85 lagen mit ihren Geburtsgewichten in der Kategorie „Small for Gestational Age“, während bei Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 kein Fall einer intrauterinen Wachstumsretardierung auftrat.

Mittelwerte der Geburtsgewichte in Perzentilen

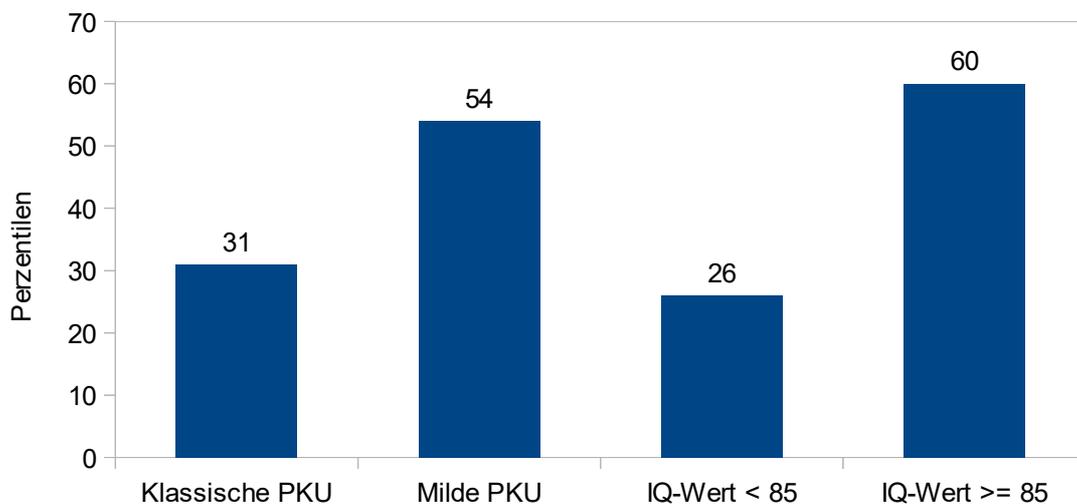


Abbildung 9: Mittelwerte der Geburtsgewichts-Perzentilen in den Untergruppen

Daneben zeigte sich eine Abhängigkeit des Geburtsgewichts vom Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ während der Schwangerschaft. Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl führte zu einem Geburtsgewichts-Mittelwert der Kinder auf der 46. Perzentile. Das Gewicht von Kindern, deren Mütter nur eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl erreichten, lag auf der 20. Perzentile und damit deutlich unterhalb der 50. Perzentile, des anzunehmenden Mittelwertes der normalverteilten Gesamtpopulation. Bei Betrachtung der Abhängigkeit des Geburtsgewichtes von der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl zeigte sich ein geringerer Abfall des Mittelwertes von der 40. Perzentile bei rechtzeitiger auf die 31. Perzentile bei verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“.

9.4.2 Geburtslänge

Von 32 Kinder waren die Geburtslängen bekannt, dabei gingen die Werte von zwei Zwillingkindern nicht in die statistischen Berechnungen mit ein. Die verbliebenen 30 Geburtslängen rangierten zwischen 31 und 54 Zentimetern. Es erfolgte eine Umrechnung der Geburtslängen (in Zentimetern) in Längenperzentilen in Abhängigkeit vom Gestationsalter der Kinder bei der Geburt (Niklassen 1991). Der Mittelwert aller Längenperzentilen lag auf der 27. Perzentile und damit unterhalb des

anzunehmenden Mittelwertes der Normalverteilung. 33,33% aller Kinder erzielten eine Geburtslänge unterhalb der 10. Perzentile und lagen damit in der Kategorie „Small for Gestational Age“. Die übrigen 2/3 befanden sich zwischen der 10. und 90. Perzentile und somit im Normalbereich.

Der Geburtslängen-Mittelwert der Kinder von Frauen mit klassischer PKU lag auf der 24. Perzentile, während Kinder von Frauen mit milder PKU eine Geburtslänge auf der 41. Perzentile erzielten. Bei klassischer PKU der Mütter fielen 40% der Kinder in die Kategorie „Small for Gestational Age“, während dies bei milder PKU bei keinem Kind auftrat. Zudem bestand eine Abhängigkeit zwischen der Geburtslänge der Kinder und den IQ-Werten ihrer Mütter. Frauen mit einem IQ-Wert < 85 brachten Kinder zur Welt, deren Geburtslängen-Mittelwert auf der 19. Perzentile und damit fast eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts der anzunehmenden Normalverteilung lag. Kinder von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 erreichten dagegen einen Mittelwert auf der 49. Perzentile. 41,18% aller Kinder von Frauen mit einem IQ-Wert < 85 lagen in dem Bereich „Small for Gestational Age“, während keines der Kinder von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 eine intrauterine Wachstumsretardierung zeigte.

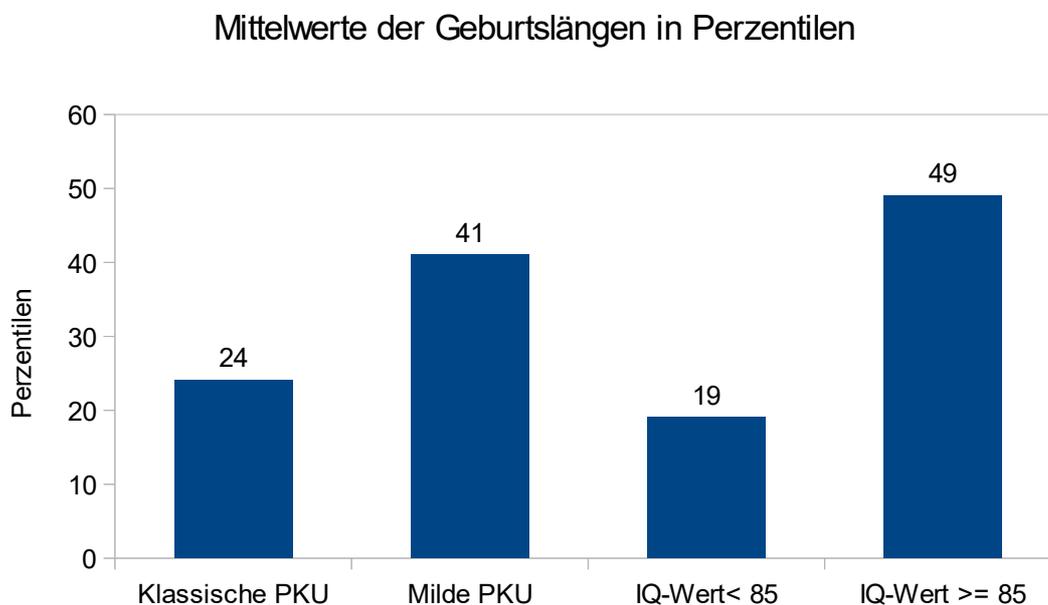


Abbildung 10: Mittelwerte der Geburtslängen-Perzentilen in den Untergruppen

Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl während der Schwangerschaft resultierte in einer durchschnittlichen Geburtslänge der Kinder auf der 34. Perzentile. Bei verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“ ergab sich dagegen ein Mittelwert auf der 17. Perzentile, also fast eine Standardabweichung unterhalb des anzunehmenden Mittelwertes der normalverteilten Bevölkerung. Kein relevanter Unterschied der Längenperzentilen wurden bei Berechnung der Abhängigkeit der Geburtslänge von der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl beobachtet. Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ führte zu einem Mittelwert auf der 25. Perzentile, während es bei einer verzögerte „stabilen Stoffwechsellage“ die 26. Perzentile war.

9.4.3 Kopfumfang

Informationen zum Kopfumfang bei der Geburt lagen für 31 Kinder vor, dabei wurden zwei Zwillingsskinder aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit aus den Berechnungen ausgeschlossen. Die 29 verbliebenen Kopfumfänge rangierten zwischen 29 und 38,5 Zentimetern. Es erfolgte eine Umrechnung der Kopfumfänge (in Zentimetern) in Perzentilen in Abhängigkeit vom Gestationsalter der Kinder bei der Geburt (Niklassen 1991). Der Mittelwert aller Kopfumfänge lag auf der 26. Perzentile und damit unterhalb des anzunehmenden Mittelwertes der Normalverteilung. Im Normalbereich, also zwischen der 10. und 90. Perzentile, lagen 51,72% der Kopfumfänge. Ein „geringer Kopfumfang“ unterhalb der 10. Perzentile trat in 48,28% der Fälle auf. Als Mikrozephalie wird ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile definiert, in diese Kategorie fielen 17,24% der Kinder (Reiter-Fink 2009).

Der KU-Mittelwert der Kinder von Frauen mit klassischer PKU lag auf der 23. Perzentile, während Kinder von Frauen mit milder PKU einen KU auf der 41. Perzentile besaßen. Bei Kindern von Frauen mit klassischer PKU trat in 54,17% der Fälle ein „geringer KU“ < 10 . Perzentile auf, wobei 20,83% der Kinder sogar im Bereich der Mikrozephalie lagen. Bei Frauen mit milder PKU kam es bei einem von 5 Kinder zu einem „geringen KU“ < 10 . Perzentile, dies entspricht einer Häufigkeit von 20%. Der Intelligenzquotient der Mütter zeigte ebenfalls einen Einfluss auf die Kopfumfänge ihrer Kinder. Bei einem IQ-Wert < 85 lag der KU-Mittelwert der Kinder auf der 16. Perzentile und damit eine Standardabweichung unterhalb des anzunehmenden Mittelwertes der Normalverteilung. Der Mittelwert der Kinder von

Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 fiel auf die 48. Perzentile und damit in den Normalbereich. Die Häufigkeit von $KU < 10.$ Perzentile bei Kindern von Frauen mit einem IQ-Wert < 85 betrug 62,5%, dabei trat in 18,75% der Fälle eine Mikrozephalie auf.

