

Katharina Olgemöller

Dr. med.

Molekulare und funktionelle Analyse klassischer und varianter Formen der Mittelkettige-Acyl-Coenzym A-Dehydrogenase-Defizienz im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings

Geboren am 17.11.1976 in München

Reifeprüfung am 28.6.1996 in München

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2003

Physikum am 12.03.1999 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 26.11.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr.med. J. Zschocke

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Mangel an Mittelkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase im Allgemeinen und milden Formen im Speziellen. Es handelt sich dabei um einen autosomal rezessiv vererbaren Defekt der β -Oxidation, der bei den betroffenen Patienten unter anderem Fastenintoleranz mit episodischen Symptomen bewirkt und potentiell letal ist. Die Erkrankung ist durch die Vermeidung von Fastenperioden und Carnitinsubstitution gut behandelbar und wird im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings routinemäßig untersucht.

Es wurden genomische Sequenzanalysen an 7 Patienten durchgeführt, die 5 neue Mutationen auf dem *ACADM*-Gen identifizierten. Die Mutationen Y67H compound heterozygot mit der häufigen Mutation K329E, die Mutation G267R homozygot sowie die Mutation S245L homozygot verursachen einen milden Phänotyp des MCAD-Mangels. Die Mutation I233T wurde als Teil einer Doppelmutante I233T/K329E/Wildtyp identifiziert und lässt sich aufgrund der Tatsache, dass sich auf dem anderen Chromosom der Wildtyp fand und der Patient somit nicht an MCAD-Mangel erkrankt ist, nicht als milde oder schwere MCAD-Mutation einstufen. Die Mutation c.244[^]245insT ließ sich als schwere MCAD-Mutation identifizieren.

Es wurde ferner eine diagnostische Methode entwickelt, bei der Fibroblastenkulturen mit unmarkierter Palmitylsäure inkubiert wurden und das Medium mittels Tandem-MS auf die daraus gebildeten Acylcarnitine untersucht wurde. Die Methode ist geeignet, MCAD-Patienten von gesunden Probanden eindeutig abzugrenzen.

Die Ergebnisse des erweiterten Heidelberger Neugeborenen Screenings auf Fettsäureoxidationsdefekte wurden für ca. 250 000 Neugeborene statistisch ausgewertet. Es fand sich eine Prävalenz von 1:10 400 für alle Zielerkrankungen zusammengenommen unter Berücksichtigung milder Formen und eine Prävalenz von 1:15 600 für den MCAD-Mangel als die mit Abstand häufigste Erkrankung der Fettsäureoxidationsdefekte, ebenfalls unter Berücksichtigung milder Formen. Bei insgesamt niedrigen Recall-Raten aufgrund guter Spezifität der Methode war der positive prädiktive Wert eines auffälligen Screening-Befundes hoch: 8.57 für alle Fettsäureoxidationsstörungen und 25.81 für den MCAD-Mangel.

Die klinische Relevanz milden MCAD-Mangels ist schwer abzuschätzen, es wird jedoch empfohlen, genau wie bei schweren Fällen Fastenperioden zu vermeiden.

Die insgesamt gute Behandelbarkeit der Zielerkrankungen und speziell des MCAD-Mangels, dessen Häufigkeit mit der der Phenylketonurie vergleichbar ist, rechtfertigen den Aufwand des erweiterten Neugeborenen Screenings. Weitere Follow-up-Studien sowie systematische Verbesserungen der Nachsorge erscheinen jedoch sinnvoll.