

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie -
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Harms-

**Soziale und emotionale Störungen sowie
Verhaltensauffälligkeiten bei erwachsenen
Patienten mit Phenylketonurie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der medizinischen Fakultät
der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Feldmann, Kristin
aus Haltern am See
2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Weglage

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. J. Roth

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Harms –
Referent: Prof. Dr. Dr. J. Weglage
Koreferent: Prof. Dr. J. Roth

ZUSAMMENFASSUNG

Soziale und emotionale Störungen sowie Verhaltensauffälligkeiten bei erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie

Kristin Feldmann

Die Phenylketonurie stellt eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankungen dar. Neben intellektuellen und kognitiven Defiziten können PKU-Patienten auch soziale und emotionale sowie Verhaltensauffälligkeiten zeigen. Letztere wurden bisher vornehmlich bei Kindern und Heranwachsenden und lediglich in kleinerem Umfang bei erwachsenen Patienten mit PKU untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher ein Schwerpunkt auf die Analyse erwachsener PKU-Patienten hinsichtlich ihrer sozio-emotionalen und Verhaltensauffälligkeiten gelegt. Die Ergebnisse wurden vornehmlich mittels des Young Adult Self-Reports (YASR) und der Symptom Checklist (SCL-90-R) ermittelt. Die Resultate dieser Untersuchung zeigen, dass erwachsene PKU-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden ein erhöhtes Risiko für Störungen auf sozialer und emotionaler Ebene sowie im Verhalten aufweisen. Daneben ließen sich teilweise signifikante alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede im Antwortverhalten der Patienten und gesunden Probanden feststellen, die z. T. durch die Stoffwechselerkrankung moderiert werden. Die vorliegende alters- und geschlechtsabhängige Differenzierung bei Erwachsenen mit PKU wurde bislang nicht im vergleichbaren Umfang durchgeführt. Des Weiteren konnten magnetresonanztomographische Veränderungen bei den PKU-Patienten nachgewiesen werden, deren langfristige klinische Bedeutung für die betroffenen Patienten derzeit noch nicht gänzlich geklärt ist.

Anhand dieser Beobachtungen kann verdeutlicht werden, dass das Erwachsenenalter der PKU-Patienten zahlreiche z. T. noch unzureichend ergründete Komplikationen bergen kann. Demnach empfiehlt es sich, erwachsene PKU-Patienten in regelmäßigen Abständen zu klinischen Verlaufskontrollen einzuladen, um mögliche Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.2009

Meinen Eltern

Danksagung

Ich danke vor allem Herrn Dr. Reinhold Feldmann für die angenehme Betreuung und für die gute und umfassende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit. Zudem bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Dr. Josef Weglage für die Einbindung in seine Forschung zur Phenylketonurie und damit der Ermöglichung dieser Promotion. Auch danke ich Herrn Professor Dr. Johannes Roth für seine Bereitschaft als Zweitgutachter zu fungieren und für die zügige Fertigstellung seines Gutachtens.

Herrn Michael Grenzebach danke ich für die organisatorische Mithilfe.

Daneben möchte ich mich bei Frau Kerstin Garmann für die sehr gute Zusammenarbeit bedanken, ohne die die Untersuchungen und Datenauswertungen nur halb so viel Freude gemacht hätten.

Dank gebührt auch meinen Eltern sowohl für die Finanzierung eines Freisemesters als auch für die tatkräftige Rechtschreibkorrektur zusammen mit meiner Schwester, Frau Tina Wehnert, und für die sonstige Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden Frau Sarah Riße und vor allem Herrn Dr. Arno Riße, die mit ihren Anregungen und Diskussionsvorschlägen zum Gelingen dieser Arbeit im großen Maße beigetragen haben.

Münster im Dezember 2008

Kristin Feldmann

2.7.3.2. Deckung des übrigen Eiweißbedarfs.....	43
2.7.3.3. Deckung des Fett- und Restenergiebedarfs	43
2.7.4. Erhöhte Phenylalaninblutspiegel - Ursachen und ihre Behandlung.....	44
2.7.5. Diättherapie bei der milden PKU	44
2.7.6. Diätmaßnahmen bei schwangeren PKU-Patientinnen	45
2.7.7. Diätdauer	45
Kap. 3 Fragestellung zu Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialen und emotionalen Störungen bei erwachsenen PKU-Patienten	49
3.1. Fragestellung 1	49
3.2. Fragestellung 2.....	50
3.3. Fragestellung 3.....	50
3.4. Fragestellung 4.....	51
3.5. Fragestellung 5.....	51
3.6. Fragestellung 6.....	51
3.7. Fragestellung 7.....	52
3.8. Fragestellung 8.....	52
3.9. Fragestellung 9.....	52
3.10. Fragestellung 10	53
3.11. Fragestellung 11	53
3.12. Fragestellung 12	53
3.13. Fragestellung 13	53
Kap. 4 Methodik.....	55
4.1. Studiendesign.....	55
4.2. Stichprobenbeschreibung.....	56
4.3. Messinstrumente	61
4.3.1. Neuropsychologische Verfahren	62
4.3.1.1. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)	62
4.3.1.1.1. Testbeschreibung	62
4.3.1.1.1.1. Allgemeines.....	62
4.3.1.1.1.2. Verbaltests	62
4.3.1.1.1.3. Handlungstests.....	64
4.3.1.1.2. Testdurchführung	65
4.3.1.1.3. Objektivität.....	65
4.3.1.1.4. Reliabilität.....	66
4.3.1.1.5. Standardmessfehler.....	66
4.3.1.1.6. Validität	66
4.3.1.1.7. Normen	67
4.3.1.1.8. Anwendungsmöglichkeiten.....	67
4.3.1.2. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK- III).....	67
4.3.1.2.1. Testbeschreibung	67
4.3.1.2.2. Testdurchführung	68
4.3.1.2.3. Objektivität.....	69
4.3.1.2.4. Reliabilität.....	69
4.3.1.2.5. Validität	69
4.3.1.2.5.1. Konstruktvalidität	69
4.3.1.2.5.2. Kriteriumsvalidität	70
4.3.1.2.6. Normen	70
4.3.1.2.7. Anwendungsbereich	70
4.3.1.3. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).....	70
4.3.1.3.1. Testbeschreibung	70
4.3.1.3.2. Testdurchführung	72
4.3.1.3.3. Objektivität.....	72

4.3.1.3.4. Reliabilität und Validität.....	72
4.3.1.3.5. Normen	72
4.3.1.3.6. Anwendungsbereich	72
4.3.1.4. Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2).....	73
4.3.1.4.1. Testbeschreibung	73
4.3.1.4.2. Testdurchführung	73
4.3.1.4.3. Objektivität.....	73
4.3.1.4.4. Reliabilität.....	73
4.3.1.4.5. Validität	74
4.3.1.4.6. Normen	74
4.3.1.4.7. Anwendungsbereich	74
4.3.1.5. Zahlenverbindungstest (ZVT).....	74
4.3.1.5.1. Testbeschreibung	74
4.3.1.5.2. Testdurchführung	75
4.3.1.5.3. Objektivität.....	75
4.3.1.5.4. Reliabilität.....	75
4.3.1.5.5. Validität	75
4.3.1.5.6. Normen	75
4.3.1.5.7. Anwendungsbereich	75
4.3.1.6. Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT).....	76
4.3.1.6.1. Testbeschreibung.....	76
4.3.1.6.2. Testdurchführung	78
4.3.1.6.3. Objektivität.....	78
4.3.1.6.4. Reliabilität.....	78
4.3.1.6.5. Validität	78
4.3.1.6.6. Normen	78
4.3.1.6.7. Anwendungsbereich	78
4.3.1.7. Motorische Leistungsserie (MLS).....	79
4.3.1.7.1. Testbeschreibung.....	79
4.3.1.7.2. Testdurchführung	80
4.3.1.7.3. Objektivität.....	81
4.3.1.7.4. Reliabilität.....	81
4.3.1.7.5. Validität	81
4.3.1.7.6. Normen	81
4.3.1.7.7. Anwendungsbereiche.....	81
4.3.2. Psychologische Verfahren.....	82
4.3.2.1. Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R)	82
4.3.2.1.1. Testbeschreibung.....	82
4.3.2.1.2. Testdurchführung	83
4.3.2.1.3. Objektivität.....	84
4.3.2.1.4. Reliabilität.....	84
4.3.2.1.5. Validität	84
4.3.2.1.6. Normen	84
4.3.2.1.7. Anwendungsmöglichkeit	85
4.3.2.2. Youth Self-Report (YSR)	85
4.3.2.2.1. Testbeschreibung.....	85
4.3.2.2.2. Testdurchführung	87
4.3.2.2.3. Objektivität.....	87
4.3.2.2.4. Reliabilität.....	87
4.3.2.2.5. Validität	88
4.3.2.2.6. Normen	88
4.3.2.2.7. Anwendungsmöglichkeiten.....	88
4.3.2.3. Young Adult Self-Report (YASR).....	88