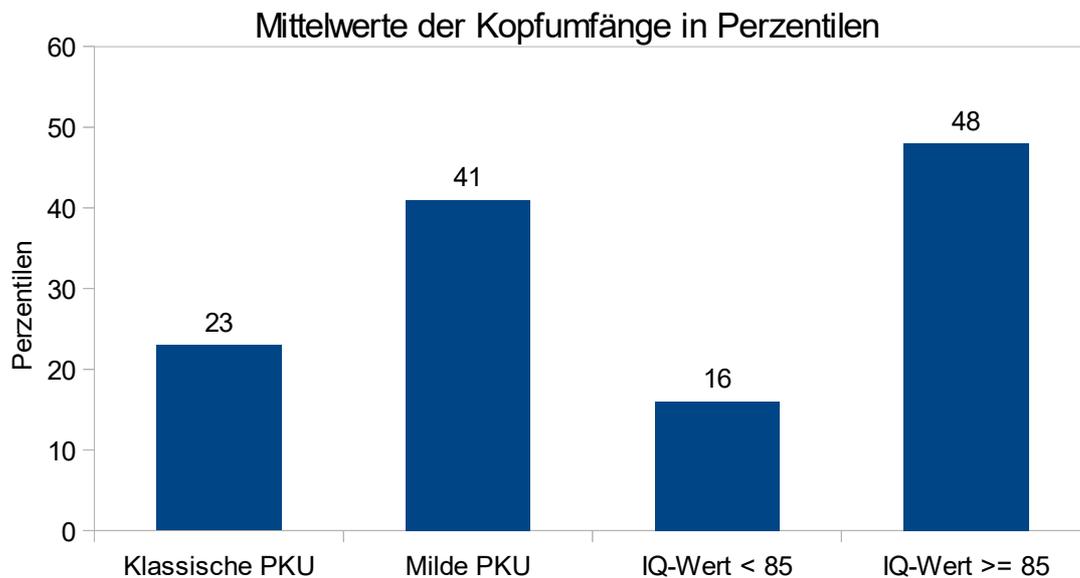


Abbildung 11: Mittelwerte der Kopfumfangs-Perzentilen in den Untergruppen

Bei rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl während der Schwangerschaft lag der KU-Mittelwert der Kinder auf der 37. Perzentile, während er bei verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“ auf die 10. Perzentile absank. Eine „geringer KU“ $< 10.$ Perzentile trat bei rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl bei 26,67% der Kinder auf, in 6,67% der Fälle handelte es sich dabei um eine Mikrozephalie. Eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ resultierte in 75% der Fälle in einem „geringen KU“ $< 10.$ Perzentile, davon lagen 33,33% im Bereich der Mikrozephalie. In Hinblick auf die Mikrozephalie beträgt die absolute Risikoreduktion 26,66% bei „rechtzeitiger“ im Vergleich zur „verzögerten stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl. Der KU-Mittelwert der Kinder entsprach bei rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl der 38. Perzentile. Eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ resultierte in einem Mittelwert auf der 21. Perzentile. In der Untergruppe der Schwangerschaften mit rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl trat nur ein Fall eines $KU < 10.$ Perzentile auf, eine Mikrozephalie

wurde nicht beobachtet. In 59,09% der Schwangerschaften mit verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl wurden Kinder mit einem „geringen KU“ $< 10.$ Perzentile geboren, dabei lagen 22,73% der Kinder im Bereich der Mikrozephalie. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion um 22,73% bei rechtzeitiger im Vergleich zur verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl.

Frauen mit einer „unterdurchschnittlichen Gewichtszunahme“ während der Schwangerschaft brachten Kinder zur Welt, deren durchschnittlicher KU auf der 8. Perzentile, und damit mehr als eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Normalverteilung, lag. 87,5% aller Kinder von Frauen mit „unterdurchschnittlicher Gewichtszunahme“ zeigten einen „geringen KU“ $< 10.$ Perzentile, dabei trat in 37,5% der Fälle eine Mikrozephalie auf. Bei „normaler oder überdurchschnittlicher Gewichtszunahme“ lag der KU-Mittelwert der Kinder auf der 26. Perzentile. In dieser Gruppe trat ein „geringer KU“ $< 10.$ Perzentile in 22,22% der Fälle auf, dabei fiel keines der Kinder in den Bereich der Mikrozephalie. Dies entspricht einer absolute Risikoreduktion der Mikrozephalie um 37,5% bei „normaler oder überdurchschnittlicher“ im Vergleich zur „unterdurchschnittlichen Gewichtszunahme“ während der Schwangerschaft.

9.4.4 Angeborene Herzfehler

Bei den Kindern dieses Kollektivs wurden 5 Fälle von angeborenen Herzfehlern beschrieben. Die Häufigkeit von angeborenen Herzfehlern liegt mit 10,20% deutlich oberhalb der Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung von 1,08% (Schwedler 2011). Darunter befanden sich 3 Fälle eines persistierenden Foramen ovale, dabei litt eines der Kinder zusätzlich unter einer leichten Mitralklappeninsuffizienz. Bei einem weiteren Kind wurde ein Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt mit Pulmonalklappenstenose diagnostiziert. Der letzte Fall eines angeborenen Herzfehlers war ein isolierter Ventrikelseptumdefekt.

Angeborene Herzfehler der Kinder traten nur in Schwangerschaften von Frauen mit klassischer PKU auf. In dieser Untergruppe wurden 14,71% der Kinder mit einem Herzfehler geboren. In der Gruppe der rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl traten Herzfehler bei 8,7% der Kinder auf, während diese bei einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ in 11,11% der Fälle

vorkamen. Konnte eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl erreicht werden, so wurden keine Herzfehler bei den Kindern diagnostiziert. In der Gruppe mit einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl wurden dagegen bei 16,13% der Kinder Herzfehler festgestellt. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion um 16,13% bei „rechtzeitiger“ im Vergleich zur „verzögerten stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl.

9.4.5 Faziale Dismorphien

Bei 8 Kindern wurden faziale Dismorphien beschrieben, dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 16,32%. In einem Fall lag eine schwere Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte vor.

Frauen mit milder PKU brachten keine Kinder mit fazialen Dismorphien zur Welt. In der Gruppe der Frauen mit klassischer PKU wurde bei 23,53% der Kinder eine faziale Dismorphie festgestellt. Bei rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl kamen Gesichtsdismorphien bei 8,7% der Nachkommen vor, während bei einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ 33,33% der Kinder betroffen waren. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion um 24,63% bei „rechtzeitiger“ im Vergleich zur „verzögerten stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl. Kinder von Müttern, die rechtzeitige eine „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl erreichten, waren in 9,09% der Fälle von fazialen Fehlbildungen betroffen, während es bei verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“ 22,58% waren. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion um 13,49% bei „rechtzeitiger“ im Vergleich zur „verzögerten stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 6 mg/dl.

9.4.6 ADHS

Die Verdachtsdiagnose bzw. die Diagnose eines „Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms“ wurde bei 8 Kindern gestellt. Eines der Kinder ist selbst von PKU betroffen; aufgrund einer möglichen ADHS-Entwicklung durch die eigene PKU-Erkrankung werden an PKU erkrankte Kinder in diesem Unterkapitel nicht berücksichtigt.

Bei 5 der verbliebenen 7 Kinder war von einem Kinderpsychologen im Vorfeld „ADHS“ diagnostiziert worden. Die Diagnose „ADHS“ trat damit bei Kindern in diesem Kollektiv in 11,36% der Fälle auf, dieser Wert liegt deutlich oberhalb der durchschnittlichen „ADHS“-Rate von Kindern in Deutschland von 4,14% (Döpfner 2013). 13,33% der Kinder von Frauen mit klassischer PKU litten an „ADHS“, während es bei milder PKU nur 9,09% waren. In Hinblick auf den Zeitpunkt der stabilen Stoffwechsellage mit dem Ziel-Phe-Wert < 10 mg/dl zeigte sich kein relevanter Unterschied der ADHS-Häufigkeit. Im Falle der rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 10 mg/dl trat die Erkrankung in 13,64% der Fälle und bei einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ in 11,76% der Fälle auf.

9.4.7 Intelligenzquotienten

Für die Intelligenztestung mittels HAWIK-III bzw. HAWIVA-III standen insgesamt 13 Kinder zur Verfügung. Dabei wurde in 10 Fällen der HAWIK-III und in 3 Fällen der HAWIVA-III eingesetzt. Der IQ-Mittelwert der Kinder lag bei 95, im Bereich der „durchschnittlichen Intelligenz“ und nur knapp unterhalb des anzunehmenden IQ-Mittelwertes der Gesamtbevölkerung von 100. Im Vergleich zu dem IQ-Mittelwert der Mütter von 85 lag der Wert der Kinder 10 Punkte höher. 8 Kinder erzielten einen IQ-Wert im Bereich der „durchschnittlichen Intelligenz“, dies entspricht einer Häufigkeit von 61,5%. Im Bereich der „überdurchschnittlichen Intelligenz“ bzw. der „Hochbegabung“ lag jeweils ein Kind. Dies bedeutet, dass 15,4% der Kinder IQ-Werte ≥ 115 erreichten. Eine „Borderline-Intelligenz“ wurde bei 2 Kindern festgestellt, ein weiteres Kind wies eine mentale Retardierung auf. Damit erzielten 23,1% aller Kinder IQ-Werte < 85 . Eine mentale Retardierung trat bei 7,7% der Kinder dieses Kollektives auf.

Tabelle 18: Einteilung der Kinder anhand der internationalen Klassifizierung der Intelligenzquotienten und der Intelligenzminderung nach WHO

Einteilung	Häufigkeit
Hochbegabung	7,70%
Überdurchschnittliche Intelligenz	7,70%
Durchschnittliche Intelligenz	61,50%
Borderline-Intelligenz	15,40%
Leichte Intelligenzminderung	7,70%

In Hinblick auf den Verbal-IQ erreichten die Kinder einen Mittelwert von 98. Dieser unterschied sich nicht wesentlich vom Mittelwert des Handlungs-IQ von 93. In der Skala „Wahrnehmungsorganisation“ des HAWIK-III lag der Mittelwert bei 95. Ein Mittelwert von 102 wurde für die Skala „Sprachverständnis“ des HAWIK-III ermittelt. Für die Skala der „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ des HAWIVA-III wurde ein Mittelwert von 71 berechnet, allerdings standen hierfür nur 2 Werte zur Verfügung.

Der IQ-Mittelwert von Kindern von Frauen mit klassischer PKU lag bei 94 und damit nur knapp unterhalb des IQ-Mittelwertes bei milder PKU von 99. Dabei ist die geringe Gruppengröße von Kindern von Frauen mit milder PKU von $n = 3$ als möglicher Bias-Faktor zu berücksichtigen. Von diesen Kindern erzielte keines einen IQ-Wert < 85 . In der Gruppe der Kinder von Frauen mit klassischer PKU lag die Häufigkeit von IQ-Werten < 85 mit 30% deutlich höher. Mütter mit einem IQ-Wert < 85 brachten Kinder zur Welt, deren mittlerer IQ-Wert bei 81 lag. Dieser IQ-Mittelwert weicht um mehr als eine Standardabweichung gegenüber dem anzunehmenden IQ-Mittelwert der Gesamtbevölkerung von 100 ab und befindet sich im Bereich der „Borderline-Intelligenz“. Demgegenüber erzielten die Kinder von Frauen mit einem IQ-Wert ≥ 85 einen IQ-Mittelwert von 108. Der mittlere IQ-Wert der 5 Kinder, deren Mütter unter klassischer PKU litten und zugleich einen IQ-Wert < 85 besaßen, lag bei 76. Von diesen 5 Kinder erzielten 3 einen IQ-Wert < 85 , dies entspricht einer Häufigkeit von 60%.

