

**Lebensbegleitende Therapie angeborener
Stoffwechselerkrankungen –
eine interdisziplinäre Herausforderung:
Darstellung anhand der Modellerkrankung Phenylketonurie**

**Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades
der Ernährungswissenschaften (Dr. troph.)**

der
Naturwissenschaftlichen Fakultät III
Agrar- und Ernährungswissenschaften,
Geowissenschaften und Informatik
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von
Frau Diplom-Ernährungswissenschaftlerin
Thiele, Alena Gerlinde
geb. am 16.03.1987 in Halle/Saale

Gutachter:

Prof. Dr. rer. nat. Wim Wätjen

Prof. Dr. med. Friedrich Trefz

Verteidigung am 10.12.2018

Inhaltsverzeichnis

	<i>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....</i>	III
	<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	IV
1.	Einleitung.....	1
1.1	Angeborene seltene Stoffwechselerkrankungen – Phenylketonurie (PKU) als Modellerkrankung.....	1
1.2	Klinisches Bild, Genetik und Biochemie.....	2
1.3	Pathogenese und Pathophysiologie.....	3
1.4	Diagnostik, Differentialdiagnose und Neugeborenencreening.....	4
1.5	Therapie.....	7
1.5.1	Diätetische Therapie.....	7
1.5.2	Medikamentöse Therapie mit BH ₄	9
1.5.3	Therapieziele.....	10
1.6	Langzeitverlauf	11
1.7	Psychosoziale Aspekte.....	13
1.8	Maternale Phenylketonurie.....	13
1.9	Transition und Betreuung erwachsener Patienten.....	14
1.10	Alternative Therapien.....	14
1.10.1	Glykomakropeptide.....	15
1.10.2	Supplementation großer neutraler Aminosäuren.....	15
1.10.3	Enzymersatztherapie.....	16
1.10.4	Gentherapie.....	16
2.	Zielstellung	17
3.	Originalarbeiten	20
3.1	<i>Studie 1: Growth and Final Height Among Children With Phenylketonuria</i>	20
3.2	<i>Studie 2: The challenge of long-term Tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy in Phenylketonuria: effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply.....</i>	34
3.3	<i>Studie 3: Ten years of specialized adult care for phenylketonuria – a single-centre experience.....</i>	40
4.	Diskussion	48
4.1	<i>Untersuchung des Wachstums von frühzeitig diagnostizierten und behandelten Patienten mit PKU (Studie 1).....</i>	48

4.2	<i>Follow-up von Patienten mit BH₄-sensitiver PKU unter Langzeittherapie mit Tetrahydrobiopterin (Studie 2)</i>	56
4.3	<i>Patienten mit PKU werden erwachsen – Evaluation der Transition und Erwachsenenbetreuung in Leipzig (Studie 3)</i>	60
4.4	Schlussfolgerungen.....	65
5.	Zusammenfassung.....	67
6.	Summary.....	70
7.	Literaturverzeichnis.....	73
8.	Eidesstattliche Erklärung.....	V
9.	Lebenslauf und Publikationsliste.....	VI
10.	Danksagung.....	X

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
Tab. 1:	Klassifikation primär genetisch bedingter Hyperphenylalaninämien anhand der Phenylalanin-Konzentrationen im Blut von unbehandelten Patienten (Scriver und Kaufman 2001)	6
Tab. 2	Altersspezifische Empfehlungen für Patienten mit PKU zu Plasma-Phenylalanin-Konzentrationen sowie Häufigkeit laborchemischer und klinischer Untersuchungen, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (Bremer et al. 1997)	11

Abbildungsverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
Abb. 1:	Phenylalaninstoffwechsel und Darstellung des Defektes bei Phenylketonurie	3

Abkürzungsverzeichnis

APS	Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen
APD	Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diätetik
BH ₂	Dihydrobiopterin
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
DHPR	Dihydropteridinreduktase
HMGR	3-Hydroxy-3-Methylglutary-Coenzym A-Reduktase
HPA	Hyperphenylalaninämie
LNAA	Large neutral amino acids (Große neutrale Aminosäuren)
MHPA	Milde Hyperphenylalaninämie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAH	Phenylalaninhydroxylase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PEG-PAL	Polyethylenglycol-Phenylalanin-Ammonia-Lyase
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Angeborene seltene Stoffwechselerkrankungen – Phenylketonurie (PKU) als Modellerkrankung

In der Europäischen Union sind etwa 30 Millionen Menschen von einer seltenen Erkrankung (engl.: „rare“ oder „orphan disease“) betroffen. Dabei gilt eine Erkrankung als selten, wenn sie nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen betrifft (Verordnung (EG) Nr. 141/2000). Aktuell sind 7.000 bis 8.000 verschiedene seltene Erkrankungen bekannt (Orphanet Berichtsreihe 2018). Hierbei handelt es sich mehrheitlich (ca. 80 %) um genetisch bedingte chronische Erkrankungen wie z. B. angeborene Störungen des Intermediärstoffwechsels, häufig mit degenerativem und progredientem Charakter und der Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie. Oftmals erfahren die betroffenen Patienten durch die Erkrankung starke Einschränkungen in ihrem Alltag, zum Teil einhergehend mit Verlust von Autonomie und Lebensqualität. Auch die Lebenserwartung kann vermindert sein. Bedingt durch die geringe Anzahl von Patienten mit jeweils gleicher Diagnose, deren überregionale Verteilung und unzureichenden Versorgungsstrukturen ist die Behandlungs- und Versorgungsforschung schwierig. Der Erforschung von diagnostischen Verfahren und Behandlungskonzepten anhand von Modellerkrankungen kommt daher ein hoher Stellenwert zu. Die Phenylketonurie (PKU, Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 261600), eine autosomal-rezessiv vererbte, angeborene Erkrankung des Aminosäurestoffwechsels, hat einen solchen Modellcharakter. Mit einer europaweit schwankenden Prävalenz von 1:3.000 bis 1:30.000 (Loeber 2007) ist die PKU eine der häufigsten angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels. Die PKU war die erste angeborene Stoffwechselerkrankung, für die eine spezifische Therapie entwickelt und ein Routinescreening im Neugeborenenalter etabliert wurden (Bickel et al. 1953, Guthrie und Susi 1963). Durch Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenen Screenings sowie einen frühzeitigen Beginn der lebensbegleitenden Therapie können sich Patienten mit PKU geistig und körperlich weitestgehend normal entwickeln. Die über die letzten 40 Jahre entwickelten und derzeit gültigen Therapieprinzipien bei PKU, die methodischen und logistischen Grundlagen wie auch ethischen und gesundheitsökonomischen Aspekte eines Massenscreenings konnten bereits auf andere, noch seltenere angeborene Stoffwechselerkrankungen übertragen werden.

1.2 Klinisches Bild, Genetik und Biochemie

Unbehandelt führt die PKU zu einer schweren psychomotorischen Retardierung. Typische klinische Symptome sind dabei Mikrozephalie, mentale Retardierung mit einem Intelligenzquotienten unter 50, Epilepsie, Verhaltensauffälligkeiten, Ekzeme sowie eine verminderte Pigmentierung von Haut, Haaren und Augen (Scriver und Kaufman 2001).

Im Jahr 1947 wurde durch George A. Jervis der Nachweis erbracht, dass das klinische Bild der PKU durch einen Mangel an funktionsfähiger Phenylalaninhydroxylase (PAH, EC 1.14.16.1 ExPASy, ENZYME. Enzyme nomenclature database), einem hauptsächlich in der Leber exprimierten Enzym, verursacht wird (Jervis 1947). Damit ist der Abbau der essentiellen Aminosäure Phenylalanin (Phe) gestört und es entsteht nachfolgend ein Mangel an Tyrosin und dessen Metaboliten: Melanin, Dopamin, den Katecholaminen und Schilddrüsenhormonen (Abbildung 1). Tyrosin wird sekundär zu einer essentiellen Aminosäure. Gleichzeitig kommt es zu einer massiven Akkumulation von Phe und dessen alternativen Abbauprodukten, den Phenylketonen Phenylpyruvat, Phenyllaktat und Phenylacetat, in Körperflüssigkeiten und Geweben. Im Urin unbehauelter Patienten sind die Phenylketone in hoher Konzentration nachweisbar, ursächlich für den mäuseurinartigen Geruch und namensgebend für die Erkrankung (Følling und Closs 1938, Penrose 1935, Penrose und Quastel 1937).

Der unterschiedlich stark ausgeprägte Aktivitätsverlust der PAH wird durch Mutationen im Gen verursacht, das für das Enzym kodiert. Aktuell sind über 1000 Mutationen im *PAH*-Gen bekannt, die mit einem Defekt der PAH assoziiert sind (PAHdb, BIOPKUdb). Verschiedene molekulare Mechanismen kommen hierbei zum Tragen. Während es durch Splicing, Frameshift- oder Nonsense-Mutationen zu einem kompletten Verlust der PAH-Aktivität kommt, führen viele Missense-Mutationen zu einem strukturell veränderten Protein, verbunden mit einem „loss of function“ (Gersting et al. 2008 und 2010). Durch diese Fehlfaltung der PAH ist deren Lebensdauer verkürzt und somit der Abbau von Phe beeinträchtigt.

Von der PKU sind Störungen im Stoffwechsel von Tetrahydrobiopterin (BH_4), dem Kofaktor der PAH, abzugrenzen, die zur sogenannten atypischen PKU führen. Hierbei ist die PAH intakt, während ein Mangel an BH_4 vorliegt, wodurch der Abbau von Phe beeinträchtigt wird. Verursacht wird der BH_4 -Mangel durch Mutationen in den Genen für die an der Synthese und Regeneration von BH_4 beteiligten Enzyme (Hyland 2006). Im Stoffwechsel des Kofaktors wird BH_4 zu Dihydrobiopterin (BH_2) oxidiert und anschließend durch das Enzym Dihydropteridin-Reduktase (DHPR) wieder zu BH_4 regeneriert (Abb. 1) (Thöny 2006). BH_4 kann zudem über die „de-novo-Synthese“ aus Guanosintriphosphat gebildet werden. Da BH_4 auch Kofaktor anderer Enzyme wie z. B. der Tyrosin-

und Tryptophanhydroxylase sowie der NO-Synthase ist, zeigt sich bei Patienten mit BH_4 -Stoffwechseldefekten, eine komplexere neurologische Symptomatik als bei einer PKU (Hyland 2006). Fällt ein Kind im Neugeborenenenscreening mit erhöhten Phe-Konzentrationen auf, muss differentialdiagnostisch das Vorliegen einer atypischen PKU ausgeschlossen werden. Insgesamt sind BH_4 -Stoffwechseldefekte mit einer Häufigkeit von 1:500.000 sehr selten (Blau 2016).

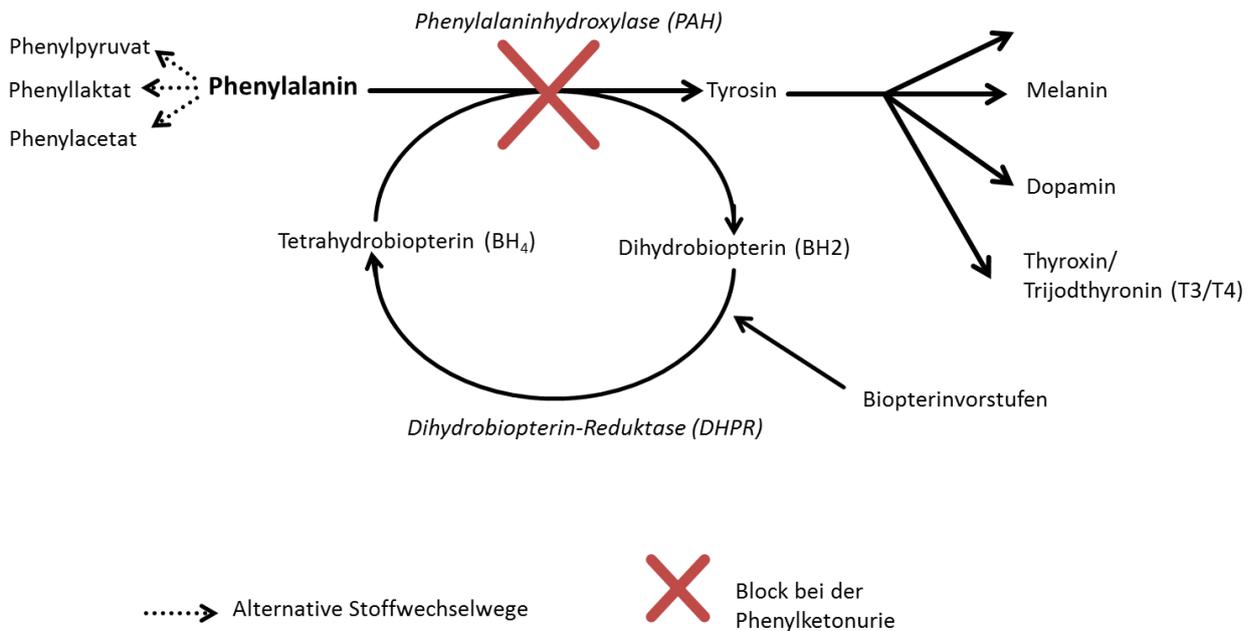


Abbildung 1: Phenylalaninstoffwechsel und Darstellung des Defektes bei Phenylketonurie

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit Patienten, die Defekte in der PAH aufweisen.

1.3 Pathogenese und Pathophysiologie

Die PKU gehört als Aminoazidopathie zu den angeborenen Stoffwechselerkrankungen vom Intoxikationstyp (Pritsch et al. 2002). Durch die massive Akkumulation toxischer Komponenten, im Falle der PKU sind dies Phe und die Phenylketone, kommt es bei diesem Erkrankungstyp zu einer Intoxikation mit daraus resultierender Organschädigung, insbesondere des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Ausprägung der klinischen Symptomatik hängt im Wesentlichen von der Restaktivität der PAH und dem damit verbunden Anstieg der Phe-Konzentrationen in allen Geweben, insbesondere im

ZNS, ab. Dennoch ist dieser Zusammenhang nach der vorliegenden Datenlage nicht kausal begründbar und nicht linear zu verstehen. Das klinische Bild einer unbehandelten PKU ist viel mehr als Zusammenspiel unterschiedlicher pathophysiologischer Komponenten zu verstehen, die teilweise auch nicht vollständig geklärt sind. Unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert:

- Der Transport von Phe und anderen neutralen Aminosäuren (Tyrosin, Valin, Isoleucin, Leucin, Methionin, Threonin, Tryptophan und Histidin) über die Blut-Hirn-Schranke erfolgt über den L-Aminosäuretransporter 1. Dessen Affinität zu Phe ist deutlich höher als für andere neutrale Aminosäuren (Hargreaves und Pardridge 1988). Bei erhöhten Plasma-Phe-Konzentrationen wird Phe bevorzugt über die Blut-Hirn-Schranke transportiert, während es zur kompetitiven Hemmung des Transports der anderen neutralen Aminosäuren kommt und deren Konzentration im Gehirn absinkt. Dadurch wird die intrazerebrale Proteinsynthese beeinträchtigt (Hoeksma et al. 2009, de Groot et al. 2010 und 2013).
- Es wird vermutet, dass die herabgesetzte Proteinsynthese Einfluss auf die Bildung von Myelin hat und eine Hypomyelinisierung von Oligodendrozyten bei PKU bedingt (de Groot et al. 2010). In diesem Zusammenhang konnte im Tierversuch im Vorderhirn von PKU-Mäusen unter hohen Phe-Konzentrationen eine herabgesetzte Aktivität der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGR) festgestellt werden (Shefer et al. 2000). Die HMGR ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Biosynthese des Cholesterins, welches ein wichtiger Bestandteil von Myelin ist. Eine verminderte HMGR-Aktivität kommt damit auch ursächlich für die Hypomyelinisierung bei PKU in Frage (de Groot et al. 2010).
- Die verminderte Aufnahme von Tyrosin und Tryptophan ins ZNS hat zudem eine herabgesetzte Synthese der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin zur Folge (de Groot et al. 2010, McKean 1972).

1.4 Diagnostik, Differentialdiagnose und Neugeborenencreening

Das Krankheitsbild der PKU wurde 1934 erstmals durch den norwegischen Biochemiker und Mediziner Asbjørn Følling beschrieben und als „*Imbecillitas phenylpyrouvica*“ (Phenylbrenztraubensäure-Schwachsinn) bezeichnet (Følling 1934). Asbjørn Følling gelang mittels Eisen-(III)-chlorid der Nachweis von Phenylbrenztraubensäure im Urin betroffener Kinder; er setzte damit den ersten Meilenstein in der Geschichte der PKU (Følling und Closs 1938). Der von ihm entwickelte sogenannte „Windeltest“ eignete sich jedoch aufgrund des großen Aufwandes und der Tatsache, dass Phenylbrenztraubensäure erst einige Wochen nach der Geburt in ausreichend hoher Konzentration im Urin vorhanden und nachweisbar ist, nicht für ein präventives Massenscreening.

Erst in den 1960er Jahren entwickelte der Amerikaner Robert Guthrie einen geeigneten Test zur Früherkennung der PKU und schuf damit auch die methodischen Grundlagen für das Screening auf weitere metabolische Erkrankungen wie z. B. Galaktosämie und Ahornsiruperkrankung (Murphey et al. 1972, Naylor und Guthrie 1978). Bei dem sogenannten Guthrie-Test handelt es sich um einen mikrobiologischen Hemmtest (Guthrie und Susi 1963). Dem Neugeborenen wird dabei aus der Ferse Blut entnommen und auf eine Trockenblutkarte („Guthrie-Karte“) getropft. Aus dieser Trockenblutkarte werden kleine Kreise gestanzt und auf einen mit dem Bakterienstamm *Bacillus subtilis* beimpften Nährboden gegeben. Das Nährmedium enthält zusätzlich 2-Thienylalanin, welches das Wachstum von *Bacillus subtilis* hemmt. Bei Anwesenheit von Phe wird die Wirkung von 2-Thienylalanin jedoch aufgehoben. Ist die Konzentration von Phe in der zugegebenen Trockenblutprobe erhöht, so wächst der Bakterienstamm und es bilden sich Wachstumshöfe um die Filterpapierstanzlinge. Aus der Größe des Wachstumshofes kann die Phe-Konzentration in der Blutprobe im Vergleich zu Standardreihen abgeschätzt werden. Ab 1963 wurde der Guthrie-Test in den USA für das „Massenscreening“ von Neugeborenen eingeführt (Zabransky 2012). In Ost- und Westdeutschland wurde zwischen 1969 und 1970 ein flächendeckendes Neugeborenen-Screening auf PKU mittels Guthrie-Test etabliert (Wachtel 2003, Zabransky 2012). Im Jahr 2005 wurde der Guthrie-Test methodisch durch die Tandem-Massenspektrometrie abgelöst (Müller et al. 2003). Diese zeitsparende Methode erlaubt die gleichzeitige Bestimmung einer Vielzahl für unterschiedliche Erkrankungen spezifischer Metaboliten. Im sogenannten erweiterten Neugeborenen-Screening erfolgt derzeit die Bestimmung von ca. 70 unterschiedlichen Metaboliten (u. a. Aminosäuren, Acylcarnitinverbindungen), was damit ein Screening auf ein deutlich größeres Spektrum von Erkrankungen ermöglicht (Ceglarek et al. 2002). Gemäß der in Deutschland gültigen Kinderrichtlinie soll es zwischen der 36. und 72. Lebensstunde durchgeführt werden. Die Eltern müssen von dem die Geburt leitenden Arzt aufgeklärt werden; die Teilnahme am Screening ist freiwillig, die Zustimmung oder Ablehnung muss im Vorsorgeuntersuchungsheft des Kindes dokumentiert werden (G-BA Beschluss Kinderrichtlinien Stand 18.08.2016; S2-Leitlinie 024/012). Derzeit werden in Deutschland mit dem erweiterten Neugeborenen-Screening 14 Zielerkrankungen aus dem Bereich der angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien erfasst, eine Erweiterung um ein Screening für die hepato-renale Tyrosinämie (G-BA Beschluss Kinderrichtlinie, 19.10.2017) wird derzeit etabliert. Auch das Screening auf lysosomale und peroxisomale Speichererkrankungen und angeborene Immundefekte wird diskutiert.

In Bezug auf die PKU werden im Neugeborenen-Screening die Konzentrationen von Phe und Tyrosin im Blut sowie die Phe/Tyrosin Ratio bestimmt. Beim stoffwechselgesunden Menschen liegen die Plasma-Phe-Konzentrationen zwischen 50-110 $\mu\text{mol/l}$ (Blau et al. 2010). Bei Werten oberhalb dieses

Bereiches spricht man von einer Hyperphenylalaninämie (HPA). Diese kann primär genetisch bedingt oder sekundär erworben sein, z. B. bei Frühgeborenen durch eine noch nicht ausgereifte und deshalb nicht vollständig funktionsfähige Leber (Reinhardt 2007). Bei den primär genetisch bedingten HPAs unterscheidet man entsprechend der Ursache zwischen dem Defekt der PAH (PKU) und Defekten im BH₄-Stoffwechsel (vgl. 1.2 atypische PKU).

Bei Defekten der PAH werden entsprechend der Enzym-Restaktivität und der daraus resultierenden Phe-Konzentrationen vor Therapiebeginn die in Tabelle 1 aufgeführten Phänotypen unterschieden.

Tabelle 1: Klassifikation primär genetisch bedingter HPAs anhand der Phe-Konzentrationen im Blut von unbehandelten Patienten (Scriver und Kaufman 2001)

Phänotypische Ausprägung	Phe-Konzentrationen im Blut (µmol/l)	Restaktivität der PAH ¹
Klassische PKU	>1200	<1 %
Milde PKU	600-1200	1-3 %
Milde HPA (MHPA)	<600	3-10 %

¹bezogen auf die PAH-Aktivität Gesunder (\cong 100 %)

Bei frühzeitigem Screening ist die Einteilung oftmals schwierig, da die Patienten bereits vor Erreichen ihrer maximalen Phe-Konzentration einer Therapie zugeführt werden. In jüngerer Zeit erfolgt die zusätzliche Klassifizierung der PKU auch über den Genotyp (Zurflüh et al. 2008, Blau et al. 2011) und die Ermittlung der individuellen Phe-Toleranz unter Therapie (vgl.1.5.1 S.8) (Guldberg et al. 1998b).

Im Jahre 1999 konnte erstmals bei Patienten mit milder PKU nachgewiesen werden, dass durch die Supplementation von BH₄ die Phe-Konzentration im Blut abfiel (Kure et al. 1999). Nachfolgende Studien bestätigten diese Ergebnisse (Muntau et al. 2002, Fiege und Blau 2007, Burlina und Blau 2009). Man spricht hier von einer BH₄-sensitiven oder BH₄-responsiven PKU. Bei Patienten mit BH₄-sensitiver PKU liegt, wie bei der klassischen PKU ein Mangel an funktionsfähiger PAH vor. Es wurde gezeigt, dass BH₄ als pharmakologisches Chaperon wirkt. Dabei bindet BH₄ an die fehlgefaltete PAH, stabilisiert diese und schützt das Enzym vor einem vorzeitigen Abbau (Gersting et al. 2010). Letztlich wird damit die Enzymrestaktivität erhöht und es kann mehr Phe metabolisiert werden. In der Konsequenz steigt die individuelle Phe-Toleranz des Patienten an, so dass die diätetische Therapie gelockert werden kann. Als BH₄-sensitiv erweisen sich mehrheitlich Patienten mit milderem Phänotypen. So reagieren etwa 50-80 % der Patienten mit milder HPA und etwa 50 % derjenigen mit milder PKU, jedoch weniger als 10 % der Patienten mit klassischer PKU mit einem deutlichen Abfall

der Phe-Konzentrationen auf die orale BH₄-Gabe (Fiege und Blau 2007, Burlina und Blau 2009). Das Vorliegen einer BH₄-Sensitivität wird mit Hilfe eines BH₄-Belastungstests ermittelt (Fiege und Blau 2007, Burlina und Blau 2009). Zur Abschätzung der BH₄-Sensitivität kann auch der Genotyp herangezogen werden, wobei die Genotyp-Phänotyp-Korrelation nicht immer eindeutig und für viele Mutationen noch unbekannt ist (Trefz et al. 2009). Ein weiteres, noch neues Instrument zur Prädikation der BH₄-Sensitivität sind die sogenannten PAH-Landscapes (Staudigl et al. 2011, Danecka et al. 2015). Dies ist eine Datenbank zu PAH-Genotypen und genotyp-spezifischen PAH Aktivitätsmustern in Abhängigkeit verschiedener metabolischer und therapeutischer Zustände (PAH-activity landscapes, <http://www.pah-activitylandscapes.org/>).

1.5 Therapie

1.5.1 Diätetische Therapie

In den 1950er Jahren wurden durch den deutschen Arzt Horst Bickel die Grundlagen der diätetischen Therapie der PKU entwickelt (Bickel et al. 1953). Die Diät beruht auf zwei Therapieprinzipien, die später auch auf andere angeborene Stoffwechselerkrankungen übertragen werden konnten: Substratreduktion und Produktsupplementierung. In der Praxis bedeutet die Substratreduktion für Patienten mit PKU eine Reduktion der Phe-Zufuhr und damit des natürlichen Proteins aus der Nahrung. Da fast alle Lebensmittel Protein und damit auch Phe enthalten, ist die Auswahl natürlicher Lebensmittel für diese Patienten stark eingeschränkt. Die PKU-Diät hat somit einen veganen Charakter bei gleichzeitigem Verzicht auf proteinreiche pflanzliche Lebensmittel wie Hülsenfrüchte, Nüsse und Getreideprodukte. Der Bedarf an Aminosäuren und Mikronährstoffen kann dabei nicht mehr adäquat über die Nahrung gedeckt werden und eine Supplementierung ist erforderlich. Die ersten verfügbaren Proteinsupplemente für Patienten mit PKU waren Hydrolysate aus Casein- oder Rinderserum (Bickel et al. 1953, Wachtel 2003, Pena et al. 2016). Später wurden diese nach und nach durch sogenannte Aminosäuremischungen ersetzt, die im Vergleich zu den Hydrolysaten eine verbesserte Nährstoffzusammensetzung sowie bessere geschmackliche Eigenschaften aufweisen. Die modernen Aminosäuremischungen enthalten alle L-Aminosäuren außer Phe und sind angereichert mit Mikronährstoffen sowie unterschiedlichen Mengen an Fett und Kohlenhydraten. Mittlerweile gibt es von verschiedenen Herstellern eine breite Auswahl von Aminosäuremischungen für die unterschiedlichen Altersstufen. Gab es anfänglich nur Pulver zum Anrühren, sind heute auch trinkfertige Zubereitungen, Aminosäuremischungen als Pudding, Riegel oder in Tablettenform verfügbar (Pena et al. 2016).

Auch die Palette proteinarmer Speziallebensmittel, die den Speiseplan von Patienten mit PKU ergänzen und wichtige Energielieferanten sind, hat sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Neben proteinarmem Brot, Mehl und Nudeln gibt es inzwischen unter anderem auch proteinarme Ersatzprodukte für Milch, Ei, Käse, Wurst, Joghurt und Schokolade (Pena et al. 2015).

Hinsichtlich der Nährstoffzufuhr gelten für Patienten mit PKU dieselben Empfehlungen und Referenzwerte wie für Stoffwechselgesunde (DACH 2015). Patienten mit einer klassischen PKU decken bis zu 85 % ihres Bedarfs an Aminosäuren und vielen Mikronährstoffen über die Aminosäuremischung (Robert et al. 2013). Einzig bei der Zufuhrempfehlung für Protein herrscht kein endgültiger Konsens (Przyrembel 1996, van Rijn et al. 2007, Aguiar 2015). Üblicherweise wird basierend auf den jeweils geltenden Zufuhrempfehlungen für Gesunde ein 20%iger Sicherheitszuschlag gegeben (Przyrembel 1996). Grund für dieses Vorgehen ist die unklare Datenlage über die biologische Wirksamkeit und Verfügbarkeit von Aminosäuren aus den Supplementen (Gropper et al. 1993). Für eine optimale Absorption und Metabolisierung der Nährstoffe wird zudem die Einnahme der Aminosäuremischung mit den Mahlzeiten und aufgeteilt auf mindestens drei Portionen pro Tag empfohlen (Gropper et al. 1993, Herrmann et al. 1994, Mönch et al. 1996). In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass die Plasma-Phe-Werte im Tagesverlauf Schwankungen unterliegen und der Zeitpunkt der Einnahme der Aminosäuremischung diese beeinflusst. Die Verteilung der Aminosäuremischung auf mindestens drei Einzeldosen am Tag hat sich dabei als Vorteil erwiesen, da die Phe-Spiegel darunter stabiler bleiben (MacDonald et al. 1996).

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der PKU-Diät ist die individuelle Phe-Toleranz eines Patienten. Diese entspricht der maximal zugeführten Menge an Phe pro Tag, bei der die Blut-Phe-Konzentration des Patienten im altersspezifischen therapeutischen Bereich liegt. Die Phe-Toleranz hängt von der Restaktivität der PAH sowie dem Alter und Körpergewicht des Patienten ab (Scriver und Kaufman 2001). Dabei haben Patienten mit einer klassischen PKU mit einer möglichen Zufuhr von etwa 250-350 mg Phe pro Tag, entsprechend ca. 5-7 g Protein, die niedrigste Phe-Toleranz (Guldberg et al. 1998b). Zur Verdeutlichung: 5 g Protein sind beispielsweise in 68 g Roggenmischbrot, 20 g Schnittkäse, 150 ml Milch oder 26 g Salami enthalten (Hartmann 2014). Patienten mit milderer Phänotypen haben dagegen eine höhere Phe-Toleranz. Diese liegt bei Patienten mit einer moderaten PKU bei 350-400 mg Phe pro Tag und bei einer milden PKU bei 400-600 mg Phe pro Tag (Guldberg et al. 1998b). In Relation zum Körpergewicht nimmt die Phe-Toleranz mit zunehmendem Alter ab. Während Kinder bis zum 3. Lebensjahr noch eine mittlere Phe-Toleranz von ca. 34 mg Phe pro kg Körpergewicht haben, liegt diese bei Schulkindern und Jugendlichen oftmals unter 10 mg Phe pro kg Körpergewicht abhängig vom vorliegenden Phänotyp (Wendel et al. 1990). Patienten mit milder HPA mit prätherapeutischen Plasma-Phe-Konzentrationen von $<600 \mu\text{mol/l}$

(<10mg/dl) werden bisher nicht mit einer klassischen Phe-armen Diät therapiert (Bremer et al. 1997). Jedoch gibt es nur wenige Daten für diese Patientengruppe und es ist unklar, ob nicht doch eine diätetische Restriktion der Phe-Zufuhr nötig ist (Weglage et al. 1996, Campistol et al. 2011, van Spronsen et al. 2011, van Wegberg et al. 2017). Zur Prävention kognitiver Beeinträchtigungen soll gemäß den aktuellen europäischen Behandlungsempfehlungen für die PKU bei Patienten mit prätherapeutischen Phe-Konzentrationen zwischen 360-600 µmol/l zumindest während der ersten 12 Lebensjahre eine gute metabolische Einstellung angestrebt werden, um eine optimale physische und mentale Entwicklung zu gewährleisten (van Wegberg et al. 2017).