4.3.2.3.1. Testbeschreibung	89
4.3.2.3.2. Testdurchführung	89
4.3.2.3.3. Objektivität.....	90
4.3.2.3.4. Reliabilität.....	90
4.3.2.3.5. Validität	90
4.3.2.3.6. Normen	90
4.3.2.3.7. Anwendungsmöglichkeiten.....	91
4.3.2.4. Alterszuordnung der neuropsychologischen und psychologischen Testverfahren	91
4.3.3. Medizinische Verfahren.....	91
4.3.3.1. Körperliche Untersuchung.....	91
4.3.3.2. Blutentnahme	94
4.3.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT).....	94
4.3.3.3.1. Physikalische Grundlagen der MRT.....	95
4.3.3.3.2. Funktion der MRT in der vorliegenden Studie.....	96
4.3.4. Standardisiertes Interview	96
4.3.4.1. Standardisiertes Interview zur Entwicklung erwachsener Patienten mit PKU.....	97
4.3.4.2. Standardisiertes Interview zur Entwicklung erwachsener Begleitpersonen von Patienten mit PKU	99
4.3.5. Statistische Methoden	99
Kap. 5 Ergebnisse.....	101
5.1. Young Adult Self-Report (YASR).....	101
5.1.1. Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen	101
5.1.2. Altersabhängige Unterschiede.....	103
5.1.2.1. Patientenkollektiv.....	103
5.1.2.2. Kontrollgruppe.....	107
5.1.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede	111
5.1.3.1. Patientenkollektiv.....	111
5.1.3.2. Kontrollgruppe.....	112
5.1.4. Korrelation zwischen HAWIK-R bzw. HAWIE-R und YASR.....	114
5.1.4.1. Patientenkollektiv.....	114
5.1.4.2. Kontrollgruppe.....	115
5.1.5. Intelligenzspezifische Unterschiede	116
5.1.5.1. Patientenkollektiv.....	116
5.1.5.2. Kontrollpersonen.....	118
5.1.6. YASR und aktueller Diätstatus	119
5.1.7. YASR und Alter bei Diätabbruch.....	121
5.2. Symptom-Checklist (SCL-90-R)	124
5.2.1. Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen	124
5.2.2. Altersabhängige Unterschiede.....	125
5.2.2.1. Patientenkollektiv.....	125
5.2.2.2. Kontrollgruppe.....	127
5.2.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede	129
5.2.3.1. Patientenkollektiv.....	129
5.2.3.2. Kontrollgruppe.....	130
5.2.4. Korrelation zwischen HAWIK-R bzw. HAWIE-R und SCL-90-R.....	131
5.2.4.1. Patientenkollektiv.....	132
5.2.4.2. Kontrollgruppe.....	133
5.2.5. Intelligenzspezifische Unterschiede	134
5.2.5.1. Patientenkollektiv.....	134
5.2.5.2. Kontrollgruppe.....	136

5.2.6. SCL-90-R und aktueller Diätstatus.....	137
5.2.7. SCL-90-R und Alter bei Diätabbruch.....	138
5.3. MRT.....	139
5.3.1. MRT-Befunde und Alter.....	140
5.3.2. MRT-Befunde und YASR.....	140
5.3.3. MRT-Befunde und SCL-90-R.....	142
5.3.4. MRT-Befunde und aktueller Diätstatus.....	143
5.3.5. MRT-Befunde und Alter bei Diätabbruch.....	143
5.3.6. Korrelation zwischen den MRT-Befunden und der körperlichen Untersuchung.....	144
5.4. Blutuntersuchung.....	145
5.4.1. Blut-Phe-Werte und MRT-Befunde.....	145
5.4.2. Blut-Phe-Werte und Alter.....	146
5.4.3. Blut-Phe-Werte und Alter bei Diätabbruch.....	146
5.4.4. Blut-Phe-Werte und YASR sowie SCL-90-R.....	147
5.4.5. Korrelation zwischen Blut-Phe-Werten und YASR sowie SCL-90-R.....	150
5.4.6. Blut-Phe-Mediane.....	153
5.4.6.1. Erwachsenen-Blut-Phe-Mediane und YASR.....	154
5.4.6.2. Korrelation zwischen den Blut-Phe-Mediane, dem aktuellen Alter sowie dem Alter bei Diätabbruch und dem YASR.....	156
5.4.6.3. Erwachsenen-Blut-Phe-Verlaufswerte und SCL-90-R.....	158
5.4.6.4. Korrelation der Blut-Phe-Mediane zwischen dem aktuellen Alter, dem Alter bei Diätabbruch und dem SCL-90-R.....	159
5.4.6.5. Kindheits-Phe-Mediane und YASR sowie SCL-90-R.....	163
5.5. Ergebnisse des standardisierten Interviews.....	166
5.5.1. Häufigkeit der selbständigen und angestellten Tätigkeit.....	166
5.5.2. Lebenszufriedenheit.....	166
5.5.2.1. Lebenszufriedenheit im Beruf.....	167
5.5.2.1.1. Vergleich PKU-Patienten – Kontrollkollektiv insgesamt.....	167
5.5.2.1.2. Altersabhängige Lebenszufriedenheit im Bereich Beruf.....	167
5.5.2.2. Lebenszufriedenheit in der Partnerschaft.....	168
5.5.2.2.1. Vergleich PKU-Patienten – Kontrollkollektiv insgesamt.....	168
5.5.2.2.2. Altersabhängige Lebenszufriedenheit im Bereich Partnerschaft.....	169
5.5.2.3. Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit.....	170
5.5.2.3.1. Vergleich PKU-Patienten – Kontrollkollektiv insgesamt.....	170
5.5.2.3.2. Altersabhängige Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit.....	171
5.5.3. Psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung.....	172
5.5.4. Diätstatus.....	172
5.5.4.1. Aktueller Diätstatus getrennt nach dem Geschlecht.....	173
5.5.4.2. Aktueller Diätstatus getrennt nach dem Alter der PKU-Patienten..	174
5.5.4.3. Dauer der Diät.....	175
5.5.4.4. Alter bei Diätabbruch.....	175
5.5.5. Sozioökonomischer Status.....	176
Kap. 6 Diskussion.....	179
6.1. Stichprobencharakteristika.....	179
6.1.1. Allgemeines zur Stichprobe.....	179