IQ-Werte in Abhängigkeit von Hintergrundparametern

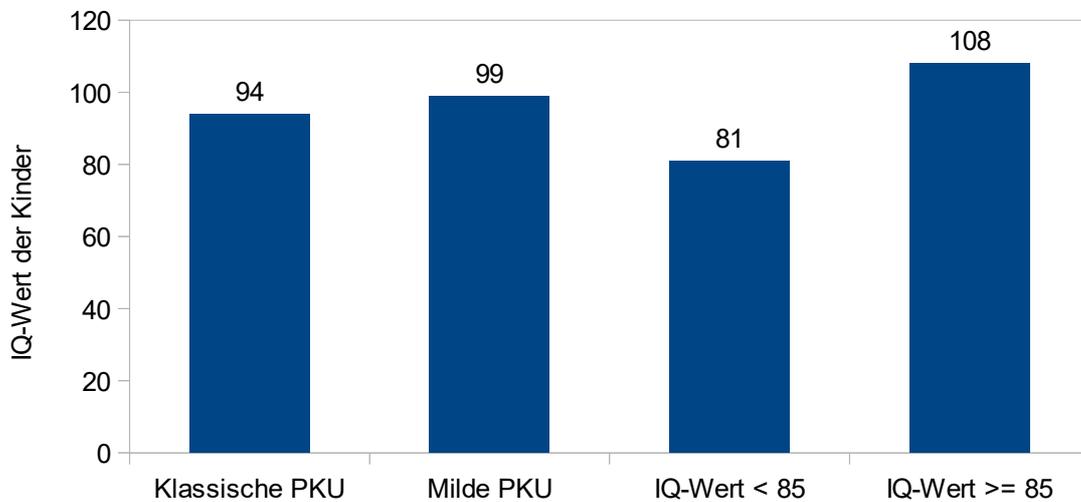


Abbildung 12: Mittelwerte der Intelligenzquotienten in den Untergruppen

Wenn der Phe-Mittelwert der gesamten Schwangerschaft < 4 mg/dl lag, erzielten die Kinder in den Testungen einen IQ-Mittelwert von 109 und befanden sich damit im Bereich der „durchschnittlichen Intelligenz“. Dagegen lagen die IQ-Mittelwerte der Kinder bei einem Phe-Mittelwert von 4 - 6 mg/dl bei 69 bzw. bei einem Phe-Mittelwert > 6 mg/dl bei 83 und somit in beiden Fällen im Bereich der „unterdurchschnittlichen Intelligenz“. Zur genaueren Untersuchung wurden die Gruppen anhand des Cut-Off-Wertes 4 mg/dl untersucht. Kinder, die während der Schwangerschaft einem Phe-Mittelwert < 4 mg/dl ausgesetzt waren, erreichten mit 109 deutlich bessere Ergebnisse in den IQ-Testungen als bei einem Phe-Mittelwert > 4 mg/dl mit 78. Der mittlere IQ-Wert lag bei Kindern von Müttern mit einem „perfekten Phe-Mittelwert < 4 mg/dl“ während der Schwangerschaft 31 Punkte über dem von Kindern mit einem „guten bis schlechtem Phe-Mittelwert > 4 mg/dl“. Bei Betrachtung des Cut-Off-Wertes 6 mg/dl ergaben sich geringere Unterschiede der IQ-Mittelwerte von 97 bei einem „perfekten bis guten Phe-Mittelwert < 6 mg/dl“ im Vergleich zu 83 bei einem „ausreichenden bis schlechten Phe-Mittelwert > 6 mg/dl“.

IQ-Werte in Abhängigkeit vom Phe-Mittelwert

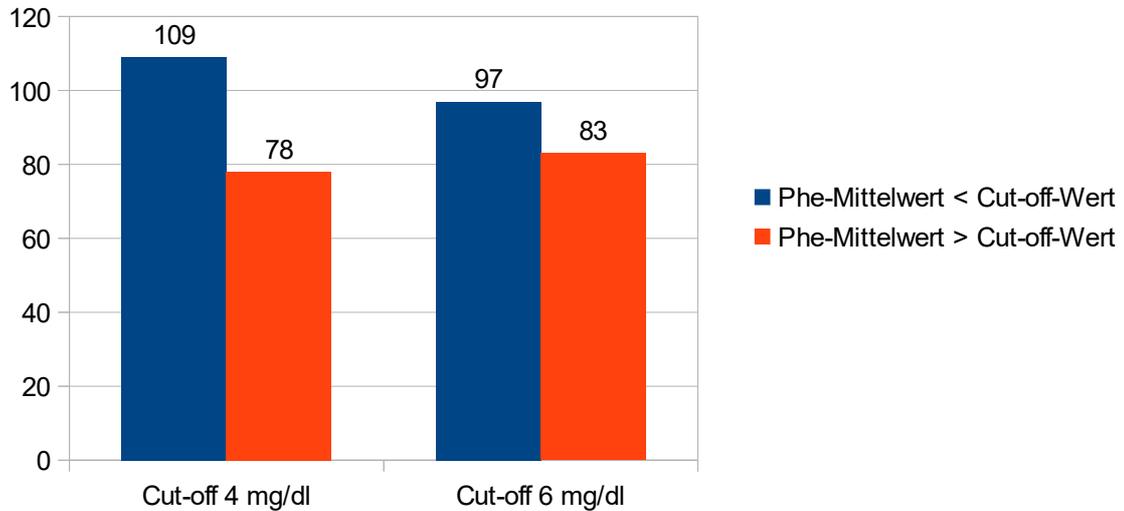


Abbildung 13: Mittelwert der Intelligenzquotienten in Abhängigkeit vom Phe-Mittelwert während der gesamten Schwangerschaft mit Betrachtung der Cut-off-Werte 4 und 6 mg/dl

Der Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ der Mütter nimmt ebenfalls Einfluss auf die IQ-Werte ihrer Kinder. Bei rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ vor der 10. SSW in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl erreichte die Kinder einen IQ-Mittelwert von 100. Kam es jedoch zu einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf diesen Zielwert, fiel der mittlere IQ-Wert der Kinder auf 83 ab. Bei Untersuchung des Phe-Zielwertes von 6 mg/dl ergaben sich noch deutlichere Unterschiede. Eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 6 mg/dl führte bei den Kindern zu einem IQ-Mittelwert von 114, während er bei verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“ bei 88 lag. Es zeigte sich hierbei ein Abfall um 26 Punkte in IQ-Testungen bei verzögerter im Vergleich zur rechtzeitigen „stabilen Stofflage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 6 mg/dl.

IQ-Werte in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der "stabilen Stoffwechsellage"

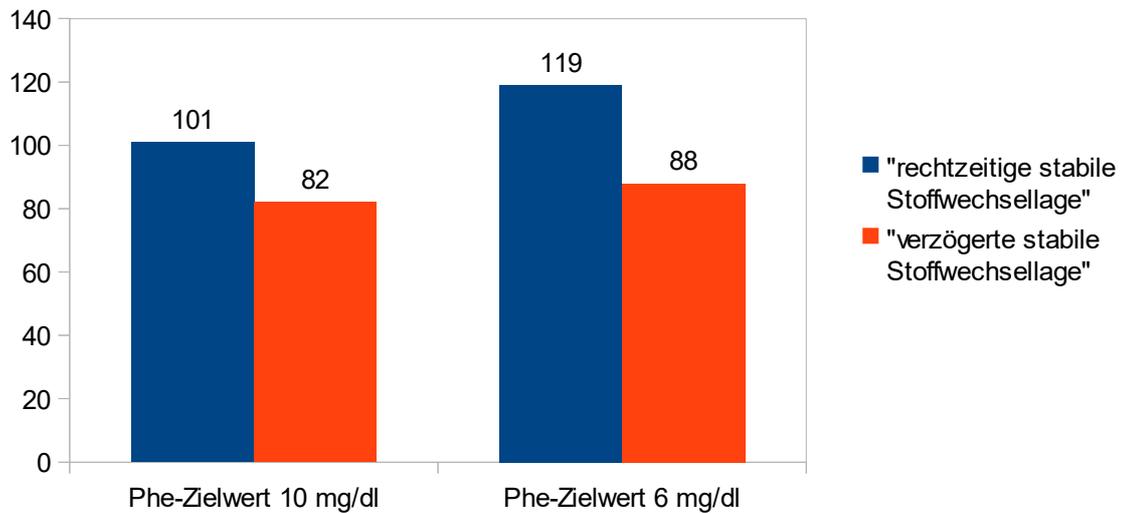


Abbildung 14: Mittelwert der Intelligenzquotienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf die Phe-Zielwerte 6 und 10 mg/dl

Als weiterer möglicher Einflussfaktor wurde der Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme der Mütter während der Schwangerschaft und den IQ-Werten ihrer Kinder untersucht. Bei „normaler bis überdurchschnittlicher Gewichtszunahme“ erreichten ihre Kinder einen mittleren IQ-Wert von 107. Dagegen lag der IQ-Mittelwert der Kinder bei „unterdurchschnittlicher Gewichtszunahme“ bei 85. Dies entspricht einem Abfall der kindlichen IQ-Werte um mehr als eine Standardabweichung bei „unterdurchschnittlicher Gewichtszunahme“ im Vergleich zur empfohlenen Gewichtszunahme. Korrelationen zwischen dem IQ-Wert der Kinder und ihren Kopfumfängen bei der Geburt zeigten sich nicht. Die IQ-Werte der Kinder, deren Kopfumfänge bekannt waren, lagen bei einem KU < 10. Perzentile im Mittel bei 86 und bei einem KU \geq 10. Perzentile bei 88.

9.4.8 Entwicklungsquotienten

Von 5 Kindern lagen Informationen zu den Entwicklungsquotienten vor. Dabei handelte es sich um 4 Kinder von Müttern mit klassischer PKU und ein Kind von einer Mutter mit HPA. Der Wert eines Kindes von einer Mutter mit klassischer PKU, das selbst an PKU erkrankt ist, ging in die weiteren Berechnungen nicht ein. Der EQ-

Mittelwert der übrigen 4 Kinder lag bei 97 und damit im Normalbereich. Bei Betrachtung der EQ-Werte der Kinder von Frauen mit klassischer PKU ergab sich ein Mittelwert von 89. Zwei Kinder von Müttern mit klassischer PKU erzielten Entwicklungsquotienten, die „altersentsprechend“ waren. Ein „deutlich unterdurchschnittlicher EQ“, mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb der Altersnorm, wurde von einem Kind einer Mutter mit klassischer PKU erzielt. Das Kind einer Mutter mit HPA erreichte einen EQ-Wert oberhalb des Altersdurchschnittes.

Beim Vergleich der Schwangerschaftsdaten der drei Kinder von Frauen mit klassischer PKU zeigte sich: Zwei der Kinder erreichten einen EQ von 100 bzw. 102 und ihre Mütter waren während der Schwangerschaft in der Lage, eine „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Wert 10 mg/dl rechtzeitig zu erzielen. Die Phe-Mittelwerte dieser beiden Schwangerschaften lagen mit 4,24 bzw. 4,43 mg/dl im „guten“ Bereich. Das dritte Kind erreichte einen EQ von 64 und war bei der Geburt mikrozephal und „Small for Gestational Age“. Seine Mutter zeigte eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Wert 10 mg/dl und der Phe-Mittelwert während dieser Schwangerschaft lag nur im „ausreichenden“ Bereich.

10 Diskussion

10.1 Allgemein

In der vorliegenden Arbeit wurde die neuropsychologische Entwicklung von Kindern von Frauen mit Phenylketonurie in Abhängigkeit von der Qualität der Stoffwechseleinstellung der Mütter während der Schwangerschaft betrachtet. Daneben wurde der mögliche Einfluss von mütterlichen Hintergrundparametern, schwangerschafts-assoziierten und kinder-bezogenen Parametern auf die Qualität der Stoffwechseleinstellung bzw. die Intelligenzquotienten der Kinder ausgewertet.

