

Alina Riderer  
Dr. med.

## **Beobachtungsstudie zur akuten metabolischen Dekompensation bei Patienten mit Propionazidurie und Methylmalonazidurie**

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Propionazidurie (PA-U) und Methylmalonazidurie (MMA-U) gehören zu den angeborenen Stoffwechselerkrankungen vom „Intoxikationstyp“ und werden durch eine Störung im Propionsäureabbau verursacht. Sie sind die häufigsten Vertreter der sogenannten klassischen Organoazidurien. Bei der PA-U ist das Enzym Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC) defekt, während bei der MMA-U entweder die Methylmalonyl-CoA-Mutase (MCM) oder die Bereitstellung von dessen Cofaktor 5'-Deoxyadenosylcobalamin gestört ist. Die durch den gestörten Abbau akkumulierenden Stoffwechselmetabolite wirken als endogene (mitochondriale) Toxine, die (rezidivierende) metabolische Dekompensationen und chronische - v.a. neurologische, kardiale und nephrologische - Organschäden verursachen. Es besteht ein schleichender Übergang zwischen einer kompensierten und einer dekompensierten Stoffwechsellage. Die führenden Symptome einer metabolischen Dekompensation sind Nahrungsverweigerung, Erbrechen und Vigilanzminderung. Dabei erfordert die akute metabolische Dekompensation eine schnelle Diagnostik und Therapieeinleitung, da sie eine potenziell lebensbedrohliche Situation darstellt.

In unserer Studie untersuchten wir drei Hauptfragestellungen: 1. Welche Laborparameter charakterisieren eine metabolische Dekompensation bei PA-U-Patienten? 2. Wie verteilen sich die Laborparameter in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation der PA-U-Patienten? 3. Unterscheiden sich die Laborparameterveränderungen von PA-U-Patienten von denen von MMA-U-Patienten in der metabolischen Dekompensation?

Zu diesem Zweck wurden 16 PA-U- und 8 MMA-U-Patienten, die kontinuierlich im Stoffwechselzentrum Heidelberg betreut werden, nach schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Die Gruppeneinteilung wurde anhand der klinischen Präsentation vorgenommen, wobei eine metabolische Dekompensation durch das Auftreten von mindestens einem der drei Symptome Erbrechen, Nahrungsverweigerung und Vigilanzminderung definiert wurde. Die statistische Auswertung erfolgte mittels komplexer statistischer Verfahren.

Es wurden 625 Routineuntersuchungen und 259 metabolische Dekompensationen dokumentiert, von denen 26 als schwer eingestuft wurden. 86,9 % der Patienten präsentierten sich während einer metabolischen Dekompensation mit Erbrechen, 23,2 % mit Nahrungsverweigerung und 10 % mit einer Vigilanzminderung. 18,9 % wiesen eine Kombination mehrerer Symptome auf. Von den 38 untersuchten Laborparametern zeigten 19 eine signifikante Veränderung während der metabolischen Dekompensation: Die Parameter Ammoniak, pH, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE und Anionenlücke eigneten sich am besten, um laborchemisch zwischen Patienten mit einer kompensierten und einer dekompensierten Stoffwechsellage zu differenzieren.

Bei der Kombination der Parameter Ammoniak und Anionenlücke erzielte die Diskriminanzanalyse eine Trefferquote von 63,3 % für die Vorhersage einer metabolischen Dekompensation.

Beim Vergleich der krankheitsspezifischen Laborparameterveränderungen von PA-U- und MMA-U-Patienten während der metabolischen Dekompensation wiesen lediglich drei der 36 getesteten Parameter eine signifikante Veränderung auf: Der pH-Wert sank bei MMA-U-Patienten ab, während er bei PA-U-Patienten unverändert blieb. Im Gegensatz dazu nahm die Plasmakonzentration des freien Carnitins bei PA-U-Patienten stärker ab als bei MMA-U-Patienten. Zusätzlich stieg die Leukozytenzahl bei MMA-U-Patienten vergleichsweise stärker an als bei PA-U-Patienten.

Durch diese Studie wiesen wir nach, dass sich insbesondere die Bestimmung von Ammoniak, Blutgasanalyse und Anionenlücke eignet, um eine drohende metabolische Dekompensation zu identifizieren und den Schweregrad abzuschätzen. Die genannten Parameter können auch außerhalb von spezialisierten Zentren rasch ermittelt werden und lassen sich im Rahmen einer prospektiven Studie einfach und zuverlässig erheben. Somit stellt die Bestimmung dieser biochemischen Parameter eine wertvolle Ergänzung zur Einschätzung metabolischer Dekompensationen anhand klinischer Parameter dar.