Der Diätplan wird entsprechend der individuellen Phe-Toleranz des Patienten gestaltet. Patienten mit klassischer PKU und einer sehr niedrigen Phe-Toleranz unterliegen stärkeren diätetischen Einschränkungen als Patienten mit mildereren Phänotypen. Herkömmlicherweise werden im täglichen Speiseplan die Phe-Gehalte aller verzehrten Lebensmittel und Getränke berücksichtigt (Ahring et al. 2009). Informationen über die Phe-Gehalte vieler Lebensmittel sind in speziellen Nährwerttabellen enthalten (z. B. Nährwerttabelle herausgegeben von Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) Stand 2011). Ist der Phe-Gehalt nicht bekannt, kann er auf Basis von Durchschnittswerten berechnet werden. Ein Gramm Protein enthält, je nachdem, ob es pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ist, 30-50 mg Phe (APD Nährwerttabelle Stand 2011).

Die diätetische Therapie ist für die Patienten sehr aufwendig, so dass in den letzten Jahren Möglichkeiten zur Vereinfachung der Diätführung untersucht wurden. Dabei konnte gezeigt werden, dass beispielweise die unbeschränkte Zufuhr von Obst und Gemüse sowie sehr proteinarmen Speziallebensmitteln möglich ist, ohne dass es zu Therapieeinbußen kommt (MacDonald et al. 2003, Zimmermann et al. 2012, Rohde et al. 2012, 2014b und 2015).

1.5.2 Medikamentöse Therapie mit BH₄

Für Patienten mit einer BH₄-sensitiven PKU besteht die Möglichkeit einer Supplementation mit BH₄. Die BH₄-Therapie stellt die bisher einzige medikamentöse Behandlung bei PKU dar. In seiner synthetischen Form als Sapropterindihydrochlorid (Handelsname Kuvan®) wurde es in den USA 2007 von der Food and Drug Administration und in Europa 2008 durch die Europäische Arzneimittelbehörde für die Behandlung von Patienten mit einer BH₄-sensitiven PKU ab dem 4. Lebensjahr zugelassen (Burnett 2007, Lee et al. 2008). Seit 2015 dürfen auch Kinder mit BH₄-sensitiver PKU ab Geburt mit BH₄ behandelt werden (Muntau et al. 2017). Durch die Gabe von BH₄ kann bei Patienten mit BH₄-sensitiver PKU mehr Phe metabolisiert werden, so dass sich unter dieser Therapie die Phe-Toleranz der Patienten deutlich erhöht. Eine erhebliche Lockerung der Diät

ist möglich. Mit der deutlichen Erweiterung der natürlichen Lebensmittelauswahl kann auch die Nährstoffsupplementation über Aminosäuremischungen reduziert werden. Inwieweit die Lockerung der Diät möglich ist, hängt von der phänotypischen Ausprägung ab. Wenngleich mehrheitlich Patienten mit mildereren Phänotypen BH₄-sensitiv sind, so konnte nachgewiesen werden, dass auch ein Teil der Patienten mit einer klassischen PKU von einer BH₄-Supplementation profitieren kann (Hennermann et al. 2005). Hier kann die BH₄-Supplementation als adjuvante Therapie eingesetzt werden. Nur in wenigen Fällen ist die BH₄-Therapie als Monotherapie mit Übergang zur Normalkost möglich (Lambrushini et al. 2005, Keil et al. 2013, Thiele et al. 2012).

1.5.3 Therapieziele

Für einen optimalen Langzeitverlauf bedürfen Patienten mit PKU einer lebenslangen kontinuierlichen Therapie mit Betreuung durch ein interdisziplinäres fachkundiges Behandlungsteam aus Ärzten und Ernährungsfachkräften. Vorrangiges Therapieziel ist dabei die Absenkung der Blut-Phe-Konzentrationen in den altersspezifischen, therapeutischen Bereich (Tabelle 2), unter denen eine normale geistige und körperliche Entwicklung der Patienten gewährleistet ist. Die adäquate Nährstoffversorgung, eine gute Lebensqualität sowie die Prävention der maternalen PKU (vgl. 1.8) sind weitere essentielle Therapieziele. Zu deren Verwirklichung ist eine umfassende Betreuung in spezialisierten Ambulanzen für angeborene Stoffwechselerkrankungen einschließlich regelmäßiger laborchemischer und klinischer Untersuchungen notwendig (Tabelle 2). Die Frequenz der Untersuchungen hängt dabei vom Alter der Patienten ab. Je jünger der Patient, desto engmaschiger sollte die Bestimmung der Konzentrationen von Phe und Tyrosin im Blut sowie die Vorstellung in der Stoffwechselambulanz erfolgen.

Tabelle 2: Altersspezifische Empfehlungen für Patienten mit PKU zu Plasma-Phenylalanin-Konzentrationen sowie Häufigkeit laborchemischer und klinischer Untersuchungen, Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (Bremer et al. 1997)

Alter (Jahre)	Angestrebte Plasma-Phe- Konzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Laboruntersuchung	Klinische Untersuchung
<1	42 bis 240	alle 1 bis 2 Wochen	alle 3 Monate
1 bis 9	42 bis 240	alle 2 bis 4 Wochen	alle 3 bis 6 Monate
10 bis 15	42 bis 900	alle 4 Wochen	alle 6 Monate
>15	42 bis 1200	alle 2 bis 3 Monate	alle 6 bis 12 Monate

Für die Bestimmung der Phe-Konzentration im Blut werden in Analogie zum Neugeborenen-Screening Trockenblutkarten genutzt. Mit Hilfe einer Lanzette wird dazu eine kleine Menge Blut aus der Fingerbeere des Patienten entnommen und auf den Filterpapierstreifen getropft. Getrocknet kann die Trockenblutkarte mit der Post zum analysierenden Stoffwechsellabor geschickt werden. Dies ermöglicht den Patienten eine Blutentnahme zu Hause durch die geschulten Eltern.

1.6 Langzeitverlauf

Für ein optimales kognitives Outcome ist eine frühzeitige, innerhalb der ersten vier Lebenswochen initiierte und nachfolgend kontinuierliche Therapie notwendig. Insbesondere in den ersten zehn Lebensjahren, der Zeit, in der das Gehirn ausreift, ist eine konsequente Behandlung und gute metabolische Einstellung entscheidend (Smith et al. 1990, Scriver und Kaufman 2001). Zu Beginn der Behandlungsgeschichte der PKU wurde die Phe-arme Diät nur in den ersten Lebensjahren durchgeführt und zumeist im Alter von etwa 6 bis 10 Jahren, z. T. auch schon früher, abgebrochen (Cabalska et al. 1977, Theile et al. 1990, Schuett et al. 1984). Grund für dieses Vorgehen war die Annahme, dass eine gute metabolische Einstellung nur in den ersten Lebensjahren, maximal bis zum Abschluss der Gehirnreifung erforderlich ist und hohe Phe-Konzentrationen danach keinen negativen Einfluss auf das ZNS mehr haben können. Studien der nachfolgenden Jahrzehnte widerlegten diese Ansicht. Die aus einer Therapiebeendigung resultierenden hohen Blut-Phe-Konzentrationen haben nach dem 10. Lebensjahr zwar wenig Einfluss auf die intellektuellen Fähigkeiten der Patienten, führen aber vermehrt zu Verhaltensauffälligkeiten, Konzentrationsschwäche und Beeinträchtigungen

der exekutiven Funktionen z. B. Aufgabenplanung und Reaktionsgeschwindigkeit (Welsh et al. 1990, Schmidt et al. 1996, Huijebregts et al. 2002, Brumm et al. 2004, Dawson et al. 2011), was zur Leistungseinschränkung in der Schule führen kann (Stemerdink et al. 2000, Gassio et al. 2005b). Bei erwachsenen Patienten mit PKU wurden zudem mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) des Schädels Veränderungen der weißen Substanz festgestellt (Thompson et al. 1993, Vermathen et al. 2008, Ding et al. 2008). Die Ursachen für diese MRT-Veränderungen sind bislang nicht geklärt. Es konnte allerdings ein Zusammenhang zu erhöhten Phe-Konzentrationen im Blut und damit auch im ZNS kurz vor der Untersuchung hergestellt werden (Thompson et al. 1993, Burgard et al. 1999). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass bei Plasma-Phe-Konzentration von über 600 bis 800 $\mu\text{mol/l}$ die zerebrale Proteinsynthese herabgesetzt ist (Hoeksma et al. 2009). Dies deutet darauf hin, dass auch nach Abschluss der Hirnreifung eine Schädigung des Gehirns durch erhöhte Phe-Konzentrationen möglich ist. Das unterstreicht die Bedeutung einer guten metabolischen Langzeiteinstellung, welche nur durch eine konsequent durchgeführte lebenslange Therapie zu erreichen ist. Für ein optimales Outcome scheinen darüber hinaus weniger die absoluten Phe-Konzentrationen, als vielmehr die Schwankungsbreite der Werte entscheidend zu sein (Anastasoiaie et al. 2008, Hood et al. 2014).

Hohe Plasma-Phe-Konzentrationen beeinflussen auch die Psyche und das Wohlbefinden der Patienten. Stimmungsschwankungen sowie Symptome von Angst und Depression treten unter schlechter metabolischer Einstellung häufiger auf als bei Patienten mit Blut-Phe-Konzentrationen im Zielbereich (Waisbren und Levy 1991, Waisbren und Zaff 1994, ten Hoedt et al. 2011, Anjema et al. 2011, Sharman et al. 2012, Clacy et al. 2014). Vor diesem Hintergrund spricht man heute die Empfehlung einer lebensbegleitenden Diät, der „diet for life“ aus (Potocnik und Widhalm 1994, Vockely et al. 2014, van Wegberg et al. 2017).

Eine Lockerung oder gar Beendigung der diätetischen Therapie hat auch Folgen für die Nährstoffversorgung der Patienten. Bei unregelmäßiger oder ausbleibender Einnahme der Aminosäuremischung unter intuitiver Beibehaltung gewohnter Ernährungsweisen, d. h. Meiden von sehr proteinreichen Lebensmitteln, haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko für eine unausgewogene Ernährung und Nährstoffdefizite. Kritische Nährstoffe sind dabei Calcium, Eisen, Vitamin B₁, Vitamin B₂ und Folsäure (Schulz und Bremer 1995, Thiele et al. 2012, Rohde et al. 2014a). Langfristig können Nährstoffmangelerkrankungen wie z. B. Anämie, Jodmangelstruma oder auch Osteoporose auftreten. In diesem Zusammenhang konnte in früheren Studien bei Patienten mit PKU aller Altersstufen unter Phe-bilanzierter Diät wie auch unter einem gelockerten Diätregime eine erniedrigte Knochendichte festgestellt werden (Allen et al. 1994a, Zeman et al. 1999, de Groot et al. 2012).

1.7 Psychosoziale Aspekte

Lebensqualität und Lebenszufriedenheit frühzeitig und kontinuierlich behandelter Patienten mit PKU sind oftmals vergleichbar mit der ihrer gesunden Altersgenossen (Mütze/Roth et al. 2011, Ziesch et al. 2012, Thimm et al. 2013, Bosch et al. 2015). Dennoch erfordert die diätetische Therapie ein hohes Maß an Motivation und Disziplin seitens der Patienten und ihrer Familien. Das Abwiegen von Lebensmitteln und das Berechnen der Phe-Gehalte, genaue Planung von Mahlzeiten, insbesondere des „Außer-Haus-Verzehrs“ (z. B. im Kindergarten, Schule oder im Restaurant) sind feste Bestandteile des Alltags dieser Patienten. Der Geruch und Geschmack der Aminosäuremischungen wird von vielen Patienten als unangenehm empfunden und die regelmäßige Einnahme bereitet entsprechend Schwierigkeiten. Des Weiteren sind regelmäßige kapilläre Blutentnahmen, Einschicken der Trockenblutkarten ins Stoffwechselzentrum sowie die Routineuntersuchungen in der Klinik notwendig. Auch finanziell stellt die PKU für viele Familien eine Belastung dar. Die proteinarmen Spezialprodukte sind vier- bis zehnmals so teuer als herkömmliche Lebensmittel (Peul 2004). In Deutschland müssen die Patienten die Kosten für diese proteinarmen Speziallebensmittel selbst tragen (Ahring et al. 2009).

Trotz der Erweiterung des Angebots proteinarmer Speziallebensmittel, geschmacklicher Verbesserung der Aminosäuremischungen sowie Möglichkeiten einer vereinfachten Diätführung (MacDonald et al. 2003, Zimmermann et al. 2012, Rohde et al. 2012, 2014b und 2015) stellt die diätetische Therapie für viele PKU Patienten und deren Familien nach wie vor eine große Herausforderung und Belastung dar. Insbesondere im Jugend- und Erwachsenenalter nimmt die Therapie-Adhärenz vieler Patienten deutlich ab und einige verlassen die Betreuung durch ein Stoffwechselzentrum (MacDonald et al. 2000, 2010 und 2012, Mütze/Roth et al. 2011, Jurecki et al. 2017, García et al. 2017). Folgen sind eine Verschlechterung der metabolischen Einstellung, neurokognitive, soziale und emotionale Probleme sowie Nährstoffdefizite. Darüber hinaus ist in den letzten Jahrzehnten das Problem der maternalen PKU in den Fokus der Wahrnehmung gerückt (Koch et al. 2003, Resta 2012).

1.8 Maternale Phenylketonurie

Bei der maternalen PKU, auch maternales PKU-Syndrom genannt, handelt es sich um eine schwere Embryofetopathie, verursacht durch erhöhte maternale Plasma-Phe-Konzentrationen während der Schwangerschaft (Scriver und Kaufman 2001). Phe ist plazentagängig und erreicht im fetalen Blutkreislauf doppelt so hohe Konzentrationen wie im maternalen. Hohe Phe-Konzentrationen wirken teratogen und führen zu einer Symptomatik vergleichbar mit der einer

Alkoholembryofetopathie (Costa et al. 2002). Typisch sind intrauterine Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, faciale Dysmorphien, mentale Retardierung und/oder kardiale Fehlbildungen und Verhaltensauffälligkeiten. Der Ausprägungsgrad korreliert dabei mit der Höhe der maternalen Phe-Konzentrationen in der Schwangerschaft (Koch et al. 2003). Die maternale PKU ist eine reine Intoxikationserkrankung und unabhängig von der genetischen Konstellation des Feten, d. h., ob dieser heterozygoter Anlageträger für die PKU ist oder selbst eine PKU hat. Dem maternalen PKU-Syndrom kann durch eine konsequente metabolische Kontrolle während der gesamten Schwangerschaft und idealerweise bereits vor der Konzeption, spätestens aber bis zur 8. Schwangerschaftswoche, mit Phe-Konzentrationen zwischen 120 und 360 $\mu\text{mol/l}$, vorgebeugt werden (Koch et al. 2003). Eine enge Anbindung an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum ist dafür unabdingbar.

1.9 Transition und Betreuung erwachsener Patienten

Infolge verbesserter Diagnostikverfahren und Therapiemöglichkeiten steigt die Zahl von Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen wie PKU, die das Erwachsenenalter erreichen. Das Thema der Transition gewinnt daher zunehmend an Bedeutung. Die Transition ist dabei als koordinierter Prozess und geplanter Übergang von Adoleszenten mit chronischen Erkrankungen von der pädiatrischen Betreuung in die Erwachsenenmedizin zu verstehen (Blum et al. 1993). Wichtige Ziele sind dabei eine kompetente und adäquate Weiterbehandlung im Erwachsenenalter unter Berücksichtigung spezieller Fragestellungen dieser Patientengruppe z. B. Langzeitkomplikationen oder Schwangerschaft, Komorbiditäten sowie das Herausfallen aus dem Betreuungsnetz (Loss to follow-up) zu verhindern. Bislang gibt es in Deutschland wie auch in anderen Ländern nur wenige auf Erwachsene ausgerichtete Ambulanzen für angeborenen Stoffwechselerkrankungen (Trefz et al. 2011, Mütze/Roth et al. 2011). Der Großteil dieser Patienten wird weiterhin in den pädiatrischen Ambulanzen betreut, so dass der Ausbau des Betreuungsnetzes dringend notwendig ist.

1.10 Alternative Therapien

Auch wenn sich die diätetische Therapie in der Behandlung der PKU grundsätzlich bewährt hat und sich die Patienten darunter körperlich und geistig normal entwickeln können, so bringt sie, wie aufgezeigt, auch Probleme mit sich. Zudem gibt es noch keine validen Daten über den Verlauf von frühzeitig therapierten Patienten im höheren Alter, da sie nach Einführung des

Neugeborenen Screenings Anfang der 1970er Jahre erst jetzt das 50. Lebensjahr erreichen. In den letzten Jahrzehnten wurde daher intensiv an alternativen Behandlungsmöglichkeiten sowie Modifikationen und Erleichterungen der diätetischen Therapie sowohl in Tiermodellen als auch in klinischen Studien geforscht.

1.10.1 Glykomakropeptide

Als alternative Proteinsupplemente werden seit einigen Jahren Glykomakropeptide diskutiert (Ney et al. 2009, van Calcar et al. 2009, Daly et al. 2017). Dies sind natürliche Molkenproteine, die bei der Käseherstellung anfallen und nur wenig Phe (2,5-5 mg pro 1 g Protein) enthalten. Als intaktes Protein haben Glykomakropeptide den Vorteil, dass eine verbesserte Proteinnutzung sowie Nitrogen-Retention beobachtet werden konnten (Ney et al. 2009, van Calcar et al. 2009). Die Nüchtern-Blut-Phe-Konzentrationen waren unter Einnahme von Glykomakropeptiden sogar niedriger als mit einer Therapie mit Aminosäuremischung. Allerdings ist der Gehalt einiger essentieller Aminosäuren in Glykomakropeptiden unzureichend. Diese müssen als Einzelaminosäuren zugesetzt werden, ebenso wie Mikronährstoffe. Zudem können die in Glykomakropeptid-Produkten enthaltenen Restmengen an Phe insbesondere bei Patienten mit niedriger Phe-Toleranz einen signifikanten Anteil an der täglichen Phe-Zufuhr ausmachen und damit die Diät noch zusätzlich einschränken (Daly et al. 2017). Glykomakropeptid-Produkte weisen im Vergleich zu herkömmlichen Aminosäuremischungen einen besseren Geschmack auf. Die Akzeptanz dieser Produkte ist entsprechend hoch (van Calcar et al. 2009). Bislang fehlen valide Langzeitdaten zur Nährstoffversorgung unter Glykomakropeptiden sowie Daten zum sicheren Einsatz bei jüngeren Patienten oder Schwangeren mit PKU. Daher werden Glykomakropeptide aktuell noch nicht als Alternative zu herkömmlichen Aminosäuremischungen in der Therapie der PKU empfohlen (van Wegberg et al. 2017).

1.10.2 Supplementation großer neutraler Aminosäuren

Seit einigen Jahren wird der adjuvante Einsatz großer neutraler Aminosäuren (LNAA, engl.: „large neutral amino acids“) untersucht und diskutiert. Durch die Gabe hochdosierter Phe-freier LNAA wird versucht, die negative Wirkung der hohen Phe-Konzentration im Organismus durch das Prinzip der kompetitiven Hemmung zu senken. Nach Gabe von Phe-freien LNAA Produkten konnte eine verminderte Aufnahme von Phe aus dem Darm und ein Abfall der Phe-Konzentrationen im ZNS nachgewiesen werden (Pietz et al. 1999, Matalon et al. 2007, van Vliet et al. 2015). Van Vliet et al. zeigten darüber hinaus eine Steigerung der Konzentration von LNAA (außer Phe) und

Neurotransmittern im ZNS (van Vliet et al. 2015). Insgesamt fehlen allerdings valide Daten zur Langzeiteffektivität von LNAA, so dass der generelle Einsatz in der Therapie der PKU nicht empfohlen wird (Burgard et al. 2010, van Wegberg et al. 2017).

1.10.3 Enzyersatztherapie

Bereits seit den 1970er Jahren wird an einer Enzyersatztherapie für PKU geforscht. Untersucht wurde der Einsatz von Phenylalanin-Ammonia-Lyase (PAL), einem pflanzlichen Enzymderivat der PAH, welches ohne Kofaktor die Umwandlung von L-Phe in trans-Zimtsäure und Ammonium katalysiert. Im Tierversuch (Pah^{enu2} PKU-Mausmodell) zeigte sich eine deutliche Reduktion der Phe-Konzentrationen im Blut nach einer einmaligen Injektion (Sarkissian et al. 1999). Wiederholte Injektionen hatten jedoch aufgrund von Immunreaktionen gegen das injizierte Fremdprotein nicht denselben Effekt. In einer modifizierten Form als rekombinante anabaena variabilis Polyethylenglycol (PEG)-PAL konnte dagegen die Immunantwort deutlich reduziert bzw. unterdrückt werden. Es kommt zur Senkung der Blut-Phe-Konzentrationen in den Normbereich (Sarkisian et al. 2008 und 2011, Bell et al. 2017). Aktuell wird eine Phase-3-Studie zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit subkutan injizierter PEG-PAL bei Patienten mit PKU durchgeführt (BioMarin Pharmaceutical 2013)

1.10.4 Gentherapie

Die PAH wird primär in der Leber exprimiert. Eine Normalisierung der Funktion der PAH in der Leber wäre zur Therapie der PKU ausreichend. Die Gentherapie zielt darauf ab, ein funktionsfähiges rekombinantes PAH-Gen in die Leber des Patienten einzubringen. Bisherige Studien mit unterschiedlichen Vektoren führten im Tiermodell (Pah^{enu2} PKU-Mausmodell) zu einer Normalisierung der Blut-Phe-Konzentrationen. Dieser Effekt hielt jedoch nicht dauerhaft an und war geschlechtsabhängig (Mochizuki et al. 2004, Yagi et al. 2011, Viecelli et al. 2014).

2. Zielstellung

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit verschiedenen Aspekten der Behandlung der PKU und dem Langzeittherapieerfolg aus interdisziplinärer Sicht auseinander. In den vorgestellten Untersuchungen wurden Patienten aus den pädiatrischen Stoffwechselzentren der Universitätskinderkliniken in Leipzig und Magdeburg sowie der Stoffwechselambulanz für Erwachsene des Universitätsklinikums Leipzig eingeschlossen.

Thema der ersten Untersuchung war die Evaluation des Wachstums von frühzeitig diagnostizierten und behandelten Patienten mit PKU. Das Wachstum ist insbesondere in den ersten Lebensjahren nutritiv beeinflusst (Allen 1994b, Golden 1994, Rogol et al. 2000) und daher ein wichtiger Verlaufsparemeter bei Patienten mit PKU, die auf eine spezielle Diät angewiesen sind.

Von Beginn des Neugeborenenalters an sind die Patienten auf die streng proteinarme Diät trainiert und an den bitteren Geschmack der Phe-freien Aminosäuremischungen gewöhnt. Häufig verzehren Kinder mit PKU nur eine sehr begrenzte Auswahl an Lebensmitteln innerhalb des für sie Erlaubten und zeigen eine ausgeprägte Lebensmittelneophobie (Evans et al. 2016). Eine Umstellung von einer strengen proteinarmen Diät auf ein gelockertes Diät-Regime, z. B. bei BH_4 -sensitiven Patienten unter einer adjuvanten BH_4 -Therapie, stellt daher eine Herausforderung dar. Inwieweit eine solche Umstellung das Ernährungsverhalten und die Nährstoffzufuhr dieser Patienten verändert, war Ziel der zweiten Studie.

Für die Umsetzung der notwendigen lebensbegleitenden Therapie bedürfen die Patienten der Betreuung in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum. Da die Zahl der erwachsenen Patienten mit PKU und anderen angeborenen Stoffwechselerkrankungen stetig steigt, haben die Themen Transition und Erwachsenenbetreuung eine besondere Relevanz. In der dritten Studie wurden daher der Transitionsprozess und die Betreuung in der Stoffwechselambulanz für Erwachsene des Universitätsklinikums Leipzig evaluiert. Als Teil der Versorgungsforschung lieferte die Studie Ergebnisse, die sowohl für die Patienten als auch die Behandler von praktischem Interesse sind und die Basis der Langzeitbetreuung im Erwachsenenalter bilden.

(1) Anthropometrische Daten sind für die Beurteilung der körperlichen Entwicklung und des Ernährungsstatus von Kindern und Jugendlichen unerlässliche Parameter. Das Wachstum unterliegt hormonellen, initial vor allem auch nutritiven Einflüssen (Karlberg 1987, Allen 1994b, Golden 1994, Rogol et al. 2000). Bei Patienten, die auf eine spezielle Diät angewiesen sind, besteht daher die Frage nach der Beeinflussung ihres Wachstums durch die diätetischen Erfordernisse. Durch eine Diagnose im Rahmen des Neugeborenen Screenings sowie eine frühzeitige und kontinuierliche Therapie können sich Patienten mit PKU psychomotorisch normal

entwickeln. Trotz alledem wird ein suboptimales Wachstum dieser Patienten diskutiert. Verschiedene Studien zu diesem Thema lieferten heterogene Ergebnisse (Schaefer et al. 1994, Verkerk et al. 1994, Dhondt et al. 1995, Arnold et al. 2002, Dobbelaere et al. 2003, Belanger-Quintana und Martínez-Pardo 2011, Rocha et al. 2013a, Aldámiz-Echevarría et al. 2013a). Unterschiede in den Studiendesigns, außerordentlich heterogene, teilweise auch kleine Studienkohorten und unterschiedliche Therapierichtlinien erschweren die Interpretation der Daten. Schwerpunkt des Forschungsvorhabens der hier vorgestellten, retrospektiven, longitudinalen Studie war die Beurteilung der körperlichen Entwicklung einer großen lokalen Kohorte frühzeitig diagnostizierter, diätetisch behandelter und kontinuierlich betreuter Patienten mit PKU. Unter Nutzung der nationalen Wachstumsdatenbank CrescNet (CrescNet - Wachstumsnetzwerk 1998) wurden Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index von 224 Patienten ab Geburt bis zum vollendeten 18. Lebensjahr erfasst und die Wachstumsgeschwindigkeiten berechnet. Verglichen wurden diese Daten mit den Referenzwerten stoffwechselgesunder deutscher Kinder und Jugendlicher (Kromeyer-Hauschild et al. 2011). Basierend auf den berechneten Wachstumsgeschwindigkeiten wurden PKU-spezifische Perzentilenkurven für die Körpergröße erstellt. Mögliche Zusammenhänge zwischen Wachstum und der Proteinzufuhr sowie der metabolischen Einstellung der Patienten wurden untersucht. Weitere Details zu Patienten und Methodik sowie die ausführliche Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse dieser Studie sind ersichtlich in:

Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, Beger C, Arelin M, Rohde C, Mütze U, Weigel JF, Mohnike K, Baerwald C, Scholz M, Kiess W, Pfäffle R, Beblo S (2017). Growth and Final Height Among Children With Phenylketonuria. *Pediatrics*, 140: e20170015.