Die „Maternal Phenylketonuria International Study“ (MPKUCS) untersuchte die Wirksamkeit einer phenylalaninreduzierten Diät bei der Prävention der Morbidität von Kindern, deren Mütter an PKU leiden (Koch, Hanley 2003). In enger Zusammenarbeit wurde in der „German Maternal Phenylketonuria Study“ die Entwicklung deutscher Kinder von Müttern mit PKU beobachtet (Cipcic-Schmidt 1996).

Die in dieser Dissertation dargestellten Ergebnisse basieren auf den Informationen über 62 Schwangerschaften von 30 Frauen mit PKU, die im Zeitraum vom 01.01.1980 bis zum 31.12.2012 im Charité-Campus Mitte- bzw. Charité-Campus Virchow-Klinikum betreut wurden. Im Vergleich dazu bestand das Kollektiv der „MPKUCS“ aus 572 Schwangerschaften von 382 Müttern mit PKU, die zwischen 1984 und 1995 in Nordamerika und Kanada betreut wurden (Koch, Hanley 2003). Die „German Maternal Phenylketonuria Study“ untersuchte 43 Schwangerschaften in Deutschland in den Jahren 1989 bis 1992 (Cipcic-Schmidt 1996).

10.2 Hintergrund-Parameter der Mütter

In Hinblick auf die Ausprägung der mütterlichen Hintergrund-Parameter ist unser Kollektiv mit dem der „MPKUCS“ (Koch, Hanley 2003) vergleichbar. In beiden Kollektiven befanden sich überwiegend Frauen mit klassischer PKU (73,33% vs. 66% „MPKUCS“). Daneben wurden Frauen mit milder PKU (20% vs. 22% „MPKUCS“) und milder Hyperphenylalaninämie (6,67% vs. 12% „MPKUCS“) in die Untersuchung mit eingeschlossen. Die „German Maternal Phenylketonuria Study“ betrachtete 24 Schwangerschaften von Frauen mit PKU und 10 Schwangerschaften von Frauen mit HPA gemeinsam (Cipcic-Schmidt 1996).

Der durchschnittliche Intelligenzquotient der Mütter lag sowohl in unserer Studie (IQ-Mittelwert 85) als auch in der „MPKUCS“ (IQ-Mittelwert 85,9) eine Standardabweichung unterhalb des Durchschnittswertes der Normalbevölkerung. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ festgestellt. Frauen mit klassischer PKU besaßen einen niedrigeren IQ-Wert im Vergleich zu Frauen mit milder PKU. Bei klassischer PKU erzielten die Frauen einen IQ-Mittelwert von 81 in unserem Kollektiv bzw. 83 in der „MPKUCS“, während er bei milder PKU 105 bzw. 101 betrug (Koch, Hanley 2003).

Der sozioökonomische Stand der Mütter ist aufgrund der unterschiedlichen geläufigen Messinstrumente in der „MPKUCS“ und in Deutschland nicht uneingeschränkt vergleichbar. Das mittlere mütterliche Alter bei der Geburt der Kinder lag in unserem Kollektiv bei 26 Jahren und in der „MPKUCS“ bei 24 Jahren (Koch, Hanley 2003).

10.3 Schwangerschafts-assoziierte Parameter

Im untersuchten Kollektiv traten in 15,56% der Schwangerschaften von Frauen mit klassischer PKU spontane Fehlgeburten auf. Dies ist vergleichbar mit der Fehlgeburtsrate von 17%, die in der „MPKUCS“ erhoben wurde. Bei Frauen mit milder PKU kam es dagegen seltener zu spontanen Aborten (8,33% vs. 10 - 18% „MPKUCS“) (Koch, Hanley 2003). Lenke und Levy beobachteten, dass bei unbehandelter klassischer PKU in 25% aller Schwangerschaften Fehlgeburten auftraten (Lenke 1980). In der Normalbevölkerung wird die Häufigkeit klinisch relevanter Aborte (ohne Berücksichtigung der Frühaborte) mit 10 – 15% angegeben (Hosang 2013). Damit unterscheidet sich die Abortrate von Frauen mit PKU, die eine diätetische Behandlung während der Schwangerschaft einhalten, nicht von der Abortrate der Normalbevölkerung. Durch die Einhaltung einer phenylalaninreduzierten Diät während der Schwangerschaft kommt es nicht zu einer erhöhten Häufigkeit von Fehlgeburten (Koch, Hanley 2003). Dies konnte in unserer retrospektiven Betrachtung ebenfalls bestätigt werden. Allerdings berücksichtigen diese Daten nicht die unbekannt hohe Dunkelziffer von Frühaborten sowohl in der Normalbevölkerung als auch in der Untergruppe der Schwangeren mit PKU.

Präkonzeptionell begannen 23,26% der Frauen dieses Kollektivs und 36% der Frauen der „MPKUCS“ eine phenylalaninreduzierte Diät. Weitere 65,12% der Frauen in unserer Untersuchung starteten die Diäteeinhalten innerhalb der ersten zehn SSW. In der „MPKUCS“ gelang es bei 50% der Frauen, innerhalb des 1. Trimenons eine diätetische Behandlung einzuleiten (Platt 2000). Damit wurde in 88,38% bzw. 86% (MPKUCS) der Fälle ein „rechtzeitiger Diätbeginn“, also präkonzeptionell bzw. innerhalb des 1. Trimenons, realisiert (Platt 2000). In der „German Maternal Phenylketonuria Study“ begannen 76% der Frauen präkonzeptionell bzw. vor Ablauf der 10. SSW die diätetische Behandlung (Cipic-Schmidt 1996). Im direkten Vergleich mit der „German Maternal Phenylketonuria Study“ aus dem Jahre 1996 wurde in unserer Untersuchung häufiger rechtzeitig eine entsprechende Diät eingehalten.

Eine „stabile Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 10 mg/dl wurde in unserer Untersuchung von 14,63% der Frauen präkonzeptionell und von 41,46% vor Ablauf der 10. SSW erreicht. Dies bedeutet, dass insgesamt 56,10% der Frauen in der Lage waren, eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl zu erzielen. Im Vergleich dazu realisierten nur 34,63% der Frauen in der „MPKUCS“ eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ (Platt 2000). Eine rechtzeitige stabile Einstellung der Phe-Werte in Hinblick auf den strengerer Zielwert von 6 mg/dl konnte in unserer Untersuchung bei 28,57% der Frauen beobachtet werden.

Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass sich die überwiegende Anzahl der Patientinnen bei Eintritt einer Schwangerschaft frühzeitig in den betreuenden Kliniken vorstellt und eine diätetische Behandlung beginnt. Allerdings kommt es bei der Einstellung einer „stabilen Stoffwechsellage“ in vielen Fällen zu Problemen, so dass nur etwa die Hälfte aller Schwangeren vor Ablauf der 10. SSW einen Phe-Wert < 10 mg/dl erreicht und in den folgenden Kontrollen einhält. Im Vergleich zur „MPKUCS“ zeigten die Frauen unseres Kollektivs jedoch häufiger eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ (Koch, Hanley 2003).

Als negative mütterliche Einflussfaktoren bezüglich der Einhaltung der empfohlenen Phe-Zielwerte wurden ein niedriger Intelligenzquotient (IQ-Wert < 85), das Vorliegen einer klassischen PKU und ein junges mütterliches Alter von unter 23 Jahren identifiziert. Frauen, auf die diese Faktoren zutrafen, erreichten eine „stabile

Stoffwechsellage“ später und wiesen höhere durchschnittliche Phe-Werte auf. Im Rahmen der „MPKUCS“ wurde ebenfalls festgestellt, dass eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl häufiger bei jüngeren Müttern (< 21 Jahre), alleinstehenden Frauen und Patientinnen mit einem IQ-Wert < 85 auftrat (Waisbren 2003).

Bei Betrachtung der Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft wurde bei 42,86% der Frauen eine „unzureichende Gewichtszunahme“ festgestellt. Diese Frauen erreichten im Vergleich zu Frauen, die die Empfehlungen der Gewichtszunahme einhielten, später die empfohlenen Phe-Zielwerte. Zudem zeigten sich bei diesen Frauen höhere Phe-Mittelwerte während der gesamten Schwangerschaft. In der „MPKUCS“ trat in 24,05% der Fälle eine „unzureichende Gewichtszunahme“ während der Schwangerschaft auf (Koch, Hanley 2003). In 55,56% der Schwangerschaften unseres Kollektivs wurde sogar eine Gewichtsabnahme während des 1. Trimenons beobachtet.

10.4 Kinder-bezogene Parameter

10.4.1 Geburtsgewicht und Geburtslänge

Eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile trat in unserem Kollektiv bei 32,26% der Kinder auf. Dies betraf ausschließlich Kinder von Frauen mit klassischer PKU. Im direkten Vergleich lag das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder von Frauen mit klassischer PKU auf der 31. Perzentile, während Kinder von Frauen mit milder PKU durchschnittlich die 54. Perzentile erreichten. Insgesamt wogen 28% der Kinder von Frauen mit klassischer PKU weniger als 2500 Gramm, dies ist vergleichbar mit der Häufigkeit in der „MPKUCS“ von 21% (Koch, Hanley 2003). In der Untersuchung von Lenke und Levy wurde dagegen bei unbehandelter klassischer maternaler PKU bei 40% der Nachkommen ein Geburtsgewicht von < 2500 Gramm detektiert (Lenke 1980). Dies unterstreicht, dass durch die Einhaltung einer phenylalaninreduzierten Diät während der Schwangerschaft die Rate der intrauterinen Wachstumsretardierungen bei den Nachkommen gesenkt werden kann.

Eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl und eine „unzureichende Gewichtszunahme“ während der Schwangerschaft waren

häufiger mit einem erniedrigten Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile assoziiert. Ähnliche Zusammenhänge wurden bei Untersuchung der Geburtslänge festgestellt. Dies entspricht den Ergebnissen der „German Maternal Phenylketonuria Study“, in der eine negative Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Erreichens stabiler Phe-Werte und dem Körpergewicht sowie dem Kopfumfang der Kinder bei der Geburt nachgewiesen wurde (Cipic-Schmidt 1996).

10.4.2 Kopfumfang

Eine Mikrozephalie, also ein Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile, trat bei 17,24% der Kinder auf und wurde nur bei Kindern von Frauen mit klassischer PKU beobachtet. In der „MPKUCS“ fielen 23% der Nachkommen (Koch, Hanley 2003) und in der „German Maternal Phenylketonuria Study“ 18,52% der Kinder (Cipic-Schmidt 1996) in die Kategorie der Mikrozephalie. Demgegenüber beschreiben Lenke und Levy bei unbehandelter klassischer maternaler PKU in 73% der Fälle einen mikrozephalen Kopfumfang der Kinder (Lenke 1980). Durch eine diätetische Behandlung während der Schwangerschaft kann somit die Häufigkeit der Mikrozephalie bei den Nachkommen deutlich gesenkt werden.

