

Gitta Reuner

Dr. sc. hum. Dipl.-Psych. Dipl.-Musikthp. (FH)

**Langzeitentwicklung von frühbehandelten Patienten mit Phenylketonurie.
Querschnittsuntersuchung der neurologischen, neuropsychologischen und psychischen
Entwicklung im mittleren Erwachsenenalter und Verlauf vom frühen zum mittleren
Erwachsenenalter.**

Geboren am 03.02.1968 in Bremen

Diplom der Fachrichtung Musiktherapie am 24.09.1992 an der Fachhochschule Heidelberg

Diplom der Fachrichtung Psychologie am 30.10.1997 an der Universität Mannheim

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Joachim Pietz

Um der Forderung nach einem konsequenten Monitoring von frühbehandelten Patienten mit PKU über die Lebensspanne nachzukommen, wurden 53 Patienten mit klassischer PKU und Diätbeginn vor dem 3. Lebensmonat im Alter von durchschnittlich 29,6 Jahren (21 – 40) nach einem standardisierten Untersuchungsschema neurologisch, neuropsychologisch und hinsichtlich der psychischen Befindlichkeit untersucht und einer parallelisierten Kontrollgruppe von 19 gesunden gegenübergestellt. Die longitudinale Entwicklung dieser Patienten konnte jeweils für Teilgruppen analysiert werden, die mit gleicher Methodik bereits im frühen Erwachsenenalter (mittleres Alter 23,4 Jahre) untersucht worden waren. Das Patientenkollektiv war ursprünglich in der Heidelberger Universitätskinderklinik betreut.

Die Analyse der Phe-Spiegel über die bisherige Lebensspanne ergab einen weiteren Anstieg im mittleren Erwachsenenalter auf einen mittleren Wert (1374,2 $\mu\text{mol/L}$) leicht über den aktuellen Empfehlungen (< 1200 $\mu\text{mol/L}$). Nur noch 38% der Erwachsenen hielten eine strenge Diät ein, weitere 29% hatten die Diät gelockert, ein Drittel (33%) der Patienten ernährten sich inzwischen völlig frei.

In der neurologischen Untersuchung zeigten sich keine gravierenden Auffälligkeiten, Tremorsymptome wurden häufig gesehen. In einer quantitativen Untersuchung der Feinmotorik (MLS) unterschieden sich die Patienten lediglich in der Handgeschwindigkeit von den Kontrollpersonen. Patienten mit und ohne Tremor unterschieden sich nicht in den feinmotorischen Leistungen, auch nicht in der Handruhe.

Volumetrische MRT-Analysen (in Kooperation mit der neurologischen Klinik, Ärztlicher Leiter Prof. S. Sator) zeigten signifikant verminderte Volumina in den Bereichen des Pons, des Hippocampus und des Cerebrum. Die zweidimensionale Ausdehnung des Corpus Callosum der PKU-Patienten lag

zudem unter derjenigen der Kontrollgruppe. Ein korrelativer Zusammenhang zeigte sich lediglich zwischen Hippocampus und Verbal-IQ. Alle anderen volumetrischen Daten korrelierten weder mit dem IQ noch mit Parametern der frühen oder aktuellen metabolischen Kontrolle.

Der IQ der erwachsenen Patienten – gemessen mit dem HAWIE-R – lag signifikant unter dem der Kontrollgruppe, jedoch insgesamt im Normbereich. Wichtigster Prädiktor des IQ war die frühe metabolische Kontrolle (bis zum 12. Lebensjahr), außerdem variierte der IQ in Abhängigkeit der Bildung der Eltern (v. a. der Väter). Der aktuelle Phe-Spiegel oder die Art der Diätführung hatten keinen Einfluss auf den IQ. Im Detail unterschieden sich PKU-Erwachsene besonders in einem Untertest zur Erfassung der psychomotorischen Geschwindigkeit von der Kontrollgruppe.