6.1.2. Geschlechtsverteilung	179
6.1.3. Altersdurchschnitt.....	180
6.1.4. Bildungsgrad	180
6.2. Psychopathologische Befunde	181
6.2.1. Young Adult Self Report (YASR).....	182
6.2.1.1. Selbsteinschätzung der PKU-Patienten und gesunden Kontrollpersonen durch den YASR	182
6.2.1.2. Altersabhängige Darstellung der Ergebnisse des Selbsteinschätzungsfragebogens YASR der PKU-Patienten und gesunden Kontrollen	184
6.2.1.3. Geschlechtsabhängige Darstellung der Ergebnisse des Selbsteinschätzungsfragebogens YASR der PKU-Patienten und gesunden Kontrollen	187
6.2.1.4. Zusammenhang zwischen dem IQ und den Ergebnissen des YASR der PKU-Patienten und gesunden Kontrollen.....	190
6.2.1.5. Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus bzw. dem Zeitpunkt des Diätabbruchs und den Ergebnissen des YASR der PKU-Patienten	191
6.2.2. Symptom-Checklist (SCL-90-R).....	193
6.2.2.1. Selbsteinschätzung der PKU-Patienten und gesunden Probanden durch die SCL-90-R	193
6.2.2.2. Altersabhängige Darstellung der Ergebnisse in der SCL-90-R	193
6.2.2.3. Geschlechtsabhängige Darstellung der Ergebnisse in der SCL-90-R	193
6.2.2.4. Zusammenhang zwischen dem IQ und den Ergebnissen der SCL-90-R	194
6.2.2.5. Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus bzw. dem Zeitpunkt des Diätabbruchs und den Ergebnissen der Selbsteinschätzungsfragebogens der PKU-Patienten	195
6.3. Magnetresonanztomographische Befunde.....	195
6.4. Laborchemische Befunde	198
6.5. Ergebnisse des standardisierten Interviews	199
Kap. 7 Schlussfolgerungen	203
Literaturverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	XX
Anhang	XXII
Lebenslauf.....	XXIII
Klinischer Untersuchungsbogen	XXV
Standardisierte Interviewbögen.....	XXVI
Evaluationsbogen MRT	XLIII

Kapitel 1 Einleitung

Die Phenylketonurie wurde 1934 erstmals von Fölling beschrieben. Unbehandelt kann sie insbesondere zu einer schweren Beeinträchtigung der geistigen Fähigkeiten führen. Durch eine von Bickel 1954 eingeführte, streng Phenylalanin-arme (Phe-arme) Diät ist eine annähernd normale geistige Entwicklung des Patienten möglich. Neben der neuropsychologischen Komponente birgt die Phenylketonurie weitere Risiken, die durch die diätetische Einstellung der PKU-Patienten weitgehend reduziert werden können. Dennoch neigen Kinder und Jugendliche sowie auch erwachsene PKU-Patienten zu sozialen und emotionalen Störungen. Auch Verhaltensauffälligkeiten können zum Teil beobachtet werden.

Diese letztgenannte Thematik ist bei Kindern und Jugendlichen gut beschrieben, bei erwachsenen Patienten fehlen hierzu jedoch umfangreiche Daten. Daher beschäftigt sich die vorliegende Arbeit schwerpunktmäßig mit der Untersuchung von emotionalen und sozialen Auffälligkeiten, sowie von Verhaltensstörungen bei erwachsenen PKU-Patienten. Mit Hilfe eines strukturierten Interviews, des Youth Self-Reports bzw. des Young Adult Self-Reports und der Symptom-Checklist sollten solche Auffälligkeiten aufgedeckt und mit den Ergebnissen einer gesunden Vergleichsgruppe verglichen werden. Daneben wurden im Rahmen dieser Studie weitere Untersuchungen zur Erhebung von neuropsychologischen Besonderheiten von erwachsenen PKU-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Für die Darstellung und Auswertung dieser Testergebnisse ist auf die Dissertation von Frau Kerstin Garmann zu verweisen, die mit an der vorliegenden Studie gearbeitet hat.

Die vorliegende Arbeit ist wie folgt aufgebaut: Nach einer Einführung in das Thema „Phenylketonurie“ folgen im dritten Kapitel die Beschreibungen der Stichprobe sowie der für die Untersuchungen der Probanden benötigten Testverfahren. Daran schließt sich der Ergebnissteil an. Im fünften Kapitel wird auf die zentrale Fragestellung dieser Arbeit eingegangen und im Nachfolgenden werden die erhobenen Ergebnisse unter diesen Gesichtspunkten diskutiert. In dem Diskussionsteil erfolgt auch eine Einordnung in den Kontext der aktuellen Literatur.

Kapitel 2 Phenylketonurie (PKU)

2.1. Definition

Bei der Phenylketonurie handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Die Phenylketonurie beruht auf einem Enzymdefekt im Aminosäurestoffwechsel, bei dem der enzymatische Abbau des Phenylalanins durch die Phenylalaninhydroxylase gestört ist. Hierdurch kann die essentielle Aminosäure Phenylalanin nicht verstoffwechselt werden und wird somit im Organismus angereichert. Die schwerwiegendste Komplikation dieses Phenylalaninüberschusses ist die, durch die Neurotoxizität des Phenylalanins bedingte, geistige Retardierung. Durch eine in den ersten Lebenswochen begonnene Phe-arme, semi-synthetische Diät, die am Besten zeitlebens fortzusetzen ist, kann eine annähernd normale Entwicklung des Kindes gewährleistet werden. Der Enzymdefekt selbst ist bisher unheilbar.

2.2. Klassifikation

Die Phenylketonurie lässt sich in fünf verschiedene Formen unterteilen. Man unterscheidet zwischen der klassischen, der moderaten und der milden PKU sowie der Hyperphenylalaninämie (HPA) und der maternalen PKU. Eine Differenzierung der ersten vier Formen ist anhand der Plasma-Phe-Konzentration sowie der Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase (PAH) möglich. Auch die Toleranz der täglich mit der Nahrung zuführbaren Menge an Phenylalanin gibt Rückschlüsse auf die vorliegende Form der PKU. Die maternale PKU betrifft die besonderen Risiken bei Schwangerschaften von PKU-kranken Frauen im Hinblick auf Phe-induzierte Fehlbildungen der Leibesfrucht. Eine „paternale PKU“ besteht demgegenüber nicht.

Im Folgenden sollen diese fünf PKU-Formen dargestellt werden. Auch die Gründe für die fehlende Existenz der „paternalen PKU“ werden erläutert.

2.2.1. Klassische PKU

Bei der klassischen PKU ist der Plasma-Phe-Spiegel bei uneingeschränkter Nahrungszufuhr gegenüber einem gesunden Menschen deutlich erhöht und liegt bei mehr als 1200 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl). Auch die Restaktivität der PAH ist gegenüber der Norm vermindert und beträgt weniger als ein Prozent (Muntau [20004]). Nach

allgemein anerkannter Definition sind Kinder in einem Alter von fünf Jahren an klassischer PKU erkrankt, sobald die Toleranzgrenze für Phenylalanin bei weniger als 250-300 mg pro Tag liegt (vgl. nur Güttler et al. [1996]).

2.2.2. Moderate PKU

Leidet ein Kind an moderater PKU, so toleriert es im Alter von fünf Jahren eine geringfügig höhere Menge an Phenylalanin als bei der klassischen PKU. Für diesen Fall wurde ein Grenzwert von 350-400 mg Phenylalanin pro Tag festgelegt (Güttler et al. [1996]). Soweit ersichtlich, verwenden nur Güttler und Guldberg den Begriff der moderaten PKU. Die meisten Autoren unterscheiden lediglich zwischen der klassischen und milden PKU.

2.2.3. Milde PKU

Die milde PKU zeichnet sich durch Plasma-Phe-Spiegel zwischen 600 (10 mg/dl) und 1200 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) und einer PAH-Restaktivität zwischen ein und drei Prozent aus (Muntau [2004]). In Bezug auf die zulässige Nahrungszufuhr lässt sich eine Toleranz von 400-600 mg Phenylalanin pro Tag nachweisen (Güttler et al. [1996]).