- (2) Ziel der zweiten vorgestellten, ebenfalls retrospektiven Studie war die Evaluierung der metabolischen Einstellung, Lebensmittelauswahl und Nährstoffzufuhr von Kindern und Jugendlichen mit BH₄-sensitiver PKU unter Langzeittherapie mit BH₄. Diese Untersuchung knüpft an eine frühere, in diesem Studienzentrum durchgeführte Erhebung an, die die aufgeführten Aspekte im Kurzzeitverlauf untersucht hat (Thiele et al. 2012). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit BH₄-sensitiver PKU unter BH₄-Therapie von einer zwei- bis dreifachen Erhöhung ihrer Phe-Toleranz bei gleichzeitig guter metabolischer Einstellung profitierten und so ihre Lebensmittelauswahl um proteinreichere natürliche Lebensmittel erweitern konnten. Allerdings zeigte sich initial, dass die Umstellung auf eine gelockerte Diät bis hin zur Normalkost problematisch war und daraus oft unausgewogene Ernährungsmuster resultierten. Langfristig

steigt dadurch das Risiko für Nährstoffmangelerkrankungen in dieser Patientengruppe. Inwieweit dieses unausgeglichene Ernährungsverhalten auch im Langzeitverlauf, zwei Jahre nach Umstellung auf die BH₄-Therapie, besteht, sollte in der aktuellen Studie untersucht werden. Darüber hinaus wurden alle unter BH₄-Therapie bestimmten Phe-Konzentrationen im Trockenblut einschließlich deren Schwankungen evaluiert. Weitere Details zu Patienten und Methodik sowie die ausführliche Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse dieser Studie sind ersichtlich in:

Thiele AG, Rohde C, Mütze U, Arelin M, Ceglarek U, Thiery J, Baerwald C, Kiess W, Beblo S (2015). *The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. Mol Genet Metab Rep, 4 2015: 62-67.*

- (3) Zielstellung der dritten Studie war die Evaluierung des Transitionsprozesses und der Betreuungssituation erwachsener Patienten mit PKU in der am Universitätsklinikum Leipzig ansässigen Spezialambulanz für Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Bisher gibt es kein flächendeckendes Angebot an solchen Stoffwechselzentren, so dass die Mehrheit der erwachsenen Patienten weiterhin in den pädiatrischen Spezialambulanzen betreut wird (Trefz et al. 2011). Die Leipziger Stoffwechselambulanz für Erwachsene wurde 2005 gegründet und gleichzeitig ein strukturierter Transitionsprozess etabliert (Mütze/Roth et al. 2011). Damit ist sie in Deutschland eine der ältesten und größten Spezialambulanzen für erwachsene Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Retrospektiv wurden die metabolische Einstellung sowie die sozioökonomischen Daten aller zwischen 2005 und 2015 transferierten Patienten mit PKU evaluiert. Gesondert wurden alle im Erhebungszeitraum betreuten Schwangerschaften erfasst, die Stoffwechseleinstellung der Patientinnen während der Schwangerschaften bewertet und die Fälle von maternaler PKU registriert. Darüber hinaus wurden mit Hilfe eines selbstkonzipierten Fragebogens Daten zum Therapiemanagement, zur Zufriedenheit mit dem Transitionsprozess und der Betreuung in der Erwachsenenambulanz erhoben. Die Bewertung der allgemeinen Lebenszufriedenheit erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens. Weitere Details zu Patienten und Methodik sowie die ausführliche Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse dieser Studie sind ersichtlich in:

Thiele AG, Mütze U, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S (2016). *Ten years of specialized adult care for phenylketonuria – a single-centre experience. Orphanet J Rare Dis, 11: 27.*

3. Originalarbeiten

3.1 Studie 1

Growth and Final Height among Children with Phenylketonuria

Abstract

Background and Objective: Growth is an important criterion to evaluate health in childhood and adolescence, especially in patients depending on special dietary treatment. Phenylketonuria (PKU) is the most common inherited diseases of amino acid metabolism. Patients with PKU depend on a special phenylalanine-restricted diet, low in natural protein. The study aimed to evaluate growth, growth rate and target height in 224 patients with PKU.

Methods: Retrospective, longitudinal analysis of standardized, yearly measurements of height, weight and calculated growth rate (SD score [SDS]) of patients with PKU aged 0-18 years were conducted by using the national computerized CrescNet database. Inclusion was restricted to patients carried to term with a confirmed diagnosis of PKU or mild hyperphenylalaninemia determined by newborn screening and early treatment initiation.

Results: From birth onwards to adulthood, patients with PKU were significantly shorter than healthy German children (height SDS at 18 years -0.882 ± 0.108 , $P < .001$). They missed their target height by 3 cm by adulthood (woman: $P = .02$) and 5 cm (man: $P = .01$). In patients, receiving casein hydrolysate during childhood, this was more pronounced compared to patients receiving amino acid mixtures ($P < .001$). Growth rate was significantly reduced during their first two years of life and in puberty (growth rate SDS: -1.1 to -0.5 , $P < .001$ and -0.5 ; $P < .02$).

Conclusion: Early diagnosed, treated and continuously monitored patients with PKU showed reduced height from birth onwards. During the last 2 decades, this phenomenon attenuated, probably because of advances in PKU therapy related to protein supplements and special low-protein foods.

Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, Beger C, Arelin M, Rohde C, Mütze U, Weigel JF, Mohnike K, Baerwald C, Scholz M, Kiess W, Pfäffle R, Beblo S (2017). Growth and Final Height Among Children With Phenylketonuria. *Pediatrics*, 140: e20170015.

Die Online-Version des Artikel ist zu finden unter:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20170015>

Die Wiederverwendung des Artikels unterliegt den Allgemeinen Geschäftsbedingungen des Herausgebers.

Copyright & Usage: Copyright © 2017 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved.

Growth and Final Height Among Children With Phenylketonuria

Alena G. Thiele, Ruth Gausche, Cornelia Lindenberg, Christoph Beger, Maria Arelin, Carmen Rohde, Ulrike Mütze, Johannes F. Weigel, Klaus Mohnike, Christoph Baerwald, Markus Scholz, Wieland Kiess, Roland Pfäffle and Skadi Beblo
Pediatrics 2017;140;

DOI: 10.1542/peds.2017-0015 originally published online October 31, 2017;

Updated Information & Services	including high resolution figures, can be found at: http://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20170015
Supplementary Material	Supplementary material can be found at: http://pediatrics.aappublications.org/content/suppl/2017/10/16/peds.2017-0015.DCSupplemental
References	This article cites 46 articles, 7 of which you can access for free at: http://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20170015.full#ref-list-1
Subspecialty Collections	This article, along with others on similar topics, appears in the following collection(s): Endocrinology http://classic.pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/endocrinology_sub Metabolic Disorders http://classic.pediatrics.aappublications.org/cgi/collection/metabolic_disorders_sub
Permissions & Licensing	Information about reproducing this article in parts (figures, tables) or in its entirety can be found online at: https://shop.aap.org/licensing-permissions/
Reprints	Information about ordering reprints can be found online: http://classic.pediatrics.aappublications.org/content/reprints

Pediatrics is the official journal of the American Academy of Pediatrics. A monthly publication, it has been published continuously since . Pediatrics is owned, published, and trademarked by the American Academy of Pediatrics, 141 Northwest Point Boulevard, Elk Grove Village, Illinois, 60007. Copyright © 2017 by the American Academy of Pediatrics. All rights reserved. Print ISSN:

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



3.2 Studie 2

Molecular Genetics and Metabolism Reports 4 (2015) 62–67



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/molecular-genetics-and-metabolism-reports/>

The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply



Alena G. Thiele^a, Carmen Rohde^a, Ulrike Mütze^a, Maria Arelin^a, Uta Ceglarek^b, Joachim Thiery^b, Christoph Baerwald^c, Wieland Kiess^a, Skadi Beblo^{a,*}

^a Hospital for Children and Adolescents, Centre for Pediatric Research Leipzig (CPL), Department of Women and Child Health, University Hospitals, University of Leipzig, Liebigstraße 20 a, 04103 Leipzig, Germany

^b Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University of Leipzig, Liebigstraße 27, 04103 Leipzig, Germany

^c Department of Internal Medicine, University Hospitals, University of Leipzig, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 May 2015

Received in revised form 13 July 2015

Accepted 13 July 2015

Available online xxxx

ABSTRACT

Background and aims: BH₄-sensitive phenylketonuria (PKU) patients relax their phenylalanine (Phe) restricted diet due to increased Phe tolerance, while keeping dried blood Phe concentrations within the therapeutic range. We aimed to investigate metabolic control, eating habits and nutrient supply under long-term BH₄-therapy. **Patients and methods:** Retrospective analysis of mean dried blood Phe concentrations and their variability, food and nutrient intake in BH₄-sensitive patients (n = 8, 3f, age 6.0–16.6 y) under classical dietary treatment for one year and during the three years after initiation of BH₄.

Results: Phe concentrations of BH₄-sensitive PKU patients remained within therapeutic range throughout the observation period, independent of therapeutic regime. Under BH₄, Phe tolerance increased significantly (493.2 ± 161.8 mg/d under classical diet vs 2021.93 ± 897.4 mg/d two years under BH₄; P = 0.004). Variability of Phe concentrations remained unchanged (mean SD; P = 1.000). Patients adjust their food choice and significantly increased their intake of cereals, potatoes, dairy products and meat (P = 0.019, P = 0.016, P = 0.016 and P = 0.016, respectively). Under diet changes after implementation of BH₄ a drop in micronutrient intake (vitamin D, folic acid, iron, calcium, iodine) could be revealed (P = 0.005, P < 0.001, P = 0.004, P = 0.001, P = 0.003, respectively).

Conclusions: BH₄-sensitive PKU patients can achieve good metabolic control under an adjuvant BH₄- or a BH₄ monotherapy. The liberalized diet under BH₄ seems to jeopardize the quality of patients' nutrition, and these patients require close follow-up and special nutrition education to minimize the risk for imbalanced diet and nutrient deficiencies.

© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abbreviations: AAM, amino acid mixture; BH₄, tetrahydrobiopterin; Phe, phenylalanine; PKU, phenylketonuria.

* Corresponding author at: Hospital for Children and Adolescents, Centre of Paediatric Research, Leipzig (CPL), Department of Women and Child Health, University Hospitals, University of Leipzig, Liebigstraße 20 a, D-04103 Leipzig, Germany.

E-mail addresses: Alena.Thiele@medizin.uni-leipzig.de (A.G. Thiele),

Carmen.Rohde@medizin.uni-leipzig.de (C. Rohde), Ulrike.Muetze@medizin.uni-leipzig.de

(U. Mütze), Maria.Arelin@medizin.uni-leipzig.de (M. Arelin),

Uta.Ceglarek@medizin.uni-leipzig.de (U. Ceglarek),

Joachim.Thiery@medizin.uni-leipzig.de (J. Thiery),

Christoph.Baerwald@medizin.uni-leipzig.de (C. Baerwald),

Wieland.Kiess@medizin.uni-leipzig.de (W. Kiess), Skadi.Beblo@medizin.uni-leipzig.de

(S. Beblo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.07.002>

2214-4269/© 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Since approval of sapropterindihydrochlorid (BH₄) for the treatment of BH₄-sensitive phenylketonuria (PKU, OMIM 261600), a large number of patients switched from classical dietary treatment (phenylalanine (Phe) restricted diet and Phe-free amino acid supplements enriched with micronutrients) to an additional BH₄ supplementation [1]. BH₄ therapy usually allows increase of daily Phe consumption by a factor of 2–3, still keeping Phe concentrations in dried blood within the therapeutic range [2]. Some BH₄-sensitive PKU patients can entirely stop dietary treatment and no longer need any amino acid supplement (AAM) [2,3,4]. As a consequence, quality of life, therapy adherence and thus, long-term metabolic control and outcome of these patients might be improved [1,5]. Moreover, there is some evidence for a stabilization of Phe concentrations under BH₄ therapy [6,7]. This is of

importance as the stability of Phe concentrations in the organism seems to have a relevant influence on long-term cognitive outcome [6,8,9,10]. Higher Phe fluctuations are associated with cognitive deficits, especially with a negative impact on working memory, inhibitory control and executive strategic processing [9].

Switching from a Phe restricted diet to a relaxed or even free diet under BH₄ supply is a challenge. Due to the increased Phe tolerance, patients are allowed to extend their choice of natural food. Initially, they maintain some of their customary eating patterns such as a restricted consumption of food with high protein content e.g. dairy products, fish or meat. At the same time, they partly adopt eating habits of the general population. As a consequence, fruit and vegetable consumption markedly decreases, while the supply of potatoes, pasta and rice exceeds the average intake of the healthy peers [2]. Such an imbalanced nutrition bears a high risk for an insufficient micronutrient intake [2, 11] and may result in impaired physical and neurological development [12,13,14]. Changing eating habits, indeed, is difficult, as food preferences and aversions primarily develop during the first years of life resulting in stable and almost unchangeable eating patterns [15].

The study presented here aimed to evaluate metabolic control, including variability of blood Phe, as well as food and nutrient intake in BH₄-sensitive PKU patients under long-term BH₄ therapy.

2. Patients and methods

2.1. Patients

A retrospective analysis of metabolic control comprising variations of Phe concentrations as well as food and nutrient intake over a period of four years (one year prior BH₄ and three years under BH₄ treatment) in eight BH₄-sensitive PKU patients (3f/5 m) was performed. All patients proved to be BH₄-sensitive by a six week prolonged BH₄-responsiveness test, as previously described [5]. All included PKU patients were diagnosed by newborn screening and early and continuously treated by a Phe restricted diet with essential amino acid as well as micronutrient supply by AAM until the start of BH₄. They followed the BH₄ therapy at least for three years. Patients received individual diet counseling at each clinical visit, at least four times a year.

The study was approved by the University of Leipzig's ethics committee (registration-number 440-12-17122012) and registered at DRKS, the International Clinical Trials Registry Platform (DRKS00004942).

3. Methods

3.1. Assessment of dried blood Phe concentrations

Dried blood Phe concentrations were regularly assessed according to the current recommendations for treatment of PKU for the German speaking countries [16]. Phe concentrations in dried blood were determined by liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), as previously described [17].

3.2. Assessment of food and nutrient intake

Information about food consumption and nutrient intake (Phe, energy, macro- and micronutrients: iron, iodine, calcium, zinc, vitamin D, C, B1, B2, B6, B12 and folic acid) was gathered from detailed three-day dietary records. Food choice and mean nutrient intake of BH₄-sensitive patients were evaluated before (under classical PKU diet) and after three months and two years of BH₄-therapy.

All ingested food was allocated to food groups as previously described [2] and shown in Fig. 1. Nutritional analysis was conducted using the Food and Control Management System "Diät 2000" based on the updated version of the Bundeslebensmittelschlüssel [18]. Additional information on AAM, low protein food as well as other processed food provided by the manufacturers was added to the database.

Mean nutrient intake of BH₄-sensitive patients under BH₄ therapy was compared to the current recommendations for nutrient intake [19]. In addition, mean nutrient as well as food intake were compared to data from a cohort of age-matched healthy German children [20].

3.3. Statistics

All procedures were performed using SPSS for Windows 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

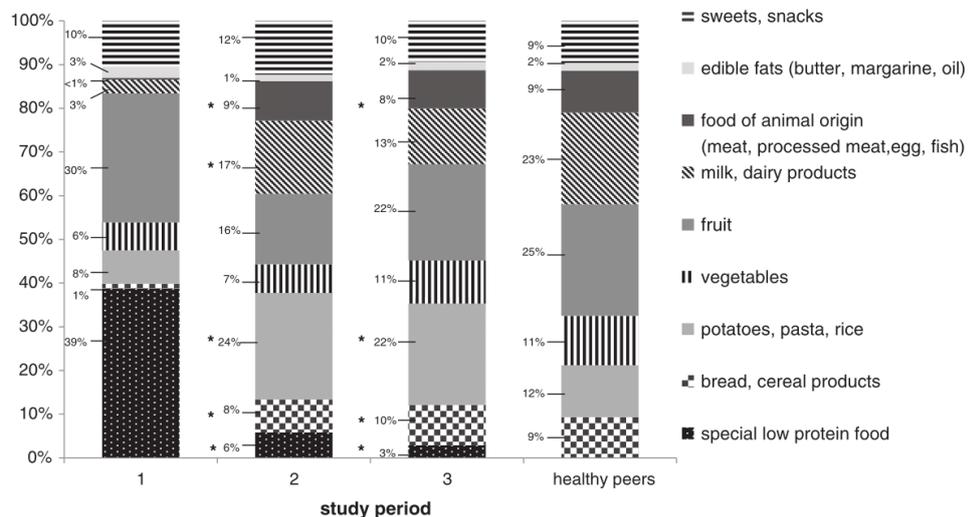


Fig. 1. Food consumption of BH₄-sensitive patients under Phe restricted diet (bar 1) compared to BH₄ therapy three months and two years after its introduction (middle bars 2 and 3) compared to age-matched healthy German children (right bar). Shown are the shares of food groups (%) of total food consumption (*significant differences in BH₄-sensitive patients under Phe restricted diet compared to BH₄ therapy: bread: study period 1 vs. 2 $P = 0.014$ and 1 vs 3 $P = 0.019$; potatoes, pasta rice 1 vs 2 $P = 0.008$ and 1 vs 3 $P = 0.016$; milk/dairy products: 1 vs 2 $P = 0.016$; food of animal origin (meat, processed meat, fish, egg): 1 vs 2 $P = 0.008$ and 1 vs 3 $P = 0.016$; special low protein products: 1 vs 2 $P = 0.008$ and 1 vs 3 $P = 0.016$).

Mean and standard deviation (SD) of Phe concentrations and amount of Phe concentrations above the age specific therapeutic range (given as percentage of total the number of Phe concentrations) were computed per evaluated year (one year prior BH₄ treatment, years one, two, and three after BH₄ initiation) of each single patient. Laboratory and nutritional data from each study period were averaged and used for analyses. If normality of distribution could be assured, longitudinal changes in mean Phe concentrations and nutrient supply over the different study periods were analyzed by Wilk's multivariate analysis of variance (MANOVA) with "time" as the within-subject factor with four levels (study periods 1 through 4). If Wilk's analysis yielded a significant effect of "time", this was followed by repeated (sequential) contrasts to locate pairs with significant changes over time. In analogy, data which did not follow a normal distribution were analyzed by Friedman test and Wilcoxon test. Phe variability was evaluated by averaging the SDs from the single patients. Significance was accepted for $P < 0.05$. Data are given as mean \pm standard deviation unless otherwise stated.

4. Results

4.1. Patient characteristics

Patients' mean age at introduction of BH₄ was 10.5 ± 3.8 years (range 6.0–16.6 years). Under classical PKU diet and even under BH₄ all except two patients showed normal height and body weight development with a BMI between the 3rd and the 97th percentile. One patient had a BMI above the 97th percentile, another one below the 3rd percentile, already before starting BH₄ therapy.

BH₄ was administered as Kuvan® (Merck Serono) with an initial median dosage of 18 mg/kg KG (range 10–19 mg/kg KG). Under BH₄ therapy, five of the eight BH₄-sensitive patients could give up their Phe restricted diet entirely and stopped any AAM supply because of adequate protein intake from natural food. In the other three BH₄-sensitive patients AAM dosage could be reduced, they could only partly liberate their diet. However, in one patient AAM supply had to be reintroduced due to severe atopic skin lesions, improving thereafter.

4.2. Metabolic control and Phe tolerance

All investigated BH₄-sensitive patients showed good metabolic control over the complete evaluation period. Mean dried blood Phe concentrations rose significantly over time (Table 1), but stayed within therapeutic range [16].

Simultaneously, the patients could significantly increase their mean Phe consumption under BH₄ treatment by a factor 4 (Phe tolerance at baseline 493.2 ± 161.8 mg/d vs. 2208.9 ± 1336.4 mg/d and 2021.9 ± 897.4 mg/d after three months and two years, respectively; $P = 0.018$ and $P = 0.004$).

During the evaluation period the frequency of Phe concentrations above the therapeutic range declined in all patients as they got older and in some, a higher upper therapeutic value was allowed according to the current recommendations for treatment of PKU for the German

speaking countries [16]. However, the differences were not significant. The variability of Phe concentrations in dried blood did not change over time in BH₄-sensitive patients (Table 1).

4.3. Food consumption by BH₄-sensitive patients

Fig. 1 shows the food consumption by BH₄-sensitive PKU patients under classical dietary treatment compared to BH₄ therapy three months and two years after its initiation. In addition, these data are compared to data from aged-matched healthy German children [20].

Before introduction of BH₄ therapy, all BH₄-sensitive patients followed a Phe restricted diet, having some characteristics of a vegan diet. Due to the partially very low Phe tolerance these patients spent important shares of total food consumption on fruit and vegetables and on special low protein products, mainly bread, pasta and milk substitute. Additionally, they consumed relatively large amounts of sweets. Only very small amounts of normal bread, milk, dairy products, processed meat or fish were consumed.

As a result of the increased Phe tolerance under BH₄ these patients markedly increased their intake of normal, protein rich food, primarily bread, potatoes, pasta and rice during short-term follow-up over a three month period (Fig. 1). Their mean consumption of milk, dairy products, meat and processed meat rose significantly, but with marked interindividual differences. The consumption of fish or egg products remained very low in all patients. No change over long-term follow-up could be observed. The markedly reduced fruit consumption after initiation of BH₄ re-increased slightly, but not significantly over the two following years. The mean consumption of special low protein products significantly declined further in long-term follow-up. No changes over the complete study course could be detected regarding the consumption of edible fats as well as sweets and snacks.

Compared to age-matched healthy German children, BH₄-sensitive PKU patients still show remarkable differences in nutrition habits. Over a period of two years the consumption of fruit, vegetables, meat and sweets became similar to this of the healthy peers. However, even after two years of adaptation their consumption of milk and dairy products was markedly lower. In contrast, BH₄-sensitive patients nearly consumed twice as much potatoes, pasta and rice compared to their peers.

4.4. Macronutrient intake of BH₄-sensitive patients

Under classical dietary treatment total protein intake (sum of synthetic protein from AAM and intact protein from natural food) was markedly above the recommended range ($171.5 \pm 41.8\%$ of DACH). Total protein intake remained stable throughout the evaluation period, but the proportions of synthetic and natural protein changed. Whereas under classical PKU diet patients ingest $123.9 \pm 30.7\%$ of current recommendation for protein intake [19] as synthetic protein from AAM, this amount declined to $26.6 \pm 45.6\%$ and $40.0 \pm 50.7\%$ under BH₄ therapy in short- and long-term follow-up, respectively. In contrast, the ingested amount of natural protein increased from $47.5 \pm 17.1\%$ of the current recommendations under classical dietary treatment to $146.6 \pm 80.2\%$

Table 1
Metabolic control of eight BH₄-sensitive PKU patients throughout the evaluation period.

	Before BH ₄ treatment/under Phe restricted diet (A)	1. year under BH ₄ (B)	2. year under BH ₄ (C)	3. year under BH ₄ (D)	P ^a
Mean Phe concentration in dried blood ($\mu\text{mol/l}$) (SD)	262.2 (129.4)	337.1 (129.6)	382.7 (148.1)	371.7 (119.8)	A vs B $P = 0.016^b$ A vs C $P = 0.016^b$ A vs D $P = 0.008^b$ B vs D $P = 0.039^b$
Mean percentage of Phe concentrations above the therapeutic range (SD)	13.2 (23.7)	26.2 (28.4)	14.3 (28.1)	15.1 (28.1)	n.s.
Mean variability of Phe concentrations ($\mu\text{mol/l}$) (SD)	77.9 (35.9)	87.0 (24.7)	84.4 (24.9)	80.6 (29.3)	n.s.

^a Analysis by Friedman test, and Wilcoxon test.

^b Significant differences.

and $121.6 \pm 47.4\%$ three months and two years after initiation of BH₄ therapy.

Whereas under classical PKU diet BH₄-sensitive patients' mean carbohydrate intake was adequate, this dropped below the current recommendations after three-month BH₄ therapy ($81.8 \pm 20.4\%$; [19]), remaining stable during long-term follow-up ($82.7 \pm 21.4\%$). However, due to high variability, these differences were not significant. The mean fat intake as well as total caloric intake remained unchanged over the complete time of investigation ($P = 1.000$ and $P = 0.527$).

4.4.1. Micronutrient intake by BH₄-sensitive patients

Fig. 2a–c displays the mean micronutrient intake of BH₄-sensitive patients under BH₄ compared to classical dietary treatment and additionally, in comparison to data from aged-matched healthy German children [19].

Under classical dietary treatment all BH₄-sensitive patients showed a sufficient micronutrient supply. The highest percentage of vitamins and minerals was derived from AAM and only a small amount from natural food. Three months after introduction of BH₄ therapy the patients' micronutrient intake decreased compared to the classic dietary treatment and partially dropped markedly below the current recommendations [19] as the patients reduced or even stopped AAM supply. The differences were significant for vitamin D, folic acid, iron, calcium, iodine and zinc. After two-year BH₄ therapy, the mean intake of these

micronutrients slightly improved, mainly driven by one patient in whom AAM was reintroduced. However, even after two years the patients do not meet the recommendation for vitamin D, folic acid, iron, calcium and iodine supply. Including the vitamin C content of Kuvan® (5 mg vitamin C per 100 mg sapropterin dihydrochloride), total vitamin C supply did not differ between classical PKU diet and BH₄ therapy ($P = 1.000$).

In comparison to our data, healthy German children aged 6 to 17 years meet the recommendations for almost all investigated micronutrients except for vitamin D and iodine (Fig. 2a–c).

5. Discussion

Classical PKU is one of the most common inborn errors of amino acid metabolism [16]. Patients depend on a very strict lifelong Phe restricted diet. About 20% of the patients prove to be BH₄-sensitive [21], therefore enjoying a significant better residual enzyme activity under BH₄ supplementation. Under an adjuvant BH₄ therapy these patients can liberalize their dietary restrictions and most of them adapt eating habits of their healthy peers.

The study presented here investigated metabolic control and eating habits, including food and nutrient intake of eight BH₄-sensitive PKU patients under long-term therapy with BH₄. All these patients benefit from a significant increase of their Phe tolerance by a factor of four under BH₄,

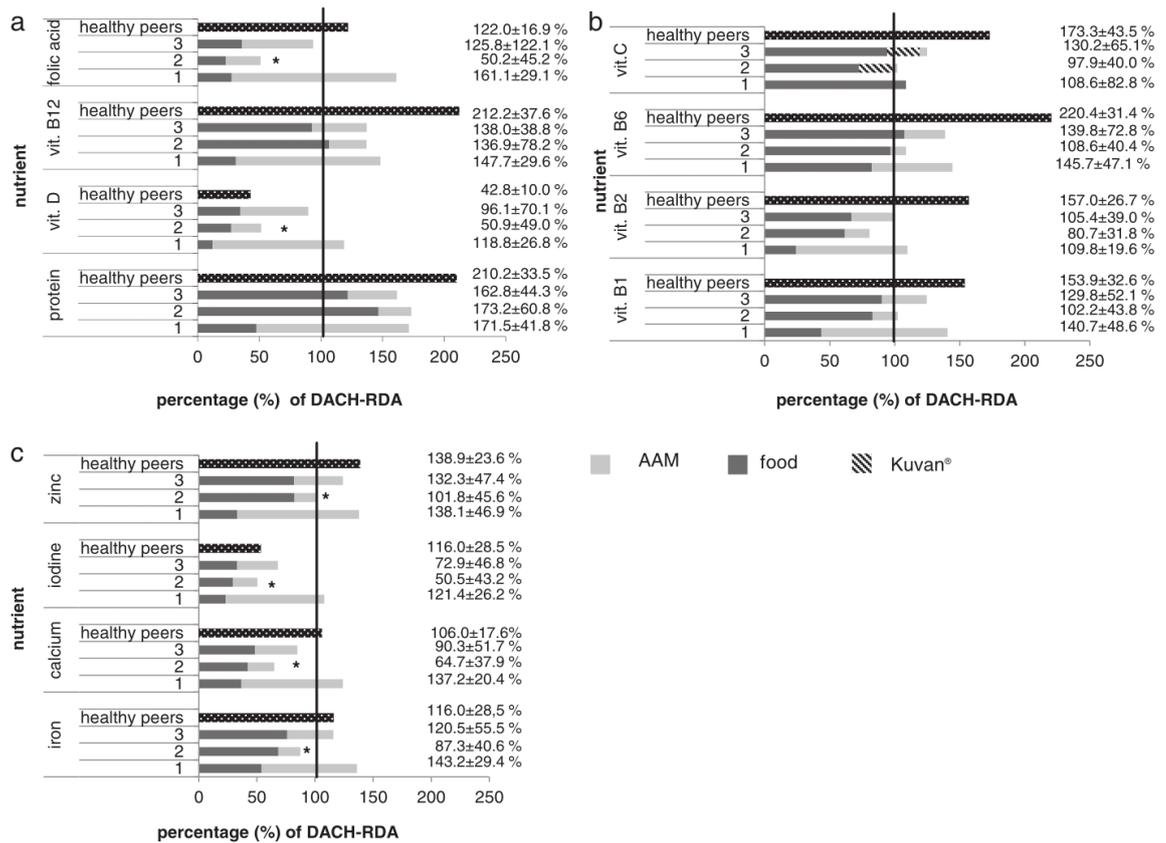


Fig. 2. (a–c). Protein and micronutrient intake of BH₄-sensitive patients under Phe restricted diet (left bar:1) and under BH₄ therapy 3 months and 2 years after its introduction (middle bars 2 and 3) in compared to age-matched healthy German children (right bar) as percent of DACH-RDA. The vitamin C content of Kuvan® was included into the calculation (5 mg vitamin C per 100 mg Kuvan®). Under the Phe restricted diet all these patients took an AAM, while under BH₄ only 3 and 4 patients took some, respectively (*significant differences in total micronutrient intake in BH₄-sensitive patients under Phe restricted diet compared to BH₄ therapy: P_{vitamin D} = 0.005; P_{folic acid} < 0.001; P_{iron} = 0.004; P_{calcium} = 0.001; P_{iodine} = 0.003, P_{zinc} = 0.022).

while keeping Phe concentrations in the therapeutic range. No changes regarding Phe fluctuations could be revealed.

Consumption of special low protein food and fruits declined in favor of more protein rich food e.g. normal bread, dairy products and meat. In four BH₄-sensitive patients Phe restricted diet and AAM supply could be terminated, the other four further needed some Phe restriction and AAM, even during long-term follow-up. Micronutrient supply declined under BH₄ therapy and dropped below the recommended range, even over the long-term course of follow-up.

Whereas the BH₄-sensitive PKU patients showed a significant decrease in Phe concentration during the BH₄-responsiveness-test [5], in long-term course their mean Phe concentration under BH₄ therapy was higher compared to one year prior the introduction of BH₄ under classical PKU-diet. Nevertheless, the mean Phe concentration of the single patient remained within the age-dependent therapeutic range and the mean percentage of Phe concentrations above the therapeutic range declined [16]. This is caused by the patients' change in age during the 3-year evaluation period.

With the markedly increased Phe tolerance under BH₄, patients immediately changed their eating habits, which remained relatively stable over the long-term follow-up. Fortunately, the initially decreased fruit intake after BH₄-introduction recovers after two years of BH₄-treatment and is comparable to the group of healthy German children [20]. This is important as fruit and vegetables provide vitamins, minerals, trace elements, phytochemicals and dietary fiber and therefore being essential in a healthy nutrition.

