

Keun-Sun Kang

Dr. med.

Untersuchungen zum Bluthirnschrankentransport von Phenylalanin beim erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie. Ergebnisse einer klinischen Studie mit der Methode der $^1\text{H-MR}$ Spektroskopie

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. J. Pietz

Bei frühbehandelten Phenylketonurie (PKU) Patienten hatte man Veränderungen der weißen Substanz, Einschränkungen von kognitiven Fähigkeiten in Abhängigkeit zum aktuellen Plasmaphenylalaninwert (PHE) und in wenigen Fällen neurologische Auffälligkeiten gefunden, welche man durch erhöhte zerebrale Phenylalaninkonzentrationen nach Unterbrechung der Diät im Erwachsenenalter verursacht sah.

Es konnte in vorangegangenen klinischen Studien gezeigt werden, dass die regelmäßige Einnahme von Aminosäuremischungen (ASM) einen effektiven Abfall der zerebralen Phenylalaninkonzentrationen bei PKU Patienten bewirkt. Die großen neutralen Aminosäuren nutzen gemeinsam einen speziellen L-Typ Aminosäuretransporter (LAT) an der Bluthirnschranke, um durch die Bluthirnschranke zu gelangen. Da Phenylalanin eine hohe Affinität zu diesem Transporter aufweist, wird das Phenylalanin bevorzugt in das Gehirn transportiert. Indem die Konzentrationen der übrigen großen neutralen Aminosäuren erhöht wurden, hemmte man durch kompetitive Hemmung am LAT den Einstrom des Phenylalanins an der Bluthirnschranke.

Bisher wurden ausschließlich spezielle Aminosäuremischungen eingesetzt, so dass wir die Hypothese untersuchten, ob eine herkömmliche Aminosäuremischung zu einer vergleichbaren Reduktion der zerebralen PHE-Konzentration bewirken wird. Die eingesetzte Aminosäuremischung wurde aus drei herkömmlichen ASM im Verhältnis (1:1:1) hergestellt.

Die Methodik und Technik der ^1H -MRSpektroskopie ist heutzutage soweit fortgeschritten, dass Phenylalanin an wenigen Zentren qualitativ und quantitativ reliabel erfasst werden kann. Dies eröffnete die Möglichkeit, intrazerebrale Phenylalaninkonzentration in vivo zu bestimmen und die Kinetik des Phenylalanins zu untersuchen.

In die Studien wurden 9 männliche Patienten mit klassischer PKU eingeschlossen, die im Durchschnitt 32,8 Jahre alt waren (27-35 Jahre). In der Studie 1 wurde eine orale PHE-Belastung mit einer Dosis von 100mg/kg durchgeführt. Diese erfolgte in Kombination mit oder ohne Einnahme einer ASM. Die Tagesdosis wurde mit 0,8 g/kg/Tag berechnet und in fünf Einzeldosen eingenommen (vor der oralen PHE Belastung und 90 min., 210 min., 330 min., 430 min. danach). In der Studie 2 wurde über jeweils 2 Wochen entweder keine ASM oder eine ASM eingenommen. Die zerebralen PHE Konzentrationen wurden mittels ^1H -MRSpektroskopie (1,5 Tesla) erfasst. Desweiteren wurden die PlasmaPHE Konzentration, der Quotient aus Gehirn/Blutphenylalaninkonzentration als individuelles Mass für die Phenylalaninkinetik an der Bluthirnschranke und die PHE- Affinität zum LAT in Form der apparenten Michaelis-Menten-Konstante K_m^{app} bestimmt.

Die Ergebnisse der zwei Studien konnten sehr deutlich darstellen, dass die herkömmliche Aminosäuremischung (1:1:1) effektiv den Einstrom des Phenylalanins ins Gehirn reduziert. In Studie 1 konnte eine Reduktion des Gehirn/Blut-PHE-Quotient 11 Stunden nach oraler PHE-Belastung von $0,24 \pm 0,03$ auf $0,16 \pm 0,02$ durch die Einnahme der ASM erreicht werden. 11 Stunden später war der Unterschied nicht mehr signifikant. In der Studie 2 sank der Gehirn/Blut-PHE-Quotient von $0,25 \pm 0,02$ auf $0,17 \pm 0,02$ ($p < 0,01$).

Damit konnte eine effektive Reduktion durch eine herkömmliche Aminosäuremischung auch über eine Behandlungsdauer von 2 Wochen nachgewiesen werden. Dieser Effekt einer

regelmäßigen Einnahme von großen neutralen Aminosäuren könnte bei der Betreuung von PKU Patienten genutzt werden, die im Erwachsenenalter keine strikte, Phenylalanin freie PKU Diät mehr durchführen.

In weiteren klinischen Studien muss letztendlich muss untersucht werden, welchen wirklichen klinischen Vorteil das Absenken der zerebralen Phenylalaninwerte für erwachsene PKU Patienten mit sich bringt.