2.2.4. Hyperphenylalaninämie (HPA)

Bei der HPA liegt ein weniger schwerwiegender Defekt der PAH vor. Sie ist durch Phenylalaninkonzentrationen im Blut zwischen 180 und 600 $\mu\text{mol/l}$ (Muntau [2004]) bzw. nach anderer Ansicht zwischen 200 und 1200 $\mu\text{mol/l}$ (Mehnert [1990]) sowie einer PAH-Restaktivität von mehr als drei Prozent gekennzeichnet. (Muntau [2004]; Mehnert [1990]). Bezüglich letzterem wurden sogar Fälle beschrieben, in denen eine PAH-Restaktivität von bis zu 34,5 % der Norm vorlag. Postpartal können die festgelegten Grenzwerte der Phenylalaninkonzentration im Blut kurzfristig überschritten werden (Mehnert [1990]). Zu beachten ist jedoch, dass Mehnert nicht zwischen der milden PKU und der HPA differenziert, so dass der durch ihn gebildete Grenzbereich der HPA umfangreicher ist. Somit schließt er die von anderen Autoren separat als milde PKU klassifizierte Unterform in seinen Grenzbereich mit ein. Seine Aussage, dass Patienten erst ab einem Phe-Wert von $\geq 900 \mu\text{mol/l}$ eine Diät halten müssen, ist daher obsolet: Die Durchführung diätetischer Maßnahmen ist nach überwiegender Auffassung für all jene Kinder empfohlen, die unter normaler Diät Phe-Werte $> 600 \mu\text{mol/l}$ zeigen (vgl.

nur Burgard et al. [1999]). Eine Studie von Weglage et al. mit HPA-Patienten zeigt vergleichbare Ergebnisse. Sie ergab, dass sich die Patienten bezüglich des IQs, der Schul- und Berufsbildung, der Motorik sowie der Aufmerksamkeit nicht von ihren gesunden Geschwistern unterschieden. Weder im MRT noch sonst bei den neurologischen Untersuchungen zeigten sich Auffälligkeiten, so dass keine Indikation für die Durchführung einer Diät bei HPA-Patienten mit Blut-Phe-Werten $< 600 \mu\text{mol/l}$ erforderlich ist (Weglage et al. [1996]c; Weglage et al. [1997]).

2.2.5. Maternale PKU

Das Krankheitsbild der maternalen PKU lässt sich bei Kindern von PKU- und HPA-Patientinnen im gebärfähigen Alter finden, die während ihrer Schwangerschaft keine Phe-arme Diät eingehalten haben. Die Kinder selbst sind nicht zwingend an PKU erkrankt (s. zur Epidemiologie u. 2.3., S. 9).

2.2.5.1. Krankheitsbild der maternalen PKU

Die erhöhten Phe-Spiegel der Mutter wirken sowohl embryo- als auch fetotoxisch (Speer et al. [2001]), da das Phenylalanin die Plazentaschranke überwinden kann (Shawn-Smith et al. [2004]). Zudem ist der Blut-Phe-Spiegel des Ungeborenen etwa doppelt so groß wie der der Mutter (Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin [2007]). Hierbei korreliert das Auftreten der Symptome stark mit der kumulativen Erhöhung des Phe-Spiegels der Mutter während der gesamten Schwangerschaft (Murken et al. [2006]), besonders aber in den frühen Schwangerschaftswochen (Medical Research Council [1993]).

Das Krankheitsbild der maternalen PKU ähnelt dem der Alkoholembryopathie. Die betroffenen Kinder leiden an einer geistigen Behinderung, Mikrozephalie, intrauterinem Minderwuchs sowie inneren und äußeren Fehlbildungen. Letztere äußern sich vor allem in Form von kongenitalen Herzfehlern, welche sich bei ungefähr 10 – 20 % der Kinder feststellen lassen (Murken et al. [2006]; Speer et al. [2001]). Die mentale Retardierung umfasst zum einen verschiedene Schweregrade an Intelligenzdefekten, in Abhängigkeit von den jeweiligen Blut-Phe-Werten der Mutter während der Schwangerschaft, sowie zum anderen eine erhöhte Inzidenz für ein hyperkinetisches Syndrom. Zu weiteren typischen Erkrankungen bei der maternalen PKU zählen Katarakte, Menigomyelozelen, Gaumenspalten (Pierre-Robin-Sequenz),

Ösophagusatresien, intestinale Malrotation, Hiatushernien, Syndaktylien sowie Hämangiome (Speer et al. [2001]). Diese Schäden können während der gesamten Schwangerschaft ausgelöst werden. Festzuhalten ist aber, dass vor allem hohe Phe-Werte in der Frühschwangerschaft insbesondere die Organogenese beeinflussen (Betke et al. [1991]).

Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass bei Neugeborenen mit ungeklärten kongenitalen Fehlbildungen in Form von Mikrozephalie, faszialer Dysmorphie sowie kardialen Fehlbildungen eine unbekannte maternale PKU ausgeschlossen wird (Knerr et al. [2005]). Auch bei einem vermehrten Auftreten von familiären Entwicklungs- und Verhaltensstörungen bei Kindern und Heranwachsenden sollte eine maternale PKU als mögliche Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Das gilt insbesondere bei Kindern von Müttern aus den Jahrgängen vor der Einführung des PKU-Neugeborenen-Screening in den sechziger Jahren (Shawn-Smith et al. [2004]).

2.2.5.2. Prophylaxe bei maternaler PKU

Um eine Gefährdung des Kindes zu minimieren bzw. gänzlich auszuschließen, ist es essentiell notwendig, dass Patientinnen mit PKU präkonzeptionell und über die gesamte Schwangerschaft hinweg Diät halten (Betke et al. [1991]; Koletzko [2004]; Mehnert [1990]; Muntau [2004]; Speer et al. [2001]) und Phe-Werte zwischen 60 und 240 $\mu\text{mol/l}$ (1 – 4 mg/dl) anstreben (van Teeffelen-Heithoff [2003]). Ein präkonzeptioneller Beginn der Phe-armen Diät ist notwendig, da die PKU-Patientinnen erfahrungsgemäß eine gewisse Zeit benötigen, um sich wieder an eine strenge Phe-arme Diät zu gewöhnen, und weil der Phe-Spiegel im Blut mit einer gewissen Verzögerung sinkt (Maternale PKU-Studie Heidelberg „Was ist maternale Phenylketonurie“). PKU-Patientinnen sind somit nur geplante Schwangerschaften anzuraten.

Beispielhaft kann auf das insb. in Großbritannien typische Vorgehen bei maternaler PKU verwiesen werden, das nachfolgend beschrieben werden soll. Hegt eine PKU-Patientin den Wunsch, schwanger zu werden, so wird zunächst ihr aktueller Blut-Phe-Wert bestimmt. Im Anschluss daran wird der PKU-Patientin geraten, wieder mit einer strengen Phe-armen Diät zu beginnen, um die gewünschten Phe-Richtwerte zwischen 100 und 250 $\mu\text{mol/l}$ zu erreichen. Zur Erfolgskontrolle werden präconceptionem die But-Phe-Wert der PKU-Patientin zwei Mal wöchentlich durch den Guthrie-Tests

bestimmt (s. dazu unter 2.4.1, S.10). Erreicht die Patientin den Ziel-Phe-Wert, wird empfohlen, weitere vier Wochen zu verhüten, damit sich der Phe-Wert vor einer Schwangerschaft auf das gewünschte Level einpendeln kann. Ist die PKU-Patientin dann schwanger, wird ihr Blut-Phe-Wert drei Mal pro Woche kontrolliert. Daneben erfolgen alle sechs Wochen Routineuntersuchungen, in denen zum einen der Ernährungsstatus und zum anderen die Gewichtszunahme der werdenden Mutter dokumentiert werden. Im Rahmen der gewöhnlichen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen werden um die zwölfte Schwangerschaftswoche der Frühultraschall und um die 20. Schwangerschaftswoche der Fehlbildungsultraschall durchgeführt. Auch post partem erfolgt eine regelmäßige Untersuchung der Kinder. Hierbei wird das Hauptaugenmerk auf das Herz-Kreislauf-System gelegt (Lee et. al. [2003]).

In Deutschland sieht die Betreuung während der Schwangerschaft ähnlich aus. Es erfolgt eine enge Zusammenarbeit zwischen der betroffenen schwangeren Patientin, dem medizinischen Personal des zuständigen Stoffwechsellabors, der Diätabteilung sowie dem zuständigen Gynäkologen. Der Patientin wird nahe gelegt, sich in 4 - wöchentlichen Abständen sowohl im Stoffwechsellabor als auch bei ihrem Gynäkologen vorzustellen. So kann gewährleistet werden, dass zum einen die Diät den individuellen Ansprüchen von Mutter und Kind gerecht wird (s. dazu 2.7.5, S.44) und dass zum anderen die Möglichkeit besteht, jegliche Auffälligkeiten rechtzeitig zu erkennen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Daneben wird einmal wöchentlich der Phe-Spiegel laborchemisch bestimmt. Auch postpartal setzt sich die Betreuung von Mutter und Kind durch das Stoffwechsellabor, die Diätabteilung und den Kinderarzt des Neugeborenen fort. Nach der Geburt wird das Neugeborene vom Kinderarzt gründlich untersucht. Diese Untersuchungen werden beim heranwachsenden Kind in regelmäßigen Abständen wiederholt. Auf diese Art und Weise gelingt es, die Entwicklung des Kindes begleitend zu überwachen, um bei auftretenden Entwicklungsverzögerungen – soweit möglich – zeitnah eingreifen und handeln zu können (Maternale PKU-Studie Heidelberg „Was ist maternale Phenylketonurie“).