The main difference in food choice between long-term BH₄ treated patients and their healthy peers consists in a markedly lower consumption of fish among food of animal origin and dairy products while the missing energy of this food group is replaced by a doubled intake of potatoes and pasta. This is mirrored in the insufficient supply of their dependent micronutrients: iodine, calcium and vitamin D [19]. These long-term data confirm the results revealed in our earlier study about food consumption and nutrient intake in BH₄-sensitive patients on a relaxed diet due to BH₄ supplementation over a short-term period [2]. In one of the investigated patients, however, AAM had to be reintroduced for development of atopic skin rashes while simultaneously showing a drop of serum zinc concentrations below the normal range. In addition, his protein intake dropped below 80% of the recommended amount. Especially the first time after implementation of a BH₄ therapy seems to be a critical period with respect to patient's nutrient intake as the switching from a strict to a liberalized diet regime is difficult for many of them. Nonetheless, nutrition dependent diseases should be considered in the long-term follow-up of these patients [12,13,14] as for all PKU patients with a relatively high Phe tolerance [11]. Improvement of micronutrient intake by adjusting food choice would be desirable. Despite repeated specific dietary training, this could not be achieved over a two year period. The factors influencing food choice are very complex, including socio-economic components as well as psychological aspects [22,23]. Furthermore, parents' eating habits are an important factor influencing their children's choice of food [24]. Changing eating habits, in general, is difficult and needs time. Food preferences and aversions primarily develop during the first years of life resulting in stable eating patterns [15]. With regard to this aspect, an early start of BH₄ therapy, even within the first weeks of life after neonatal testing of BH₄-sensitivity would be desirable. The efficient and safe application of BH₄ even in children under four years of age could already be shown [25].

In conclusion, with an adjuvant BH₄ therapy or a BH₄ monotherapy, BH₄-sensitive PKU patients can maintain good metabolic control. Switching from a strict Phe restricted diet to a relaxed or even free diet under BH₄ still seems to be a challenge regarding patients' nutrition. Especially patients who stop AAM supply are at a higher risk for nutrient deficiencies as seen in short- as well as long-term follow-up. Therefore, these patients need close follow-up.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Prof. Markus Scholz (Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology (IMISE), University of Leipzig) for statistically counseling.

This work was partly supported by an unrestricted investigator initiated research grant by Nutricia GmbH, Nutricia metabolics.

We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and Universität Leipzig within the program of Open Access Publishing.

References

- [1] S. Keil, K. Anjema, F.J. van Spronsen, N. Lambruschini, A. Burlina, A. Bélanger-Quintana, et al., Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study, *Pediatrics* 131 (2013) e1881–e1888, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-3291>.
- [2] A.G. Thiele, J.F. Weigel, B. Ziesch, C. Rohde, U. Mütze, U. Ceglarek, J. Thiery, A.S. Müller, W. Kiess, S. Beblo, Nutritional Changes and micronutrient supply in patients with phenylketonuria under therapy with tetrahydrobiopterin (BH₄), *JIMD Rep.* 9 (2013) 31–40.
- [3] N. Lambruschini, B. Pérez-Dueña, M.A. Vilaseca, A. Mas, R. Artuch, R. Gassió, L. Gómez, A. Gutiérrez, J. Campistol, Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy, *Mol. Genet. Metab.* 86 (Suppl 1) (2005) S54–S60.
- [4] A. Burlina, N. Blau, Effect of BH₄ supplementation on phenylalanine tolerance, *J. Inher. Metab. Dis.* 32 (2009) 40–45, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0947-1>.
- [5] B. Ziesch, J. Weigel, A. Thiele, U. Mütze, C. Rohde, U. Ceglarek, J. Thiery, W. Kiess, S. Beblo, Tetrahydrobiopterin (BH₄) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life, *J. Inher. Metab. Dis.* 35 (2012) 983–992, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9458-1>.
- [6] B.K. Burton, H. Bausell, R. Katz, H. Laduca, C. Sullivan, Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH₄-responsive phenylketonuria (PKU), *Mol. Genet. Metab.* 101 (2010) 110–114, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jymgme.2010.06.015>.
- [7] M. Humphrey, J. Nation, I. Francis, A. Boneh, Effect of tetrahydrobiopterin on Phe/Tyr ratios and variation in Phe levels in tetrahydrobiopterin responsive PKU patients, *Mol. Genet. Metab.* 104 (2011) 89–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jymgme.2011.05.011>.
- [8] V. Anastasoae, L. Kurzius, P. Forbes, S. Waisbren, Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria, *Mol. Genet. Metab.* 95 (2008) 17–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jymgme.2008.06.014>.
- [9] A. Hood, D.K. Grange, S.E. Christ, R. Steiner, D.A. White, Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria, *Mol. Genet. Metab.* 111 (2014) 445–451, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jymgme.2014.01.012>.
- [10] M. Cleary, F. Trefz, A.C. Muntau, F. Feillet, F.J. van Spronsen, A. Burlina, A. Bélanger-Quintana, M. Giżewska, C. Gasteyer, E. Bettiol, N. Blau, A. MacDonald, Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes, *Mol. Genet. Metab.* 110 (2013) 418–423.
- [11] C. Rohde, A. von Teeffelen-Heithoff, A.G. Thiele, M. Arelin, U. Mütze, C. Kiener, J. Gerloff, C. Baerwald, S. Schultz, C. Heller, A.S. Müller, W. Kiess, S. Beblo, PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies, *Eur. J. Clin. Nutr.* 68 (2014) 119–124, <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.218>.
- [12] E.B. Heaton, D.G. Savage, J.C. Brust, T.J. Garrett, J. Lindenbaum, Neurologic aspects of cobalamin deficiency, *Medicine (Baltimore)* 70 (1991) 229–245.
- [13] R.E. Black, S.M. Williams, I.E. Jones, A. Goulding, Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health, *Am. J. Clin. Nutr.* 76 (2002) 675–680.
- [14] P. Santiago-Fernandez, R. Torres-Barahona, J.A. Muela-Martínez, G. Rojo-Martínez, E. García-Fuentes, M.J. Garriga, A.G. León, F. Soriguer, Intelligence quotient and iodine intake: a cross-sectional study in children, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (2004) 3851–3857.
- [15] J.A. Mennella, C.E. Griffin, G.K. Beauchamp, Flavor programming during infancy, *Pediatrics* 113 (2004) 840–845.
- [16] H.J. Bremer, P. Bührdel, P. Burgard, P.C. Clemens, D. Leupold, E. Mönch, H. Przyrembel, F.K. Trefz, K. Ullrich, Therapie von Patienten mit Phenylketonurie, Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselfstörungen (APS) (German), *Monatsschr. Kinderheilkd.* 145 (1997) 961–962.
- [17] U. Ceglarek, P. Müller, B. Stach, P. Bührdel, J. Thiery, W. Kiess, Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: sensitive newborn screening for phenylketonuria, *Clin. Chem. Lab. Med.* 40 (2002) 693–697.
- [18] Hartmann B, Bundeslebensmittelschlüssel. Max-Rubner-Institut. (2014). (Available from URL: <http://www.bls.nvs2.de/>).
- [19] Germany (D), Austrian (A), Swiss (CH)DACH-Reference values for the intake of nutritive substances (Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, DGE 2000) Deutsche

- Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), die Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung SGE, Schweizerische Vereinigung für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: DACH; 2000.
- [20] G.B.M. Mensink, H. Heseker, A. Richter, A. Stahl, C. Vohmann, Ernährungsstudie als KiGGS-Modul (EsKiMo), 2007. (Available from: URL: <http://www.bmelv.de/cae/servlet/contentblob/378624/publicationFile/25912/EsKiMoStudie.pdf>).
- [21] B. Fiege, N. Blau, Assessment of tetrahydrobiopterin (BH₄) responsiveness in phenylketonuria, *J. Pediatr.* 150 (2007) 627–630.
- [22] M.F. Zabinski, T. Daly, G.J. Norman, J.W. Rupp, K.J. Calfas, J.F. Sallis, K. Patrick, Psychosocial correlates of fruit, vegetable, and dietary fat intake among adolescent boys and girls, *J. Am. Diet. Assoc.* 106 (2006) 814–821.
- [23] K. Elfhag, S. Tholin, F. Rasmussen, Consumption of fruit, vegetables, sweets and soft drinks are associated with psychological dimensions of eating behaviour in parents and their 12-year-old children, *Public Health Nutr.* 11 (2008) 914–923, <http://dx.doi.org/10.1017/S136898008002371>.
- [24] I. de Bourdeaudhuij, S. te Velde, J. Brug, P. Due, M. Wind, C. Sandvik, L. Maes, A. Wolf, C. Perez Rodrigo, A. Yngve, I. Thorsdottir, M. Rasmussen, I. Elmadfa, B. Franchini, K.I. Klepp, Personal, social and environmental predictors of daily fruit and vegetable intake in 11-year-old children in nine European countries, *Eur. J. Clin. Nutr.* 62 (2008) 834–841.
- [25] O. Leuret, M. Barth, A. Kuster, D. Eyer, L. de Parscau, S. Odent, B. Gilbert-Dussardier, F. Feillet, F. Labarthe, Efficacy and safety of BH₄ before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria, *J. Inherit. Metab. Dis.* 35 (2012) 975–981, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9464-3>.

3.3 Studie 3

Mütze et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:27
DOI 10.1186/s13023-016-0410-6

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access



Ten years of specialized adult care for phenylketonuria – a single-centre experience

Ulrike Mütze^{1,3,4†}, Alena Gerlinde Thiele^{1*†}, Christoph Baerwald², Uta Ceglarek³, Wieland Kiess¹ and Skadi Beblo¹

Abstract

Background: Specialized adult care of phenylketonuria (PKU) patients is of increasing importance. Adult outpatient clinics for inherited errors of metabolism can help to achieve this task, but experience is limited. Ten years after establishment of a coordinated transition process and specialised adult care for inherited metabolic diseases, adult PKU care was evaluated with respect to metabolic control, therapy satisfaction, life satisfaction, sociodemographic data, economical welfare as well as pregnancy outcome.

Methods: All PKU patients transferred from paediatric to adult care between 2005 and 2015 were identified. A retrospective data analysis and a cross-sectional survey in a sub-cohort of 30 patients including a questionnaire for assessing quality of life (FLZm) were performed as a single-centre investigation at the metabolic department of the University Hospital Leipzig, Germany. For statistical analysis, Mann-Whitney-U-test, t-test for independent samples, ANOVA and chi square test were used as appropriate.

Results: 96 PKU patients (56 females/40 males; median age 32 years, range 18–62) were included. In the last 3-year period, 81 % of the transferred patients still kept contact to the adult care centre. Metabolic control was stable over the evaluation period and dried blood phenylalanine concentrations mostly remained within the therapeutic range (median 673.0 µmol/l, range 213.0–1381.1). Sociodemographic data, economical welfare and life satisfaction data were comparable to data from the general population. However, differences could be revealed when splitting the cohort according to time of diagnosis and to management during childhood. 83 % of the PKU adults were satisfied with the transition process and current adult care. 25 completed pregnancies were supervised; three newborns, born after unplanned pregnancy, showed characteristic symptoms of maternal PKU syndrome.

Conclusions: Continuous care for adult PKU patients in a specialized outpatient clinic is successful, leading to good to satisfactory metabolic control and social outcomes. Uninterrupted good metabolic treatment throughout childhood and adolescence positively influences educational, professional and economic success in later life. Further effort in specialized paediatric and adult metabolic care is needed to prevent loss of follow-up and to support the recommended life-long treatment and/or care.

Keywords: Phenylketonuria, Adult care, Transition, Metabolic control, Maternal PKU syndrome, Sociodemographic outcome

* Correspondence: Alena.Thiele@medizin.uni-leipzig.de

†Equal contributors

¹Department of Women and Child Health, Hospital for Children and Adolescents, Centre for Paediatric Research Leipzig (CPL), University Hospitals, University of Leipzig, Liebigstr. 20 a, 04103 Leipzig, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Mütze et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

The need for consistent life-long care for chronically ill patients with special health care issues is increasingly recognized and requires further attention and development [1]. Especially the transition of adolescents from paediatric to adult health care is highly vulnerable [2–4]. They face new responsibilities for their own health care, calling for personal initiative and independence with respect to their disease management. In this situation, they are at risk to drop out of medical care [5, 6]. This is especially true for patients with inherited metabolic diseases, such as phenylketonuria (PKU; OMIM 261600) [7–9]. So far, the majority of adults with PKU are still treated in paediatric centres [8]; specialized adult centres are rare [8, 9]. Current guidelines recommend life-long treatment and medical attention to obtain the best possible neurologic outcome and to avoid comorbidities [10–12]. In addition, with an increasing number of PKU patients reaching reproductive age, the prevention of maternal PKU syndrome, a severe embryopathy affecting the unborn child of insufficiently controlled PKU mothers, is of increasing importance [13].

To overcome these challenges, an adult outpatient clinic and a coordinated transition process for patients with inherited errors of metabolism was established in 2005 in a cooperation of the paediatric outpatient clinic and the department of internal medicine at the University Hospital of Leipzig, Germany [9]. Since then, all patients 18 years and older with inherited metabolic diseases were transferred from paediatric to adult care. The adult metabolic care includes regular clinic visits and laboratory controls as well as dietary counselling and educational training.

The aim of this study was to evaluate the appropriateness of specialized adult metabolic care 10 years after its establishment. For this purpose, we retrospectively analysed medical records with respect to metabolic control, frequency of clinic visits, and adherence to treatment. Also, data on pregnancies and pregnancy outcome as well as sociodemographic data and educational status were recorded. In addition, a cross-sectional survey was performed regarding current therapy, life satisfaction and satisfaction with the transition process and adult care.

Methods

Patients

All PKU patients transferred from paediatric to adult care between 2005 and 2015 and followed in the adult outpatient clinic for inherited metabolic diseases, University of Leipzig, Germany were identified and included in the data analysis. Sociodemographic data as well as metabolic data and frequency of clinic visits were retrieved from medical records and analysed retrospectively. For better interpretation, all included patients were divided into three groups, according to the time of diagnosis and treatment regime: group A was diagnosed

before implementation of newborn screening or beyond newborn period (age range 3 months to adulthood), group B was diagnosed by newborn screening (≤ 4 weeks of age) and treated early, with therapy interruption during childhood and adolescence for more than 4 years (start of interruption between 7–14 years of age, according to prior guidelines, effective in the German Democratic Republic [14]), and group C was diagnosed by newborn screening (≤ 4 weeks of age) and continuously treated throughout childhood and adolescence.

In addition, all completed pregnancies in PKU mothers over the evaluation period were recorded.

As an extension of the evaluation, a survey was performed in a sub-cohort. Inclusion in this survey was restricted to PKU patients with a minimum age of 18 years, confirmed diagnosis of PKU and therapy from the neonatal period (with or without interruption during childhood). Patients with other severe chronic diseases (i.e. metabolic diseases, epilepsy), concomitant oral medication except the phenylalanine (Phe) free amino acid mixture (AAM), or implementation of other diets except the PKU diet were excluded to avoid confounding effects. Also, PKU women currently pregnant or planning pregnancy were excluded from the survey for the same reason.

The study followed the principles of the guidelines in the World Medical Association Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 2000 and the harmonised ICH-Guideline for Good Clinical Practice. It was approved by the University of Leipzig's ethics committee (registration number 440-12-17122012) and registered at the International Clinical Trials Registry Platform (DRKS00004942). Patients who participated in the survey gave written informed consent.

Metabolic control

To evaluate patients' metabolic control, their annual individual average Phe concentrations in dried blood after transfer were calculated retrospectively. Every year, all patients with at least one contact with the metabolic centre (dried blood sample and/or clinic visit) were included in the final analysis. Analysis of Phe concentrations from dried blood spots was performed by liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) as described [15].

Survey

Between January 2013 and September 2015, all patients attending the outpatient clinic were screened for participation in the cross-sectional survey. Based on the questionnaire used in a prior transition study [9], a questionnaire was developed covering sociodemographic data (parenthood, educational achievement, employment, and net income), data on therapy management, dietary habits and metabolic control as well as satisfaction with transition and specialized adult care.

In addition, life satisfaction was assessed by “Questions on Life Satisfaction” (FLZm) [16], a standardised and validated questionnaire comprising the eight dimensions: friends, recreational activities, health, income/financial security, profession/work, domestic circumstances, family life/children, partnership/sexuality. In the evaluation process, the ratings for importance and satisfaction within the different dimensions are combined to receive information about weighted satisfaction, varying between -12 and +20 points. Global life satisfaction corresponds to the sum of the weighted satisfaction values with a maximum of 160 points.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Data are presented as median and range or as mean and standard deviation (SD), depending on data distribution. Mann-Whitney-*U*-test or *t*-test for independent samples were used to compare two groups. When more than two groups were compared, ANOVA was applied (with post-hoc Bonferroni test). Categorical data were analysed using the Chi square test. Significance was accepted for $P < 0.05$.

Results

Patients

Between October 2005 and March 2015, 96 adults with PKU (56 females/40 males; median age at time of analysis 32 years, range 18–62) were transferred from paediatric to specialized adult care.

The total number of patients with contact to the outpatient clinic slightly varied from year to year. In the past 3-year period, 81 % (44 females/32 males) of the transferred patients kept contact to the adult outpatient clinic. Contact was completely lost in 18 transferred patients. Seven of them informed us that they attended specialized care in a different centre due to vocational training or professional or personal reasons. No information was available for the remaining 11 patients despite regular effort to contact them.

Metabolic control

The median of individual mean dried blood Phe concentrations of all transferred PKU patients did not differ over the 10-year period (673.0 $\mu\text{mol/l}$, range 213.0–1381.1) and dried blood Phe concentration was within the therapeutic range (according to the current recommendations for the

German speaking countries [17]) most of the time. The concentrations were not significantly different between females and males. Median dried blood tyrosine concentrations (58.5 $\mu\text{mol/l}$, range 29.2–152.8) indicated an adequate supply. Dividing the cohort into the three groups (A, B, C) revealed some differences in metabolic control. Early diagnosed and continuously treated patients (group C) showed better metabolic control throughout the observation period than those with therapy interruption during childhood (group B). Interestingly, these differences were present (reaching statistical significance: $P = 0.011$ [ANOVA], driven by the difference of groups B and C: $P = 0.016$ [Bonferroni]) at the age of 6 years, i.e. even before treatment regimes diverged. Late diagnosis (group A) and therefore late introduction of the strict dietary treatment does not preclude good metabolic control (Table 2).

Since 2005, 25 completed pregnancies were supervised. Three newborns, born after unplanned pregnancy, showed characteristic symptoms of maternal PKU syndrome (Table 1). PKU patients with unplanned pregnancies exhibited significantly higher dried blood Phe concentrations than women with planned pregnancies ($P < 0.001$) and had significantly fewer contacts with the metabolic centre (visits and/or dried blood samples).

Sociodemographic data

The majority of the adult PKU patients lived in the German federal state of Saxony, at distances up to 400 km from the metabolic centre. Sociodemographic data of the PKU cohort are shown in Table 2 in comparison to the annual statistics of Saxony for 2014 [18, 19]. While a slightly higher proportion of PKU patients quit school without formal graduation, educational attainment was similar to that of the general population. Income tended to be lower in PKU patients. Subgroup analysis showed that the majority of patients diagnosed late (group A) attended schools for special education and only one of these patients completed an apprenticeship. Patients without therapy interruption (group C) reached higher graduation levels, and even a slightly higher proportion achieved university graduation, as compared to the general population; presumably due to the sample size, chi square test was non-significant. PKU did not discourage patients from establishing a family, independent of prior therapy management. No parenthood was documented in the group of late diagnosed PKU so far.

Table 1 Metabolic control of PKU females during pregnancy, comparing dried blood Phe concentrations in planned and unplanned pregnancies (Mann-Whitney *U*-test)

Metabolic control during pregnancy	planned $n = 16$	unplanned $n = 9$	P
Median (range) number of laboratory controls	36 (17–47)	17 (1–30)	<0.001
Median (range) dried blood Phe concentration $\mu\text{mol/l}$	181 (101–485)	476 (172–878)	<0.001
Offspring with clinical signs of maternal PKU syndrome	0	3	

Table 2 Sociodemographic data and metabolic control of the investigated adult PKU cohort as well as for subgroups (group A = late diagnosed patients; group B = early diagnosed + therapy interruption ≥ 4 years during childhood/adolescence; group C = early diagnosed and continuously treated) compared to the reference population of German federal state of Saxony [18, 19]. Graduations: modern certificate (i.e. at the age of 15 years; after 9 years of school), secondary school certificate (i.e. at the age of 16 years; after 10 years of school), high school diploma (i.e. at the age of 18–19 years; after 12–13 years of school). The number of PKU patients per characteristic varies, as not all data of all patients were available

	PKU patients total (n = 96)	Group A (n ¹ = 8)	Group B (n ¹ = 29)	Group C (n ¹ = 59)	Population of Saxony 2014
Current median age (range) in years	32 (18–62)	32 (19–62)	39 (34–46)	30 (18–44)	n.a.
Number currently on/off diet (n)	76/20	6/2	21/8	49/10	n.a.
Graduation	n ² = 90	n ² = 7	n ² = 28	n ² = 55	
no graduation/special education [%]	14.5 ^a	85.7	10.7	3.6	8.7
secondary modern school certificate [%]	18.9	14.3	28.6	18.2	9.9
secondary school certificate [%]	43.3	0.0	50.0	45.5	52.0
high school diploma [%]	23.3	0.0	10.7	32.7	29.4
Educational attainment	n ² = 85	n ² = 7	n ² = 28	n ² = 51	
Apprenticeship [%]	77.6	14.3	89.3	76.5	77.2
University degree [%]	12.9	0.0	7.1	17.6	14.5
Without [%]	10.6 ^a	85.7	3.6	5.9 ^c	8.3
Net income (per month)	n ² = 24 ^b	n.a.	n ² = 8 ^b	n ² = 16 ^b	
<700€	20.8		12.5	25.0	13.0
700€–1500€	50.0		62.5	43.8	53.5
>1500€	29.2		25.0	31.2	33.5
Parenthood [%]	n ² = 78	n ² = 80.0	n ² = 23	n ² = 48	41.0
	41.0		56.5	39.6	
Metabolic control					
Median (range) dried blood Phe concentration during the 5 th year of life [$\mu\text{mol/l}$]	n ² = 74 307.3 (92.1–1246.6)	n ² = 3 203.9 (192.9–289.7)	n ² = 23 447.0 (107.9–1246.6)	n ² = 48 263.6 (92.1–901.9)	n.a.
Median (range) dried blood Phe concentration during the 18 th year of life [$\mu\text{mol/l}$]	n ² = 71 587.4 (52.5–1454.6)	n ² = 4 650.2 (434.8–1247.0)	n ² = 19 622.3 (169.7–1454.6)	n ² = 48 562.6 (52.5–1186.6)	n.a.
Current median (range) dried blood Phe concentration (last three values) [$\mu\text{mol/l}$]	n ² = 96 658.7 (109.1–1458.5)	n ² = 8 617.9 (323.4–1209.7)	n ² = 29 789.0 (109.1–1458.5)	n ² = 59 596.2 (168.1–1365.2)	n.a.

n¹: all retrospectively analysed patients

n²: patients with available data

n.a. not applicable

^aincludes late diagnosed PKU patients with special school education and patients still in education

^bdata available only for the participants of the survey (n = 30)

^cin total three patients, two of them are still trainees

Survey

During the survey period (January 2013 until September 2015), 67 patients attended the clinic at least once. Of these, 46 PKU patients fulfilled the inclusion criteria and were asked to participate, 21 were excluded due to late diagnosis (n = 5), comorbidities (n = 9) or pregnancy and pregnancy planning (n = 7). A total of 30 patients (17 females/13 males; median age 32 years, range 18–43) responded to the survey.

Results of the survey are presented in Table 3. Patients currently on diet showed significantly lower

mean dried blood Phe concentrations (n = 22; $637 \pm 212 \mu\text{mol/l}$, range 282–1072) compared to patients off diet (n = 8; $842 \pm 174 \mu\text{mol/l}$, range 530–1118, $P = 0.015$, dried blood Phe concentrations 1 year prior evaluation). Median tyrosine concentrations were significantly higher in patients on diet compared to patients off diet ($66.9 \mu\text{mol/l}$, range 37.0–162.5 vs $42.1 \mu\text{mol/l}$, range 32.8–67.4, $P = 0.006$). Interestingly, all but two patients off diet belonged to the group with therapy interruption of at least 4 years during childhood.

Table 3 Therapy management and satisfaction (single centre survey; $n = 30$; 17 females/13 males). A Clinic visits, laboratory controls and dietary treatment. B Transition satisfaction and coping with treatment

A: Clinic visits, laboratory controls and dietary treatment		
	n	%
Frequency of laboratory controls/dried blood samples		
Monthly	13	43.3
Every two month	5	16.7
Quarterly	5	16.7
Biannually	3	10.0
Annually	2	6.7
No answer	2	6.7
Frequency of clinic visits		
Quarterly	11	36.7
Three times a year	2	6.7
Biannually	12	40.0
Annually	4	13.3
No visits	1	3.3
Dietary treatment		
Phe/protein restricted diet	22	73.3
<i>Exact calculating Phe content</i>	4	12.3
<i>Estimation of Phe content</i>	16	53.3
<i>No strict diet regime/vegetarian diet</i>	2	6.6
Amino acid mixture (AAM)	24	80.0
BH4	0	0
Discontinuation of the PKU treatment		
Never	14	46.7
Once	7	23.3
Several times	5	16.7
No answer	4	13.3
Reasons for discontinuation of the PKU treatment ($n = 12$)		
Stop of dietary treatment in adolescence according to former procedures	3	25.0
Weariness to follow the diet/Wish for independence from treatment	5	41.7
Good metabolic control following a vegetarian diet	3	25.0
No answer	1	8.3
Restart of the PKU treatment	10	83.3
Reasons for restart of the PKU treatment ($n = 10$)		
Doctors recommendation	2	20.0
More capability/long-term prevention	2	20.0
Wish to become pregnant/pregnancy	4	40.0
No answer	2	20.0

Table 3 Therapy management and satisfaction (single centre survey; $n = 30$; 17 females/13 males). A Clinic visits, laboratory controls and dietary treatment. B Transition satisfaction and coping with treatment (*Continued*)

B: Transition satisfaction and coping with treatment.		
	n	%
Satisfaction with the actual individual metabolic control		
Very satisfied	10	33.3
Satisfied	14	46.7
Less satisfied	5	16.7
Not satisfied	0	0
No answer	1	3.3
Personal importance of good metabolic control		
Very important	12	40.0
Important	14	46.7
Less important	3	10.0
Not important	0	0
No answer	1	3.3
Current coping with dietary therapy		
Very well	10	33.3
Well	13	43.3
Moderately	2	6.7
Badly	1	3.3
No answer	4	12.3
Coping with dietary treatment in adulthood in comparison to childhood		
Easier	13	43.3
Indifferent	8	26.7
More difficult	5	16.7
No answer	4	12.3
Satisfaction with transition process and adult care		
Very satisfied	10	33.3
Satisfied	15	50.0
Less satisfied	0	0
Not satisfied	3	10.0
No answer	2	6.7

Twenty-seven participants (16 females/11 males) answered the "Questions on Life Satisfaction", three declined. The respondents' mean score was 66.7 ± 31.7 points, compared to an average value of the German population of 62.7 ± 37.1 points (age group 18 to 45 years) [16]. The higher score in PKU females was not statistically different from their male counterparts (70.2 ± 36.5 vs. 61.6 ± 23.7 points; $P = 0.468$). Patients on diet exhibited higher scores of life satisfaction compared to patients off diet (72.9 ± 33.9 vs. 52.0 ± 20.5 points, $P = 0.062$).

Discussion

Transition from paediatric to adult health care is a particularly vulnerable period for patients with inherited metabolic diseases [20]. Data revealed so far show the need for a special education in inherited metabolic diseases for adult health care providers, new guidelines for adult patients, and an improvement of the structures for transition [7–9, 11, 21]. Most PKU adults are cared for in paediatric centres [8] and there are only few specialized adult outpatient clinics. Therefore, only limited data about PKU adult care are available. In 2005, a transition program and outpatient clinic for adults with inherited metabolic diseases was established in Leipzig [9]. Now, a retrospective data analysis and cross-sectional survey evaluating the first 10 years of specialized adult PKU care was performed.

Analysing clinical practice in a specialized adult outpatient clinic for inherited metabolic diseases over a 10-year period, 81 % of the transferred PKU patients still kept contact to the adult care centre in the last 3 years. Metabolic control was stable over the evaluation period and dried blood Phe concentrations mostly remained within the therapeutic range [17]. Overall sociodemographic, economic and life satisfaction data were comparable to the reference population and 83 % of the PKU adults were satisfied with the transition process and adult care.

Frequency of contact to the metabolic centre varied widely. Some patients did not attend the clinic for some time only to come back for regular care after a while. Looking at 3-year periods, about 80 % of all transferred patients had at least one contact. Due to vocational training or professional and personal reasons, some patients moved to other metabolic centres. Less than 12 % appear to be lost to the specialized care. These data indicate that a successful, continuous follow-up of adult PKU patients is achievable. With a median age of 32 years, our cohort extends previously reported experience from an international survey of adults with PKU, reporting outcomes at a median age below 29 years [8].

During the 10-year follow-up, all supervised PKU patients showed good metabolic control with individual mean Phe concentrations within the therapeutic range according to the current guidelines for the German speaking countries [17]. No significant difference in metabolic control during adulthood could be detected with respect to age at diagnosis or therapeutic strategy during childhood/adolescence. However, as expected, the analysis of the survey yielded significantly higher Phe concentrations in patients off diet compared to those on diet. Patients with optimal metabolic control were also those who attended the clinic more often (data not shown).

This indicates that realisation of recommended therapeutic targets, which were shown to improve outcome [22, 23], requires constant patient education. In light of the recently updated US guidelines and the expected European guidelines, which both advocate even stricter metabolic targets, this issue becomes even more important [23]. This stricter recommendation might improve patients' outcome, but will also carry an even greater burden for the patients to successfully adhere to treatment. Former studies showed therapy adherence declined especially during adolescence and adulthood [9, 24]. In the present survey, half of the adult patients interrupted therapy at least once over an extended period (>4 years). Reasons were former guidelines in the eastern part of Germany, no longer in place [14], but also the typical difficulties in treatment of adolescents and young adults with chronic diseases. Nevertheless, the majority of these patients restarted therapy after picking up regular consultations in the specialised metabolic centre.

