

Nadine Pfaendner  
Dr.med.

## **Die klinische Bedeutung der MR-basierten Hirnvolumetrie am Beispiel der Phenylketonurie**

Geboren am 20.08.1979 in Coburg  
Staatsexamen am 17.10.06 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neuroradiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med St. Hähnel

Die stärksten relativen Volumenreduktionen bei den Phenylketonuriepateinten verglichen mit der Kontrollgruppe wurden in dieser Arbeit für den Pons, für den Hippokampus und für das Zerebrum gefunden. Außerdem war die zweidimensionale Ausdehnung des Corpus callosum bei den PKU-Patienten signifikant geringer als bei den Kontrollpersonen. Weitere signifikante Unterschiede im Volumen wurden nicht gefunden. Darüber hinaus zeigt diese Arbeit, daß eben nicht nur das Volumen von vornehmlich aus weißer Substanz bestehender Strukturen wie dem Pons verringert ist, sondern auch das Volumen des Hippokampus, der größtenteils aus grauer Substanz zusammengesetzt ist. Das verringerte Volumen des Hippokampus ist in dieser Arbeit zum ersten Mal beschrieben. In Übereinstimmung mit anderen nichtquantitativen Studien fand sich damit in unserer Studie ein signifikant vermindertes Hirnvolumen supratentoriell und ein vermindertes intrakranielles Volumen bei früh behandelten PKU-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Die Messungen ergaben als neue Erkenntnis, daß nicht nur supratentorielle sondern auch infratentorielle Strukturen betroffen sind.

Eine signifikante Korrelation konnte nur zwischen IQverb und dem Hippokampusvolumen gefunden werden, aber nicht zwischen dem Volumen irgendeiner anderen Hirnstruktur und den metabolischen Parametern.

Allein aus dem Vorhandensein von Läsionen der weißen Substanz oder einer Volumenänderung, ihrem Ausmaß und ihrer Verteilung läßt sich wenig über eine bestimmte Erkrankung und ihre klinischen Symptome wie neurologische Veränderungen ableiten. Auch der Beitrag zur Pathophysiologie einer Erkrankung ist eher gering, da so viele völlig unterschiedliche Erkrankungen beziehungsweise pathophysiologische Mechanismen zu ähnlichen Befundmustern im MRT führen. Veränderungen der Volumina des Gehirns treten zudem meist im Rahmen sehr komplexer und in ihrer Pathophysiologie noch nicht vollständig aufgeklärter Erkrankungen auf. Bei Schädigung einer Struktur werden außerdem immer weitere über- oder untergeordnete Systeme beeinflusst. Es ist daher einleuchtend, daß es kaum möglich ist, Veränderungen des Hirnvolumens auf eine einzelne Einflußgröße wie einen Plasmaelektrolytspiegel oder andere Laborparameter zurückzuführen. Die Entstehung und klinische Bedeutung solcher Veränderung muß daher fraglich bleiben.

Durch das Neugeborenencreening auf Phenylketonurie und die rechtzeitige Einleitung der Diät lassen sich die Symptome der PKU weitgehend verhindern, meist zeigen jedoch auch behandelte Patienten eine leichte Einschränkung des IQs, diskrete neurologische

Auffälligkeiten, sowie ein erhöhtes Risiko für psychologische Auffälligkeiten und Verhaltensprobleme.

Inwieweit sich erhöhte Phenylalaninspiegel nach dem Kindesalter noch auf die Leistungsfähigkeit der Patienten auswirken, ist unklar. Die besten Ergebnisse hinsichtlich des neurologischen und intellektuellen Prognose lassen sich wahrscheinlich durch eine früh begonnene und kontinuierlich eingehaltene Diät erreichen, die Mangelerscheinungen auch durch den Einsatz von Supplementen vermeidet. Es gibt Studien, die für eine späte Schädigung durch Phenylalanin und schlechtere Leistungen in neuropsychologischen Test sprechen, und solche, die eine deutliche Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber der Aminosäure beschreiben und damit in verschiedenen neuropsychologischen Test keine Unterschiede zwischen erwachsenen PKU-Patienten ohne Diätführung verglichen mit Gesunden finden. Dabei bestehen große interindividuelle Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber Phenylalanin. Momentan existieren keine Parameter anhand derer man vorhersagen kann, wann welcher Patient seine Diät risikolos beenden kann.