Erwachsene mit PKU zeigten in den neuropsychologischen Verfahren durchgängig langsamere Reaktionszeiten, sowohl bei einfachen Reaktionszeitaufgaben als auch bei komplexen Daueraufmerksamkeitsaufgaben. Bei komplexeren Aufgabe war die Leistungsschwankung der Patienten größer als die der Kontrollpersonen, über den Verlauf war bei den Patienten ein deutlicherer Leistungsabfall zu beobachten. Der aktuelle Phenylalanin-Spiegel der erwachsenen PKU-Patienten stand in deutlichem Zusammenhang mit allen reaktionszeitbezogenen Variablen. Außerdem fand sich ein – unterschiedlich starker – Einfluss der psychometrischen Intelligenz auf einfache Reaktionszeiten und auf Fehlerzahl in komplexen Daueraufmerksamkeitsaufgaben. Patienten mit hohen aktuellen Phe-Spiegeln unterschieden sich in Bezug auf Reaktionszeit und Schwankung der Leistung von denen mit niedrigen aktuellen Phe-Spiegeln, nicht jedoch in Bezug auf Fehlerzahl und einfache Reaktionszeiten. Die psychische Gesamtauffälligkeit von Erwachsenen mit PKU war einer Kontrollgruppe vergleichbar. Auch die Geschlechtsverteilung mit signifikant höherem Frauenanteil bei den introversiven Symptomen entsprach der Vergleichsgruppe. Auffallend waren die wesentlich seltener auftretenden dissozialen Symptome in der Patientengruppe. Die insgesamt normale psychische Anpassung wurde durch Fragebogenaussagen der Patienten bestätigt, die stets im Durchschnittsbereich der jeweiligen Normierungsstichproben einzuordnen waren. Patienten mit PKU beschrieben sich weder depressiver noch ängstlicher.

In der längsschnittlichen Analyse erwies sich die im Fokus der neurologischen Diagnostik stehende Tremorsymptomatik als sehr instabil und nicht durchgängig durch schlechtere Leistungen in einer Handruhe-Aufgabe der MLS zu bestätigen. Die feinmotorischen Leistungen der Patienten in der MLS blieben über die Zeit hin konstant und unterschieden sich nur in Bezug auf die Handgeschicklichkeit zu beiden Messzeitpunkten signifikant. Patienten und Kontrollpersonen zeigten eine vergleichbare Entwicklung der psychometrischen Intelligenz mit einer deutlichen Leistungssteigerung, die v. a. auf Lerneffekte im Handlungsteil des HAWIE-R zurückzuführen war. Die im Normbereich liegende Intelligenz der PKU-Patienten blieb konstant 8 – 9 IQ-Punkte unter derjenigen der Kontrollgruppe. Auch für die neuropsychologischen Untersuchungsteile konnte eine konstante Entwicklung für PKU-Erwachsene belegt werden, die stets unter den Leistungen der Kontrollgruppe blieben. Im Bereich der psychischen Anpassung zeichnete sich das seltene Auftreten von dissozialen Symptomen als durchgängiges Muster ab.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung an einer Gruppe der ältesten frühbehandelten Patienten mit PKU bestätigen den Erfolg einer frühzeitigen und strengen diätischen Behandlung, die von diesen Patienten überwiegend bis zum späten Jugendalter oder frühen Erwachsenenalter fortgesetzt wurde. Durch eine individualisierte Ernährung im Erwachsenenalter sind bislang keine gravierenden Nachteile erkennbar. Die Bedeutung der volumetrischen MRT-Analysen muss durch weitere Untersuchungen verfolgt werden. Die konstant zu beobachtenden diskreten neurologischen und v. a. neuropsychologischen Auffälligkeiten erfordern ebenfalls konsequentes Monitoring über die Lebensspanne. Nur so kann der Frage nach eventuellen Spätfolgen und der Bedeutung der Befunde nachgegangen werden.