Especially the supervision of PKU females in child-bearing age represents a great challenge [13]. For this group of patients, strict metabolic control with Phe concentrations between 120 and 360 $\mu\text{mol/l}$ is indispensable before and during pregnancy in order to prevent maternal PKU syndrome [25]. The majority of the evaluated pregnancies in this cohort were planned, well supervised and, therefore, under good metabolic control, in accordance to the current recommendation [25]. One-third of the pregnancies, however, were unplanned and, therefore, occurred under unfavourable metabolic conditions: in unplanned pregnancies significantly higher Phe concentrations were recorded compared to planned pregnancies. This again underscores the importance of specialized adult care in PKU adults. All three children with maternal PKU syndrome were born after unplanned pregnancy with insufficient metabolic control [26]. Unfortunately, the mothers refused to follow any of the recommendations, despite every effort by the metabolic team. Importantly, these documented cases of maternal PKU syndrome might not be representative of the entire scope of maternal PKU syndrome even in our cohort. Since clinically normal infants from PKU mothers are not routinely followed up so far, the incidence of mild forms may be underestimated [27].

Successful transition requires an experienced multidisciplinary team of paediatric and adult health care providers. The majority of the included patients were satisfied with their transition process and care during the last 10 years and cope well with their therapy. For most, adherence to therapy is easier as adults than during childhood. However, especially female patients expressed the wish for an even more intensive care, referring to dietary counselling, real-time information about Phe values and a closer contact for following therapy adaptations (data not shown).

Most of the survey participants still followed a Phe restricted diet and took AAM, albeit not as strictly as during childhood. Moreover, the majority reported good metabolic control to be personally important and were satisfied with their current metabolic control.

Regarding life satisfaction, all patients showed a good general life satisfaction with a mean score above the score of a German reference sample [16]. This is in accordance with former findings in patients with PKU [9, 28]. One might question the relevance of these data as the investigated group is rather small. However, in order to exclude potential confounding factors, strict inclusion criteria were implemented. Life satisfaction of patients on diet was higher with a score difference of 20 points compared to patients off diet. Interestingly, patients on diet scored higher than the general population mean, while those off diet scored lower than the general population mean by the same degree. Due to high variance of scores in patients and the general population, these differences missed significance. This important aspect of therapy continuation is in accordance with a former study reporting that patients' quality of life improved after re-introduction of a Phe-restricted diet [29]. The resumption of the Phe-restricted diet, however, often represents a great challenge for the patients as they show low therapy adherence or terminate the diet again after a short while [29]. Again, this supports the recommendations for continuous therapy and adult specialised care.

Social outcome acts as an important indicator for the effective life-long treatment of inherited metabolic diseases. In a previous study, we reported some minor differences regarding school graduation compared to the reference population [9]. This is in accordance with similar studies by other groups [30–33]. Despite important improvements in therapeutic management over the past decades, differences of sociodemographic development remain between PKU patients and the control population. This depends not only on time of diagnosis, but also on continuity of consistent treatment throughout childhood, adolescence and the transition period. As expected, patients diagnosed late did not visit regular school, and consequently did not reach a general educational degree. Early diagnosed patients who interrupted their treatment during childhood and adolescence for several years performed markedly poorer with respect to school graduation and educational attainment. In contrast, early diagnosed and continuously treated patients showed no differences in socioeconomic data compared to the healthy population. In some fields they even perform better, as shown by the very low rate of these young PKU adults leaving school without graduation.

The distribution of net income was comparable between early diagnosed PKU patients and the control cohort independent from therapy interruption. It improved

since 2008, correcting for inflation and the general economic situation in the state of Saxony [9, 18, 19]. Fortunately, and in contrast to former studies reporting rare parenthood in adult PKU patients [9, 30], the percentage of adults with PKU having children was comparable to the reference population. PKU seems no longer to discourage patients from establishing a family.

The cohort size of the survey was limited by strict inclusion criteria. The lower percentage of patients on diet than in our prior study (73 % vs. 92 %) [9] is influenced by exclusion of women with planned or current pregnancies. As always, a selection bias by inclusion of motivated patients must be considered, especially for the survey data.

The obvious limitation of a single-centre study can currently not be overcome since adult PKU centres are only being established, so that comparable longitudinal data are not available from other sites. Analysis of larger study groups, once available, may add important and interesting aspects.

Conclusion

Continuous care for adult PKU patients in a specialized outpatient clinic is successful, leading to good to satisfactory metabolic control and social outcomes. Uninterrupted consistent metabolic treatment throughout childhood and adolescence positively influences educational, professional and economic success in later life. Despite enormous efforts, prevention of maternal PKU syndrome remains a challenge. Further effort in specialized paediatric and adult metabolic care is needed to prevent loss of follow-up and to support the recommended life-long treatment and/or care.

Ethics statement

Patients participated in the survey after informed consent.

Abbreviations

AAM: amino acid mixture; Phe: phenylalanine; PKU: phenylketonuria.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

The study was designed by AGT, SB, UM. CB, UC and WK provided substantial advice throughout the study. AGT recruited and interviewed the patients. Patients examination was performed by CB, SB, UM. AGT, SB and UM performed statistical analyses. AGT, SB and UM drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement

We highly appreciate the patients' participation, especially in the time consuming survey.

Details of funding

This work was partly supported by an unrestricted investigator initiated research grant by Nutricia Metabolics, Nutricia GmbH Germany for A.G.T. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and Universität Leipzig within the program of Open Access Publishing.

Author details

¹Department of Women and Child Health, Hospital for Children and Adolescents, Centre for Paediatric Research Leipzig (CPL), University Hospitals, University of Leipzig, Liebigstr. 20 a, 04103 Leipzig, Germany. ²Department of Internal Medicine, University Hospitals, University of Leipzig, Liebigstr.20, 04103 Leipzig, Germany. ³Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University Hospitals, University of Leipzig, Paul-List-Str. 13-15, 04103 Leipzig, Germany. ⁴Division of Neuropediatrics and Inherited Metabolic Diseases, Department of General Pediatrics, University Children's Hospital Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Germany.

Received: 10 November 2015 Accepted: 16 March 2016
Published online: 24 March 2016

References

- Davis AM, Brown RF, Taylor JL, Epstein RA, McPheeters ML. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics*. 2014;134:900–8.
- Schidlow DV, Fiel SB. Life beyond pediatrics: Transition of chronically ill adolescents from pediatric to adult health care systems. *Med Clin North Am*. 1990;74:1113–20.
- Callahan ST, Winitzer RF, Keenan P. Transition from pediatric to adult-oriented health care: a challenge for patients with chronic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:310–6.
- Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child*. 2004;89:943–9.
- Blum R. Improving transition for adolescents with special health care needs from pediatric to adult-centered health care. *Paediatrics*. 2002;110:1301–3.
- Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? *Arch Dis Child*. 1999;81:271–5.
- Feillet F, MacDonald A, Hartung D, Burton B. Outcomes beyond phenylalanine: An international perspective. *Mol Genet Metab*. 2010;99:579–85.
- Trefz FK, van Spronsen FJ, MacDonald A, Feillet F, Muntau AC, Belanger-Quintana A, et al. Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr*. 2015;174:119–27.
- Mütze U, Roth A, Weigel JFW, Beblo S, Baerwald CG, Bührdel P, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:701–9.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: Screening and Management, October 16–18, 2000. *Pediatrics*. 2001;108:972.
- Van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the needs for a new guideline. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:673–9.
- Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab*. 2011;104(Suppl):S26–30.
- Resta R. Generation n + 1: Projected numbers of babies born to women with PKU compared to babies with PKU in the United States in 2009. *Am J Med Genet*. 2012;158A:1118–23.
- Theile H, Graustein I, Wässer S, Bührdel P. Effect of dietary non-compliance on development in phenylketonuria—studies of 14-year-old patients. *Pediatr Pädol*. 1990;25:19–23.
- Ceglarek U, Müller P, Stach B, Bührdel P, Thiery J, Kiess W. Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: sensitive newborn screening for phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40:693–7.
- Henrich G, Herschbach P. Questions on Life Satisfaction (FLZm)—A Short Questionnaire for Assessing Subjective Quality of Life. *EJPA*. 2000;16:150–9.
- Bremer HJ, Bührdel P, Burgard P. Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselkrankheiten (APS). *Monatsschr Kinderheilkd*. 1997;9:961–2.
- Statistisches Landesamt des Freistaates Sachsen 2015, Kamenz. Januar 2015, www.statistik.sachsen.de. Accessed 29.10.15.
- Freistaat Sachsen, Statistisches Landesamt. Statistisches Jahrbuch Sachsen 2014. 2014: 51, 125, 199.
- Enns GM, Packman W. The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood. *Adolesc Med*. 2002;13:315–29.
- Lee PJ. Growing older: the adult metabolic clinic. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25:252–60.
- Burgard P, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E, Przyrembel H et al. Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr*. 1999;158:46–54.
- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16:188–200.
- MacDonald A, Van Rijn M, Feillet F, Lund AM, Bernstein L, Bosch AM, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab*. 2012;61:289–95.
- Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R, Rouse B, et al. The Maternal Phenylketonuria International study: 1984–2002. *Pediatrics*. 2003;112:1523–9.
- Unger S, Weigel JF, Stepan H, Baerwald CG. A case of maternal PKU syndrome despite intensive patient counselling. *Wien Med Wochenschr*. 2009;159:507–10.
- Waisbren SE, Rohr F, Anastasoie V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, et al. Maternal phenylketonuria: long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics. *JIMD Rep*. 2015;21:23–33.
- Ziesch B, Weigel J, Thiele A, Mütze U, Rohde C, Ceglarek U, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:983–92.
- Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fusté E. Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine restricted diet? *Acta Paediatr*. 2003;92:1474–8.
- Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:25.
- Stemerink BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, van der Molen MW, Huismans J, de Jong LWA, et al. Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23:548–62.
- Gassio R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol*. 2005;33:267–71.
- Bosch A, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuys MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:29–34.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4. Diskussion

Seit nunmehr über 80 Jahren ist das Krankheitsbild der PKU bekannt. Es ist der Verdienst von drei Forschern des 20. Jahrhunderts, dass sich das drastische Bild der als *Imbecillitas phenylpyruvica* bekannten PKU in den letzten Jahrzehnten revolutionär gewandelt hat und den Betroffenen heute eine weitestgehend normale körperliche und geistige Entwicklung möglich ist. Asbjørn Følling, Horst Bickel und Robert Guthrie setzten mit ihren grundlegenden Erkenntnissen hinsichtlich der biochemischen Grundlagen, der Therapieprinzipien und Möglichkeiten eines Massenscreenings Meilensteine in der Behandlung der PKU (Følling 1934, Bickel et al. 1953, Guthrie und Susi 1963). Diese waren zusätzlich wegweisend für die Therapie anderer angeborener Stoffwechselstörungen, so dass die PKU als erste behandelbare und frühzeitig diagnostizierbare Erkrankung dieser Gruppe Modellcharakter erlangte (Wachtel 2003). Zahlreiche Forschungsarbeiten der letzten Jahrzehnte erbrachten einen enormen Zugewinn an Erkenntnissen in Bezug auf die pathophysiologischen Vorgänge und genetischen Ursachen der PKU. Die von Horst Bickel in den 1950er Jahren entwickelte diätetische Therapie, die sich in ihren Grundprinzipien bis heute bewährt hat, wurde stetig weiterentwickelt und optimiert (Wachtel 2003, Pena et al. 2015 und 2016). Trotz der beeindruckenden Fortschritte in der Behandlung der PKU gibt es immer wieder Hinweise auf einen suboptimalen Langzeitverlauf der Patienten. So sind Nährstoffdefizite, Veränderungen im Knochenstoffwechsel ebenso wie Defizite im Wachstum bekannt (Allen et al. 1994a, Dhondt et al. 1995, Zeman et al. 1999, Beblo et al. 2007, de Groot et al. 2012, Robert et al. 2013, Aldámiz-Echevarría et al. 2013a).

4.1 Untersuchung des Wachstums von frühzeitig diagnostizierten und behandelten Patienten mit PKU (Studie 1)

Die Untersuchung des Wachstums von Patienten mit PKU ist vor dem Hintergrund der speziellen diätetischen Anforderungen von Interesse, denn neben genetischen und hormonellen Faktoren ist die Nährstoffzufuhr wachstumsbestimmend (Karlberg 1987, Rogol et al. 2000). Generell sind anthropometrische Parameter wie Körpergröße, Gewicht oder Kopfumfang wichtige Kriterien zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheits- und Ernährungszustandes von Kindern und Jugendlichen (Neuhauser et al. 2013). Zur Beurteilung der individuellen Werte, beispielsweise der Körpergröße, werden diese in Wachstums- oder auch Perzentilenkurven eingeordnet. Abweichungen jeglicher Art von der Normpopulation können so visualisiert werden. Perzentilenkurven stellen die alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Körpermaße in einer Referenzpopulation dar. Dabei gibt eine Perzentile an, wie viel Prozent der Kinder gleichen Alters und Geschlechts unterhalb bzw. oberhalb eines bestimmten Wertes liegen. Es existieren verschiedene Perzentilenkurven, denen

unterschiedliche Referenzpopulationen zu Grunde liegen. Bei der Wahl der Perzentilenkurve müssen daher die Aktualität und damit der „säkulare Trend“, d. h. die Veränderung der Körpermaße über die letzten Jahrhunderte sowie regionale und ethnische Unterschiede berücksichtigt werden (Cole 2003). Insbesondere in Bezug auf das Wachstum in der Pubertät und die Endgröße existieren populationspezifisch signifikante Unterschiede, so dass hier die Verwendung länderspezifischer Wachstumsstandards sinnvoll ist. Die momentan in Deutschland gängigen Perzentilenkurven sind jene von Kromeyer-Hauschild et al. (Kromeyer-Hauschild et al. 2011). Die Aktualität und Genauigkeit dieser Referenzwerte werden in Teilen kritisiert, denn es handelt sich um einen gepoolten Datensatz aus 17 verschiedenen, in unterschiedlichen Regionen Deutschlands zwischen 1985 und 1999 erhobenen Studien (n=34.422). Dabei flossen gleichermaßen Messwerte aus epidemiologischen Studien wie auch aus Vorsorgeuntersuchungen ein. Demnach ist von Unterschieden in der methodischen Bestimmung der Werte auszugehen, welche die Kritik an der Genauigkeit dieser Daten begründen. Eine aktuellere Erhebung anthropometrischer Maße in einer großen, repräsentativen Stichprobe deutscher Kinder und Jugendlicher (n=17.079) wurde vom Robert-Koch-Institut durchgeführt (Neuhauser et al. 2013). Die Daten wurden mittels standardisierter, einheitlicher und qualitätskontrollierter Messmethoden erhoben. Der Vergleich dieser Perzentilen mit den Kromeyer-Hauschild Perzentilen ergab jedoch nur minimale Unterschiede und legitimiert damit die weitere Verwendung der „alten“ Perzentilenkurven. In der vorliegenden Studie zum Wachstum von Patienten mit PKU und MHPA wurden daher auch die Kromeyer-Hauschild Referenzwerte genutzt. Die Erfassung der anthropometrischen Daten erfolgte über die CrescNet Datenbank, eine nationale computerbasierte Wachstumsdatenbank. Dieses Netzwerk wurde 1998 von Professor Eberhard Keller an der Universitätskinderklinik Leipzig gegründet mit dem Ziel das Wachstum von Kindern umfassend bewerten sowie Wachstums- und Entwicklungsstörungen früh erkennen und behandeln zu können (Keller et al. 2002). In dieser Datenbank werden Daten zu Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang, gemessen mit standardisierten Messmethoden zu Vorsorgeuntersuchungen oder Sprechstundenterminen eingepflegt. Auch die Körpergrößen der Eltern, aus der die Zielgröße des Kindes berechnet werden kann, werden in der Datenbank erfasst. Mit Hilfe der CrescNet-Datenbank kann z. B. die individuelle Wachstumsgeschwindigkeit oder die Gewichtsentwicklung visualisiert werden (CrescNet - Wachstumsnetzwerk 1998). Aktuell sind anthropometrische Daten von etwa 730.000 Kindern aus ganz Deutschland in der Datenbank erfasst. Die CrescNet Datenbank stellt darüber hinaus auch ein geeignetes Instrument dar, im Rahmen klinischer Forschung das Wachstum spezifischer Patientengruppen zu untersuchen.

Insgesamt konnten 232 Patienten mit PKU und MHPA aus den pädiatrischen Stoffwechsellzentren der Universitätskinderkliniken in Leipzig und Magdeburg identifiziert und letztlich 224 in die finale

Analyse eingeschlossen werden. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der PKU und der strikten Einschlusskriterien konnte hier im Vergleich zu früheren Studien eine außerordentlich große regionale Kohorte mit Kontinuität in Bezug auf das Behandlungsteam erfasst werden. Die Untersuchung beschränkte sich auf Patienten mit PKU und MHPA, die reif geboren waren, im Rahmen des Neugeborenen Screenings diagnostiziert und entsprechend frühzeitig diätetisch behandelt worden sind. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Komorbiditäten mit potentiell Einfluss auf das Wachstum und Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter von einer strengen Phe-armen Diät auf eine BH₄-Therapie mit gelockertem Diätregime umgestellt worden waren, da dies unweigerlich zu einer veränderten Nahrungsmittelauswahl und Nährstoffzufuhr führt und damit potentiell Einfluss auf die körperliche Entwicklung hat. In diesem Sinne wurden auch die Daten von Patienten mit MHPA gesondert ausgewertet. Diese Patienten bedürfen laut gegenwärtigen Therapierichtlinien bei Phe-Konzentrationen von <600 µmol/l unter normaler Ernährung keiner Therapie (Bremer et al. 1997), wenngleich physiologische Plasma-Phe-Konzentrationen mit 50-110 µmol/l (Blau et al. 2010) deutlich unter diesem Grenzwert liegen. Inwieweit auch diese Patienten eine milde Diät benötigen und hohe Phe-Konzentrationen auch bei ihnen einen negativen Einfluss auf den Langzeitverlauf haben, wird kontrovers diskutiert (Gassio et al. 2005a, Hanley 2011, van Spronsen et al. 2011). Entgegen der Therapieempfehlungen hat auch die Ernährung der Patienten mit MHPA in der Praxis nicht selten unter Meidung einiger proteinreicher tierischer Lebensmittel einen weitgehend vegetarischen Charakter.

Sowohl Patienten mit PKU als auch mit MHPA wiesen eine im Vergleich zu stoffwechselgesunden Altersgenossen verminderte Körpergröße auf. Bereits zur Geburt waren die Patienten kleiner. Eine verminderte Körperlänge zur Geburt wurde auch in früheren Studien festgestellt (Verkerk et al. 1994, Zaffanello et al. 2002). In diesem Zusammenhang wurde ein möglicher Einfluss der mütterlichen Mutation im *PAH*-Gen und der damit verbundenen Phe-Hydroxylierungskapazität diskutiert. Vorrangegangene Studien bei Anlageträgern für PKU zeigten eine im Vergleich zu Normozygoten erniedrigte Phe-Hydroxylierungskapazität mit großen interindividuellen Unterschieden (Guldberg et al. 1998a, Verduci et al. 2002). Eine schwere Mutation war dabei mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Phe-Hydroxylierung und damit höheren Phe- und niedrigeren Tyrosin-Konzentrationen im Vergleich zu Heterozygoten mit mildereren Mutationen verbunden (Guldberg et al. 1998a, Mallolas et al. 1999). Höhere Phe-Konzentrationen infolge einer erniedrigten Phe-Hydroxylierungskapazität bei heterozygoten Müttern, insbesondere mit schweren Mutationen, führen möglicherweise zu einer Beeinträchtigung des intrauterinen Wachstums des Feten. Es ist bereits gut belegt, dass Kinder von Müttern mit PKU mit hohen mütterlichen Phe-Konzentrationen während der Schwangerschaft eine intrauterine Wachstumsretardierung aufweisen

(Koch et al. 2003). Eine kleine Subgruppe unserer Patienten, deren Mütter heterozygot für die schwere Mutation R408W waren, wurde hinsichtlich ihrer Geburtslänge mit dem Rest der Kohorte verglichen. Hierbei konnten keine Unterschiede in der Geburtslänge festgestellt werden. Allerdings war die Subgruppe der Mütter mit bekannter Mutation zu klein, um belastbare Aussagen treffen zu können. Eine genetische Untersuchung der Eltern eines Kindes mit PKU wird nur auf deren expliziten Wunsch hin durchgeführt.

Im Laufe ihrer Kindheit zeigten die Patienten mit PKU kein Aufholwachstum. Sie blieben kontinuierlich kleiner als ihre gesunden Altersgenossen, so dass auch ihre Endgröße vermindert war. In Bezug auf das beeinträchtigte Größenwachstum bestätigt die aktuelle Studie vorangegangene Untersuchungen zum Thema (Schaefer et al. 1994, Verkerk et al. 1994, Dhondt et al. 1995, Arnold et al. 2002, Aldámiz-Echevarría et al. 2013a). Allerdings wiesen nicht alle Studien eine Wachstumsretardierung bei Patienten mit PKU nach. Die Heterogenität der Ergebnisse ist dabei durch Unterschiede im Studiendesign bedingt. Das betrifft die Auswertungszeiträume, das Alter der Patienten und die Wahl der untersuchten Parameter. Zudem waren die meisten Kohorten sehr klein und zum Teil inhomogen mit Einschluss von früh wie auch spät diagnostizierten Patienten.

Für eine umfassende Bewertung des Wachstums sind neben der Körpergröße auch die Wachstumsgeschwindigkeit und die elterlichen Körpergrößen von Bedeutung. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Patienten mit PKU war in den ersten zwei Lebensjahren sowie ab dem 13. Lebensjahr im Vergleich zu gesunden Altersgenossen deutlich erniedrigt. Ein Aufholwachstum war zu keiner Zeit zu verzeichnen. Damit zeigen die Patienten durch die gesamte Kindheit und Jugend ein Wachstumsdefizit. Dies spiegelte sich letztlich in der verminderten Körpergröße der Patienten wieder. Die Wachstumsgeschwindigkeit bei Patienten mit PKU wurde bislang nur von einer weiteren Arbeitsgruppe untersucht (Aldámiz-Echevarría et al. 2013a). Hier wurde zwar eine große Kohorte untersucht (505 Patienten mit PKU und MHPA aus 19 Stoffwechsellzentren), die regionalen Unterschiede waren jedoch sehr groß (spanisches Festland, Kanaren und Balearen) und die Studienergebnisse insgesamt unausgewogen, eine zwischenzeitlich sogar erhöhte Wachstumsrate widerspricht dem insgesamt über die Zeit deutlich verminderten Längenwachstum. Damit ist die hier vorgelegte Studie derzeit die einzige Untersuchung, die an einer großen homogenen Kohorte von Patienten mit PKU ein kontinuierlich schlechteres Wachstum zeigt. Besonders auffällig war dies in der Kleinkindphase und der Pubertät, in der das Längenwachstum physiologischerweise einen Spurt aufweist.

Zur Beurteilung, ob möglicherweise bereits die Eltern der untersuchten Patienten kleiner sind als die Normalbevölkerung, wurden diese mit einer deutschen Referenzpopulation verglichen (Statistisches

Bundesamt 2015). Hierbei zeigten sich keine Unterschiede, so dass die verminderte Endgröße der Patienten nicht durch kleinere Elterngrößen in der untersuchten Population bedingt war. Um zu überprüfen, ob die Patienten mit PKU im familiären Zielbereich wuchsen, wurde deren erreichte Endgröße mit der zu erwartenden Zielgröße verglichen. Diese wurde aus den elterlichen Körpergrößen nach der Formel von Hermanussen und Cole (Hermanussen und Cole 2003), welche zusätzlich den „säkularen Trend“ berücksichtigt, berechnet. Es zeigte sich, dass die Patienten mit PKU ihre Zielgröße nicht erreichten. Ihre Endgröße lag letztlich im Mittel noch im Normbereich, jedoch eine Standardabweichung unter der mittleren Körpergröße gesunder Altersgenossen. Eine Standardabweichung entspricht dabei etwa 6 cm. Damit erfüllen die Patienten zwar nicht die Kriterien für Kleinwüchsigkeit ($-2SD$, entsprechend 12 cm, Cohen et al. 2008), dennoch kann das Fehlen von durchschnittlich 6 cm bei der Endgröße Relevanz im Alltag haben, insbesondere bei Patienten, deren familiäre Zielgröße von vornherein bereits niedrig ist. Eine sehr kleine Statur ist mit körperlichen Einschränkungen und Barrieren im Alltag verbunden und stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für psychosoziale Störungen dar (Cohen et al. 2008, Silva et al. 2017).

Als Erklärung für die beeinträchtigte Größenentwicklung bei PKU drängt sich ursächlich ein Einflussfaktor auf, die spezielle proteinarme Diät, die stark von einer normalen Mischkost abweicht. Da Patienten mit PKU, insbesondere jene mit einer klassischen Form, einen Großteil des Bedarfes an Aminosäuren und Mikronährstoffen über die Aminosäuremischungen decken müssen, ist ihre Ernährung als semisynthetisch zu bezeichnen. Über die natürlichen Lebensmittel, fast ausnahmslos pflanzlichen Ursprungs, nehmen die Patienten nur wenig Protein und Mikronährstoffe auf. Hierbei ist zu bedenken, dass die Bioverfügbarkeit einiger Mikronährstoffe, z. B. Eisen oder Calcium, aus pflanzlichen Lebensmitteln schlechter ist als aus Lebensmitteln tierischen Ursprungs (Fairweather-Tait 1996). Auch eine möglicherweise ungünstigere Bioverfügbarkeit und Metabolisierung von Nährstoffen aus den Aminosäuremischungen im Vergleich zu natürlichen Lebensmitteln wird diskutiert (Przyrembel 1996, Robert et al. 2013). Bekannt sind die Unterschiede in der Verstoffwechslung von Aminosäuren, die im intakten Protein über die Nahrung oder als freie Aminosäuren aufgenommen werden (Gropper et al. 1993). Die Aufnahme freier Aminosäuren, wie sie in den Aminosäuremischungen vorkommen, führt dabei zu einem wesentlich schnelleren und höheren Anstieg, aber auch rascheren Abfall der Plasma-Aminosäurekonzentrationen als bei Aufnahme von intakten Proteinen (Mönch et al. 1996). Dies bedeutet, dass die Aminosäuren rasch abgebaut und nicht vollständig für die Proteinbiosynthese bereitgestellt werden können. Das führte zu der Empfehlung, die Aminosäuremischung auf mindestens drei Portionen über den Tag verteilt einzunehmen, um eine optimale Metabolisierung zu gewährleisten (Mönch et al. 1996). In vielen Ländern wird zudem üblicherweise eine um 20 % höhere Proteinzufuhr als bei Gesunden empfohlen,

um mögliche Verluste bei der Absorption der synthetischen Aminosäuren aus dem Supplement ausgleichen zu können (Przyrembel 1996, Aguiar et al. 2015). Bei Patienten mit PKU der aktuellen Kohorte war die mittlere Proteinzufuhr während der ersten 18 Lebensjahre rechnerisch entsprechend dieser Empfehlung ausreichend. Wie zu erwarten, nahmen die Patienten einen Großteil des Proteins über das Aminosäuresupplement auf.

Ein Einfluss der diätetischen Therapie bei PKU auf das Längenwachstum konnte indirekt nachgewiesen werden. Hierfür wurden die eingeschlossenen Patienten zwei Subgruppen zugeteilt, entsprechend der Art des im Kindesalter (erste 10 Lebensjahre) verwendeten Proteinsupplements. Alle Patienten der Kohorte, die vor 1990 geboren sind, sind in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) aufgewachsen. Unterschiede zur Therapie westdeutscher Patienten mit PKU vor der Wiedervereinigung bestanden nicht nur im Fehlen proteinarmer Speziallebensmittel, sondern auch in Bezug auf das Proteinsupplement. Während es in Westdeutschland schon in den 1970er Jahren die ersten Aminosäuremischungen gab, erhielten Patienten in der DDR noch bis zur Wende das Caseinhydrolysat Berlophen (Bührdel et al. 1997, Wachtel 2003). Die genaue Aminosäurezusammensetzung von Berlophen war nicht bekannt und es enthielt kaum Mineralstoffe und keine Vitamine, so dass die Patienten zusätzliche Mikronährstoffpräparate einnehmen mussten (Bührdel et al. 1997, Délenk-Hydenreich et al. 1988). Aufgrund der nicht verfügbaren proteinarmen Speziallebensmittel und der saisonalen Begrenzung der von Natur aus proteinarmen und bei PKU geeigneten Lebensmittel wie Obst und Gemüse gestaltete sich die Ernährung dieser Patienten wenig abwechslungsreich (Bührdel et al. 1997). Zusammen mit dem übel riechenden und ebenso schmeckenden Proteinhydrolysat war die Diätführung sehr schwierig. Es ist davon auszugehen, dass die Nährstoffversorgung dieser Patienten suboptimal war und zum verminderten Größenwachstum sowie geringeren Gewicht im Vergleich zu gesunden Altersgenossen beigetragen hat. Diese Vermutung wird dadurch gestärkt, dass Patienten, die nach 1990 geboren wurden und in der Kindheit ausschließlich Aminosäuremischungen bekamen, ein besseres Größenwachstum aufwiesen und ihre Gewichtsentwicklung vergleichbar mit der von gesunden Kindern war. Auch eine portugiesische Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis und stellte fest, dass das Wachstum bei Patienten früherer Jahrgänge schlechter als das der später geborenen Patienten war und dies vermutlich durch Unterschiede in der Verfügbarkeit von Proteinsupplementen und proteinarmen Speziallebensmitteln bedingt war (Rocha et al. 2013a).

Durch die optimierte Nährstoffzusammensetzung, den verbesserten Geschmack und verschiedene Darreichungsformen der Aminosäuremischungen einerseits und andererseits durch die deutliche Erweiterung der Palette eiweißarmer Lebensmittel sowie die Verfügbarkeit von Nährwertangaben zur genaueren Berechnung der Phe-Zufuhr ist die Umsetzung der PKU-Diät heutzutage wesentlich leichter geworden. Die Nährstoffversorgung der Patienten hat sich durch diese Errungenschaften

deutlich verbessert, was wiederum positive Effekte auf die körperliche Entwicklung hat. In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, ob Kinder mit BH₄-sensitiver PKU unter der Supplementation des Kofaktors in Kombination mit einer gelockerten Diät oder sogar Normalkost ein besseres Wachstum im Vergleich zu Patienten mit strikter Phe-bilanzierter Diät aufweisen. Zu dieser Thematik gibt es bislang nur wenige und sehr heterogene Daten (Aldámiz-Echevarría et al. 2014b, Gökmen-Özel et al. 2014).