In unserem Kollektiv wurde bei Kindern von Müttern mit einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl in einem Drittel der Fälle eine Mikrozephalie detektiert, während diese beim Erreichen des Zielwertes vor der 10.SSW nur bei 6,67% der Kinder auftrat. In der „MPKUCS“ beobachtete man im Vergleich dazu eine Mikrozephalie-Häufigkeit von 47% bei verzögerter „stabiler Stoffwechsellage“ in Hinblick auf Phe-Werte < 10 mg/dl nach der 8. SSW. Dagegen trat bei einer „stabilen Stoffwechsellage“ vor der 8.SSW nur bei 8,1% der Kinder ein mikrozephaler Kopfumfang auf (Koch, Hanley 2003). Eine „unzureichende Gewichtszunahme“ während der Schwangerschaft war in unserer Untersuchung mit der höchsten Mikrozephalie-Rate von 37,5% assoziiert. Dies entspricht den Ergebnissen der „MPKUCS“, die in diesem Fall ebenfalls bei 58% der Kinder einen Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile feststellten (Koch, Hanley 2003). Die Häufigkeit des Auftretens von Mikrozephalie bei den Nachkommen kann durch das frühzeitige Erreichen der Phenylalanin-Zielwerte (Phe-Wert < 10 mg/dl vor der 10. SSW) und durch die Einhaltung der empfohlenen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft deutlich reduziert werden.

10.4.3 Herzfehler

In unserer Untersuchung wurden bei 10,20% der Kinder Herzfehler festgestellt. Dabei handelte es sich um 3 Fälle eines persistierenden Foramen ovale, um einen Fall eines muskulären Ventrikelseptumdefektes und um einen Fall einer komplexen Herzfehlbildung mit einem Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt sowie einer Pulmonalklappenstenose. Berücksichtigt man die 3 Fälle des persistierenden Foramen ovale aufgrund der unklaren klinischen Bedeutsamkeit nicht, ergibt sich eine Häufigkeit relevanter Herzfehler von 4,08%. Demgegenüber traten in der „MPKUICS“ bei 8,8% (Koch, Hanley 2003) und in der „German Maternal Phenylketonuria Study“ bei 3,7% (Cipic-Schmidt 1996) der Nachkommen Herzfehler auf. Diese Raten übertreffen die durchschnittliche Häufigkeit von Herzfehlern in der Gesamtbevölkerung von 1,08% deutlich (Schwedler 2011). Bei unbehandelter maternaler Phenylketonurie beschrieben Lenke und Levy sogar eine Herzfehlerrate von 12% (Lenke 1980).

Herzfehler traten in unserem Kollektiv nur bei Frauen mit klassischer PKU auf. In den beiden Fällen der klinisch relevanten Herzfehler waren die Mütter während der Schwangerschaft nicht in der Lage, einen Phe-Zielwert von < 10 mg/dl vor der 10. SSW zu erreichen. In der „MPKUICS“ wurde zudem ein Zusammenhang zwischen Herzfehlern der Kinder und einer unzureichenden Proteinzufuhr, niedrigen Vitamin-B12-Werten und erhöhten Phe-Spiegeln zwischen der 4. und 8. SSW festgestellt (Rouse 2000). Bei dem Erreichen einer „stabilen Stoffwechsellage“ mit Phe-Werten < 10 mg/dl vor der 8. SSW wurden sowohl in der „MPKUICS“ (Koch, Hanley 2003) als auch in der „German Maternal Phenylketonuria Study“ (Cipic-Schmidt 1996) keine Herzfehler bei den Nachkommen beobachtet. Vergleichbare statistische Zusammenhänge konnten in dieser Untersuchung aufgrund der Größe des Kollektivs nicht nachvollzogen werden. Auffällig war jedoch, dass bei 4 der 5 Kinder, die an einem Herzfehler leiden, auch ein geringerer Kopfumfang (< 10 . Perzentile) gemessen wurde. Dies entspricht den Beobachtungen in der „MPKUICS“; dabei wurde bei Vorhandensein eines Herzfehlers bei den Kindern ein dreifach erhöhtes Risiko für eine zusätzliche Mikrozephalie festgestellt (Matalon 2003).

10.4.4 Neuropsychologische Entwicklung

n unserer Untersuchung konnten die IQ-Werte (ermittelt durch HAWIK-III- und HAWIVA-III-Testungen) von 13 Kindern von Müttern mit klassischer bzw. milder PKU verglichen werden. Der durchschnittliche Intelligenzquotient der Kinder lag bei 95 und befand sich damit im Normalbereich zwischen 85 und 115. Im Vergleich zu dem durchschnittlichen IQ-Wert der Mütter von 85 konnte eine Verbesserung um 10 Punkte beobachtet werden. Bei einem Kind wurde eine mentale Retardierung mit einem Intelligenzquotienten von 52 diagnostiziert; somit trat eine mentale Retardierung in diesem Kollektiv mit einer Häufigkeit von 7,7% auf. Im Vergleich dazu lag der mittlere Intelligenzquotient von 199 Kindern (im Alter von 7 Jahren) von Müttern mit klassischer bzw. milder PKU in der „MPKUCS“ bei 90 (Waisbren 2003). In einer aktuellen Veröffentlichung der Langzeitergebnisse der „MPKUCS“ ergab sich für die Untergruppe der Kinder im Schulalter (6 – 18 Jahre) ein mittlerer IQ-Wert von 96 (Waisbren 2015). Unsere Werte entsprechen damit den Ergebnissen der „MPKUCS“.

Die Kinder von Müttern mit klassischer PKU erzielten in unserem Kollektiv einen durchschnittlichen IQ-Wert von 94 und lagen damit deutlich oberhalb des Mittelwertes ihrer Mütter von 81. Diese Ergebnisse entsprechen denen der „MPKUCS“, die bei vergleichbaren Kindern ein IQ-Mittelwert von 90 bestimmten und deren Mütter über einen Mittelwert von 83 verfügten (Güttler 2003). Bei milder PKU ergab sich keine Tendenz zu höheren IQ-Werten bei den Nachkommen. In dieser Gruppe lag der IQ-Mittelwert der Kinder bei 99 im Vergleich zum Mittelwert ihrer Mütter von 105. Ähnliche Ergebnisse wurden in der „MPKUCS“ festgestellt mit einem mittleren IQ-Wert der Kinder von 101 und ihrer Mütter von 96 (Güttler 2003).

Neben der Schwere der Erkrankung nahm auch der IQ-Wert der Mutter einen Einfluss auf das Ergebnis ihres Kindes in der neuropsychologischen Untersuchung. Im Falle eines erniedrigten mütterlichen IQ-Wertes von < 85 wurde bei den Nachkommen ein durchschnittlicher IQ-Wert von 81 bestimmt. Ebenso erzielten Kinder von unterdurchschnittlich intelligenten Müttern in der „MPKUCS“ nur einen IQ-Mittelwert von 79 (Koch 2000). Demgegenüber wurde bei den Kindern dieses Kollektives, deren Mütter über einen IQ-Wert ≥ 85 verfügten, ein mittlerer IQ-Wert von 108 ermittelt. Dies entspricht den Ergebnissen der „MPKUCS“, bei der

vergleichbare Kinder einen IQ-Wert von 103 erreichten (Koch 2000). Es zeigt sich somit in beiden Studien eine deutliche Korrelation zwischen dem IQ-Wert der Mütter und den Resultaten ihrer Kinder in Intelligenztestungen. Frauen mit einem erniedrigten IQ-Wert benötigten länger, um die empfohlenen Phe-Zielwerte zu erreichen und fielen damit häufiger in die Kategorie der verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“. Im Vergleich zu Müttern mit einem IQ-Wert ≥ 85 , von denen 83,33% den Phe-Zielwert 10 mg/dl vor der 10. SSW erreichten, waren es von Frauen mit einem erniedrigten IQ-Wert nur 28,57%.

In der „MPKUCS“ wurde festgestellt, dass bei Nachkommen von Frauen mit PKU und einer rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ mit dem Phe-Zielwert 10 mg/dl der durchschnittliche IQ-Wert bei 102 lag. Der IQ-Wert der Kinder fiel im Falle einer verzögerten „stabilen Stoffwechsellage“ auf 80 ab (Waisbren 2003). In unserer Studien lag der IQ-Wert von Kindern bei rechtzeitigem Erreichen des o. g. Phe-Zielwertes bei 101 und entsprach damit dem anzunehmenden IQ-Mittelwert der Normalbevölkerung. Demgegenüber wurde ein mittlerer IQ-Wert von 82 bei den Kindern bestimmt, deren Mütter erst nach der 10. SSW den Phe-Zielwert von 10 mg/dl erzielten; dies entspricht einem Abfall um 19 Punkte bei verzögerter im Vergleich zu rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“. Ähnliche Zusammenhänge ergaben sich auch bei Betrachtung des Phe-Zielwertes 6 mg/dl. In unserem Kollektiv wurde bei einem verzögerten Erreichen des Zielwertes 6 mg/dl ein Abfall der IQ-Werte der Kinder auf 88 von 119 bei rechtzeitiger „stabiler Stoffwechsellage“ beobachtet. In der „MPKUCS“ wurde kein signifikanter Unterschied der IQ-Werte der Kinder bei Erreichen einer rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf die beiden Zielwerte 6 mg/dl und 10 mg/dl nachgewiesen (Koch, Hanley 2003). Zusammenfassend betrachtet zeigt sich, dass Kinder von Frauen mit PKU bei einer rechtzeitigen „stabilen Stoffwechsellage“ in Hinblick auf beide Phe-Zielwerte in Intelligenztestungen Ergebnisse innerhalb des Normalbereiches erzielen. Kann jedoch bis zur 10. SSW keine stabile Einstellung der Phe-Spiegel erreicht werden, so kommt es zu einem Abfall der IQ-Werte um etwa eine Standardabweichung.

Neben dem Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“ nimmt auch die Höhe des durchschnittlichen Phe-Wertes während der Schwangerschaft Einfluss auf die Intelligenzentwicklung der Kinder. Wenn die Mütter einen mittleren Phe-Wert von < 6 mg/dl während ihrer Schwangerschaft einhielten, wurde bei ihren Kindern ein IQ-

Mittelwert von 97 bestimmt; dagegen lag dieser bei einem Phe-Wert von > 6 mg/dl bei 83. Dies entspricht einem Abfall des IQ-Wertes bei Überschreiten des Cut-off-Wertes von 6 mg/dl um 14 Punkte. In der „MPKUCS“ konnte in Intelligenztestungen der Kinder im Alter von 7 Jahren bei Überschreitung eines durchschnittlichen Phe-Wertes von 6,8 ml/dl ein Abfall der kindlichen IQ-Werte um 4,25 Punkte pro 1 mg/dl Phe-Erhöhung nachgewiesen werden (Widaman 2003). In der statistischen Auswertung möglicher Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung der Kinder übte nur die Höhe des durchschnittlichen Phe-Wertes während der Schwangerschaft einen signifikanten direkten Einfluss aus. Empfohlen wird deshalb die Einhaltung eines Phe-Zielwertes von < 6 mg/dl (Widaman 2003).

In unserer Studie zeigte sich daneben auch ein Zusammenhang zwischen der Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft und den Ergebnissen der Kinder in Intelligenztestungen. Bei einer „unzureichenden Gewichtszunahme“ der Mütter wurde bei ihren Kindern ein mittlerer IQ-Wert von 85 gemessen. Konnten die Frauen die empfohlene Gewichtszunahme einhalten oder übertrafen diese sogar, so lag der IQ-Mittelwert der Kinder bei 107. In der „MPKUCS“ wurde dagegen kein signifikanter Einfluss der Gewichtszunahme der Mütter auf die kognitive Entwicklung der Kinder nachgewiesen (Widaman 2003).

