

Claudia Manegold

Dr. med.

Aromatischer L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangel

Klinische Präsentation, laborchemische Befunde und Therapieansprechen

Geboren am 02.05.1968 in Bad Salzungen

Staatsexamen am 06. 05.1996 an der Universität Köln

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann

Der aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangel ist eine seltene angeborene Störung des Stoffwechsels der biogenen Amine, die zu einem kombinierten Mangel an Serotonin, Dopamin und anderen Katecholaminen führt. Bisher sind mehr als 20 Patienten mit AADC-Mangel beschrieben.

Die bislang beschriebenen Symptome sind im Wesentlichen eine schwere mentale Retardierung, eine muskuläre Hypotonie, eine Dystonie und zusätzliche vegetative Symptome. Das Therapieansprechen variiert, insgesamt ist der Behandlungserfolg jedoch unbefriedigend und die Prognose schlecht.

Um eine genauere Beschreibung dieses seltenen Krankheitsbilds geben zu können, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie acht deutsche Patienten mit AADC-Mangel untersucht, von diesen waren zwei Patienten Geschwister, außerdem wurden die Daten von einem verstorbenen Bruder ausgewertet. Es erfolgte eine klinische und neurologische Untersuchung der Patienten. Zusätzlich wurden anhand der Patientenakten Daten zur klinischen Symptomatik, zur durchgeführten Diagnostik (u.a. Bestimmung der Neuro-transmitter im Liquor, der Enzymaktivität im Plasma, der Mutationsanalytik) und zur medikamentösen Therapie erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Journal of Inherited Metabolic Diseases veröffentlicht (Manegold et al 2009, zur Publikation angenommen).

Alle neun Patienten entwickelten innerhalb des ersten Lebenshalbjahres Symptome, zwei

Patienten waren bereits neonatal auffällig. Die neonatalen Symptome bestanden in Trinkschwäche, muskulärer Hypotonie und gesteigerter Irritabilität. Im Krankheitsverlauf entwickelten die Patienten eine schwere extrapyramidal motorische Bewegungsstörung mit rumpfbetonter muskulärer Hypotonie, Hypokinesie, Dystonie und Rigor. Alle Patienten zeigten eine ausgeprägte mentale Retardierung. Ein weiteres sehr typisches Symptom sind okulogyre Krisen, die bei acht der neun Patienten auftraten. Außerdem hatten drei Patienten epileptische Anfälle. Neben der neurologischen Präsentation zeigten alle Patienten zusätzliche, insbesondere vegetative Symptome, wie Hypersalivation, Hyperhidrosis, behinderte Nasenatmung, Schlafstörungen und sogar Hypoglykämien.

Die Bestimmung der biogenen Amine im Liquor war bei allen Patienten diagnostisch und ergab ein typisches Muster mit massiv verminderter Konzentration von Homovanillinsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure sowie einer massiv erhöhten Konzentration von 3-O-Methyl-dopa. Zusätzlich fand sich bei allen untersuchten Patienten eine erhöhte Konzentration von Serotonin im Vollblut. Prolaktin wurde bei drei von sieben untersuchten Patienten vermindert bestimmt. Alle Patienten zeigten eine erhöhte Konzentration von Vanillinmilchsäure im Urin, allerdings war diese in der vorangegangenen Routineanalytik der organischen Säuren bei keinem Patienten diagnostiziert worden.

Die Evaluation der medikamentösen Therapie gestaltete sich schwierig. Die Medikamente wurden fast immer in Kombinationen gegeben, wodurch die Bewertung der einzelnen Substanzen erschwert wurde. Außerdem lag nur die subjektive Einschätzung durch die behandelnden Ärzte und die Eltern vor, es gab keine objektiven Skalen zur Bewertung des Behandlungserfolgs.

Die Patienten wurden behandelt mit Vitamin B<sub>6</sub>, Dopaminagonisten, MAO-Hemmern, L-Dopa, Anticholinergika und Serotonin-Reuptake-Hemmern. Alle Patienten erhielten Vitamin B<sub>6</sub>, darunter zeigten nur vier Patienten eine leichte Besserung. Von diesen waren drei Geschwister, diese Patienten haben eine spezifische Mutation, die in einer verminderten Affinität der Substratbindung des Enzyms resultiert. Außerdem erhielten alle Patienten Dopaminagonisten, entweder Bromocriptin oder Pergolid. Ein Patient besserte sich massiv unter Bromocriptin, die anderen zeigten nur eine leichte oder keine klinische Besserung. Vier Patienten erhielten MAO-Inhibitoren, von diesen zeigte einer eine leichte klinische Besserung unter Therapie mit Selegilin, ein anderer eine leichte Besserung unter Therapie mit Tranylcypromin. Nur ein Patient erhielt eine anticholinerge Therapie mit Trihexyphenidyl, was in einer leichten Besserung resultierte.

Ein Therapieversuch mit dem Serotonin-Reuptake-Hemmer Paroxetin erfolgte bei einem Patienten und führte zu einer deutlichen Verschlechterung insbesondere der okulogyren Krisen. Bei sechs Patienten wurde L-Dopa eingesetzt. Die o.g. drei Geschwister zeigten darauf eine deutliche klinische Besserung, bei den anderen Patienten zeigte sich kein Effekt.

Bewertet man den allgemeinen Therapieerfolg, konnte bei vier Patienten, von denen drei Geschwister waren, ein guter Therapieerfolg, bei einem Patient ein mäßiger und bei vier Patienten ein schlechter bzw. kein Therapieerfolg erreicht werden. Die vier Patienten mit gutem Therapieerfolg zeigten von Anbeginn einen vergleichsweise milderen Krankheitsverlauf. Allerdings kam es auch bei Patienten mit gutem Therapieerfolg nie zu einer Normalisierung der klinischen Symptome

Zusammenfassend ist der AADC-Mangel eine schwere neurometabolische Erkrankung, die zu muskulärer Hypotonie, Dystonie, okulogyren Krisen und zusätzlichen nicht somatischen, v.a. vegetativen Symptomen führt. Schlüssel zur Diagnose ist die Bestimmung der biogenen Amine im Liquor. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt mittels Bestimmung der Enzymaktivität im Plasma und der Mutationsanalyse des AADC-Gens. Die medikamentöse Therapie ist schwierig, der systematische Einsatz der verschiedenen Medikamente lohnt sich jedoch und kann das Krankheitsbild in Einzelfällen deutlich mildern. Erste Wahl wäre eine Kombination aus Vitamin B<sub>6</sub>, Dopaminagonisten und MAO-Hemmern.