

Eva Marie Charlotte Märtner

Dr. med.

## **Klinischer und kognitiver Langzeitverlauf von präsymptomatisch diagnostizierten Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 in Deutschland**

Fach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr PD Dr. med. Nikolas Boy

Die Glutarazidurie Typ 1 ist eine seltene, hereditäre Stoffwechselstörung, bei der eine verminderte Aktivität der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase zu einem gestörten Abbau der Aminosäuren Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan und konsekutiv zur Akkumulation der neurotoxischen Metaboliten Glutarsäure, 3-Hydroxyglutarsäure und Glutaryl-CoA im Körper führt.

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung bei der Mehrzahl der unbehandelten Patienten in den ersten Lebensjahren durch eine akut oder schleichend auftretende irreversible Schädigung des Striatums, die zur Entwicklung einer zumeist dystonen Bewegungsstörung führt. Die Glutarazidurie Typ 1 ist seit 2005 deutschlandweit Zielkrankheit des Neugeborenen-screensings, und es wurde eine Behandlungsstrategie bestehend aus Basis- (diätetische Lysin- bzw. Proteinrestriktion und Carnitinsupplementation) sowie intermittierender Notfalltherapie (in katabolen Stoffwechselsituationen) etabliert. Hierdurch sind Diagnosestellung und Therapiebeginn präsymptomatisch möglich, und bei mehr als 90% der leitliniengerecht behandelten Patienten konnte das Auftreten einer Bewegungsstörung verhindert werden.

Biochemisch werden abhängig von der Höhe der Glutarsäure-Ausscheidung im Urin, die mit der Residualenzymaktivität korreliert, *high* und *low excreter* (Hoch- bzw. Niedrigausscheider) unterschieden. Klinisch konnten bisher keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden, insbesondere das Risiko für die Entwicklung einer striatalen Schädigung ist vergleichbar hoch.

Die diätetische Einschränkung der Proteinzufuhr im Rahmen der metabolischen Basistherapie birgt prinzipiell bei sich im Wachstum befindenden Individuen das Risiko einer Mangelernährung. Der anthropometrische Langzeitverlauf der Patienten jenseits des sechsten Lebensjahrs ist bis dato nicht untersucht worden. Auch der kognitive Langzeitverlauf betroffener Individuen wurde bislang nicht untersucht; es wurde jedoch die Hypothese formuliert, die kognitive Entwicklung betroffener Individuen sei „normal“. Ziel der vorliegenden prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie war es daher, den anthropometrischen sowie den kognitiven Langzeitverlauf früh diagnostizierter Individuen systematisch zu untersuchen und mögliche Einflussfaktoren zu detektieren.

In die Studie wurden Patienten, die durch das Neugeborenencreening im Zeitraum von 1999 bis 2020 in Deutschland identifiziert wurden, eingeschlossen. Die Untersuchung des anthropometrischen Langzeitverlaufs erfolgte mithilfe altersstandardisierter Referenzwerte für die Parameter Körperlänge, -gewicht, BMI und Kopfumfang. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mittels standardisierter Entwicklungs- bzw. IQ-Tests untersucht. Zudem wurde der Einfluss interventioneller (Basis-, Notfalltherapie) und nicht-interventioneller Variablen (Geschlecht, biochemischer Subtyp, Migrationshintergrund, neurologische Auffälligkeiten) untersucht. Die Hauptgruppe der Studienpopulation umfasste 98 Patienten aus dem Neugeborenencreening.

Die Analyse des anthropometrischen Langzeit-Outcomes zeigte im Mittel eine normale Entwicklung von Körperlänge und -gewicht sowie des Kopfumfangs. Die leitliniengerechte Durchführung von Basis- und Notfalltherapie hatte einen positiven Effekt auf das neurologische und das anthropometrische Langzeit-Outcome. Im Gegensatz hierzu zeigten Patienten ohne Notfalltherapie ein vermindertes Körpergewicht und eine verminderte Körperlänge. Entsprechend war in der Längsschnittanalyse ein negativer Effekt einer moderaten bis schweren Dystonie auf die Gewichts- und Längenentwicklung über die Zeit erkennbar. Patienten mit *high excreter*-Phänotyp hatten ebenso wie weibliche Patienten einen größeren Kopfumfang als Patienten mit *low excreter*-Phänotyp bzw. männliche Patienten.

Jüngere Patienten, die mit den Denver-Entwicklungsskalen untersucht wurden, zeigten überwiegend eine normale Entwicklung. Defizite wurden bei Patienten mit bekannten (motorischen) Einschränkungen deutlich. Die Auswertung der IQ-Tests bei älteren Kindern zeigte ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermindertes Intelligenzniveau der Studienpopulation mit einer Abweichung von circa einer Standardabweichung. Die Leistungen waren auf Subskalenebene homogen und inter- sowie intraindividuell über das Alter stabil. Es zeigte sich ein deutlicher Einfluss des biochemischen Subtyps mit unterdurchschnittlichen kognitiven Leistungen bei *high excreter*-Patienten im Gegensatz zu durchschnittlichen Leistungen bei *low excreter*-Patienten. Hingegen beeinflussten der motorische Phänotyp sowie die Qualität der durchgeführten metabolischen Basis- und Notfalltherapie das kognitive Outcome nicht.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Durchführung der metabolischen Basistherapie eine normale anthropometrische Entwicklung von der frühen Kindheit bis ins Erwachsenenalter erlaubt. Die Qualität der metabolischen Notfalltherapie ist nicht nur für das neurologische, sondern auch für das anthropometrische Outcome essentiell. Limitationen des Therapieeffektes zeigten sich in Form von therapieunabhängig auftretenden kognitiven Einschränkungen, insbesondere bei Patienten mit *high excreter*-Phänotyp und möglicherweise als Ausdruck chronischer Neurotoxizität. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von effektiveren therapeutischen Langzeitkonzepten für diese Patientengruppe.