Neben Auswirkungen auf die Intelligenzentwicklung tritt bei Kindern von Frauen mit PKU zudem eine höhere Rate des „ADHS“ auf. Die Häufigkeit von „ADHS“ in diesem Kollektiv übertraf mit 11,36% die Häufigkeit in der Normalbevölkerung um fast das Dreifache. Dabei zeigte sich, möglicherweise aufgrund der geringen Anzahl an betroffenen Kindern, kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „ADHS“ und dem Zeitpunkt der „stabilen Stoffwechsellage“. Im Rahmen der Untersuchung der „MPKUCS“ hatten Waisbren et al. bei Kindern, deren Mütter nur eine verzögerte „stabile Stoffwechsellage“ in Hinblick auf den Phe-Zielwert 10 mg/dl erreichten, häufiger Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aggressivität und Störungen der Impulskontrolle beobachtet (Waisbren 2003). In einer aktuellen Langzeituntersuchung der „MPKUCS“ wurde festgestellt, dass 31% der Kinder von Müttern mit PKU an ADHS leiden (Waisbren 2015).

10.5 Schlussfolgerungen

Bei der Untersuchung unseres Kollektivs konnten Ergebnisse aus der „MPKUCS“ (Koch, Hanley 2003) und der „German Maternal Phenylketonuria Study“ (Cipic-Schmidt 1996) nachvollzogen werden. Unsere Daten unterstützen die aktuellen Empfehlungen, die besagen, dass bei maternaler PKU eine phenylalaninarme Diät frühzeitig begonnen und ein Phe-Zielwert von < 6 mg/dl präkonzeptionell bzw. vor der 10. SSW erreicht werden sollte, um eine intrauterine Schädigung des Kindes zu vermeiden. Wenn Frauen diese empfohlenen Ziele einhalten, so zeigen die Kinder eine normale neuropsychologische und auch eine regelrechte körperliche Entwicklung.

Bei Betrachtung der mütterlichen Hintergrundparameter konnten negative Auswirkungen eines jungen mütterlichen Alters (< 23 Jahre), eines erniedrigten mütterlichen IQ-Wertes (< 85) und das Vorliegen einer klassischen PKU auf die Stabilität der Phe-Spiegel und damit auf die intrauterine Entwicklung der Kinder beobachtet werden. Die Kinder von Frauen mit einem IQ-Wert < 85 erreichten deutlich niedrigere Werte in Intelligenztestungen. Daneben fiel bei Analyse der Phe-Spiegel während der Schwangerschaft auf, dass bei jüngeren Frauen (< 23 Jahre) im Vergleich zu den übrigen Untergruppen die höchsten Phe-Mittelwerte gemessen wurden.

Frauen mit einem unterdurchschnittlichen Intelligenzquotienten bzw. jüngere Schwangere benötigen zusätzliche Unterstützung während und nach der Schwangerschaft, um eine optimale Entwicklung ihrer Kinder zu gewährleisten. Bei diesen Patientinnen sollten engmaschigere Kontrollen der Phe-Spiegel und ggf. eine stationäre Überwachung erwogen werden, um eine rechtzeitige „stabile Stoffwechsellage“ zu erreichen. Zudem ist es wichtig, Familienmitglieder der Patientin ebenfalls in die Therapie miteinzubeziehen, damit diese die Diäteeinhaltung unterstützen.

In einigen Fällen resultierten erhöhte Phe-Spiegel auch auf einer zu hohen Phenylalaninzufuhr mit der Nahrung aufgrund einer fehlerhaften Berechnung des Phenylalanin-Gehaltes. Möglicherweise könnte in der Zukunft eine mobile Anwendungssoftware Abhilfe bei den mathematischen Problemen der Berechnung

des Phenylalaningehaltes der Nahrung schaffen. Dabei wäre z. B. eine Adaptation bereits vorhandener Programme, die sich mit der Ernährung bei Diabetes mellitus beschäftigen, in Betracht zu ziehen. Natürlich betrifft die Problematik der maternalen Phenylketonurie nur eine geringe Anzahl an Patienten in Deutschland, aber eine solche Software könnte ebenso von den übrigen PKU-Patienten zur Unterstützung ihrer regulären Diät genutzt werden. In Anbetracht der heutzutage in Deutschland weit verbreiteten Nutzung von „Smartphones“ würde eine Anwendungssoftware für Mobiltelefone im Vergleich zu den bisher genutzten Tabellen in Papierform die Umsetzung der Diät im Alltag erleichtern und möglicherweise auch die Compliance der Patienten steigern. Im Idealfall sollte es dabei möglich sein, durch die Eingabe der Art der Nahrung und der verzehrten Menge eine einfache Übersicht über die aufgenommene Phenylalaninmenge zu erhalten. Diese könnte dann mit der zusätzlich eingegebenen Phenylalanintoleranz verglichen und der Patient auf ein Überschreiten bzw. eine Annäherung an die maximal erlaubte Phenylalaninmenge aufmerksam gemacht werden. Durch die Internetverbindung wäre eine zeitnahe Information der Patientinnen über die Ergebnisse der Phenylalaninblutwertmessungen möglich und ebenso könnten die Ernährungspläne der Frauen in kürzeren Abständen übermittelt werden. Mithilfe dieses raschen Informationsaustausches wären die Frauen in der Lage, Fehler bei ihrer Diäteeinhaltung durch kurze Benachrichtigungen zu erkennen und ihre Diät zu optimieren. Wichtig erscheint mir auch, dass Lob und positives „Feedback“ neben der notwendigen Kritik nicht vernachlässigt werden. Dadurch kann die Compliance und Mitarbeit der Schwangeren verbessert werden. Die Kommunikation in der Anwendungssoftware könnte durch medizinische Assistenten erfolgen, die eine Weiterbildung in Hinblick auf die erforderliche Ernährung absolviert haben. Im Rahmen der regelmäßigen persönlichen Kontakte zwischen den Patientinnen und ihren Ärzten bliebe damit mehr Zeit, um z. B. die psychosozialen Aspekte der Schwangerschaft zu besprechen und eine tiefere persönliche Bindung zu schaffen.

Neben der Überwachung der Phe-Spiegel sollte zudem die Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft in den Fokus der Therapie gestellt werden. Nur in etwa der Hälfte der Schwangerschaften wurde die empfohlene Gewichtszunahme eingehalten. Daneben wurde im 1. Trimenon sogar in jeder zweiten Schwangerschaft eine Gewichtsabnahme verzeichnet, die mit einer katabolen Stoffwechsellage

assoziiert ist. In dieser Studie erzielten Kinder von Frauen mit einer „unzureichenden Gewichtszunahme“ während der Schwangerschaft im Durchschnitt nur einen IQ-Wert von 85, der somit eine Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Normalverteilung liegt und die Kinder litten in einem Drittel der Fälle unter einer Mikrozephalie. Probleme mit der Gewichtszunahme können einerseits auf einer Hyperemesis gravidarum bzw. einer Infektion der Schwangeren oder auf einer inadäquaten Zufuhr der phenylalaninfreien Aminosäuremischung bzw. einer unzureichenden Energiezufuhr beruhen. In diesen Fällen zeigt sich ein Verlust der „stabilen Stoffwechsellage“ mit schwankenden Phe-Spiegeln. Zusätzlich kann es zu einem Mangel an Vitamin-B12 und Folsäure kommen, der mit einer erhöhten Rate von Herzfehlern assoziiert ist (Botto 1996). Dieser Zusammenhang konnte in unserem Kollektiv nicht nachvollzogen werden, da von den Kindern, die mit einem Herzfehler geboren wurden, nicht ausreichend Informationen über die Gewichtsentwicklung während der Schwangerschaft vorlagen. Schlussfolgernd wird hiermit auf den Stellenwert der Gewichtsentwicklung der Schwangeren für die körperliche und neuropsychologische Entwicklung der Kinder hingewiesen. Diese sollte von den Patientinnen ebenso wie die tägliche Phenylalaninzufuhr mindestens einmal wöchentlich dokumentiert werden. Bei einer Abweichung von der Empfehlung muss frühzeitig nach dem ursächlichen Problem gesucht und dieses behandelt werden. Im Zweifelsfall ist bei einer „unzureichenden Gewichtszunahme“ eine stationäre Aufnahme der Patientin mit künstlicher enteraler oder parenteraler Ernährung zu erwägen.

Zusätzlich wurde in der „MPKUCS“ ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status der Mütter und den Ergebnissen ihrer Kinder in Intelligenztestungen beobachtet. Frauen mit PKU verfügen häufig über einen niedrigeren IQ-Wert und sozioökonomischen Status im Vergleich zur Normalbevölkerung. Diese beiden Faktoren beeinflussen das postnatale Umfeld und wirken sich damit negativ auf die neuropsychologische Entwicklung der Kinder aus (Waisbren 2003). Den Mütter wird empfohlen, die phenylalaninreduzierte Diät in gelockerter Form (Phe-Zielwert < 20 mg/dl) auch nach Ende der Schwangerschaft fortzuführen. Bekanntermaßen begünstigen erhöhte Phe-Spiegel das Auftreten von Depressionen, Angststörungen und Problemen der Exekutivfunktionen, weshalb die Erziehung und Entwicklung der Kinder darunter leiden könnte (Rohr 2004). Dies wird

auch von aktuellen Beobachtungen der „MPKUCS“-Studie unterstützt, in denen sich bei Müttern, die nach der Geburt die Diäteinhaltung beendeten, in 40% der Fälle Hinweise auf eine Depression und in 60% auf eine Angststörung ergaben. Kinder dieser Mütter zeigten im Schulalter ebenfalls ein höheres Risiko für Verhaltensauffälligkeiten wie „ADHS“, psychiatrische Erkrankungen und Lernbehinderungen. Daher wird postuliert, dass die neuropsychologische Entwicklung dieser Kinder nicht nur von intrauterinen Einflussfaktoren sondern ebenso vom postnatalen Umfeld abhängig ist (Waisbren 2015).

Heutzutage wird in der Behandlung schwangerer PKU-Patientinnen der Schwerpunkt der Bemühungen auf die Einstellung der Phe-Spiegel während der Schwangerschaft gelegt, jedoch die postnatale Entwicklung der Kinder weder überwacht noch speziell gefördert. Besonders Frauen mit einem unterdurchschnittlichen IQ-Wert könnten von einer Unterstützung bei der Stimulation und Förderung ihrer Kinder profitieren.