Ein ausgewogenes Wachstum ist nur möglich bei gleichzeitig physiologischer Gewichtsentwicklung (Rogol et al. 2000). Verschiedene Studien haben sich bereits mit der Gewichtsentwicklung von Kindern mit PKU beschäftigt (Dhondt et al. 1995, Burrage et al. 2012, Belanger-Quintanta und Martinez-Pardo 2011, Mütze/Roth et al. 2011, Rocha et al. 2013a). Bisherige Untersuchungen an kleinen Kohorten ließen befürchten, dass Patienten mit PKU zu Adipositas neigen könnten, unter anderem auch begründet durch ihre relativ hohe Kohlenhydratzufuhr (Rocha et al. 2013b). Die Patienten mit PKU der vorliegenden Studie waren jedoch im Mittel normalgewichtig und es ergab sich kein Hinweis auf ein signifikant höheres Gewicht im Vergleich zu stoffwechselgesunden Kindern und Jugendlichen. Im Vergleich der Patienten nach Geburtsjahrgang ergab sich allerdings, dass vor 1990 geborene Patienten im Mittel in der Kindheit und Jugend deutlich leichter als gesunde Gleichaltrige waren. Dennoch zeigte sich in dieser Gruppe kein signifikant erhöhter Anteil untergewichtiger Patienten. Bei Patienten, die nach 1990 geboren wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede zur Referenzpopulation mehr festgestellt werden. Dies kann durch die Verbesserungen der diätetischen Therapie, aber auch den „säkularen Trend“ erklärt werden. Es kann deshalb zum jetzigen Zeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass Patienten mit PKU für bestimmte Zivilisationserkrankungen gefährdeter sind als Stoffwechselgesunde (Dhondt et al. 1995, Burrage et al. 2012, Belanger-Quintanta und Martinez-Pardo 2011, Mütze/Roth et al. 2011, Rocha et al. 2013a und 2013b).

Das Wachstum hat neben anderen Faktoren, wie der Körperzusammensetzung oder der sexuellen Reifung, auch Einfluss auf den komplexen Vorgang der Knochenmineralisation (Zemel 2013). Ist die Knochenmineralisation gestört, beeinflusst dies die „peak bone mass“, die maximale Knochenmasse am Ende der skelettalen Reifung, die einen der entscheidenden Faktoren für das Frakturrisiko und die Entwicklung einer Osteoporose im höheren Lebensalter darstellt. Ein beeinträchtigtes Wachstum bei PKU muss daher auch im Kontext der Knochengesundheit dieser Patienten gesehen werden. Daten zur Knochengesundheit, einschließlich Frakturrisiko bei Erwachsenen mit PKU sind rar, insbesondere bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres, da die ältesten konsequent therapierten Patienten dieses Alter gerade erst erreichen. Bisherige Studien zum Thema konnten jedoch zeigen,

dass die Knochendichte bei frühzeitig diätetisch therapierten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit PKU erniedrigt ist (Perez-Duenas et al. 2002, Moden-Moses et al. 2007, Koura et al. 2011, de Groot et al. 2012, Wang et al. 2017). Dabei ist noch unklar, ob dies in einem direkten Zusammenhang mit der PKU steht oder vielmehr eine Folge der strengen eiweißarmen Diät ist, die trotz Substitution von Aminosäuren und Mikronährstoffen zu Imbalancen in der Versorgung führt (Beblo et al. 2007, Robert et al. 2013). Erste Daten aus den Niederlanden zeigten eine verminderte Knochendichte bei Patienten mit PKU, unabhängig von deren individuelle Größenentwicklung (de Groot et al. 2012). Unsere Daten zum Wachstum bei PKU weisen letztlich ebenso in gleiche Richtung.

4.2 Follow-up von Patienten mit BH₄-sensitiven PKU unter Langzeittherapie mit Tetrahydrobiopterin (Studie 2)

Die Kofaktor-Therapie mit BH₄ stellt die bisher einzig wirkliche Alternative zur Phe-bilanzierten Diät bei Patienten mit BH₄-sensitiver PKU dar. Seit Markteinführung der synthetischen Form des Kofaktors, Sapropterindihydrochlorid, wächst die Zahl von Patienten, die auf diese Therapie wechseln mit der Chance, ihre Diät nun deutlich lockern oder zum Teil sogar beenden zu können. Durch die Erweiterung des Speiseplans um mehr natürliche Lebensmittel verändert sich unweigerlich auch der Bedarf für die Nährstoffsupplementation.

Bislang gab es kaum Daten in Bezug auf Veränderungen der Lebensmittelauswahl und damit Nährstoffzufuhr bei Umstellung auf eine BH₄-Therapie. Ziel der Studie war es deshalb, die Ernährungssituation dieser Patienten unter BH₄-Supplementation im Langzeitverlauf zu evaluieren. Im Rahmen einer zuvor im Stoffwechsellabor durchgeführten Studie (2009-2011) wurden neben der metabolischen Einstellung und Lebensqualität auch die Veränderungen in der Lebensmittelauswahl und Nährstoffversorgung im Kurzzeitverlauf untersucht (Ziesch et al. 2012, Thiele et al. 2012). Es konnten hierbei acht Patienten mit BH₄-sensitiver PKU identifiziert werden. Deren Phe-Toleranz ließ sich im Mittel um 275 % bei gleichzeitig guter metabolischer Einstellung signifikant steigern. Durch diese Steigerung der Phe-Toleranz war es den Patienten nun möglich deutlich mehr natürliche Lebensmittel zu verzehren. Entsprechend konnte der Anteil proteinarmer Speziallebensmittel stark reduziert werden. Im Gegenzug nahm der Verzehr von Fleisch, Wurstwaren, Milchprodukten, Getreideprodukten v.a. normales Brot sowie Kartoffeln, Nudeln und Reis, deutlich zu. Die Verzehrsmengen an Obst und Gemüse hingegen nahmen erheblich ab. Insbesondere Obst und Gemüse sind wichtige Lieferanten für Vitamine, Mineralstoffe sowie Spurenelemente und essentieller Bestandteil einer ausgewogenen Ernährung. Die meisten Obst- und Gemüsesorten sind zudem proteinarm, somit gut bei PKU geeignet und ein wichtiger Teil des täglichen Speiseplans dieser Patienten. Im Vergleich zu stoffwechselgesunden Altersgenossen nehmen Patienten mit klassischer PKU unter strikter Phe-restriktiver Diät mehr Obst und Gemüse auf. In einer früheren Untersuchung der Arbeitsgruppe zeigte sich, dass diese Patienten etwa 80 % der empfohlenen Verzehrsmenge für Obst und Gemüse erreichen (Rohde et al. 2012), deutlich mehr als viele stoffwechselgesunde Kinder, die meist nur die Hälfte der empfohlenen Menge verzehren (Mensink et al. 2007). Mit der Abnahme des Obst- und Gemüseverzehr nach Umstellung auf eine BH₄-Supplementation mit gelockertem Diätregime übernahmen die Patienten jedoch allmählich Ernährungsmuster der gesunden Gleichaltrigen (Thiele et al. 2012, Mensink et al. 2007).

Die Veränderungen in der Lebensmittelauswahl hatten Auswirkungen auf die Nährstoffzufuhr. Der Proteinbedarf konnte meist vollständig über natürliche Lebensmittel gedeckt werden, so dass bei

sechs der acht BH₄-sensitiven Patienten die Aminosäuremischung abgesetzt, bei den anderen beiden in der Dosis stark reduziert werden konnte. Gleichzeitig verschlechterte sich jedoch die Mikronährstoffzufuhr, insbesondere bei denjenigen, die überhaupt keine Aminosäuremischung mehr einnahmen. Dies betraf vor allem Vitamin D, Calcium, Jod, Eisen und Zink. Unter Beachtung frühkindlicher Geschmacksprägung und relativ konstanter Ernährungsmuster über die Zeit (Mennella et al. 2004) sowie der zum Teil ausgeprägten Nahrungsmittelneophobie bei PKU (Evans et al. 2016) haben diese Patienten langfristig gesehen ein erhöhtes Risiko für Nährstoffdefizite. Der Beobachtungszeitraum umfasste allerdings nur drei Monate, zu kurz, als dass sich Ernährungsmuster grundlegend ändern könnten (Thiele et al. 2012). Dennoch, auch in der aktuellen Untersuchung zwei Jahre nach Umstellung der Patienten auf die BH₄-Therapie, waren die im Kurzzeitverlauf aufgetretenen Veränderungen der Lebensmittelauswahl und der Nährstoffzufuhr immer noch zu beobachten. Erfreulicherweise verzehrten die Patienten jedoch wieder etwas mehr Obst und Gemüse. Der Anteil spezieller proteinarmer Lebensmittel nahm weiter ab. Dass einige Patienten auch weiterhin einige ausgewählte proteinarme Speziallebensmittel in ihren Speiseplan integrieren, ist wahrscheinlich weniger der Notwendigkeit als vielmehr der Gewohnheit und geschmacklicher Präferenzen geschuldet. Interessant ist, dass bei einigen Patienten die Verzehrsmengen an Fleisch, Fisch und Milchprodukten noch immer sehr gering waren. Die Patienten selbst begründeten dies vorrangig damit, dass ihnen diese Lebensmittel nicht schmecken. Mit dieser teilweise unausgewogenen Lebensmittelauswahl ist es nicht verwunderlich, dass auch die Zufuhr einiger Mikronährstoffe (Vitamin D, Folsäure, Calcium, Eisen und Jod) weiterhin unter den Empfehlungen und zum Teil sogar unter der durchschnittlichen Zufuhr gesunder Altersgenossen lag (DACH 2000, Mensink et al. 2007). Wiederum trifft dies insbesondere auf Patienten zu, die keine Aminosäuremischung mehr einnehmen. Langfristig ist damit das Risiko für einen Mikronährstoffmangel und Erkrankungen wie z. B. Osteoporose oder Anämie erhöht. Fünf der acht Patienten nahmen aufgrund der ausreichenden Proteinzufuhr über natürliche Lebensmittel weiterhin keine Aminosäuremischung mehr ein. Bei einem der Patienten wurde im Verlauf der zwei Jahre wieder mit der Nährstoffsupplementation begonnen, da er stark erniedrigte Plasma-Zink-Konzentrationen aufwies und ein atopisches Ekzem entwickelte. Nach Wiederaufnahme der Nährstoffsupplementation, unter der sich die Zink-Spiegel verbesserten, verschwanden die Ekzeme wieder. Dennoch benötigt auch dieser Patient im Prinzip keine der herkömmlichen Aminosäuremischungen. Diese sind im ursprünglichen Sinne für Patienten mit klassischer PKU konzipiert, die damit ihren Bedarf an Protein bzw. Aminosäuren sowie Mikronährstoffen hauptsächlich decken. Dabei ist die Mikronährstoffversorgung über die Aminosäuremischung adäquat, wenn der Patient etwa 85 % seines Tagesbedarfes an Protein bzw. Aminosäuren darüber aufnimmt (Robert et al. 2013). Patienten, die unter BH₄-Supplementation ihre Diät lockern können,

decken jedoch mehrheitlich ihren Protein-/Aminosäuren-Bedarf gänzlich über natürliche Lebensmittel und benötigen in dieser Hinsicht keine Supplementation. Hier wäre daher ein auf die Patienten zugeschnittenes Mikronährstoffpräparat sinnvoll.

Insbesondere die Umstellungsphase von einem strengen Diätregime auf eine gelockerte Diät unter BH_4 -Supplementation birgt das Risiko, dass die Patienten eine unausgewogene und dann unzureichende Ernährungsweise beibehalten. In dieser Phase ist daher die Begleitung und intensive Schulung des Patienten durch das Stoffwechselteam von großer Bedeutung (MacDonald et al. 2011). Regelmäßiges Monitoring der Plasma-Phe-Konzentration, klinische Untersuchungen und eine spezielle Ernährungsberatung gehören auch bei diesen Patienten weiterhin zu einer adäquaten Langzeitbetreuung. Im Hinblick auf die Ernährung müssen den Patienten die grundlegenden Regeln einer normalen gesunden und ausgewogenen Ernährung, die bis dato aufgrund der diätetischen Erfordernisse in der Form nicht möglich war, lernen. Nur so können langfristig die Weichen für eine aus ernährungswissenschaftlicher Sicht erfolgreiche Umsetzung der BH_4 -Therapie gestellt werden.

Seit 2015 ist BH_4 (Kuvan®) nun auch in der Therapie von Patienten mit BH_4 -sensitiver PKU ab Geburt (Muntau et al. 2017) zugelassen. Dies hat für die Patienten große Vorteile. Ist von Anfang an eine größere Auswahl natürlicher Lebensmittel in der Ernährung dieser Kinder zugelassen, können mögliche Probleme bei einer späteren Umstellung von einer strengen zu einer gelockerten Diät umgangen werden. Eine dadurch verbesserte Nährstoffversorgung und positive Effekte auf z. B. das Wachstum dieser Patienten sind zu erwarten. Einige Fallberichte und kleine Kohortenstudien zeigten zudem den erfolgreichen Einsatz der BH_4 -Supplementation bei schwangeren Patientinnen (Aldámiz-Echevarría et al. 2014, Feillet et al. 2014, Grange et al. 2014). Für viele Frauen mit PKU ist der Wiedereinstieg in eine sehr strenge Diät während der Schwangerschaft schwierig. Mit einer BH_4 -Therapie kann die Diätführung in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit einer BH_4 -sensitiven PKU deutlich einfacher gestaltet und die notwendige strenge metabolische Einstellung schneller erreicht werden.

In dem seit 2009 laufenden Kuvan®-Register (Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER)), einer multizentrischen Beobachtungsstudie über 15 Jahre, werden neben der langfristigen Sicherheit und Effektivität von Kuvan® auch die Auswirkungen auf das Wachstum und die neurokognitive Entwicklung untersucht. Noch ist der Beobachtungszeitraum allerdings zu kurz um Aussagen treffen zu können. Bislang wurden bereits mehr als 300 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit BH_4 -sensitiver PKU sowie BH_4 -Mangel aus 55 Zentren sieben europäischer Länder in das Register eingeschlossen, 13 davon aus dem Leipziger Stoffwechselzentrum (Trefz et al. 2015). Die BH_4 -Therapie stellt sich als sicher dar, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Der Erfolg des innovativen Therapieansatzes mit BH_4 als pharmakologisches Chaperon gibt auch für die Behandlung anderer angeborener Stoffwechselerkrankungen Hoffnung, bei denen die gleichen molekularen

Mechanismen zu einer Proteinefehlfaltung und daraus resultierend zum Aktivitätsverlust der entsprechenden Enzyme führen (Muntau et al. 2014). Pharmakologische Chaperone, wie es der Kofaktor BH₄ ist, rückten bei der intensiven Forschung nach Möglichkeiten, diese Proteinefehlfaltung zu vermindern bzw. gänzlich zu vermeiden, vermehrt in den Fokus. Bei den Chaperonen handelt es sich um Moleküle unterschiedlicher Klassen, die an das fehlgefaltete Protein binden, es stabilisieren, vor einem vorzeitigen Abbau schützen und dessen Funktion erhalten (Bernier et al. 2004). Dies können neben Kofaktoren auch Agonisten, Antagonisten oder kompetitive Inhibitoren sein (Muntau et al. 2014).

4.3 Patienten mit PKU werden erwachsen – Evaluation der Transition und Erwachsenenbetreuung in Leipzig (Studie 3)

Vor etwa 30 bis 40 Jahren war es bei einigen angeborenen Stoffwechselerkrankungen noch eine Seltenheit, wenn ein Patient das Erwachsenenalter erreichte. Dieses Bild hat sich heute dank intensiver Forschung und der Etablierung neuer und qualitativ besserer Diagnostik- und Therapieverfahren geändert. Viele Stoffwechselfpatienten erreichen das Erwachsenenalter und es bedarf entsprechender Betreuungsstrukturen, da bei den meisten Erkrankungen die Fortführung der Therapie auch jenseits der Kindheit erforderlich ist. Im Fall der PKU ist man heutzutage von dem anfänglichen Vorgehen, die Diät im Kindes- und Jugendalter zu beenden, abgerückt. Nachweislich kommt es bei Jugendlichen und Erwachsenen mit PKU unter hohen Phe-Konzentrationen vermehrt zu neurologischen Problemen beispielsweise spastischer Paraparese, frühzeitiger Demenz und Beeinträchtigungen neurokognitiver Funktionen z. B. der Aufmerksamkeit oder des Arbeitsgedächtnisses (Welsh et al. 1990, Schmidt et al. 1996, Kasim et al. 2001, Huijebregts et al. 2002, Brumm et al. 2004, Dawson et al. 2011). Auch emotionale Probleme wie depressive Verstimmungen, Angststörungen und mangelnde soziale Kompetenzen wie eine fehlende Eigenständigkeit und ein vermindertes Selbstwertgefühl treten bei metabolisch schlecht eingestellten Patienten häufiger auf (Waisbren und Levy 1991, Waisbren und Zaff 1994, ten Hoedt et al. 2011, Sharman et al. 2012). Neurologische und psychische Probleme erschweren wiederum die Therapieführung und können sich letztlich auch negativ auf die Lebensqualität sowie den sozialen Status auswirken. Die Wiederaufnahme einer Phe-bilanzierten Diät und Absenkung der Phe-Werte in den therapeutischen Bereich wirken sich hingegen positiv auf das Befinden der Patienten aus (Bik-Multanowski et al. 2008, Gassio et al. 2003). Die oben beschriebene Symptomatik kann darunter deutlich gebessert werden oder sogar reversibel sein (Schuett et al. 1985, Gassio 2003). Vor diesem Hintergrund gilt heute die Empfehlung einer lebenslangen Therapie (Vockely et al. 2014, van Wegberg et al. 2017). Bisher gibt es nur wenige frühzeitig behandelte Patienten, die älter als 50 Jahre sind. Dementsprechend gibt es kaum Daten zum Verlauf der PKU im höheren Lebensalter (Trefz et al. 2011). Das langfristige Ziel ist es, an die in der Pädiatrie erzielten Therapieerfolge bei der PKU anzuknüpfen und Patienten jenseits des Jugendalters in spezialisierte Ambulanzen für Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen zu transferieren und kompetent weiter zu behandeln.

In Leipzig wurde bereits 2005 am Universitätsklinikum in einer Kooperation zwischen der pädiatrischen Stoffwechselambulanz und der Klinik für Innere Medizin eine entsprechende Spezialambulanz für Erwachsene gegründet und ein koordinierter Transitionsprozess etabliert

(Mütze/Roth et al. 2011). Es ist eine der wenigen Spezialambulanzen dieser Art in Deutschland und hat ein entsprechend großes Einzugsgebiet, das sich über ganz Mitteldeutschland erstreckt.

Alle Patienten, die das 18. Lebensjahr vollendet haben, werden in diese Ambulanz transferiert. Die Transition verläuft über mindestens ein halbes Jahr, in enger Zusammenarbeit des interdisziplinären Stoffwechselteams der Kinderklinik und dem der Erwachsenenmedizin. Der Transitionsprozess gestaltet sich wie folgt: Frühzeitig werden die jugendlichen Patienten auf den Wechsel in die Erwachsenenmedizin vorbereitet, über das neue Stoffwechselteam informiert und über die Bedeutung einer kontinuierlichen Betreuung bei lebensbegleitender Therapie aufgeklärt. Gemeinsam mit dem Patienten werden Therapiestrategien und individuelle Therapieziele unter Berücksichtigung der persönlichen Lebensumstände (z. B. Schulabschluss oder Schulwechsel, Auszug aus dem elterlichen Haushalt, Arbeitsbeginn) vereinbart. Die Langzeitbetreuung in der Erwachsenenambulanz gestaltet sich analog zur Betreuung in der Kinderklinik: Regelmäßige Bestimmung der Phe-Konzentrationen (Einschicken von Trockenblutkarten), klinische Untersuchung und Ernährungsberatung. Bei Frauen mit PKU und Kinderwunsch bzw. jenen, die schon schwanger sind, erfolgen engmaschigere Kontrollen und Beratungen einschließlich des Angebots der stationären Aufnahme zur Stoffwechseleinstellung.

Bislang gibt es nur wenige dieser Spezialambulanzen für Erwachsene, von einem flächendeckenden Betreuungsangebot ist Deutschland noch weit entfernt. Die Mehrheit der erwachsenen Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen wird nach wie vor in den pädiatrischen Ambulanzen weiterbetreut (Trefz et al. 2011). Vor dem Hintergrund, dass das Erwachsenenalter eine Reihe von Krankheitsbildern und gesundheitlichen Problemen mit sich bringt, die von Pädiatern nur unzureichend diagnostiziert und betreut werden können, ist dieser Zustand problematisch. Daher und in Anbetracht der stetig steigenden Patientenzahlen in diesem Bereich werden spezialisierte Erwachsenenmediziner dringend benötigt. Diesen Spezialisten kommt letztlich auch die Rolle des Koordinators weiterer fachärztlicher Disziplinen zu (Zusammenarbeit z. B. mit Neurologen, Kardiologen, Nephrologen, Pulmologen usw.).

Zehn Jahre nach Gründung der Leipziger Erwachsenenambulanz wurden die Qualität des Transitionsprozesses und der Erwachsenenbetreuung in der hiesigen Ambulanz evaluiert. Dabei wurden zum einen der Kontakt zum Stoffwechselteam sowie die metabolische Einstellung der Patienten und deren Zufriedenheit mit dem Übergang und der Weiterbetreuung analysiert. Darüber hinaus waren auch die allgemeine Lebenszufriedenheit sowie soziodemografische und sozioökonomischen Daten der Patienten Gegenstand der Untersuchung. Diese Aspekte sind von besonderem Interesse, da die Transition genau in den Lebensabschnitt Heranwachsender fällt, in dem grundlegende Entscheidungen für das spätere Leben zu treffen sind. Die Adoleszenz stellt mit ihren psychischen und physischen Veränderungen für alle Jugendlichen eine vulnerable Phase dar

und ist eine Zeit der Umbrüche und Veränderungen. Der Abschluss der Schule, die Wahl einer Berufsausbildung, der Start in den Beruf, teilweise verbunden mit der Notwendigkeit eines Wohnortwechsels sowie die zunehmende Eigenverantwortung und Selbstständigkeit im Alltag stellen neue Herausforderungen für die Jugendlichen dar. Eine chronische Erkrankung wie die PKU wird in dieser Phase als besonders belastend empfunden. Nicht selten nimmt die Therapieadhärenz Jugendlicher und junger Erwachsener ab, einige verlassen auch die spezialisierte Betreuung durch ein Stoffwechselzentrum (Mac Donald et al. 2000, 2010 und 2012, Walter et al. 2002, Mütze/Roth et al. 2011, Trefz et al. 2011, Jurecki et al. 2017, García et al. 2017). Dadurch sind das Risiko für eine schlechte metabolische Einstellung, Nährstoffdefizite und neuropsychologische Beeinträchtigungen erhöht. In der aktuellen Untersuchung zeigte sich, dass der Großteil der in die Erwachsenenambulanz transferierten Patienten mit PKU (81 %) aktuell noch Kontakt zum Zentrum hielt, d. h. regelmäßig Trockenblutkarten zur Bestimmung der Blut-Phe-Konzentration einschickt und zur klinischen Untersuchung in die Ambulanz kommt. Von den restlichen 19 % wurden einige der Patienten im Zuge eines Wohnortwechsels in einem anderen Stoffwechselzentrum betreut, bei einigen wenigen war der Verbleib unbekannt.

Mehrheitlich waren die Patienten mit der Transition und der Erwachsenenbetreuung zufrieden. Den meisten Patienten war zudem eine gute metabolische Einstellung wichtig und sie kamen mit ihrer Therapie gut bis sehr gut zurecht. Das spiegelte sich auch in den Ergebnissen der metabolischen Einstellung wieder, die im Mittel zufriedenstellend war. Bei näherer Betrachtung und Auftrennung in Gruppen nach Zeitpunkt der Diagnose und Kontinuität der Therapie zeigte sich jedoch, dass Patienten, die im Rahmen des Neugeborenen Screenings diagnostiziert sowie frühzeitig und ohne Unterbrechung therapiert wurden, die beste metabolische Einstellung aufwiesen. Dagegen hatten Patienten, deren Diät im Kindesalter entsprechend dem früheren Vorgehen ausgesetzt wurde, auch im Erwachsenenalter durchschnittlich höhere Blut-Phe-Konzentrationen. Zu dieser Subgruppe gehören die ältesten Patienten der gesamten Kohorte, die die Anfänge der diätetischen Therapie erlebt haben und davon stark geprägt sind. In den ersten Jahren nach Etablierung der Therapieprinzipien gab es keine speziellen eiweißarmen Lebensmittel und die verfügbaren Hydrolysate und Aminosäuremischungen zeichneten sich durch einen sehr prägnanten unangenehmen Geruch und Geschmack aus (Wachtel 2003). Alle älteren Patienten der aktuellen Kohorte sind in der ehemaligen DDR aufgewachsen. Aminosäuremischungen waren hier bis zur Wende nicht verfügbar, die Supplementation mit Protein bzw. Aminosäuren erfolgte über das Caseinhydrolysat Berlophen (Bührdel et al. 1997, Délenk-Hydenreich et al. 1988), was nicht selten zu großen Schwierigkeiten bei der Einnahme führte. Zusammen mit dem Fehlen eiweißarmer Spezialprodukte und der Notwendigkeit Mikronährstoffe über zusätzliche Präparate zu supplementieren erschwerte sich die Therapieführung (Bührdel et al. 1997). Mit den prägenden

Eindrücken dieser anfänglichen Therapie fiel es vielen Patienten mit Therapieunterbrechung in der Kindheit später ungemein schwer, wieder eine Diät aufzunehmen. So haben einige der Patienten nie wieder den Einstieg in die Diät gefunden.

Im Hinblick auf die soziodemografischen und sozioökonomischen Daten unterscheiden sich die hier untersuchten Patienten mit PKU, die frühzeitig und kontinuierlich behandelt worden sind, nicht von der lokalen Vergleichspopulation (Statistisches Jahrbuch Sachsen 2014, Statistisches Landesamt des Freistaates Sachsen 2015). Erfreulich sind dabei insbesondere die große Zahl von Patienten, die die Schulausbildung mit dem Abitur abschlossen haben sowie der sehr geringe und im Vergleich zur stoffwechselgesunden Vergleichspopulation deutlich niedrigere Anteil von frühzeitig und kontinuierlich behandelten Patienten, die keinen Schulabschluss erlangten. Patienten, bei denen die Diät in der Kindheit unterbrochen bzw. beendet wurde und die eine entsprechend schlechtere metabolische Einstellung aufwiesen, erreichten jedoch im Vergleich zu kontinuierlich behandelten Patienten und der gesunden Vergleichspopulation nur niedrigere Schulabschlüsse. Hochschulabschlüsse erlangten sie deutlich seltener. In diesem Zusammenhang konnten bereits frühere Studien den negativen Einfluss hoher Blut-Phe-Konzentrationen bei Kindern auf deren intellektuelle Entwicklung und damit auch schulischen Leistungen belegen (Cabalska et al. 1977, Gassio et al. 2005b).

Wie zu erwarten hat die Mehrheit der spät diagnostizierten und daher auch spät therapierten Patienten keinen regulären Schul- oder Berufsabschluss. Sie alle leiden an einer mäßigen bis schweren psychomotorischen Retardierung. Die meisten dieser Patienten halten aktuell eine Diät ein und haben im Mittel eine gute, sogar etwas bessere Einstellung als frühdiagnostizierte Patienten mit Therapieunterbrechung. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Therapie durch dritte Personen, z. B. durch die Eltern oder Betreuungspersonen in Einrichtungen durchgeführt und überwacht wird. Spät diagnostizierte und dadurch neurologisch beeinträchtigte Patienten mit PKU profitieren von einer diätetischen Therapie und Absenkung der Phe-Konzentrationen in den therapeutischen Bereich. So sind Verbesserungen neurologischer und psychiatrischer Symptome möglich (Schuett et al. 1985, Kasim et al. 2001, Gassio et al. 2003).

Erfreulicherweise ist der Anteil von erwachsenen PKU-Patienten mit eigenen Kindern in der vorliegenden Kohorte vergleichbar mit dem der Referenzpopulation. Somit stellt die PKU kein Hindernis für die Familiengründung dar.

Eine gute metabolische Einstellung ist für Frauen mit Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft essentiell. Optimal wäre die Planung der Schwangerschaft mit Erreichen der strikten metabolischen Einstellung mit Blut-Phe-Konzentrationen von 120-360 mmol/l (Koch et al. 2003, van Wegberg et al. 2017) vor Konzeption, spätestens aber bis zur 8. Schwangerschaftswoche. Nur so kann der maternalen PKU vorgebeugt werden. Erfreulicherweise ist der Anteil an Frauen unter den Patienten,

die regelmäßig Kontakt zur Erwachsenenambulanz haben, höher als der der Männer. Dies deutet auf ein größeres Interesse und eine große Motivation der Frauen hin, die Therapie fortzuführen. In diesem Zusammenhang hat eine frühere Untersuchung gezeigt, dass Frauen motivierter zu sein scheinen, wieder eine strikte Diät einzuhalten, um gesunde Kinder gebären zu können (Schuett et al. 1985). Auch in unserer aktuellen Studie hat die Mehrheit der Frauen mit Kindern ihre Schwangerschaft geplant. Diese Frauen erzielten eine gute metabolische Einstellung während der Schwangerschaft und haben gesunde Kinder geboren. Alle Kinder mit einem maternalen PKU-Syndrom, darunter auch ein Geschwisterpaar, wurden hingegen nach ungeplanten Schwangerschaften geboren. Trotz intensiver Betreuung und Angeboten zur stationären Aufnahme zur Stoffwechselneueinstellung, haben diese Frauen ihre metabolische Einstellung nicht verbessert. Ihre Kinder haben eine schwere psychomotorische Retardierung (Unger et al. 2009). Nicht alle Kinder von Müttern mit suboptimaler Stoffwechseleinstellung während der Schwangerschaft weisen jedoch die charakteristische Symptomatik des maternalen PKU-Syndroms bereits zur Geburt auf. Vielmehr werden sie erst bei späteren Entwicklungsschritten auffällig z. B. durch eine verzögerte Sprachentwicklung, Lernschwierigkeiten oder durch soziale und emotionale Probleme (Waisbren et al. 2015). All dies unterstreicht nochmals die Bedeutung einer kontinuierlichen Therapie und lebensbegleitenden Betreuung dieser Patienten durch spezialisierte Stoffwechselzentren.