Da kein Zusammenhang zu metabolischen Parametern und anamnestisch erhobener Diätqualität nachweisbar war, ließ sich nicht beweisen, daß der Phenylalaninspiegel direkt für die Volumenreduktion verantwortlich ist. Eine Aussage zum Ende der Diätbehandlung läßt sich ebenfalls nicht unmittelbar ableiten. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, daß langfristig negative Konsequenzen für die Patienten entstehen. Sollte die Form, Dauer und Strenge der Therapie also einen Einfluß auf die Veränderungen des Hirnvolumens haben, wäre es sinnvoll, die Therapie entsprechend anzupassen. Ein Einfluß chronisch erhöhter Phenylalaninspiegel auf verschiedene biochemische Prozesse kann nicht ausgeschlossen werden.

Strenge Diät-Richtlinien wären erst dann zu rechtfertigen, wenn belegt wäre, daß erhöhte Phenylalaninspiegel auch im Erwachsenenalter zu Schädigung von neuralem Gewebe und einschränkenden klinischen Symptomen führen würden. Während bei Kindern in erster Linie die Einschränkung der intellektuellen Entwicklung im Vordergrund steht, ist das größte Risiko bei Erwachsenen mit gelockerter Diät oder normaler Ernährung die fortschreitende Schädigung der weißen Substanz. Inwieweit diese klinisch manifest wird, ist interindividuell sehr unterschiedlich und neben dem Phenylalaninspiegel auch von anderen Faktoren abhängig.

Es ist weiterhin zu bedenken, daß die PKU-Diät nicht einfach nur im Weglassen eines bestimmten Lebensmittels besteht, sondern die Aufnahme gewöhnlicher Nahrungsmittel deutlich einschränkt. Zudem ist sind die PKU-Diät-Pulver meist unangenehm in Geschmack und Geruch. Weiter ist die Diät mit einem beträchtlichen zeitlichen und logistischen Aufwand verbunden. Die Compliance nimmt daher mit dem Alter deutlich ab und hängt viel vom familiären Hintergrund ab. Sehr strenge Leitlinien mit sehr niedrigen zu erreichenden Phenylalaninspiegeln verlangen häufige Kontrolluntersuchungen, mehr Compliance von Seiten der Patienten, psychosoziale Unterstützung von Patienten und Angehörigen, sowie vermehrten Einsatz von Aminosäuremischungen und speziellen Nahrungsmitteln.

Unsere volumetrischen Ergebnisse könnten künftig bei der Entscheidung helfen, wann und ob die Diät beendet werden kann. Hierzu sind aber weitere Studien erforderlich, um einen Zusammenhang zwischen Diätführung und Beendigung und Verlust an Hirnvolumen aufzuzeigen. Eine Langzeitstudie und Messungen vor und nach Beendigung der Diät könnten zur Klärung dieser Frage beitragen. Aber selbst wenn ohne Einhalten der Diät im Erwachsenenalter das Hirnvolumen abnimmt, läßt sich daraus noch kein Zusammenhang mit kognitiven oder motorischen Fähigkeiten ableiten. Es gibt keine konsistenten Hinweise auf einen Zusammenhang von Hirnvolumen und intellektueller oder anderer Leistungsfähigkeit. Ein solcher müsste bei diesen Patienten auch noch gefunden werden, bevor eine Empfehlung

zur Diätführung gegeben werden kann. Auf Grund der jetzigen Datenlage ist die Empfehlung einer lebenslangen Diät anhand der volumetrischen Befunde verfrüht.

Zur optimalen Behandlung und Betreuung der PKU-Patienten ist ein umfassendes multidisziplinäres integriertes System erforderlich, das Konsistenz und Koordination zwischen Screening, Behandlung, Datensammlung und Programmen zur Unterstützung der Patienten umfaßt. Weitere Studien zur Pathophysiologie der PKU, zum Zusammenhang zu genetischen, neurologischen und Verhaltensunterschieden, sowie zu Behandlungsmöglichkeiten über eine Diät hinaus sind nötig.

Es bleibt zusammenzufassen, daß das Hirnvolumen als morphologische Größe zu verstehen ist, die bei früh behandelten erwachsenen PKU-Patienten im Vergleich zu Gesunden verändert ist. Ein Zusammenhang zu klinischen Parametern ist - wie bei anderen Erkrankungen, die mit Veränderungen des Hirnvolumens einhergehen - fraglich. Die Ergebnisse volumetrischer Studien können wenig zur Erklärung der Pathologie bei PKU beitragen. Sie könnten aber als Verlaufsparemeter für das Ansprechen einer Therapie oder deren Qualität zusammen mit der Klinik erfaßt werden. Zusammen mit weiteren Studien könnte der Verlust des Hirnvolumens für eine lebenslange Einhaltung der Diät sprechen, isoliert gesehen ist eine solche Aussage nicht möglich.