Bisher erweist sich die Zusammenarbeit der Stoffwechselambulanz mit den Geburtshelfern bzw. Geburtskliniken als unzureichend. In vielen Fällen gibt es keine Rückmeldung an die Stoffwechselambulanz, nach der Geburt der Kinder, obwohl den Schwangeren entsprechende Informationsschreiben für die Kliniken bzw. Hebammen ausgehändigt werden. Durch eine engere Zusammenarbeit wäre es möglich, die Geburtsdaten der Kinder in die mütterlichen Akten einzupflegen, um diese im Verlauf auszuwerten. Die Mütter sollten sowohl von den betreuenden Frauenärzten als auch von den Kollegen des Stoffwechselzentrums animiert werden, dauerhaft in der Stoffwechselsprechstunde angebunden zu bleiben und ihre Kinder in regelmäßigen Abständen in der Kinderklinik vorzustellen. Hierdurch könnten die Mütter bei einer Fortführung der phenylalaninreduzierten Diät unterstützt und dem Auftreten neuropsychologischer Probleme wie Depressionen und Angststörungen vorgebeugt werden. Ebenso wäre eine Dokumentation der körperlichen und neuropsychologischen Entwicklung der Kinder mit frühzeitiger Intervention bei entsprechenden Entwicklungsrückständen möglich. Insbesondere Verhaltensauffälligkeiten wie „ADHS“ und psychiatrische Erkrankungen der Kinder treten zumeist erst im Schulalter auf. Daher wäre eine kontinuierliche Betreuung der Kinder bis ins Erwachsenenalter zu empfehlen.

Die psychosozialen Faktoren der maternalen Phenylketonurie und ihre Auswirkungen auf die postnatale neuropsychologische Entwicklung der Kinder sollten nicht unterschätzt werden.

11 Literaturverzeichnis

Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33(3):414-21.

Allen RJ. The detection and diagnosis of phenylketonuria. *Am J Public Health Nations Health* 1960;50:1662-6.

Antenor-Dorsey JA, Hershey T, Rutlin J, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, Christ SE, White DA. White matter integrity and executive abilities in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;109(2):125-131.

Armstrong MD, Low NL, Bosma JF. Studies on phenylketonuria. IX. Further observations on the effect of phenylalanine-restricted diet on patients with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1957;5(5):543-54.

Armstrong MD, Tyler FH. Studies on phenylketonuria. I. Restricted phenylalanine intake in phenylketonuria. *J Clin Invest* 1955;34(4):565-80.

Astley SJ, Clarren SK. A fetal alcohol syndrome screening tool. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(6):1565-71.

Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104(Suppl):S19-25.

Bickel H. Methods and results of screening newborn infants for aminoacidopathies. *Monatsschr Kinderheilkd* 1976;129(9):650-3.

Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenyl-ketonuric child. *Acta paediatr* 1954;43(1):64-77.

Birk Moller L, Nygren AO, Scott P, Hougaard P, Bieber Nielsen J, Hartmann C, Güttler F, Tyfield L, Zschocke J. Low proportion of whole exon deletions causing phenylketonuria in Denmark and Germany. *Hum Mutat* 2007;28(2):207.

Blau N. Differentialdiagnose der Hyperphenylalaninämien: Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten. *Kinder und Jugendmedizin* 2006;4:225-232.

Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.

Bodamer O A. Screening for phenylketonuria. *Ann Nestlé* 2010;68(2):53-7.

Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD. Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 1996;98(5):911-7.

Bremer HJ, Bührdel P, Burgard P, Clemens PC, Leupold D, Mönch E, Przyrembel H, Trefz FK, Ulrich K. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie – Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. 2008. (<http://www.aps-med.de/APS-P5a.asp?ID=5>)

Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, Koch R. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inher Metab Dis* 2004;27(5):549-66.

Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H, Trefz FK, Ullrich K. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr* 1999;158:46-54.

Burkhardt U, Wojcik B, Zimmermann M, Klein J. Phospholipase D is a target for inhibition of astroglial proliferation by ethanol. *Neuropharmacology* 2014;79:1-9.

Carlo WA. Large for gestational age infants. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2011:chap91.4.

Carlo WA. Prematurity and intrauterine growth restriction. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders, 2011:chap91.2.

Cipic-Schmidt S, Trefz FK, Fünders B, Seidlitz G, Ullrich K. German Maternal Phenylketonuria Study. *Eur J Pediatr* 1996;155(Suppl 1):173-6.

Costa LG, Guizzetti M, Burry M, Oberdoerster J. Developmental neurotoxicity: do similar phenotypes indicate a common mode of action? A comparison of fetal alcohol syndrome, toluene embryopathy and maternal phenylketonuria. *Toxicol Lett* 2002;127(1-3):197-205.

Crossley LH, Anderson PJ. Neuropsychological functioning in early-treated phenylketonuria – a review. *Ann Nestlé* 2010;68(2):78-88.

Cui ZJ, Zhao KB, Zhao HJ, Yu DM, Niu YL, Zhang JS, Deng JB. Prenatal alcohol exposure induces long-term changes in dendritic spines and synapses in the mouse visual cortex. *Alcohol Alcohol* 2010;45:312-9.

Day NL, Leech SL, Richardson GA, Cornelius MD, Robles N, Larkby C. Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(10):1548-91.

de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Sprousen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: a review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 2010;99 (Suppl 1):S86-9.

Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Hyperkinetische Störungen (F90). 3. Auflage: Deutscher Ärzte Verlag, 2007:239-54. (Accessed November 1, 2006, at: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/028-019.html>)

Döpfner M, Banaschewski T, Schulte-Körne G. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) zum BARMER GEK Arztreport 2013 über die Häufigkeit von Diagnosen einer hyperkinetischen Störung und der Verordnung von Medikamenten zur Behandlung. (Accessed February 5, 2013, at <http://www.dgkjp.de/publikationen/stellungnahmen/stellungnahmen-2013/161-stellungnahme-zum-barmer-gek-arztreport-2013-ueber-die-haeufigkeit-von->

diagnosen-einer-hyperkinetischen-stoerung-und-der-verordnung-von-medikamenten-zu-ihrer-behandlung)

Friedman PA, Fisher DB, Kang ES, Kaufman S. Detection of hepatic phenylalanine 4-hydroxylase in classical phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(2):552-6.

Fusetti F, Erlandsen H, Flatmark T, Stevens RC. Structure of tetrameric human phenylalanine hydroxylase and its implications for phenylketonuria. *J Biol Chem* 1998;273(27):16962-7.

Gardiner RM. Transport of amino acids across the blood-brain barrier: implications for treatment of maternal phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1990;13(4):627-33.

Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Paci S, Riva E. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab* 2012;9(1):1-7.

Guizzetti M, Zhang X, Goeke C, Gavin DP. Glia and neurodevelopment: focus on fetal alcohol spectrum disorders. *Front Pediatr* 2014;2:123.

Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, Francois B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):71–9.

Guthrie R. The introduction of newborn screening for phenylketonuria. A personal history. *Eur J Pediatr* 1996;155 (Suppl 1):S4-S5.

Güttler F. Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1980;280:1-80.

Güttler F, Azen C, Guldberg P, Romstad A, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, de la Cruz F, Koch R. Impact of phenylalanine hydroxylase gene on maternal phenylketonuria outcome. *Pediatrics* 2003;112(6):1530-3.

Güttler F, Lou H. Dietary problems of phenylketonuria: effect on CNS transmitters and their possible role in behaviour and neuropsychological function. *J Inherit Metab Dis* 1986;9 (Suppl 2):169-77.

Hafid NA, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Trans Pediatr* 2015;4:304-7.

Harding CO, Blau N. Advances and challenges in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):645-8.

Harding C, Longo N, Thomas JA, Burton BK, Zori R, Bilder DA, Posner J, Liebermann P, Merilainen M, Gu Z, Schweighardt B, Weng HH, Levy H. Phase 2 Studies Contribute to rAvPAL-PEG (BMN 165, pegvaliase) Phase 3 Trial Design. *SIMD Annual Meeting 2015*. (<http://www.bmm.com/pdf/SIMD2015p3.pdf>).

Hennermann JB, Vetter B, Wolf C, Windt E, Bührdel P, Seidel J, Mönch E, Kulozik AE. Phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in eastern Germany: a characteristic molecular profile and 15 novel mutations. *Hum Mutat* 2000;15(3):254-60.

Hole M, Jorge-Finnigan A, Underhaug J, Teigen K, Martinez A. Pharmacological Chaperons that Protect Tetrahydrobiopterin Dependent Aromatic Amino Acid Hydroxylases Through Different Mechanisms. *Current Drug Targets* 2016;17;1515-26.

Hosang B. Abort – Verlaufsformen. *Geburtsh Frauenheilk* 2013;73:213-7.

Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Belanger-Quintana A, Couce ML, Feillet F, Cerone R, Lotz-Havla AS, Muntau AC, Bosch AM; Meli CA, Billette de Villemeur T, Kern I, Riva E, Giovanni M, Damaj L, Leuzzi V, Blau N. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics* 2013;131(6):1881-8.

Kerbl R, Kurz R, Ross L, Wessel L, Largiader F, Sturm A, Wicki O: *Checkliste Pädiatrie*. 4 Auflage. Germany: Thieme 2011:215-6.

Kesby G. Repeated adverse fetal outcome in pregnancy complicated by uncontrolled maternal phenylketonuria. *J Paediatr Child Health* 1999;35(5):499-502.

Klug MG, Burd L, Martsolf JT, Ebertowski M. Body mass index in fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(6):689-96.

Koch R. Maternal Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. *Pediatrics* 2008;122:1367-8.

Koch R, Azen C, Friedman E, Hanley W, Levy H, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Ning J, de la Cruz F. Research design, organization, and sample characteristics of the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics* 2003;112:1519-22.

Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Rouse B, Trefz F, Güttler F, Azen C, Platt L, waisbren S, Widaman S, Widaman K, Ning J, Friedman EG, de la Cruz F. The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984-2002; *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2);1523-9.

Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Güttler F, Azen C, Friedman E, Platt L, de la Cruz F. Minireview: Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Gen Metabol* 2000;71:233-9.

Landgraf M, Heinen F. S3-Leitlinie. Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms. Kurzfassung. Stand 10.12.2012:1-67. (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-025.html>)

Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303(21):1202-8.

Levy HL. Historical background for the maternal PKU syndrome. *Pediatrics* 2003;112:1516-8.

Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz D, Koch R. Congenital heart disease in maternal

phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res* 2001;49(5):636-42.

Levy HL, Lobbregt D, Barnes PD, Poussaint TY. Maternal phenylketonuria: magnetic resonance imaging of the brain in offspring. *J Pediatr* 1996;128(6):770-5. (Abstract)

Levy HL, Waisbren SE, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse B, Trefz FK, de la Cruz F, Azen CG, Koch R. Pregnancy experiences in the woman with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatrics* 2003;112(6):1548-52.

Liang L, Gu X, Lu L, Li D, Zhang X. Phenylketonuria-related synaptic changes in a BTBR-Pah(enu2) mouse model. *Neuroreport* 2011;22(12):617-22.

Lidsky AS, Robson KJH, Thirumalachary C, Barker PE, Ruddle FH, Woo SLC. The PKU locus in man is on chromosome 12. *Am J Hum Genet* 1984;36:527-33.

Longo N, Harding CO, Burton BK, Grange DK, Vockley J, Wasserstein M, Rice GM, Musson DG, GU Z, Sile S. Phase 1 Trial of Subcutaneous rAVPAL-PEG in Subjects with Phenylketonuria. *Lancet* 2014;384:37-44.

MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(6):665-70.

MacLeod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestlé* 2010;68:58-69.

Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):700-5.