4.4 Schlussfolgerungen

Insgesamt zeigen die hier vorgestellten Studien, dass es trotz des enormen Erkenntnisgewinns hinsichtlich biochemischer Grundlagen, Pathophysiologie oder Behandlungsprinzipien der PKU, immer noch offene Fragen gibt bzw. neue Fragestellungen aufgeworfen werden. Die Fortschritte in der diätetischen Therapie haben zu einer deutlichen Erleichterung des Alltags sowie Verbesserung des Langzeitverlaufes der Patienten geführt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten unter diätetischer Therapie mit modernen Aminosäuremischungen und eiweißarmen Speziallebensmitteln besser wachsen als Patienten älterer Jahrgänge, die die Anfänge der diätetischen Therapie erlebt haben. Unklar bleibt jedoch, weshalb die Patienten, auch die der späteren Jahrgänge, zur Geburt kleiner sind als stoffwechselgesunde Kinder. Um den konkreten Einfluss einiger nutritiver Parameter z. B. der Restriktion des natürlichen Proteins, auf das Wachstum von Patienten mit PKU, zu eruieren sind weitere Längsschnittstudien in großen Patientenkollektiven erforderlich.

Die moderne PKU-Diät bleibt eine semisynthetische Ernährung, die stark von einer natürlichen Ernährung abweicht und deren Umsetzung den Patienten täglich viel Disziplin und Motivation abverlangt. Nicht selten nimmt die Therapietreue der Patienten im Verlauf deutlich ab. Auf der Suche nach Möglichkeiten zur Erleichterung der Diät und alternativen Therapien konnte 2009 die erste medikamentöse Therapie mit dem Kofaktor BH_4 zur Behandlung von Patienten mit einer BH_4 -sensitiven PKU zugelassen werden. Durch die unter Supplementation des Kofaktors mögliche Lockerung der Phe-restriktiven Diät erfahren diese Patienten eine enorme Erleichterung ihres Alltags. Nichtsdestotrotz bedeutet der Wechsel von einer jahrelang eingeübten strikten Phe-bilanzierten Diät zu einem gelockerten Diätregime oder sogar Normalkost eine Herausforderung für die Patienten und birgt das Risiko für eine unausgewogene Ernährung. Dabei hat sich gezeigt, dass auch diese Patienten einer Nährstoffsupplementation bedürfen können, wobei der Fokus auf den Mikronährstoffen und weniger auf dem Protein liegt. Den Bedarf an Protein bzw. Aminosäuren können diese Patienten zumeist gut über die natürlichen Lebensmittel decken, so dass die herkömmlichen Aminosäuremischungen hier ungeeignet sind. Die Entwicklung eines speziellen Mikronährstoffpräparates für diese Patientengruppe ist daher erforderlich. Die hier gewonnenen Daten bieten diesbezüglich eine geeignete Grundlage. Die Erkenntnisse sind zusätzlich für andere bislang ausschließlich diätetisch therapierte angeborene Stoffwechselerkrankungen von Interesse, bei denen der Einsatz von pharmakologischen Chaperonen, ähnlich dem BH_4 , untersucht wird.

Für die erfolgreiche Umsetzung der BH_4 -Therapie wie auch der klassischen PKU-Diät ist die kontinuierliche Betreuung in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum mit Fortführung im Erwachsenenalter unabdingbar. Bislang gibt es in Deutschland kein flächendeckendes Angebot an spezialisierten Stoffwechselambulanzen für Erwachsene. Doch die Etablierung solcher Strukturen

lohnt sich und vermindert das Herausfallen dieser Patienten aus dem Betreuungsnetz, wie die vorliegende Studie anhand der Leipziger Kohorte von Patienten mit PKU, stellvertretend für andere noch seltenerer Stoffwechselerkrankungen, zeigt. Vor dem Hintergrund stetig wachsender Patientenzahlen ist der Ausbau entsprechender Betreuungsstrukturen in der Pädiatrie und vor allem in der Erwachsenenmedizin dringend erforderlich. Für die langfristige Sicherung und Verbesserung der Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen sind gleichsam die Vernetzung von spezialisierten Zentren, die Stärkung von Selbsthilfeorganisationen und die Förderung von Behandlungs- und Versorgungsforschung von großer Relevanz.

5. Zusammenfassung

Die Phenylketonurie (PKU) ist die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels. Mit einer mittleren Prävalenz von 1:10.000 in Europa, gehört die PKU zu den seltenen Erkrankungen. Durch einen Defekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase ist bei der PKU der Abbau der essentiellen Aminosäure Phenylalanin (Phe) gestört. Charakteristisch für eine unbehandelte PKU ist eine schwere irreversible psychomotorische Retardierung. Die PKU ist die erste angeborene Stoffwechselerkrankung, für die ein Neugeborenencreening sowie eine effektive diätetische Behandlung etabliert wurden. Die Therapieprinzipien sowie methodischen Grundlagen des Screenings auf PKU konnten auf weitere noch seltenere angeborene Erkrankungen des Intermediärstoffwechsels übertragen werden. Daher erlangte die PKU eine Art Modellcharakter. Durch eine Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenencreenings und einen frühzeitigen Therapiebeginn innerhalb der ersten vier Lebenswochen können sich die Patienten mit PKU geistig und körperlich normal entwickeln. Die Therapie der Wahl ist nach wie vor die Phe-arme Diät mit Supplementation von Mikronährstoffen und Aminosäuren über eine Phe-freie Aminosäuremischung. Diese Diättherapie wurde in den letzten Jahrzehnten stetig weiterentwickelt und optimiert. Aminosäuremischungen mit verbesserten Nährstoffprofilen und Geschmack sowie eine breite Palette an eiweißarmen Speziallebensmitteln haben die Diätführung vereinfacht. Dennoch weicht die Ernährung deutlich von einer normalen Mischkost ab und hat einen semisynthetischen Charakter. Mögliche Nährstoffdefizite und negative Auswirkungen der Diät auf Parameter wie die Knochendichte oder das Wachstum werden kontrovers diskutiert.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der ersten Studie das Wachstum von frühzeitig diagnostizierten und behandelten Patienten mit PKU und nicht diätpflichtiger milder Hyperphenylalaninämie (MHPA) zu untersuchen. Es konnte eine große ostdeutsche Patientenkohorte (n=224) aus den pädiatrischen Stoffwechselzentren der Universitätskliniken Leipzig und Magdeburg in diese Studie eingeschlossen werden. Neben der Körpergröße, Gewicht und Wachstumsgeschwindigkeit wurde auch ein möglicher Einfluss des Phänotyps und des Proteinsupplements untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die mittlere Körpergröße von Patienten mit PKU bereits zur Geburt signifikant unter der deutschen Referenzpopulation lag. Im Verlauf waren die Patienten bis zum 18. Lebensjahr kontinuierlich kleiner als ihre gesunden Altersgenossen. Die Endgröße der Patienten lag zudem unter der aus den Elterngrößen berechneten Zielgröße. Bei Kindern mit einer nicht diätpflichtigen MHPA war der negative Einfluss auf das Wachstum geringer ausgeprägt als bei Patienten mit PKU. In der Gruppe der Patienten mit PKU zeigte sich, dass die Beeinträchtigung der Größen- und Gewichtsentwicklung bei den Geburtsjahrgängen vor 1990 deutlich ausgeprägter war verglichen mit Patienten, die nach 1990 geboren sind. Bis 1990 gab es in Ostdeutschland keine eiweißarmen Speziallebensmittel und nur ein

einziges Proteinsupplement, ein schlecht schmeckendes Caseinhydrolysat, das in der Zusammensetzung nicht konsistent war. Die Umsetzung der Diät war insgesamt sehr schwierig. Die weiter entwickelte diätetische Therapie mit modernen Aminosäuremischungen mit optimiertem Nährstoffprofil verbesserte das Wachstum der Patienten mit PKU, normalisierte es jedoch nicht.

Seit Zulassung der Tetrahydrobiopterin (BH₄)-Therapie wächst der Anteil von Patienten, die unter BH₄-Supplementation auf eine gelockerte Phe-bilanzierte Diät wechseln können. In der zweiten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten unter BH₄-Supplementation ihre Phe-Toleranz im Langzeitverlauf über zwei Jahre signifikant, im Durchschnitt um das Vierfache, steigern konnten. Gleichzeitig wiesen sie eine gute altersentsprechende metabolische Einstellung auf. Während einige Patienten eine BH₄-Monotherapie durchführten, wurde bei anderen BH₄ als adjuvante Therapie zu einer deutlich gelockerten Diät gegeben. Bei allen Patienten wurden drastische Veränderungen im Lebensmittelverzehr sichtbar. Der Verzehr von eiweißarmen Spezialprodukten ging zu Gunsten natürlicher eiweißreicher Lebensmittel signifikant zurück. Insbesondere der Anteil an Getreideprodukten, Brot, Nudeln, aber auch Milchprodukten und Fleisch nahm signifikant zu. Bei fünf Patienten wurde im Verlauf die Aminosäuremischung abgesetzt, da sie ausreichend Protein über natürliche Lebensmittel aufnahmen. Gleichzeitig nahm jedoch die Zufuhr einiger Mikronährstoffe, insbesondere Vitamin D, Calcium, Jod, Eisen und Zink, signifikant ab und fiel unter die Zufuhrempfehlungen. Die Umstellung auf ein gelockertes Diätregime stellt weiterhin eine Herausforderung dar. Unter Berücksichtigung frühkindlicher Geschmacksprägung, Abneigung gegenüber bestimmten proteinreichen Lebensmitteln wie z. B. Fisch und ein lang eingeübtes Ernährungsverhalten, ist die Umstellung von einer strengen Diät zu einem gelockerten Diätregime für viele Patienten problematisch. Insbesondere in der Umstellungsphase ist eine enge Begleitung mit regelmäßigen Ernährungsberatungen und -schulungen durch spezialisierte Ernährungstherapeuten erforderlich. Diese Patientengruppe muss im Hinblick auf die Ernährung die grundlegenden Regeln einer normalen gesunden und ausgewogenen Ernährung neu erlernen. Nur so können langfristig die Weichen für eine aus ernährungswissenschaftlicher Sicht erfolgreiche Umsetzung der BH₄-Therapie gestellt werden.

Die Bedeutung einer kontinuierlichen Betreuung von Patienten mit PKU auch im Erwachsenenalter ist heutzutage unumstritten. Die Beibehaltung einer guten metabolischen Einstellung im Erwachsenenalter hat insbesondere Vorteile in Bezug auf die neurokognitiven Funktionen dieser Patienten. Vor dem Hintergrund einer wachsenden Zahl von erwachsenen Patienten mit PKU und anderen angeborenen Stoffwechselerkrankungen besteht zunehmend Bedarf an Transitionsprogrammen und Versorgungsstrukturen außerhalb der Pädiatrie. Bislang gibt es in Deutschland nur vereinzelte spezialisierte Stoffwechselambulanzen für Erwachsene. Eine dieser Ambulanzen wurde

2005 in Leipzig gegründet. In der dritten hier vorgestellten Studie wurde evaluiert, wie zufrieden die PKU-Patienten mit dem Transitionsprozess und der Betreuung in der Erwachsenenambulanz sind. Gleichzeitig wurden die metabolische Einstellung und die soziodemografische und sozioökonomische Entwicklung der PKU Patienten untersucht. In den 10 Jahren des Bestehens der Ambulanz wurden insgesamt 96 Patienten mit PKU transferiert. Erfreulich ist der hohe Anteil von Patienten, die regelmäßig Kontakt zur Ambulanz haben. Die Mehrheit der Patienten ist sowohl mit dem Transitionsprozess als auch der Betreuung in der Erwachsenenambulanz zufrieden und weist eine gute metabolische Einstellung auf. Im Hinblick auf die Lebenszufriedenheit sowie soziodemografische und sozioökonomische Daten unterscheiden sich die Patienten nicht signifikant von der lokalen Referenzpopulation. Jedoch fanden sich Unterschiede bei Auftrennung der Gruppe nach Diagnosezeitpunkt und Therapiemanagement in der Kindheit. Patienten, die früh diagnostiziert und kontinuierlich behandelt wurden, zeigten sowohl in der metabolischen Einstellung als auch den soziodemografischen und sozioökonomischen Daten die besten Ergebnisse. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen und kontinuierlichen Betreuung der Patienten durch ein spezialisiertes interdisziplinäres Team.

Insgesamt haben die vorgestellten Forschungsprojekte wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Behandlung und Versorgung von Patienten mit PKU geliefert. Behandlungs- und Versorgungsforschung ist für Patienten mit PKU und auch Patienten mit noch selteneren angeborenen Stoffwechselerkrankungen von großer Relevanz, denn nur so kann langfristig die Versorgung dieser Patienten gesichert, ausgebaut und verbessert werden.

6. Summary

Phenylketonuria (PKU) is the most common inborn error of amino acid metabolism. With a mean prevalence of 1:10,000 in Europe, PKU is classified as a rare disease. Due to a deficient phenylalanine hydroxylase activity, metabolism of phenylalanine (Phe), an essential amino acid, is disturbed. If left untreated, PKU results in a severe irreversible psychomotor retardation. PKU was the first inherited metabolic disease for which a routine newborn screening and an effective dietary treatment have been established. The therapeutic and methodological principles of screening for PKU could be transferred to other, even rarer inherited metabolic disorders. Therefore, PKU became a research model for therapeutic strategies and long-term outcomes in inborn errors of metabolism. Newborn screening and an early start of therapy within the first four weeks of life nowadays allows for normal physical and mental development. The low Phe diet with supplementation of micronutrients and amino acids by a Phe-free amino acid mixture still represents the preferred therapy. The PKU diet has been continuously developed and optimized over the last decades. Amino acid mixtures with improved nutrient profiles and taste as well as a wide range of special low-protein foods have simplified the implementation of the diet. Nevertheless, this nutrition regime differs significantly from a normal mixed diet and has a semisynthetic character. Possible nutrient deficiencies and negative impact of the diet on parameters such as bone density or growth are discussed controversially.

Against this background, the aim of the first study was to investigate growth parameters of early diagnosed and treated patients with PKU and mild hyperphenylalaninemia (MHPA). A large patient cohort (n=224) from the pediatric metabolic centers of the University Hospitals in Leipzig and Magdeburg, both situated in the Eastern part of Germany, could be included in this study. Body height, weight, growth rate and a possible influence of diagnostic group and protein supplement on these parameters were investigated. Already at birth, the mean length of patients with PKU was significantly below that of the German reference population. Up to the age of 18 years, the patients remained continuously smaller than healthy peers. Their mean final height also was below the target height calculated from the parents' heights. In contrast to patients with PKU, the negative effect on growth was less pronounced in children with MHPA, who did not require a strict low Phe diet. Within the patients with PKU, those born before 1990 showed a significantly greater impairment of height and weight development than patients born thereafter. Until 1990, no special low protein foods were available in East Germany. Only one protein supplement was available, an unpalatable casein hydrolysate with inconsistent composition. The implementation of the diet was very difficult overall.

The dietary therapy including modern amino acid mixtures with optimized nutrient profile improved the growth of patients with PKU, but did not normalize it.

Since the approval of tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy, the number of patients, who can switch to a relaxed diet, has increased. The second study demonstrated that patients under BH₄ supplementation were able to significantly increase their Phe tolerance by an average of 200 % over a three-year period. Simultaneously, these patients showed a good metabolic control within the age-specific therapeutic range. In some patients, BH₄ monotherapy was possible. In the other patients, BH₄ was given as an adjuvant therapy to a relaxed diet. In all these patients marked changes in food choices became apparent. The consumption of low protein food decreased significantly in favor of foods naturally high in protein. In particular, the proportion of cereal products, bread, pasta, but also dairy products and meat increased significantly. In some patients, the amino acid mixture was discontinued as they ingested sufficient amounts of protein from natural food. However, the intake of some micronutrients, especially vitamin D, calcium, iodine, iron, and zinc, decreased significantly and dropped far below the recommendations for daily intake. Switching to a relaxed diet represents a challenge. Due to taste imprinting during early childhood, long-trained eating habits, and an already developed aversion to certain high-protein food such as fish, many patients have problems to relax their diet. Especially during the time of switching to the relaxed diet regime, close support with regular nutritional consulting and training by specialized dietitians is required. This group of patients has to relearn the basic rules of a normal, healthy and balanced nutrition. This is the only way to set the course for a successful implementation of BH₄-therapy from a nutritional scientific point of view.

Nowadays, the importance of a continuous care for patients with PKU, even in adulthood, is undisputed. Maintaining good metabolic control in adulthood has particular advantages with respect to the neurocognitive function in these patients. Against the background of a growing number of adult patients with PKU and other inherited metabolic diseases, there is an increasing need for transition programs and care structures outside pediatrics. So far, there are only a few specialized metabolic outpatient departments for adults in Germany. In 2005, one of these outpatient clinics was established in Leipzig. The third study presented here, aimed to evaluate the satisfaction of patients with PKU with the transition process and care in the adult outpatient clinic. Metabolic control as well as sociodemographic and socioeconomic development were investigated. In the past ten years since establishment of the outpatient clinic, a total of 96 patients with PKU were transferred. The high proportion of patients who are in regular contact with the outpatient clinic is encouraging. The majority of patients was satisfied with both the transition process and care in the adult outpatient department, and showed good metabolic control. With respect to life satisfaction, sociodemographic and socioeconomic data no significant differences compared to the local reference population could

Summary

be detected. However, subdividing the patient group according to the time of diagnosis and therapy management in childhood revealed marked differences in long-term outcome. Early diagnosed and continuously treated patients showed the best results regarding metabolic control as well as sociodemographic and socioeconomic data. This emphasizes the importance of early and continuous patient care by a specialized interdisciplinary team.

Overall, the studies presented here provided important insights into treatment and care of patients with PKU. Treatment and health care research is of great relevance for patients with PKU and patients with even rarer inborn errors of metabolism as this is the only way to ensure, expand and improve long-term health care for patients with rare diseases.

7. Literaturverzeichnis

Die in den Veröffentlichungen zitierte Literatur ist dort entsprechend dem jeweils geforderten Format aufgeführt. Das nachfolgende Literaturverzeichnis bezieht sich auf den deutsch-sprachigen Text dieser Dissertationsschrift.

1. Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, Assoun M, Quintana AB et al. (2015). *Mol Genet Metab*, 115: 17-22.
2. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Ozel HG, Lammardo AM et al. (2009). Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. *Clin Nutr*, 28: 231-236.
3. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML et al. (2013a). Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr*, 33:702-17.
4. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, Lage S, Dalmau J et al. (2013b). Tetrahydrobiopterin therapy vs phenylalanine-restricted diet: impact on growth in PKU. *Mol Genet Metab*, 109: 331-338.
5. Aldámiz-Echevarría L, Couce ML, Llarena M, Andrade F (2014). A new case of maternal phenylketonuria treated with sapropterin dihydrochloride (6R-BH4). *Gynecol Endocrinol*, 30: 691-693.
6. Allen JR, Humphries IR, Waters DL, Roberts DC, Lipson AH, Howman-Giles RG, Gaskin KJ (1994a). Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*, 59: 419-422.
7. Allen LH (1994b). Nutritional influences on linear growth: a general review. *Eur J Clin Nutr*, 48: 75-89.
8. Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S (2008). Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 95: 17-20.
9. Anjema K, van Rijn M, Verkerk PH, Burgerhof JG, Heiner-Fokkema MR et al. (2011). PKU: high plasma phenylalanine concentrations are associated with increased prevalence of mood swings. *Mol Genet Metab*, 104: 231-234.
10. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik (APD) (Hergs.). Nährwerttabelle für die Ernährung bei angeborenen Störungen des Aminosäurestoffwechsels. 10. Auflage. 2011.
11. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, DeLuca JM (2002). Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr*, 141: 243-246.
12. Beblo S, Reinhardt H, Demmelmair H, Muntau AC, Koletzko B (2007). Effect of fish oil supplementation on fatty acid status, coordination, and fine motor skills in children with phenylketonuria. *J Pediatr*, 150: 479-484.
13. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M (2011). Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab*, 104: 480-484.

14. Bell SM, Wendt DJ, Zhang Y, Taylor TW, Long S et al. (2017). Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *PLoS one*, 12: e0173269.
15. Bernier V, Lagace M, Bichet DG, Bouvier M (2004). Pharmacological chaperones: potential treatment for conformational diseases. *Trends Endocrinol Metab*, 15: 222-228.
16. Bickel H, Gerhard J, Hickmans EM (1953). Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet*, 11: 812-813.
17. Bik-Multanowski M, Didycz B, Mozrzymas R, Nowacka M, Kaluzny L et al. (2008). Quality of life in noncompliant adults with phenylketonuria after resumption of the diet. *J Inherit Metab Dis*, 31: 415-418.
18. BioMarin Pharmaceutical (2013): Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy & Safety of Self-Administered Injections of BMN165 by Adults With PKU (Prism302) Unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01889862> (abgerufen am 01.12.2017)
19. BIOPKUdb: Database of Patients and Genotypes Causing HPA/PKU incl. BH4-Responsive Phenotype. Unter: <http://www.biopku.org/home/biopku.asp> (abgerufen am 28.03.2018)
20. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL (2010). Phenylketonuria. *Lancet*, 376: 1417-1427.
21. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*, 104: S2-S9.
22. Blau N (2016). Genetics of phenylketonuria: then and now. *Human Mutat*, 37: 508-515.
23. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, Slap GB (1993). Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*, 14: 570-576.
24. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F et al. (2015). Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 80.
25. Bremer HJ, Bührdel P, Burgard P, Clemens PC, Leupold D et al. (1997). Therapie von Patienten mit Phenylketonurie, Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (German), *Monatschr Kinderheilkd*, 145: 961-962.
26. Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, Koch R (2004). Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis*, 27: 549-566.
27. Bührdel P, Däbritz S, Theile H (1997). Effect of dietary measures on body weight and height of children with phenylketonuria in East Germany. *Klinische Pädiatrie*, 209: 26-29.
28. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Bundesanzeiger 2016 AT 18.08.16 B1: 23-30.

29. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ 1 mittels Tandem-Massenspektrometrie vom 19.10.2017. Unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3099/>. (abgerufen am 25.03.2018).
30. Burgard P, Bremer HJ, Bührdel P, Clemens PC, Mönch E et al. (1999). Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *Eur J Pediatr*, 158: 46-54.
31. Burgard P, Clemens P, Pietz J, Wendel U im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen. (2010) Stellungnahme der APS zum Einsatz von PreKUnil. Unter: http://www.aps-med.de/site/store/recommendations/Statement_from_the_APS_for_the_application_of_PreKUnil_DE.pdf (abgerufen am 27.10.2017)
32. Burlina A, Blau N (2009). Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis*, 32: 40-45.
33. Burnett JR (2007). Sapropterin dihydrochloride (Kuvan/phenoptin), an orally active synthetic form of BH4 for the treatment of phenylketonuria. *IDrugs*, 10: 805-813.
34. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O'Riordon MA, Sutton VR et al. (2012). High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 107: 43-48.
35. Cabalska B, Duczyńska N, Borzymowska J, Zorska K, Koślacz-Folga A, Bożkowska K (1977). Termination of dietary treatment in phenylketonuria. *Euro J Pediatr*, 126: 253-262.
36. Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA (2011). Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol*, 53: 405-408.
37. Ceglarek U, Müller P, Stach B, Bührdel P, Thiery J, Kiess W (2002). Validation of the phenylalanine/tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry: sensitive newborn screening for phenylketonuria. *Clin Chem Lab Med*, 40: 693-697.
38. Clacy A, Sharman R, McGill J (2014). Depression, anxiety, and stress in young adults with phenylketonuria: associations with biochemistry. *J Dev Behav Pediatr*, 35: 388-391.
39. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO et al. (2008). Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 4210-4217.
40. Cole TJ (2003). The secular trend in human physical growth: a biological view. *Econ Hum Biol*, 1: 161-168.
41. Costa LG, Guizzetti M, Burry M, Oberdoerster J (2002). Developmental neurotoxicity: do similar phenotypes indicate a common mode of action? A comparison of fetal alcohol syndrome, toluene embryopathy and maternal phenylketonuria. *Toxicol Lett*, 127: 197-205.
42. CrescNet - Wachstumsnetzwerk (1998): unter: <http://crescnet.org> (abgerufen am 02.11.2017)

43. Daly A, Evans S, Chahal S, Santra S, MacDonald A (2017). Glycomacropeptide in children with phenylketonuria: does its phenylalanine content affect blood phenylalanine control?. *J Human Nutr Diet*, 30: 515-523.
44. Danecka MK, Woidy M, Zschocke J, Feillet F, Muntau AC, Gersting SW (2015). Mapping the functional landscape of frequent phenylalanine hydroxylase (PAH) genotypes promotes personalised medicine in phenylketonuria. *J Med Gent*, 52: 175-185.
45. Dawson C, Murphy E, Maritz C, Chan H, Ellerton C, Carpenter RH, Lachmann RH (2011). Dietary treatment of phenylketonuria: the effect of phenylalanine on reaction time. *J Inherit Metab Dis*, 34: 449-454.
46. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud, DJ, van Spronsen FJ (2010). Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*, 99: S86-S89.
47. de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, Slart RH, van Spronsen FJ (2012). Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab*, 105: 566-570.
48. de Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, de Valk HW, Paans AM, Sauer PJ, van Spronsen FJ (2013). Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet J Rare Dis*, 8: 133.
49. Délenk-Hydenreich K u.a. Arzneimittelverzeichnis Teil 1. Hg vom Institut für Arzneimittelwesen der DDR. Berlin, 22. Auflage, 1988.
50. Dhondt JL, Largilliere C, Moreno L, Farriaux JP (1995). Physical growth in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 18: 135-137.
51. Ding XQ, Fiehler J, Kohlschütter B, Wittkugel O, Grzyska U, Zeumer H, Ullrich K (2008). MRI abnormalities in normal-appearing brain tissue of treated adult PKU patients. *J Magn Reson Imaging*, 27: 998-1004.
52. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, Vanderbecken S, Gottrand F, Turck D, Farriaux JP (2003). Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 26: 1-11.
53. Evans S, Daly A, Chahal S, MacDonald J, MacDonald A (2016). Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. *J Hum Nutr Diet*, 29: 427-433.
54. ExpASy. ENZYME. Enzyme nomenclature database. Unter: <https://enzyme.expasy.org/EC/1.14.16.1> (abgerufen am 26.03.2018)
55. Fairweather-Tait SJ (1996). Bioavailability of dietary minerals. *Biochem Soc Trans*, 24: 775-80.
56. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepcke A, van Spronsen F, Trefz F (2014). Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis*, 37: 753-762.

57. Fiege B, Blau N (2007). Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr*, 150: 627-630.
58. Følling A (1934). Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fuer Physiologische Chemie*, 227: 169-176.
59. Følling A, Closs K (1938). Über das Vorkommen von l- Phenylalanin in Harn und Blut bei Imbecillitas ASBJØRN FØLLING AND THE DISCOVERY OF PHENYLKETONURIA 10 phenylpyrouvica. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Fuer Physiologische Chemie*, 254: 115-116.
60. Freistaat Sachsen, Statistisches Landesamt. Statistisches Jahrbuch Sachsen 2014. (2014): 51, 125, 199.
61. García MI, Araya G, Coo S, Waisbren SE, de la Parra A (2017). Treatment adherence during childhood in individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation. *Mol Genet Metab Rep*, 11: 54-58.
62. Gassio R, Campistol J, Vilaseca MA, Lambruschini N, Cambra FJ, Fuste E (2003). Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/resumption of a phenylalanine-restricted diet?. *Acta Paediatr*, 92: 1474-1478.
63. Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, Campistol J (2005a). Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neuro*, 47: 443-448.
64. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J (2005b). School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol*, 33: 267-271.
65. Germany (D), Austrian (A), Swiss (CH)DACH-Reference values for the intake of nutritive substances (Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, DGE 2000) Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), die Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung SGE, Schweizerische Vereinigung für Ernährung: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: DACH; 2000.
66. Gersting SW, Kemter KF, Staudigl M, Messing DD, Danecka MK et al. (2008). Loss of function in phenylketonuria is caused by impaired molecular motions and conformational instability. *Am J Hum Genet*, 83: 5-17.
67. Gersting SW, Lagler FB, Eichinger A, Kemter KF, Danecka MK et al. (2010). Pahenu1 is a mouse model for tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency and promotes analysis of the pharmacological chaperone mechanism in vivo. *Hum Mol Genet*, 19: 2039-2049.
68. Golden MHN (1994). Is complete catch-up possible for stunted malnourished children?. *Eur J Clin Nutr*, 48: 58-71.
69. Gökmen-Özel H, Özlem Ü, Dursun A, Tokatlı A, Coşkun T, Sivri HS (2014). Does diet liberalization have an impact anthropometric measures in PKU patients on relatively long-term BH4 treatment. Poster for 28th Annual E.S.PKU conference et 23rd-26th Zagreb.

70. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J et al. (2014). Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab*, 112: 9-16.
71. Gropper SS, Gropper DM, Acosta PB (1993). Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 16: 143-150.
72. Guldberg P, Henriksen KF, Lou HC, Güttler F (1998a). Aberrant phenylalanine metabolism in phenylketonuria heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*, 21: 365-372.
73. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B et al. (1998b). A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Human Genet*, 63: 71-79.
74. Guthrie R, Susi A (1963). A simple phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants. *J Pediatr*, 32: 338-343.
75. Hanley WB (2011). Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP)-The dilemma. *Mol Genet Metab*, 104: 23-26.
76. Hargreaves KM, Pardridge WM (1988). Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *J Biol Chem*, 263: 19392-19397.
77. Hartmann B, Bundeslebensmittelschlüssel. Max-Rubner-Institut. (2014). Unter: <http://www.bls.nvs2.de/>. (abgerufen am 25.10.2017)
78. Hennermann JB, Bührer C, Blau N, Vetter B, Monch E (2005). Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 86 (Suppl 1): S86-S90.
79. Herrmann ME, Brösicke HG, Keller M, Monch E, Helge H (1994). Dependence of the utilization of a phenylalanine-free amino acid mixture on different amounts of single dose ingested. A case report. *Eur J Pediatr*, 153: 501-503.
80. Hermanussen M, Cole J (2003). The calculation of target height reconsidered. *Horm Res*, 59: 180-3.
81. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ (2009). Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab*, 96: 177-182.
82. Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA (2014). Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 111: 445-451.
83. Huijbregts SCJ, De Sonnevile LMJ, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA (2002). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40: 7-15.

84. Hyland K (2006). Tetrahydrobiopterin deficiencies with hyperphenylalaninemia. Aus PKU und BH₄: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin, Blau, N (Editor). SPS Publications 1 Ed, 2006.
85. Jervis GA (1947). Studies on phenylpyruvic oligophrenia; the position of the metabolic error. *J Biol Chem*, 169: 651-656.
86. Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F et al. (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab*, 120: 190-197.
87. Karlberg J (1987). On the modelling of human growth. *Stat Med*, 6: 185-192.
88. Kasim S, Moo LR, Zschocke J, Jinnah HA (2001). Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71: 795-797.
89. Keil S, Anjema K, Van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A et al. (2013). Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics*, 131: e1881-e1888.
90. Keller E, Gausche R, Meigen C, Keller A, Burmeister J, Kiess W (2002). Auxological computer based network for early detection of disorders of growth and weight attainment. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15: 149-156.
91. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon K, Matalon R et al. (2003). The maternal phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics*, 112 (Suppl 4): 1523-1529.
92. Koura HM, Ismail NA, Kamel AF, Ahmed AM, Saad-Hussein A, Effat LK (2011). A long-term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy. *Arch Med Sci*, 7: 493-500.
93. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Geller F et al. (2001) Perzentile für den body mass index für das Kindes und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Mtschr Kinderheilk*, 149: 807-818.
94. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S et al. (2009). Tetrahydrobiopterin responsive Phenylalanine Hydroxylase deficiency. *J Pediatr*, 135: 375-378.
95. Lambruschini N, Perez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R et al. (2005). Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab*, 86 (Suppl 1): S54-S60.
96. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L et al. (2008) Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A*, 146A: 2851-2859.
97. Loeber JG (2007). Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*, 30: 430-438.
98. MacDonald A, Rylance G, Hall SK, Asplin D, Booth IW (1996). Factors affecting the variation in plasma phenylalanine in patients with phenylketonuria on diet. *Arch Dis Child*, 74: 412-417.

99. MacDonald A (2000). Diet and compliance in phenylketonuria: *Eur J Pediatr*, 159 (Suppl 2): S.136-142.
100. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW (2003). Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 26: 327-338.
101. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P (2010). The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 33: 665-670.
102. MacDonald A, Ahring K, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo A M et al. (2011). Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: what factors should be considered?. *Brit J Nutr*, 106: 175-182.
103. MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, Lund AM, Bernstein L, Bosch, AM, Gizewska, M, Van Spronsen FJ (2012). Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab*, 61: 289-295.
104. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca M (1999). Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Gent Metab*, 67: 156-161.
105. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C et al. (2007) Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis*, 30: 153-8.
106. McKean CM (1972). The effects of high phenylalanine concentrations on serotonin and catecholamine metabolism in the human brain. *Brain Res*, 47: 469-476.
107. Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK (2004). Flavor programming during infancy. *Pediatrics*, 113: 840-845.
108. Mensink G, Heseke H, Richter A, Stahl A, Vohmann C, Fischer J, Kohler S, Six J (2007). Ernährungsstudie als KiGGS-Modul (EsKiMo). Unter: <http://www.bmel.de/cae/servlet/contentblob/378624/publicationFile/25912/EsKiMoStudie.pdf> (abgerufen am 30.01.2015)
109. Mochizuki S, Mizukami H, Ogura T, Kure S, Ichinohe A et al. (2004). Long-term correction of hyperphenylalaninemia by AAV-mediated gene transfer leads to behavioral recovery in phenylketonuria mice. *Gene Ther*, 11: 1081-1086.
110. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, Efrati O (2007). Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 30: 202-208.
111. Mönch E, Herrmann ME, Brösicke H, Schöffler A, Keller M (1996). Utilisation of amino acid mixtures in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr*, 155 (Suppl 1): S. 115-120.
112. Müller P, Ceglarek U, Stach B, Kiess W, Bührdel P, Pfäffle R, Thiery J (2003). Tandem-Massenspektrometrie (Tandem-MS) in der pädiatrischen Stoffwechselanalytik mit einheitlichen Richtlinien für Richtlinien für das Neugeborenencreening in Deutschland. *Kinder- und Jugendmedizin*, 6: 38-41.

113. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, Roscher A (2002). Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med*, 347: 2122-2132.
114. Muntau AC, Leandro J, Staudigl M, Mayer F, Gersting SW (2014). Innovative strategies to treat protein misfolding in inborn errors of metabolism: pharmacological chaperones and proteostasis regulators. *J Inherit Metab*, 37: 505-523.
115. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C et al. (2017). Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients < 4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis*, 12: 47.
116. Murphey WH, Patchen L, Guthrie R (1972). Screening tests for argininosuccinic aciduria, orotic aciduria, and other inherited enzyme deficiencies using dried blood specimens. *Biochem Genet*, 6: 51-59.
117. Mütze U, Roth A, Weigel JFW, Beblo S, Baerwald CG, Bührdel P, Kiess W (2011). Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis*, 34: 701-709
118. Naylor EW, Guthrie R (1978). Newborn screening for maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). *Pediatrics*, 61: 262-266.
119. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth BM (2013). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert-Koch-Institut, Berlin, 2. erweiterte Auflage 2013. Unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reZRsQ2J6ufLQ/PDF/28jWMa04ZjppM.pdf (abgerufen am 20.05.2016)
120. Ney DM, Gleason ST, Van Calcar SC, MacLeod EL, Nelson KL et al. (2009). Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis*, 32: 32-39.
121. OMIM® – Online Mendelian Inheritance in Man®: PHENYLKETONURIA; PKU. Unter: <https://omim.org/entry/261600> (abgerufen am 24.10.2017)
122. Orphanet: „Verzeichnis der seltenen Krankheiten und Synonyme in alphabetischer Reihenfolge“, Orphanet Berichtsreihe, Rare Diseases collection, (Januar 2018): Unter: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Verzeichnis_der_seltenen_Krankheiten_in_alphabetischer_Reihenfolge.pdf (abgerufen am 05.04.2018)
123. PAHdb: Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database. Unter: <http://www.biopku.org/home/pah.asp> (abgerufen am 28.03.2018)
124. PAH activity landscapes Unter: <http://www.pah-activitylandscapes.org/> (abgerufen am 27.02.2018)
125. Pena MJ, Almeida MF, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A et al. (2015). Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet J Rare Dis*, 10: 162.

126. Pena MJ, de Almeida MF, van Dam E, Ahring K, Bélanger-Quintana A et al. (2016). Protein substitutes for phenylketonuria in Europe: access and nutritional composition. *Eur J Clin Nutr*, 70: 785-9.
127. Penrose LS (1935). Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *Lancet*, 226: 192-194.
128. Penrose L, Quastel JH (1937). Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J*, 31: 266.
129. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA (2002). New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr*, 91: 899-904.
130. Peul S (2004). Financial burden of the dietetic treatment of phenylketonuria. *M Schr Kinderheilk*, 152: 1336-1337.
131. Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D et al. (1999) Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest*, 103: 1169-78.
132. Potocnik U, Widhalm K (1994). Long-term follow up of children with classical Phenylketonuria after diet discontinuation: a review. *J Am Coll Nutr*, 13: 232-236.
133. Pritsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan WL, Hoffmann GF (2002). Emergency management of inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*, 25: 531-546.
134. Przyrembel H (1996). Recommendations for protein and amino acid intake in phenylketonuria patients. *Eur J Pediatr*, 155 (Suppl 1): S130-S131.
135. Reinhardt D (2007) Therapien der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer Medizin Verlag. Heidelberg. 8. völlig überarbeitete Auflage 2007.
136. Resta R (2012). Generation n+ 1: Projected numbers of babies born to women with PKU compared to babies with PKU in the United States in 2009. *Am J Med Genet A*, 158: 1118-1123.
137. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A et al. (2013). Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 110 (Suppl): S6-S17.
138. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N (2013a). Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab*, 110: S40-S43.
139. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F (2013b). Is overweight an issue in phenylketonuria?. *Mol Genet Metab*, 110: S18-S24.
140. Rogol AD, Clark PA, Roemmich JN (2000). Growth and pubertal development in children and adolescents: effects of diet and physical activity. *Am J Clin Nutr*, 72: 521s-528s.
141. Rohde C, Mütze U, Weigel JFW, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, Beblo S (2012). Unrestricted consumption of fruits and vegetables in phenylketonuria: no major impact on metabolic control. *Eur J Clin Nutr*, 66: 633-638.

142. Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, Thiele AG, Arelin M, Mütze U et al. (2014a). PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr*, 68: 119-24.
143. Rohde C, Mütze U, Schulz S, Thiele AG, Ceglarek U et al. (2014b). Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up. *Eur J Clin Nutr*, 68: 401-403.
144. Rohde C, Thiele AG, Och U, Schönherr K, Meyer U et al. (2015). Effect of dietary regime on metabolic control in phenylketonuria: Is exact calculation of phenylalanine intake really necessary?. *Mol Genet Metab Rep*, 5: 36-41.
145. S2-Leitlinie 024/012-Neugeborenen-Screening auf angeborenen Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien. AWMF online: WMF-Register Nr. 024/012.
146. Sarkissian CN, Shao Z, Blain F, Peevers R, Su H, Heft R, Chang TM, Scriver CR (1999). A different approach to treatment of phenylketonuria: phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. *Proc Natl Acad Sci*, 96: 2339-2344.
147. Sarkissian CN, Gámez A, Wang L, Charbonneau M, Fitzpatrick P et al. (2008). Preclinical evaluation of multiple species of PEGylated recombinant phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria. *Proc Natl Acad Sci*, 105: 20894-20899.
148. Sarkissian CN, Kang TS, Gámez A, Scriver CR, Stevens RC (2011). Evaluation of orally administered PEGylated phenylalanine ammonia lyase in mice for the treatment of Phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 104: 249-254.
149. Schaefer F, Burgard P, Batzler U, Rupp A, Schmidt H et al. (1994). Growth and skeletal maturation in children with phenylketonuria. *Acta Paediatr*, 83: 534-541.
150. Schmidt E, Burgard P, Rupp A (1996). Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr*, 155 (Suppl 1): S82-86.
151. Schuett VE, Brown ES (1984). Diet policies of PKU clinics in the United States. *Am J Public Health*, 74: 501-503.
152. Schuett VE, Brown ES, Michals K (1985). Reinstitution of diet therapy in PKU patients from twenty-two US clinics. *Am J Public Health*, 75: 39-42.
153. Schulz B, Bremer HJ (1995). Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr*, 84: 743-748.
154. Scriver CR, Kaufman S. The hyperphenylalaninemias: Scriver RC, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001: S. 1667-1724.
155. Sharman R, Sullivan K, Young RM, McGill J (2012). Depressive symptoms in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria: associations with phenylalanine and tyrosine levels. *Gene*, 504: 288-291.
156. Shefer S, Tint GS, Jean-Guillaume D, Daikhin E, Kendler A et al. (2000). Is there a relationship between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity and forebrain pathology in the PKU mouse?. *J Neurosci Res*, 61: 549-563.

157. Silva N, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl A, Witt S, Quitmann J (2018). Children's psychosocial functioning and parents' quality of life in paediatric short stature: The mediating role of caregiving stress. *Clin Psychol Psychother*, 25: e107-e118.
158. Smith I, Beasley MG, Ades AE (1990). Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child*, 65: 472-478.
159. Statistisches Bundesamt. Health status, behaviour relevant to health (2015). Unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. (abgerufen am 30.März 2015)
160. Statistisches Landesamt des Freistaates Sachsen 2015, Kamenz. Januar 2015. Allgemeinbildende Schulen. Unter: <http://www.statistik.sachsen.de/html/463.htm>. (abgerufen am 29.10.15).
161. Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK, Messing DD, Woidy M et al. (2011). The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine. *Hum Mol Genet*, 20: 2628-41.
162. Stemerink BA, Kalverboer AF, van der Meere JJ, van der Molen MW, Huisman J et al. (2000). Behaviour and school achievement in patients with early and continuously treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 23: 548-562.
163. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC et al. (2011). High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*, 34: 165-171.
164. Theile H, Graustein I, Wässer S, Bührdel P (1990). Effect of dietary non-compliance on development in phenylketonuria-studies of 14-year-old patients. *Pediatr Padol*, 25: 19-23.
165. Thiele AG, Weigel JF, Ziesch B, Rohde C, Mütze U, Ceglarek U, Thiery J, Müller AS, Kiess W, Beblo S (2012). Nutritional Changes and Micronutrient Supply in Patients with Phenylketonuria Under Therapy with Tetrahydrobiopterin (BH₄). In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V (eds) *JIMD Reports – Case and Research Reports*, 2012, vol 9. Springer, Berlin, Heidelberg: S.31-40.
166. Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U (2013). Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents. *J Inherit Metab Dis*, 36: 767-772.
167. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP (1993). Brain MRI changes in phenylketonuria: associations with dietary status. *Brain*, 116: 811-821.
168. Thöny B (2006) Tetrahydrobiopterin and its functions. Aus *PKU und BH₄: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin*, Blau, N (Editor). SPS Publications 1 Ed, 2006.
169. Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G (2009). Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 32: 22-26.

170. Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, Schwarz M (2011). Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab*, 104 (Suppl): S26-30.
171. Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J et al. (2015). The Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational Observational Study: Baseline and 1-Year Data in Phenylketonuria Patients Responsive to Sapropterin. *JIMD Rep*, 23: 35-43.
172. Unger S, Weigel JF, Stepan H, Baerwald CG (2009). A case of maternal PKU syndrome despite intensive patient counseling. *Wien Med Wochenschr*, 159: 507-510.
173. van Calcar SC, MacLeod EL, Gleason ST, Etzel MR, Clayton MK, Wolff JA., Ney DM (2009). Improved nutritional management of phenylketonuria by using a diet containing glycomacropeptide compared with amino acids. *Am J Clin Nutr*, 89: 1068-1077.
174. van Rijn M, Hoeksma M, Sauer P, Szczerbak B, Gross M, Reijngoud DJ, van Spronsen F (2007). Protein metabolism in adult patients with phenylketonuria. *Nutrition*, 23: 445-453.
175. van Spronsen FJ (2011). Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab*, 34: 651-656.
176. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 12: 162.
177. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MH, de Blaauw P et al. (2015). Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in phenylketonuria mice. *PLoS one*, 10: e0143833.
178. Verduci E, Riva E, Agostoni C, Leviti S, Fiori L et al. (2002). Phenylalanine hydroxylase mutations and phenylalanine-tyrosine metabolism in heterozygotes for phenylalanine hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr*, 91: 805-810.
179. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. (Absatz 5). Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF> (abgerufen am 10.03.2017)
180. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC (1994). Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. *Arch Dis Child*, 71: 114-118.
181. Vermathen P, Robert-Tissot L, Pietz J, Lutz T, Boesch C, Kreis R (2007). Characterization of white matter alterations in phenylketonuria by magnetic resonance relaxometry and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*, 58: 1145-1156.
182. Viecelli HM, Harbottle RP, Wong SP, Schlegel A, Chuah MK et al. (2014). Treatment of phenylketonuria using minicircle-based naked-DNA gene transfer to murine liver. *Hepatology*, 60: 1035-1043.
183. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK et al. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*, 16: 188-200.

184. Wachtel U (2003). Phenylketonurie. Ein Modellfall für die Entwicklung der Kinderheilkunde. Stuttgart: Schattauer GmbH 1. Auflage.
185. Waisbren SE, Levy HL (1991). Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 14: 755-764.
186. Waisbren SE, Zaff J (1994). Personality disorder in young women with treated phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 17: 584-592.
187. Waisbren SE, Rohr F, Anastasoae V, Brown M, Harris D et al. (2015). Maternal phenylketonuria: long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics. *JIMD Rep*, 21: 23-33.
188. Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G et al. (2002). How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?. *Lancet*, 360: 55-57.
189. Wang K, Shen, M, Li H, Li X, He C (2017). Reduced bone mineral density in Chinese children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 30: 651-656.
190. Weglage J, Schmidt E, Fünders B, Pietsch M, Ullrich K (1996). Sustained attention in untreated non-PKU-hyperphenylalaninemia. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18: 343-348.
191. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: Specific executive function deficits. *Child Dev*, 61: 1697-1713.
192. Wendel U, Ullrich K, Schmidt H, Batzler U (1990). Six-year follow up of phenylalanine intakes and plasma phenylalanine concentrations. *Eur J Pediatr*, 149: 13-16.
193. Yagi H, Ogura T, Mizukami H, Urabe M, Hamada H et al. (2011). Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *J Gene Med*, 13: 114-122.
194. Zabransky S (2012). Zur Geschichte des Neugeborenen-Screening auf metabolische und endokrine Störungen in Deutschland. PROCEEDINGBAND 2012 10. interdisziplinärer SGA-Workshop 29.-30.6.2012 Jakobsberg, Boppard. Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky: 54-81.
195. Zaffanello M, Zamboni G, Tatò L (2002). Growth parameters in newborns with hyperphenylalaninaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 16: 274-277.
196. Zeman J, Bayer M, Štěpán J (1999). Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr*, 88: 1348-1351.
197. Zemel B (2013). Bone Mineral Accretion and Its Relationship to Growth, Sexual Maturation and Body Composition during Childhood and Adolescence. *World Rev Nutr Diet*, 106: 39-45.
198. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, Mütze U, Rohde C, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, Beblo S (2012). Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis*, 35: 983-92.

199. Zimmermann M, Jacobs P, Fingerhut R, Torresani T, Thöny B et al. (2012). Positive effect of a simplified diet on blood phenylalanine control in different phenylketonuria variants, characterized by newborn BH 4 loading test and PAH analysis. *Mol Genet Metab*, 106: 264-268.
200. Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C et al. (2008). Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat*, 29: 167-175.

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema:

„Lebensbegleitende Therapie angeborener Stoffwechselerkrankungen – eine interdisziplinäre Herausforderung: Darstellung anhand der Modellerkrankung Phenylketonurie“

selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn entnommen wurden, habe ich in jedem einzelnen Fall durch Angabe der Quelle als Entlehnung kenntlich gemacht. Diese Arbeit wurde von mir in gleicher oder ähnlicher Form an keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es wurden bisher keine vergeblichen Promotionsversuche unternommen.

Datum

Unterschrift des Antragstellers

9. Lebenslauf und Publikationsliste

Persönliche Daten

Name Alena Gerlinde Thiele
Geburtsdatum 16. März. 1987
Geburtsort Halle (Saale)

Schulbildung

2005 Abitur am Theodor-Mommsen-Gymnasium, Leipzig (Note 1,5)

Hochschulstudium

2005 Immatrikulation an der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg
Studienfach: Ernährungswissenschaften

2009-2011 Externe Diplomarbeit an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Leipzig; im Bereich Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Thema: „*Veränderungen des Ernährungsverhalten von Patienten mit Phenylketonurie unter der Therapie mit Tetrahydrobiopterin (BH₄)*“

2011 Diplomabschluss (Note 1,4)

Beruflicher Werdegang

seit 2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Angeborene Stoffwechselerkrankungen (50 %) und externe Doktorandin am Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften der MLU Halle-Wittenberg

2012-2013 Zertifikatskurs 2012/2013 „Angeborene Stoffwechselkrankheiten-Zusatzqualifikation VDD“ (Abschluss 04/2013)

seit 2017 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Angeborene Stoffwechselerkrankungen (50 %) und in der Abteilung Pädiatrische Diabetologie (50 %)

Aktuelle Projekte

seit 2012 Studie „Therapiemanagement, Nährstoffversorgung und Langzeitverlauf von Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie und klassischer Phenylketonurie“

seit 2012 Mitarbeit am „Kuvan[®] Adult Maternal Pediatric European Registry (KAMPER)“

Seit 2017 Mitarbeit an der Studie „The artificial pancreas in children aged 1 to 7 years with type 1 diabetes“ (kidsap)

Gutachtertätigkeit für Fachzeitschriften

Seit 2015 Orphanet Journal of Rare Diseases
 Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening
 Journal of Pediatrics and Child Nutrition
 Archives of Environmental and Occupational Health
 European Journal of Medical Research

Mitgliedschaft in Fachgesellschaften

Seit 2010 Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE e.V.)

Lehrtätigkeit

März 2016 Hochschule Neubrandenburg
 Vorlesung zum Thema „Angeborene Stoffwechselerkrankungen“ im Studiengang
 Diätetik

Auszeichnungen

November 2016 Vortragspreis, verliehen von der deutschen Gesellschaft für Transitionsmedizin
 e.V. im Rahmen der 5. Jahrestagung für den Beitrag“

Stipendien

November 2016 Reisestipendium der Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen
 in der Inneren Medizin (ASIM) zur 5. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für
 Transitionsmedizin e.V.

Mai 2017 Reisestipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum DDG Kongress
 2017

Publikationsliste

Erstautorenschaften:

Thiele AG, Arelin M, Beblo S (2018). PKU-Therapie ein Leben lang. Transition und Adhärenz. *KIPRA* 89: 11-14.

Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, Beger C, Arelin M, Rohde C, Mütze U, Weigel JF, Mohnike K, Baerwald C, Scholz M, Kiess W, Pfäffle R, Beblo S (2017). Growth and Final Height Among Children With Phenylketonuria. *Pediatrics*, 140: e20170015.

Thiele AG, Mütze U, Rohde C, Arelin M, Kirmse S, Ceglarek U, Baerwald C, Beblo S (2016). Transfer, Transition und kontinuierliche Erwachsenenbetreuung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU). *Kinder- und Jugendmedizin*, 16: 418-426.

Mütze U*, **Thiele AG***, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S (2016). Ten years of specialized adult care for phenylketonuria – a single-centre experience. *Orphanet J Rare Dis*, 11: 27.
*geteilte Erstautorenschaft

Thiele AG, Rohde C, Mütze U, Arelin M, Ceglarek U, Thiery J, Baerwald C, Kiess W, Beblo S (2015). The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. *Mol Genet Metab Rep*, 4: 62-67.

Thiele AG Weigel JF, Ziesch B, Rohde C, Mütze U, Ceglarek U, Thiery J, Müller AS, Kiess W, Beblo S (2012) Nutritional Changes and Micronutrient Supply in Patients with Phenylketonuria Under Therapy with Tetrahydrobiopterin (BH₄). In: Zschocke J, Gibson KM, Brown G, Morava E, Peters V (eds) *JIMD Reports – Case and Research Reports*, 2012, vol 9. Springer, Berlin, Heidelberg: S.31-40.

Koautorenschaften

Rohde C, **Thiele AG**, Och U, Schönherr K, Meyer U, Rosenbaum-Fabian S, Maddalon C, Matzken S, Blessing H, Lang F, Jörg-Streller M, Beblo S (2015). Effect of dietary regime on metabolic control in phenylketonuria: Is exact calculation of phenylalanine intake really necessary?. *Mol Genet Metab Rep*, 5: 36-41.

Rohde C, **Thiele AG**, Mütze U, Kiess W, Beblo S (2014). Simplifying the diet for patients with phenylketonuria (PKU): unrestricted consumption of fruit and vegetables. *Ernahrungs Umschau*, 61: 178-180.

Rohde C, Mütze U, Schulz S, **Thiele AG**, Ceglarek U, Thiery J, Müller AS, Kiess W, Beblo S (2014). Unrestricted fruits and vegetables in the PKU diet: a 1-year follow-up. *Eur J Clin Nutr*, 68: 401-403.

Rohde C, von Teeffelen-Heithoff A, **Thiele AG**, Arelin M, Mütze U, Kiener C, Gerloff J, Baerwald C, Schultz S, Heller C, Müller AS, Kiess W, Beblo S (2014). PKU patients on a relaxed diet may be at risk for micronutrient deficiencies. *Eur J Clin Nutr*, 68: 119-24.

Ziesch B, Weigel J, **Thiele A**, Mütze U, Rohde C, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W, Beblo S (2012). Tetrahydrobiopterin (BH₄) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis*, 35: 983-992.

Abstracts/Kongressbeiträge

Thiele AG, Heckenmüller M, Bartelt H, Klamt S, Kiess W, Kapellen T. Successful intravenous insulin infusion therapy in pediatric patients with type 1 diabetes during intercurrent illness and surgery according to protocol of Leipzig (Poster zur ISPAD Tagung 2017 in Innsbruck, 18.10.-21.10.2017).

Grohmann-Held K, **Thiele AG**, Das A, vom Dahl S, Freisinger P, Leichsenring M, Maier E, Mühlhausen C, Plöckinger U, Rutsch F, Schwarz M, Spiekerkoetter U, Schick P, Bürger C, Gleich F, Burgard P. Wie verlaufen Schwangerschaften von PKU-Patientinnen in Deutschland? Ergebnisse einer multizentrischen Studie über die Jahre 2000 bis 2013 (Poster zur 31. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen, Fulda, 08.-10.03.2017).

Spieß N, **Thiele AG**, Rohde C, Arelin M, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S. Psychological wellbeing of early and continuously treated Phenylketonuria patients (Poster bei SSEIM Tagung 2016 in Rom, 06.-09.09.2016).

Thiele AG, Mütze U, Rohde C, Arelin M, Baerwald C, Kiess W, Beblo S (2015). Zwei Generationen mit gemeinsamer Herausforderung: Phenylketonurie. Monatsschr Kinderheilkd 2015, 163: 634-650. (Poster zur 29. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS), Fulda 04.-06.03.2015).

Vorträge

Thiele AG Suboptimales Wachstum von Patienten mit Phenylketonurie (PKU): longitudinale Analyse mit Hilfe von Crescnet. 27. Jahrestagung der Mitteldeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie (MAPE) am 19. und 20. Januar 2018 in Plauen.

Thiele AG. Diätetische Behandlung von PKU Patienten mit erhöhter Phe-Toleranz. Fallvorstellung. 23. Adventstreffen – „Update pädiatrische Diätetik“ 01.02.12.2016 Hamburg.

Thiele AG, Mütze U. 10 Jahre Transition und spezialisierte Erwachsenenversorgung für Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen- Erfahrungen aus Leipzig am Beispiel der Phenylketonurie (PKU). 5. Tagung der deutschen Gesellschaft für Transitionsmedizin 11.-12.11.2016, Stuttgart.

Thiele AG. Two Generations with one common challenge: Phenylketonuria. SSEIM 2015, Lyon.

Thiele AG. Zwei Generationen mit gemeinsamer Herausforderung: Phenylketonurie Fortbildungsveranstaltung zum Neugeborenenenscreening Leipzig, 25.04.2015 und im Rahmen von PKU im Fokus am 25.02.2015, Leipzig.

Thiele AG. Hohe Phe-Toleranz bzw. Phe-Zufuhr und daraus resultierende Mikronährstoffversorgung von PKU Patienten, 21. Adventstreffen „Update pädiatrische Diätetik“, 04.- 05. 12.2014 Leipzig.

Thiele AG. Kasuistik: BH₄-sensitive PKU Patientin-„Mein zweiter Geburtstag“, PKU im Fokus 12.02.2014, Leipzig.

10. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, weshalb ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken möchte, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

An erster Stelle richte ich einen ganz besonderen Dank an meine Erstbetreuerin an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig, Frau PD Dr. med. Skadi Beblo, für die stets kompetente und freundliche Betreuung im Rahmen dieser Promotionsarbeit. Ich bedanke mich insbesondere für die zahlreichen konstruktiven Gespräche und wertvollen Denkanstöße. Ihr unermüdliches Interesse mich zu fördern und zu fordern sind die Grundlagen für das Gelingen dieser Arbeit. Herzlichen Dank.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. oec. troph. Andreas Müller, der mich anfänglich als externe Doktorandin am Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg betreut hat. Ich danke ihm für Unterstützung die Thematik meiner Diplomarbeit im Rahmen dieser Promotion weiter zu vertiefen. Ferner gilt mein Dank Herrn Professor Dr. rer. nat. Wim Wätjen, für die nach dem Weggang von Herrn PD Dr. oec. troph. Andreas Müller unkomplizierte Übernahme der wissenschaftlichen Betreuung meiner Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Wieland Kieß, der es mir ermöglichte, die vorliegenden Studien an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig, durchzuführen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Kolleginnen aus dem Stoffwechselteam für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, die gute Zusammenarbeit und die konstruktiven Diskussionen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Auch allen anderen an den Studien beteiligten Kollegen aus Klinik und Labor sowie den Statistikern danke ich für ihre Zuarbeit, wertvollen Tipps und konstruktive Kritik.

Ich bedanke mich ferner ganz herzlich bei allen teilnehmenden Patienten und deren Familien für ihr Interesse und ihre Bereitschaft an den Studien teilzunehmen und so manchen Mehraufwand auf sich zu nehmen.

Den Firmen Nutricia metabolics (ehemals Milupa metabolics) und Merck Serono möchte ich für die finanzielle Unterstützung der Forschungsprojekte danken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und meinen Freund für die stetige Unterstützung und Ermutigung in allen Phasen dieser Arbeit. Insbesondere meinem Vater danke ich für seinen uneingeschränkten, liebevollen und hilfreichen Beistand, nicht nur in Rahmen dieser Arbeit.