Tritt bei einer PKU-Patientin eine ungeplante Schwangerschaft ohne vorherige diätetische Einstellung ein, so müssen die Blut-Phe-Werte so schnell wie möglich auf die empfohlenen Richtwerte gesenkt werden (Lee et. al. [2003]). Mit dem sofortigen

Einleiten einer Diät nach Erkennen der Schwangerschaft ist bei Phe-Werten unter 360 $\mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) eine Reduktion der Fehlbildungsrate bis zur zehnten Schwangerschaftswoche möglich (Levy et al. [1994]; Weglage [2000]a). Der betroffenen Patientin sollte bei Blut-Phe-Werten von $\geq 900 \mu\text{mol/l}$ die Möglichkeit einer Abruption aufgezeigt werden, da bei solchen Werten das Fehlbildungsrisiko stark erhöht ist. Aber auch bei weitaus niedrigeren Phe-Werten besteht die Gefahr eines gestörten Hirnwachstums sowie einer Beeinträchtigung der intellektuellen Entwicklung des Ungeborenen, so dass ein Schwangerschaftsabbruch auch bereits bei Blut-Phe-Werten von $\geq 700 \mu\text{mol/l}$ als Möglichkeit in Betracht zu ziehen ist (Medical Research Council [1993]). Neben den diätetischen Maßnahmen wird eine umfassende Ultraschalluntersuchung des Kindes durchgeführt. Post partem wird ein Herzecho veranlasst und es finden testpsychologische Untersuchungen des Kindes mit einem, vier und acht Jahren statt (Lee et al. [2003]).

2.2.5.3. Prophylaxe bei HPA

Bei Patientinnen mit HPA zeigt sich ein etwas anderes Bild. Weisen HPA-Patientinnen Phenylalaninblutwerte unter 400 $\mu\text{mol/l}$ auf, so ist keine Diät erforderlich. Überschreiten die Phenylalaninblutwerte diese Grenze jedoch, so ist den Patientinnen eine Reduktion dieser Werte anzuraten, was von Levy et al. belegt werden konnte. In dieser Studie wurden die Kinder von Patientinnen, die an HPA litten und während ihrer Schwangerschaft keine Diät hielten, direkt nach der Geburt auf das Krankheitsbild einer maternalen PKU untersucht. Zusätzlich wurde in einem Alter von drei oder mehr Jahren die intellektuelle Entwicklung der Kinder mit verschiedenen Tests erfasst.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen ließen erkennen, dass bei Kindern von HPA-Müttern, die während der gesamten Schwangerschaft Phenylalaninblutwerte unter 400 $\mu\text{mol/l}$ aufwiesen, weder eine maternale PKU-Problematik auftrat, noch dass die geistige Entwicklung eingeschränkt war. Die Kinder der Patientinnen, deren Phe-Werte während der Schwangerschaft größer als 400 $\mu\text{mol/l}$ waren, zeigten im Vergleich zu den oben beschriebenen Kindern einen geringfügig schlechteren IQ. Des Weiteren wiesen diese Kinder eine geringere Geburtsgröße sowie einen geringeren Kopfumfang auf. Aufgrund dieser Erkenntnisse empfiehlt es sich für HPA-Patientinnen, die stets Phe-

Werte größer 400 $\mu\text{mol/l}$ zeigen, vor und während der Schwangerschaft Diät zu halten (Levy et al. [1996]).

2.2.5.4. Schlussfolgerungen

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft sind physiologische und mentale Störungen umso stärker ausgeprägt, je später die Mutter mit der Diät beginnt. In einer Studie von Waisbren und Azen wurden Kinder PKU-kranker bzw. an HPA erkrankter Mütter bezüglich des Vorliegens von kognitiven oder Verhaltensauffälligkeiten untersucht. Es konnte beobachtet werden, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Erreichens der optimalen Stoffwechsellage der PKU-kranken Mutter während der Schwangerschaft und der späteren Entwicklung des Kindes besteht. Kinder, deren Mütter vor oder sehr früh in der Schwangerschaft die empfohlenen niedrigen Blut-Phe-Werte erreichten, scheinen kein erhöhtes Risiko für Verhaltensauffälligkeiten oder kognitive Störungen zu entwickeln. Je später diese optimale Stoffwechsellage der Mutter erzielt wird, desto schlechter ist die Prognose für das Kind. Eine Gefährdung des Kindes ist mit Erreichen einer zufriedenstellenden Stoffwechsellage nach der 20. Schwangerschaftswoche höher, als wenn diese bereits zwischen der 10. und 20. Schwangerschaftswoche erfolgt ist. Diese Kinder scheinen vermehrt Entwicklungs- und Kommunikationsschwierigkeiten sowie Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln. Zudem scheinen sie schlechtere Bildschancen zu haben. Neben der Stoffwechsellage der Mutter während der Schwangerschaft scheint aber auch die postnatale Umwelt Einfluss gebend. Die Ergebnisse der Kinder von HPA-erkrankten Müttern glichen denen der Kontrollgruppe (Waisbren et al. [2003]).

Ergänzend kann auf eine Studie von Koch et al. hingewiesen werden. Koch et al. konnten belegen, dass die Rate an Mikrozephalie, kongenitalen Fehlbildungen, Dysmorphologien sowie einer mentalen Retardierung durch den rechtzeitigen Beginn einer Diät (prä-konzeptioneller Beginn oder Beginn der Phe-armen Diät innerhalb von 6 – 10 Wochen post conceptionem) erreicht werden konnte. Zudem zeigte sich in dem Untersuchungskollektiv bei einem Diätbeginn nach der 10. Schwangerschaftswoche ein Abfall des Kopfumfanges von der 34. auf die 15. Perzentile. Bei weiterer Verzögerung der diätetischen Einstellung (Beginn nach der 20. Schwangerschaftswoche) erreichte der Kopfumfang der Kinder lediglich nur noch die 4. Perzentile. Kongenitale Herzfehler

traten bei Kindern von Patientinnen, die präkonzeptionell bzw. innerhalb der ersten acht Schwangerschaftswochen zufrieden stellende Phenylalaninblutwerte zeigten, nicht auf. Die Rate an Spontanaborten und Schwangerschaftsabbrüchen entspricht denen der gesunden Normalbevölkerung. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die Rate der an mentaler Retardierung leidenden Kinder bei Durchführung der Phe-armen Diät im Vergleich zu den unbehandelten oder spät- behandelten Müttern reduziert werden konnte. Koch et al. empfehlen schwangeren PKU-Patienten Blutphenylalanin-Werte zwischen 120 – 360µmol/l (Koch et al. [2000]).

Bereits 1986 wiesen Holtzman et al. darauf hin, dass weibliche PKU-Patienten aufgrund des teratogenen Effekts der erhöhten Phe-Werte auf das Ungeborene eine kontinuierliche Phe-arme Diät bis zur endgültigen Beendigung ihrer Familienplanung beibehalten sollten (Holtzman et al. [1986]).

2.2.6. Paternale PKU

Ein paternales PKU-Problem ist auszuschließen. Wie durch mehrere Studien gezeigt, beeinflusst die genetische Information des Vaters die Entwicklung des Kindes nicht nachteilig. Dies erklärt sich aus dem Umstand, dass allein die permanente Phe-Belastung durch den Kontakt des Kindes mit dem Blut der Mutter während der Schwangerschaft zu den Symptomen der maternalen PKU führt. Jedoch zeigen Männer mit PKU eine verminderte Spermio-genese (Weglage [2000]a).