Matalon K, Acosta PB, Castiglioni L, Austin V, Rohr F, Wenz E, Funk-Wenzel P. Protocol for nutrition support of maternal PKU. The National Institute of Child Health and Human Development 1998:1-51.

Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112:1534-6.

Mathias D, Bickel H. Follow-up study of 16 years neonatal screening for inborn errors of metabolism in West Germany. *Eur J Pediatr* 1986;145(4):310-2.

Mattson SN, Crocker N, Nguyen TT. Fetal alcohol spectrum disorders: neuropsychological behavioral features. *Neuropsychol Rev* 2011;21(2):81-101.

Mattson SN, Riley EP, Gramling L, Delis DC, Jones KL. Heavy prenatal alcohol exposure with or without physical features of fetal alcohol syndrome leads to IQ deficits. *J Pediatr* 1997;131:718-21.

McDonald JD, Dyer CA, Gailis L, Kirby ML. Cardiovascular defects among the progeny of mouse phenylketonuria females. *Pediatr Res* 1997;42(1):103-7.

Michaelis R, Berger R, Nennstiel-Ratzel U, Kraegeloh-Mann I. Validierte und teilvalidierte Grenzsteine der Entwicklung. Ein Entwicklungsscreening für die ersten 6 Lebensjahre. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2013;161(10):898-910.

Mitchell JJ. Phenylalanin Hydroxylase Deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2000 Jan 10 [updated 2013 Jan 31].

Nash R, Krishnamoorthy M, Jenkins A, Csete M. Human embryonic stem cell model of ethanol-mediated early development toxicity. *Exp Neurol* 2012;234(1):127-35.

Nennstiel-Ratzel U, Genzel-Boroviczény O, Böhles H, Fusch C, Grüters-Kieslich A, Mohnike K, Rossi R, Ensenaer R, Odenwald B, Hoffmann G. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien. 2011. (www.gnpi.de/cms2/index.php/Leitlinien#Neugeborenen-Screening_auf_angeborene_Stoffwechselstörungen_und_Endokrinopathien)

Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, Ceglarek U, Ensenaer R, Gramer G, Klein J, Lindner M, Müller C, Peter M, Kreuder JG, Röschinger W, Schultis W, Schulze A, Röncke S, Lukacs Z, Stopsack M, Mohnike K. Deutsche Gesellschaft für

Neugeborenencreening (DGNS) Nationaler Screeningreport 2004 – 2013.
(<http://screening-dgns.de/screeningregister-1.htm>)

Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand* 1991;80(8-9):756-62.

Oberdoerster J, Guizzetti M, Costa LG. Effect of phenylalanine and its metabolites on the proliferation and viability of neuronal and astroglial cells: possible relevance in maternal phenylketonuria. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):295-301.

Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(1):157-76.

Penrose L, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 1937;31:266-74.

Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, Trefz F, de la Cruz F, Güttler F, Azen C, Friedman EG. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: a report of a 12-year study. *AM J Obstet Gynecol* 2000;182(2):326-33.

Reiter-Fink E, Deutinger J. Die Mikrozephalie. *Speculum* 2009;27(4):18-22.

Reuner, G, Rosenkranz J, Pietz J, Horn R (Hrsg.). Bayley Scales of Infant Development 2nd Edition (Bayley II) - Deutsche Fassung. Frankfurt/M, Germany: Pearson Assessment, 2007.

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“). In: *Bundesanzeiger* 2011;40:1013. (Accessed March 12, 2011, at: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/15>)

Ricken G, Fritz A, Schuck KD, Preuß U. Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter – III (HAWIVA-III). Übersetzung und Adaptation der WPPSI-III von David Wechsler. Bern, Switzerland: Hans Huber, 2007.

Riley EP, Mattson SN, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel DF, Jones KL. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1198-202.

Rohr F, Munier A, Sullivan D, Bailey I, Gennaccaro M, Levy H, Bereton H, Gleason S, Goss B, Lesperance E, Moseley K, Singh R, Tonyes L, Vespa H, Waisbren S. The Resource Mothers Study of maternal phenylketonuria: preliminary findings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:145-55.

Rossi L, Pierigè F, Carducci C, Gabucci C, Pascucci T, Canonico B, Bell AM, Fitzpatrick PA, Leuzzi V, Magnani M. Erythrocyte-mediated delivery of phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria in BTBR-Pahenu2 mice. *Journal of Controlled Release* 2014;194:37-44.

Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, Trefz F, Friedman E, Shifrin H. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet* 1997;69(1):89-95.

Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging and Disease* 2015;5:1-10. (<http://dx.doi.org/10.14336/AD.2015.0827>)

Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 2011;100(12):1111-7.

Schwoerer JA, Obernolte L, Van Calcar S, Heighway S, Bankowski H, Williams P, Rice G. Use of gastrostomy tube to prevent maternal PKU syndrome. *JIMD Rep* 2012;6:15-20.

Scriver CR, Kaufman S, Einsensmith RC, Woo SLC. The Hyperphenylalaninemias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Disease* 7th ed. New York: Mc Graw-Hill 1995;1015-75.

Scriver R, Prevoost L, Hurtubise M, Konecki D, Dobrowski SF (curators): Phenylalanin Hydroxylase Locus Knowledgebase (PAHdb). (<http://www.pahdb.mcgill.ca>)

Seagraves NJ, McBride KL. Cardiac teratogenicity in mouse maternal phenylketonuria: defining phenotype parameters and genetic background influences. *Mol Genet Metab* 2012;107(4):650-8.

Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, Littlejohns P, Lord J, Wilcox AH. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technol Assess* 1997;1(11):i-iv,1-95.

Shedlovsky A, McDonald JD, Symula D, Dove WF. Mouse models of human phenylketonuria. *Genetics* 1993;134(4):1205-10.

Silberberg DH. Phenylketonuria metabolites in cerebellum culture morphology. *Arch Neurol* 1967;17(5):524-9.

Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *Neuroreport* 2001;12(3):515-23.

Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK, Messing DD, Woidy M, Pinkas D, Kernter KF, Blau N, Muntac AC. The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. *Hum Molecul Genet* 2011;20(13):2628-41.

Stevenson RE, Huntley CC. Congenital malformations in offspring of phenylketonuric mothers. *Pediatrics* 1967;40:33-45.

Sweeney E, Fryer A. Nasomaxillary hypoplasia and severe orofacial clefting in a child of a mother with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:77-9.

Tewes U (Hrsg.). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R). Bern, Switzerland: Hans Huber, 1991.

Tewes U, Rossmann P, Schallberger U (Hrsg.). Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder – Dritte Version (HAWIK-III). 3. Auflage. Bern, Switzerland: Hans Huber, 1999.

Thiele AG, Rohde C, Mütze U, Arelin M, Ceglarek U, Thiery J, Baerwald C, Kiess W, Beblo S. The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2015;4:62-7.

Thomas JA, Longo N, Zori R, Burton BK, Wasserstein M, Grange DK, Vockley J, Hillman R, Harding C, Shur N, Adams D, Rice GM, Rizzo WB, Whitley C, Goodin KM, McBride KL, Decker C, Merilainen M, Li M, Scheighardt B, Dimmock DP. Evaluation of Multiple Dosing Regimens in Phase 2 Studies of rAvPAL-PEG (BMN 165, Pevaliase) for Control of Blood Phenylalanine Levels in Adults with Phenylketonuria. *SIMD Annual Meetin* 2015. (<http://www.bmm.com/pdf/SIMD2015p1.pdf>).

Trefz FK, Levy HL. Maternal phenylketonuria: how well are we doing? *J Inherit Metab Dis* 2010;33:183-6.

Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, Rutsch F, Belanger-Quintana A, Feillet F. The Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational Observational Study: Baseline and 1-Year Data in Phenylketonuria Patients Responsive to Sapropterin. *JIMD Reports* 2015 (DOI 10.1007/8904_2015_425).

van Spronsen FJ, de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: from theory to practice. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:671-6.

van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: is phenylalanine toxicity the only possible cause? *J Inherit Metab Dis* 2009;32(1):46-51.

Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Neuropsychological comparison of children with heavy prenatal alcohol exposure and an IQ-matched comparison group. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(3):463-73.

Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as a standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;100(3):229-33.

Waisbren, SE, Azen C. Cognitive and behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics* 2003;112:1544-7.

Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63-70.

Waisbren SE, Rohr F, Anastasoie V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, Petrides S, Wessel A, Levy HL. Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD Reports* 2015 (DOI: 10.1007/8904_2014_365).

Waisbren SE, Rokni H, Rohr F, Bailey I, Brown T, Warner-Rogers J. Social factors and the meaning of food in adherence to medical diets: results of a maternal phenylketonuria summer camp. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:21-7.

Wechsler D. The measurement of adult intelligence. 3Th ed. Baltimore, USA: The Williams & Wilkins Company, 1939.

Wikipedia: Arithmetisches Mittel.

(https://de.m.wikipedia.org/wiki/Arithmetisches_Mittel)

Wikipedia: Biochemie und Pathobiochemie: Phenylalanin-Hydroxylase.

(https://de.m.wikibooks.org/wiki/Biochemie_und_Pathobiochemie:_Phenylalanin-Hydroxylase)

Wikipedia: Relative und absolute Risikoreduktion.

(https://de.m.wikipedia.org/wiki/Relative_und_absolute_Risikoreduktion)

Widaman KF, Azen C. Relation of prenatal phenylalanin exposure to infant and childhood cognitive outcomes: results from the International Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatrics* 2003;112:1537-43.

World Health Organisation: International Classification of Diseases 10 (ICD-10) (Accessed May 1990, at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>)

Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the people of Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;100(2):189-94.

12 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annemarie Wach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuropsychische Evaluation von Kindern erwachsener Patienten mit Phenylketonurie und Korrelation der Ergebnisse mit der Qualität der Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

13 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14 Danksagung

Meiner Mutter danke ich besonders für ihren unerschöpflichen Optimismus und die fortwährende Unterstützung bei der Bewältigung aller Hürden, die diese Dissertation für mich bereithielt.

Meinem Vater danke ich für die kleinen Alltagsfluchten und für die Fähigkeit, das Wesentliche nicht aus den Augen zu verlieren.

Ein liebevoller Dank geht zudem an meine Großmutter, deren Meinung mir besonders am Herzen liegt und die immer an mich geglaubt hat.

Besonders danke ich meinem Ehemann, der in den letzten Monaten viel ertragen musste und trotzdem an meiner Seite blieb. Du bist mein Ruhepol und ohne dich hätte ich diese Aufgabe wahrscheinlich nicht bewältigt.

Für die Hilfe bei der Einarbeitung in die neuropsychologischen Testverfahren möchte ich zuerst Hr. Baqué danken, der mir in besonderer Weise mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herzlichen Dank auch an Max, der mit mir gemeinsam die Wirren und Tücken der Word-Textverarbeitung durchschiffte und dabei nicht seinen Humor verloren hat.

Außerdem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Plöckinger, Prof. Dr. med. Mönch, Fr. Dr. Hennermann und Fr. Dr. Windt für ihre fachliche Unterstützung bei meiner Dissertation.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei den Patientinnen und ihren Kindern für die Teilnahme an der Untersuchung bedanken. Vielen Dank für ihr Vertrauen.