

Philipp Sebastian Nikolas Boy

Dr. med.

Über den Einfluss des Neugeborenen Screenings und des frühzeitigen Therapiebeginns auf den Krankheitsverlauf und die Dynamik neuroradiologischer Veränderungen bei der Glutarazidurie Typ 1

Geboren am 10. April 1981 in Heidelberg

Staatsexamen am 16.10.2008/26.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: PD Dr. med. Stefan Kölker

Die Glutarazidurie Typ 1 (GA 1) ist eine seltene neurometabolische Erkrankung, welche zu den zerebralen Organoazidurien zählt und durch einen angeborenen Defekt des mitochondrialen Enzyms Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH) verursacht wird. Sie gilt als behandelbar, wenn die Patienten vor dem Auftreten einer prognostisch relevanten enzephalopathischen Krise diagnostiziert werden. Diese Krise hinterlässt als charakteristische Folge eine bilaterale striatale Läsion. Die GA 1 ist in Deutschland seit 2005 Zielkrankheit des Neugeborenen Screenings (NBS). Es wurden bisher nur sehr wenige prospektive Studien zu klinischem Verlauf, therapeutischer Effektivität und MRT-Veränderungen von präsymptomatisch diagnostizierten GA 1-Patienten durchgeführt.

Das erste Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob das NBS den klinischen Verlauf und das neurologische Outcome betroffener Patienten positiv beeinflusst. Das zweite Ziel war die Untersuchung der derzeit empfohlenen Therapie (Diät, Carnitinsupplementation, intensiviert Notfallbehandlung bei Infektionskrankheiten) *präsymptomatisch* diagnostizierter Patienten hinsichtlich ihrer neuroprotektiven Wirksamkeit und der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen, insbesondere Malnutrition, Gedeih- und Wachstumsstörung. Das dritte Ziel war die präzise Beschreibung der Häufigkeit und Dynamik striataler und extrastriataler MRT-Veränderungen zum besseren Verständnis der Formalpathogenese dieser seltenen Krankheit.

Hierzu untersuchten wir 38 im NBS diagnostizierte Patienten (Gruppe A) und 9 weitere präsymptomatisch diagnostizierte Kinder, die bereits vor dem Einführen des NBS identifiziert wurden (Gruppe B). Wir verglichen das neurologische Outcome dieser präsymptomatisch diagnostizierten Patienten mit einer Gruppe von 53 Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durch das selektive Screening bereits neurologische Symptome aufwiesen (Gruppe C). Parallel führten wir eine MRT-Studie mittels eines standardisierten Protokolls von 67 kranialen MRT-Aufnahmen bei 38 Patienten durch.

Die Studie zeigt eindeutig, dass die neonatale Diagnosestellung einen frühzeitigen Therapiebeginn erlaubt und dass bei der Mehrzahl dieser präsymptomatisch diagnostizierten Kinder eine Kombinationstherapie bestehend aus diätetischer Lysinrestriktion und L-Carnitin-Supplementation sowie einer intensivierten Notfallbehandlung während fieberhafter Infektionskrankheiten die Häufigkeit von akuten enzephalopathischen Krisen und neurologischen Folgeschäden signifikant reduzierte (Gruppe A: 11%, Gruppe C: 77%) und das Überleben verbesserte. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, dass bei adäquater Anwendung dieser Therapie keine unerwünschten Wirkungen hinsichtlich einer Malnutrition mit Gedeih- und Wachstumsproblematik auftraten. Die mittels NBS und selektivem Screening identifizierten Patienten stimmten in der Verteilung der häufigsten *GCDH*-Genmutationen und der biochemischen Phänotypen (Hoch-/Niedrigausscheider) überein; zudem identifizierte das NBS zuverlässig alle Niedrigausscheider. Die Studie zeigte weiterhin, dass der verspätete Beginn der intensivierten Notfallbehandlung im Rahmen potenziell gefährlicher Episoden das hauptsächliche Managementproblem bei präsymptomatisch diagnostizierten Kindern darstellt.

Die MRT-Studie zeigt, dass MRT-Auffälligkeiten bei GA 1-Patienten komplexer und dynamischer sind als bisher angenommen. Striatale Veränderungen waren charakteristischerweise mit dem Auftreten dystoner Bewegungsstörungen assoziiert, wohingegen extrastriatale MRT-Veränderungen nicht mit spezifischen neurologischen Symptomen assoziiert waren. Eine systematische Evaluation extrastriataler MRT-Veränderungen der weißen und grauen Substanz zeigte jedoch, dass MRT-Veränderungen in den extrastriatalen Hirnregionen bei Patienten mit *und* ohne enzephalopathische Krise gleich häufig vorkommen. Erstmals wurde nachgewiesen, dass die Hirnreifung (Myelinisierung, Gyrierung) bei der Hälfte der neonatal untersuchten Patienten verzögert war, was auf eine intrauterine Störung des zerebralen Reifungsprozess hinweist.

Unsere Studie zeigt 1) den Nutzen einer frühzeitigen Diagnosestellung durch das NBS für betroffene Patienten und bestätigt 2) die aktuellen AWMF-Leitlinien (S3) zur Dauer- und

Notfalltherapie der GA 1. 3) Darüber hinausgehend zeigte das klinische und biochemische Therapiemonitoring, dass das verwendete Diätprotokoll der Lysinrestriktion bei adäquater Anwendung nur ein geringes Risiko für eine Malnutrition beinhaltet. 4) Die MRT-Studie verdeutlichtete, dass für das Verständnis der Pathophysiologie und für die Optimierung aktueller Therapiekonzepte die Dynamik der extrastriatalen Veränderung berücksichtigt werden sollte.

Zusammengefasst erweitert die vorliegende Studie das heutige Krankheitsverständnis für die GA 1 um wesentliche Aspekte zu Krankheitsverlauf, Therapie, Therapiemonitoring sowie neuroradiologischen Veränderungen. Da die GA 1 seit 2005 zu den Zielkrankheiten des bundesweiten NBS gehört, ist der Nachweis der präventiven und neuroprotektiven Wirkung der therapeutischen Maßnahmen bei zugleich geringer Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von besonderer Bedeutung.