

Dagmar Jamiolkowski

Dr. med.

## **Verhalten, emotionales Erleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten und Organoazidurien**

Fach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Harnstoffzyklusdefekte und Organoazidurien sind seltene angeborene Stoffwechselkrankheiten vom Intoxikationstyp, die durch eine Entgiftungsstörung von Ammoniak bzw. eine Abbaustörung spezifischer Aminosäuren verursacht werden und in der Akkumulation (neuro-) toxischer Stoffwechselprodukte resultieren. Hierdurch kann es zur Entwicklung eines komplexen Erkrankungsbildes mit im Vordergrund stehender neurologischer Manifestation (globale Entwicklungsretardierung, geistige Behinderung, Bewegungsstörungen, Epilepsie) kommen.

Erste klinische Symptome treten bei den schwerst betroffenen Patienten häufig bereits neonatal im Rahmen einer akuten, lebensbedrohlichen Stoffwechselkrise auf, die mit Trinkschwäche, Erbrechen und Tachypnoe beginnt und unbehandelt zu Lethargie und Koma bis hin zum Tod führen kann. Generell können diese Stoffwechselkrisen in jedem Lebensalter, zumeist bedingt durch Katabolismus oder vermehrte Eiweißzufuhr, auftreten. Diagnosestellung und Beginn einer lebenslang durchgeführten, komplexen Stoffwechseltherapie – möglichst vor Beginn der ersten Symptome – können den Krankheitsverlauf häufig günstig beeinflussen.

Die vorliegende Arbeit untersuchte das Vorliegen von Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben bei diesen Patienten. Der Schwerpunkt lag auf dem Vergleich von Verhaltensauffälligkeiten zwischen den Krankheitsgruppen sowie zwischen den Ergebnissen der Patienten und Normdaten aus dem Mannheimer Elterninterview. Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob Harnstoffzyklusdefekte oder Organoazidurien mit einem spezifischen Verhaltensphänotyp vergesellschaftet sind. Außerdem erfolgte die Untersuchung des Einflusses mentaler Retardierung auf Anzahl und Art von Verhaltensauffälligkeiten. Schließlich wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten untersucht.

Die Erhebung der Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben erfolgte anhand eines speziell für das Europäische Register und Netzwerk für metabolische Krankheiten vom

Intoxikationstyp konzipierten, 33 Verhaltensauffälligkeiten umfassenden Fragebogens, der in zwei alters- bzw. fähigkeitsadaptierten Versionen vorlag und bis auf Psychosen das gesamte psychiatrische Spektrum an Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben abdeckte. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des Lebensqualitätsfragebogen für Kinder (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0<sup>TM</sup>) sowie anhand der Kurzfassung des gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogens für Erwachsene der Weltgesundheitsorganisation (WHO Quality of Life - BREF<sup>TM</sup>). Die Stichprobe zur Untersuchung von Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben setzte sich aus 152 Patienten (> 5 Jahre), dasjenige für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus 126 Patienten (> 8 Jahre) zusammen. Alle Patienten waren als Studienpatienten in das Europäische Register und Netzwerk für metabolische Krankheiten vom Intoxikationstyp eingeschlossen.

Die Studie konnte eindeutig zeigen, dass Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten und Organoazidurien keine krankheitsspezifischen Verhaltensauffälligkeiten aufwiesen, sondern im Verteilungsprofil der Verhaltensauffälligkeiten den epidemiologischen Normdaten des Mannheimer Elterninterviews ähnelten. Allerdings war die Anzahl der Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben bei den Patienten gegenüber den Normdaten deutlich erhöht: asymptotische Ornithintranscarbamylase-Defizienz-Anlageträgerinnen wiesen eine 1,5-fach, Patienten mit Organoazidurie eine 2-fach und Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten sogar eine 3-fach erhöhte Verhaltensauffälligkeitsrate im Vergleich zu den Normdaten auf. Weiterhin fand sich, übereinstimmend mit zahlreichen anderen Studien, ein starker Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer Intelligenzminderung auf der einen und der Anzahl an Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben auf der anderen Seite: Patienten mit einer Intelligenzminderung wiesen bei weitgehend ähnlichem Profil häufiger Störungen im Verhalten und emotionalen Erleben auf als Patienten ohne intellektuelle Beeinträchtigung. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kam die vorliegende Arbeit zu dem Ergebnis, dass Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten und Organoazidurien eine vergleichsweise normale subjektive Lebensqualität aufwiesen. Es fand sich eine konsistente Reihenfolge der Beurteilung der vier Lebensqualitätsdomänen: soziale und emotionale Funktionalität wurden konsequent besser eingestuft als die körperliche und schulische; dieses Ergebnis bestätigt Arbeiten zur Lebensqualität onkologischer Patienten, die gleiche Domänenbeurteilungen ergeben haben. Zur Erklärung der, verglichen mit Normdaten, normalen Lebensqualität der Patienten können Konzepte wie das *disability paradox* herangezogen werden.

Die vorliegende Arbeit konnte somit zu einem erweiterten Verständnis des Krankheitsverlaufs und dadurch auch der Relevanz adäquater psychosozialer Betreuung von Patienten mit Harnstoffzyklusdefekten und Organoazidurien beitragen.

Limitationen der vorliegenden Arbeit sind in der geringen Zahl an asymptomatischen Ornithintranscarbamylase-Defizienz-Anlageträgerinnen sowie in der fehlenden Berücksichtigung bekannter Diagnosesubtypen und Verlaufsformen zu sehen. Im Hinblick auf die - als normal bewertete - Lebensqualität wurden Bewältigungsstrategien nicht gesondert evaluiert.