2.3. Epidemiologie

Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang tritt ein Gen nur im homozygoten Zustand in Erscheinung. Dies bedeutet, dass beide Elternteile einen Defekt des gleichen rezessiven Gens an ihr Kind weitergeben müssen, damit die Erkrankung auftritt. Sind beide Eltern heterozygot für ein Leiden, so geben sie es mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% an ihre Kinder weiter. Sind sie homozygot für dasselbe Leiden, so erkranken all ihre Kinder (Koletzko [2004]).

Die PKU zählt zusammen mit der Hyperphenylalaninämie zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen der Aminosäuren. Die Inzidenz in Westeuropa liegt zwischen 1:6000 bis 1:16000 (Mehnert [1990]). Die Inzidenz in Deutschland wird mit 1:7000 beschrieben (Koletzko [2004]; Muntau [2004]).

2.4. Diagnose und Erscheinungsbild

Für eine frühzeitige Entdeckung und Therapie der PKU ist das Neugeborenscreening essentiell wichtig. Mit einer zeitnahen Diagnosestellung kann eine annähernd normale, komplikationslose Entwicklung des Kindes gewährleistet werden.

2.4.1. Neugeborenscreening

Das Neugeborenscreening wurde in Deutschland in den 60-er Jahren durch den Pädiater Horst Bickel eingeführt (Speer et al. [2001]). Mit Hilfe dieser Untersuchung ist eine frühzeitige und vollständige Diagnose wichtiger diätetisch oder medikamentös behandelbarer endokriner und metabolischer Erkrankungen bei präsymptomatischen Neugeborenen möglich (APS [2004]). In Bezug auf die zu erfassenden Erkrankungen unterscheiden sich die Screeningverfahren von Bundesland zu Bundesland. Folgende Parameter werden im Rahmen des Neugeborenscreenings in allen Bundesländern erfasst:

- Phenylalanin (PKU)
- Galaktose und Galaktose-1-Phosphat, Enzymaktivitätsbestimmung über den Beutler-Test (klassische Galaktosämie)
- Thyroidia-stimulierendes-Hormon (Hypothyreose).

Zusätzlich zu den oben erwähnten Parametern werden in einigen Bundesländern noch die Biotinidaseaktivität (Biotinidasemangel) und das 17-Hydroxyprogesteron (adrenogenitales Symptom[AGS]) bestimmt.

Die Probenentnahme erfolgt für gewöhnlich zwischen dem 3. und 7. Lebenstag des Neugeborenen. Als Probe fungiert Kapillarblut. EDTA- oder Nabelschnurblut kann nicht verwendet werden. Das entnommene Kapillarblut wird auf ein Spezialfilterpapier, die so genannte Guthrie-Karte, aufgebracht und anschließend luftgetrocknet. Die Untersuchung der Trockenblutprobe erfolgt dann mittels chromatographischer sowie fluorimetrischer Verfahren und Enzymassays (Speer et al. [2001]).

Durch das Screening aller Neugeborenen auf PKU wird die Krankheit unmittelbar nach der Geburt entdeckt, so dass starke Behinderungen zumeist verhindert werden können. Vor der Etablierung als Standardtest wurde nicht jedes Neugeborene auf PKU untersucht. Die Kinder, deren PKU somit nicht oder zu spät entdeckt wurde, zeigten eine sehr schwere Schädigung des Gehirns. Ihr Leben verbrachten sie häufig als

Schwerbehinderte in Heimen oder zu Hause, wobei eine stetige Pflege durch die Familie erfolgen musste (Ullrich et al. [1992]).

2.4.2. Diagnostische Verfahren im Neugeborenen Screening

Auch Säuglinge mit PKU zeigen bei der Geburt einen fast normalen Phe-Blutspiegel (Normbereich für Säuglinge im Plasma $< 100 \mu\text{mol/l}$ [1,7 mg/dl]) (Betke et al. [1991]; Speer et al. [2001]). Das beruht darauf, dass bis zur Geburt die Plazenta die Aminosäurezufuhr bzw. den Aminosäureabfluss regelt. Demzufolge ist erst mit der Eiweißaufnahme durch die nach der Geburt zugeführte Ernährung und durch das Einsetzen des Stoffwechsels und der damit verbundenen Phe-Freisetzung eine Erhöhung des Phe-Spiegels zu verzeichnen (Betke et al. [1991]). Erst ab dem vierten Lebenstag kann anhand der Phe-Werte auf eine PKU geschlossen werden. Bei normaler Nahrungsaufnahme gilt ein Phe-Spiegel von größer $240 \mu\text{mol/l}$ (4 mg/dl) als Hinweis auf eine PKU. Der Phe-Spiegel stagniert auch bei normaler Eiweißzufuhr ohne PKU-Diät bei 1200 und $4800 \mu\text{mol/l}$ (20 – 80 mg/dl) und ruht auch in diesem Bereich. Ein derart hoher Phe-Spiegel ist ein sicherer Beweis für eine Erkrankung aus dem Bereich der Hyperphenylalaninämie (Betke et al. [1991]).

Zur Bestimmung der PKU existieren verschiedene Testverfahren, die kumulativ eingesetzt werden. Das Neugeborenen Screening in Form des mikrobiologischen Guthrie-Tests dient der frühzeitigen Erfassung der PKU. Dieser Hemmtest erfolgt zwischen dem vierten und siebten Lebenstag, da bis zu diesem Zeitpunkt dem Säugling so viel Nahrung zugeführt wurde, dass sich der Phe-Spiegel beim Vorliegen einer PKU über die Normwerte hinweg erhöht hat. Der Guthrie-Test basiert darauf, dass das Wachstum der durch β -Thienylalanin gehemmten Bakterien (*Bacillus subtilis*) durch das im Blut vorhandene Phenylalanin angeregt wird. Aus der Größe des Wachstumshofes kann auf die Phe-Konzentration im Blut zurückgeschlossen werden (Murken et al. [2006]). Hierbei helfen Vergleichsherde mit bekannten Phe-Konzentrationen. Die so gewonnenen Erkenntnisse werden anschließend durch eine Plasma-Aminosäure-Bestimmung bestätigt. Im Plasma lassen sich für gewöhnlich erhöhte Phenylalanin- und erniedrigte Tyrosinwerte messen (Phenylalanin-Tyrosin-Ratio > 3) (Muntau [2004]).

Als ein weiteres Screeningverfahren wird die Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt, die im Rahmen des so genannten erweiterten Neugeborenen Screenings zum Einsatz kommt und mittlerweile fast überall als neues Standardverfahren etabliert ist. Die Vorteile dieser Methode beruhen darauf, dass zum einen, bei Durchführung des Verfahrens direkt am ersten Lebenstag des Kindes, eine PKU sicher diagnostiziert werden kann und zum anderen mehrere angeborene Stoffwechselkrankheiten (12 – 30) in einem Arbeitsschritt mit ein und derselben Methode diagnostiziert werden können. Damit sich der zuletzt genannte Vorteil auch bewährt, empfiehlt sich der Einsatz der Tandem-Massenspektrometrie am 3. Lebenstag des Neugeborenen. Durch den Einsatz dieser Methode konnte die Anzahl der im Screening erfassten, angeborenen Stoffwechselstörungen um das Doppelte gesteigert werden (Koletzko [2004]; Muntau [2004]).

Demgegenüber gilt die FeCl_3 -Probe, die als eine weitere Testmöglichkeit dem Nachweis von Phenylalaninabbauprodukten (Phenylbrenztraubensäure) im Urin dient, als unzuverlässig. Aus diesem Grund zählt dieser Test nicht mehr zu den Standardverfahren (Betke et al. [1991]).

Seit den 90er Jahren kann die DNA-Diagnostik in Form der Mutationsanalyse hilfreich zur Diagnosestellung beitragen. Dies beruht darauf, dass sich bei ungefähr 37 % der PKU-Patienten am PAH-Locus eine Mutation finden und nachweisen lässt. Die DNA-Diagnostik spielt somit eine entscheidende Rolle bei der genetischen Beratung betroffener Eltern sowie bei der Pränataldiagnostik (Betke et al. [1991]). Im Rahmen der pränatalen Beratung kann in der Frühschwangerschaft eine molekulargenetische Untersuchung der Chorionzotten erfolgen. Da sich aber die PKU durch dietätische Maßnahmen sehr gut behandeln lässt, ist eine pränatale Diagnostik in Deutschland umstritten und eigentlich nicht indiziert (Koletzko [2004]; Muntau [2004]).

Nach einem positiven Testergebnis und Einleitung einer dietätischen Therapie erfolgt in einem Alter von 6 Monaten ein oraler Phenylalanin-Belastungstest, der Auskunft darüber gibt, ob eine Phe-arme Diät fortzusetzen ist oder ob diese unterbleiben kann. Hierbei erfolgt über einen Zeitraum von drei bis fünf Tagen pro Tag eine Belastung des Kindes mit 180 mg Phenylalanin pro Kilogramm Körpergewicht (Betke et al. [1991]). Die Phe-Zufuhr erfolgt durch natürliches Protein. Patienten mit klassischer PKU reagieren auf den Test mit einem starken Anstieg ihres Phenylalanins auf Werte weit

über 1200 $\mu\text{mol/l}$. Ein Abfall dieser erhöhten Werte ist erst nach Wiederaufnahme der Phe-armen Diät und dann auch nur schleppend möglich. Bei der Hyperphenylalaninämie wird eine Phe-Konzentration von ca. 1200 $\mu\text{mol/l}$ erreicht. Nach einer diätetischen Behandlung fallen die Werte schnell wieder ab. Steigen sie nicht über 900 $\mu\text{mol/l}$ an, kann eine Wiederaufnahme der Phe-armen Diät unterbleiben. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass genaue Grenzwerte, die Auskunft über das Fortfahren oder den Abbruch der Diät geben, bisher nicht existieren (Mehnert [1990]).

2.4.3. Differenzialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss bei einem Verdacht auf PKU zwischen einem genetischem Defekt der PAH und genetischen Defekten in der Synthese oder Regenerierung von Tetrahydrobiopterin (Kofaktor der PAH) sowie einer sekundären, teilweise vorübergehenden Erhöhungen des Phe-Spiegels unterschieden werden. Die genetischen Defekte der PAH sowie der Tetrahydrobiopterinbildung führen zu einer Störung der Umwandlung des Phenylalanins in Tyrosin.

2.4.3.1. Genetische Defekte der Phenylalanindehydroxygenase

Das Krankheitsbild der PKU kann zunächst auf einem Defekt der Phenylalaninhydroxylase – kurz PAH – beruhen. Die PAH dient der Hydroxylierung des Phenylalanins zu Tyrosin. Da das Enzym in seiner Aktivität gemindert ist, kann die gewünschte Umwandlung von Phenylalanin in Tyrosin nicht oder nur geringfügig erfolgen. Das hat zum einen eine erhöhte Ansammlung des Phenylalanins im intra- und extrazellulären Raum zur Folge, zum anderen kann der Körper selbst kein oder kaum Tyrosin synthetisieren. Dadurch wird Tyrosin bei PKU-Patienten zu einer essentiellen Aminosäure (Löffler et al. [2003]). Die erhöhten Phenylalaninspiegel führen zudem zu einer intracerebrären Störung des Tyrosin- und Tryptophanhaushalts, was darauf beruht, dass diese drei Aminosäuren ein gleiches Transportprotein zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke nutzen. Die Kapazität dieses Transportproteins ist durch das Überangebot an Phenylalanin rasch gesättigt, so dass nur verminderte Mengen an Tyrosin und Tryptophan in das Gehirn gelangen (Surtees et al. [2000]). Das Ungleichgewicht des Tyrosin- und Tryptophanhaushalts hemmt die Synthese von Melanin und anderen biogenen Aminen wie Dopamin, Noradrenalin und Serotonin.

Durch die Blockierung der Phenylalaninhydroxylase wird das Phenylalanin über alternative Stoffwechselwege metabolisiert. Hierbei lassen sich zwei Stoffwechselwege unterscheiden. Im ersten möglichen Abbauweg erfolgt zunächst eine Transaminierung des Phenylalanins zu Phenylpyruvat. Diese Ketocarbonsäure wird dann zu Phenyllactat hydriert. Anschließend verwandelt sich das Phenyllactat in einer dehydrierenden Decarboxylierung zu Phenylacetyl-CoA. Das Abbauprodukt kann nach Konjugation mit Glutamin als Phenylacetylglutamin im Urin ausgeschieden und dort nachgewiesen werden. Alternativ kann das Phenylacetyl-CoA durch eine Hydrolyse auch in Phenylacetat und CoA-SH gespalten werden. Die zweite Abbaumöglichkeit beginnt mit der Decarboxylierung des Phenylalanins zu Phenylethylamin, das wiederum durch eine Dehydrierung und eine sich daran anschließende Desaminierung zu Phenylacetat verstoffwechselt wird.

Neben der Erhöhung des Phenylalaninspiegels kommt es auch zu einer Erhöhung des Indolylacetat- und -lactat- sowie Indican-Spiegels. Als mögliche Ursache für die Erhöhung des Indolylacetat- und -lactatspiegels ist die Hemmung der Tryptophanpyrrolase zu nennen. Die Tryptophanpyrrolase stellt ein Enzym des Tryptophan-(Indolylalanin-)abbaus dar. Indolylalanin wird mittels einer Transaminierung zu Indolylpyruvat umgewandelt. Es geht anschließend durch eine Reduktion in Indolylacetat über. Der erhöhte Indicanspiegel lässt auf einen vermehrten Tryptophanabbau schließen, der durch Darmbakterien erfolgt. Ursächlich hierfür ist eine verminderte Tryptophanresorption im Darm, die wiederum auf erhöhte Blut-Phe-Werte zurückzuführen ist. Da somit vermehrt Tryptophan im Darm verbleibt, können die Darmbakterien eine größere Menge dieses Stoffes umsetzen. Die Bakterien zerlegen Tryptophan in Indol, Ammoniak und Pyruvat. Das Indol gelangt dann über die Pfortader in die Leber, wo es mit Sulfat konjugiert wird. Die Ausscheidung erfolgt als Indican über den Urin (Löffler et al. [2003]).

2.4.3.2. Genetische Defekte der Tetrahydrobiopterinbildung

Tetrahydrobiopterin ist zum einen ein Kofaktor der Phenylalaninhydroxylase und wird zum anderen auch für die Synthese der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin benötigt. Auch hier fungiert Tetrahydrobiopterin als Kofaktor der entsprechend zuständigen Enzyme Tryptophan- bzw. Tyrosinhydroxylase (Mehnert [1990]). So hilft

es bei der Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, der Ausgangssubstanz zur Synthese von Serotonin, sowie bei der Hydroxylierung von Tyrosin, das als Ausgangssubstanz zur Synthese von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin fungiert.

Defekte der Tetrahydrobiopterinbildung umfassen sowohl den Dihydrobiopterinreduktasedefekt als auch verschiedene Synthesedefekte des Dihydrobiopterins. Der Dihydropteridin-Reduktase-Mangel führt dazu, dass eine Regeneration des Tetrabiopteridins aus seiner oxidierten Chinonform unterbleibt. Defekte in der De-novo-Synthese des Tetrabiopteridins können in Form eines Cyclohydrolase-1-Mangels oder eines 6-Pyruvoyltetrahydrobiopterin-Synthase-Mangels vorliegen. Des Weiteren existieren Defekte, die zur Synthese sterisch abnormer Pteridine führen. Eine Differenzierung der einzelnen Enzymdefekte ist an Hand des jeweiligen Pteridin-Musters im Urin erkennbar (Mehnert [1990]). Ungefähr ein bis drei Prozent der Kinder, die einen erhöhten Phe-Spiegel zeigen, sind an einer Störung des Tetrabiopterinstoffwechsels erkrankt. Neben erhöhten Phe-Werten sind die Konzentrationen der Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin stark erniedrigt (Mehnert [1990]).

Das Krankheitsbild des Tetrahydrobiopteridinmangels sieht wie folgt aus: Die meisten Patienten leiden an einem infantilen Parkinson-Syndrom. Zudem zeigen sie einen Opsoklonus, Dystonien, Dyskinesien, Myoklonien, eine Tetraplegie, vermehrten Speichelfluss sowie eine Hyperpyrexie. Daneben liegt eine therapieresistente Epilepsie vor, die ab dem frühen Säuglingsalter auftritt. Ursache dieser klinischen Symptomatik ist vor allem der Neurotransmittermangel im ZNS.

Aufgrund des unterschiedlichen Therapieansatzes ist es essentiell notwendig, den Tetrabiopteridinmangel von der PKU oder einer Hyperphenylalaninämie zu unterscheiden. Dies erfolgt bei positivem Guthrie-Test durch den oralen Tetrabiopteridin-Belastungstest, der Pterine im Urin sowie die Aktivität der Dihydropteridinreduktase erfasst. Liegt ein Tetrabiopterinmangel vor, so fällt der Phe-Spiegel nach dem oralen Belastungstest über einen Zeitraum von ungefähr 48 Stunden ab. Zudem lässt sich im Urin ein atypisches Pteridin-Muster finden (Mehnert [1990]; Speer et al. [2001]). Handelt es sich um eine Tetrahydrobiopterinsynthesestörung, erfolgt eine gänzlich andere Therapie als bei der PKU (Betke et al. [1991]). Diese

Mangelerkrankung wird durch eine orale Gabe von Tetrabiopteridin behandelt. Da dieser Stoff die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht passieren kann, ist zusätzlich die Einnahme von L-DOPA sowie eines Decarboxylasehemmstoffes, dem Carbidopa, und von 5-Hydroxytryptophan notwendig. Die Therapie erfolgt ein Leben lang und erzielt umso bessere Erfolge, je früher mit ihr begonnen wird. Eine Steuerung der Therapie gelingt über die Bestimmung des Phe-Spiegels sowie des Prolaktin-Gehaltes im Plasma. Zudem trägt die Überwachung der Homovanilinsäure und der 5-Hydroxyindolessigsäure – beide sind Metabolite der Neurotransmitter Adrenalin bzw. Noradrenalin und Dopamin – im Liquor zur Therapiekontrolle bei (Betke et al. [1991]; Koletzko [2004]; Mehnert [1990]; Speer et al. [2001]).

2.4.3.3. Sekundäre Phenylalaninerhöhung

Ursachen einer sekundären Phe-Erhöpfung können eine Tyrosinämie, ein Leber- oder Nierenversagen, die Einnahme von Trimethoprim oder eine Zytostatikatherapie sein (Speer et al. [2001]). Speziell bei Frühgeburtlichkeit kann sie in Form einer transitorischen Hyperphenylalaninämie auftreten, für die eine relativ eiweißreiche Ernährung der Neugeborenen ursächlich ist (Betke et al. [1991]; Speer et al. [2001]).

2.4.4. Komplikationen

2.4.4.1. Geistige Retardierung

Die schwerwiegendste Komplikation bei der PKU ist die irreversible geistige Retardierung.

Plasma-Phe-Konzentrationen größer 600 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl) können in Form eines Phe-Staus zu Schädigungen des noch nicht vollständig entwickelten Gehirns führen. Liegen Plasma-Phe-Konzentrationen über 1200 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) vor, so führen diese zwangsläufig zu einer Entwicklungsstörung des Gehirns des Säuglings und Kleinkindes. Diese Entwicklungsstörung tritt vornehmlich in Phasen stärkerer Gehirndifferenzierung auf. Vor allem in den ersten drei Lebensjahren gehen erhöhte Phe-Werte mit gravierenden geistigen Schädigungen einher (Koch et al. [1987]). Zudem konnten Burgard et al. zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem IQ in einem Alter von neun Jahren und den Phe-Wert-Schwankungen sowie dem berechneten Jahres-Phe-Median der ersten neun Lebensjahre besteht (Burgard et al. [1996]b).

Auch beim bereits entwickelten Gehirn wirken sich erhöhte Phe-Werte nachteilig aus, was sich anhand reversibler kognitiver sowie anderer funktioneller Störungen erkennen lässt (Löffler et al. [2003]). In einer Studie von Schmidt et al. konnte gezeigt werden, dass aktuelle Blut-Phe-Werte einen negativen Einfluss auf die anhaltende Aufmerksamkeit sowie die Rechenschnelligkeit haben. Die Studie war wie folgt aufgebaut: Kinder in einem Alter von 9 Jahren wurden in Anlehnung an ihre Kindheits-Phe-Werte in zwei Gruppen („gut“ mit Blut-Phe-Werten zwischen maximal 360 – 420 $\mu\text{mol/l}$ und „schlecht“ mit Blut-Phe-Werten bis maximal 720 $\mu\text{mol/l}$) unterteilt. Eine weitere Unterteilung dieser beiden Gruppen erfolgte anhand der aktuellen Blut-Phe-Werte („gut“ mit Werten zwischen 240 und 620 $\mu\text{mol/l}$ und „schlecht“ mit Werten zwischen 620 und 970 $\mu\text{mol/l}$). Im Ergebnis zeigten sich bei Kindern der Gruppe „gut“ mit aktuell niedrigen Blut-Phe-Werten sowohl in der Kategorie „Konzentration“ als auch in der Kategorie „Rechenschnelligkeit“ gleich gute Ergebnisse wie beim gesunden Kontrollkollektiv. Dahingegen wiesen Kinder der Kontrollgruppe „gut“ mit aktuell hohen Blut-Phe-Werten ein schlechteres Ergebnis auf. Die Ergebnisse der Gruppe „schlecht“ lagen deutlich unter der Gruppe „gut“. Zudem war in beiden Untersuchungskategorien kein signifikanter Einfluss der aktuellen Phe-Werte auf die Testresultate nachweisbar.

Eine weitere Untersuchung erfolgte bei erwachsenen PKU-Patienten. Diese wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten unter wechselnden Phenylalaninblutwerten bezüglich der anhaltenden Aufmerksamkeit und Rechenschnelligkeit untersucht. Bei der ersten Untersuchung zeigten die Patienten hohe Phe-Blut-Werte (zwischen 720 – 1800 $\mu\text{mol/l}$). Sie wurden im Anschluss an diese Untersuchung aufgefordert eine strikte Phe-arme Diät einzuhalten, so dass beim zweiten Untersuchungstermin die Phe-Blut-Werte niedriger waren als beim ersten Untersuchungsdurchgang (zwischen 280 – 966 $\mu\text{mol/l}$). Zur letzten Untersuchungsreihe wurden die Patienten angehalten normal zu essen, was eine erneute Erhöhung der Blut-Phe-Werte nach sich führte (zwischen 1040 – 2200 $\mu\text{mol/l}$). Am zweiten Untersuchungszeitpunkt mit niedrigen Blut-Phe-Werten zeigten die Patienten ihr bestes Ergebnis (Schmidt et al. [1996]b).

Als biochemische Ursache der geistigen Retardierung ist die toxische Wirkung des akkumulierten Phenylalanins sowie seiner vermehrt ausgeschiedenen Metabolite zu nennen (Löffler et al. [2003]; Surtees et al. [2000]). Diese wirken sich negativ auf die

Synthese der cerebralen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren Arachidon- und Docosahexanonsäure aus (Löffler et al. [2003]). Intracerebrär lässt sich gewöhnlich keine PAH finden (Surtees et al. [2000]).

Zudem treten in Abhängigkeit von der Höhe des Phe-Spiegels Synthesehemmungen der als Neurotransmitter fungierenden Katecholamine Serotonin und Dopamin auf (Bette et al. [1991]). Sie werden aus den beiden Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin gebildet. Die intracerebräre Menge an diesen beiden Aminosäuren ist aufgrund der hohen intracerebrären Phenylalaninkonzentration reduziert. Serotonin und Dopamin spielen eine wichtige Rolle für exekutive Funktionen sowie für die Bewegungseinleitung. Fehlen die beiden Katecholamine, kommt es zu einer Beeinträchtigung dieser Funktionsbereiche (Surtees et al. [2000]).

Des Weiteren resultiert aus den erhöhten Phe-Werten eine Störung der Myelination. Diese beruht zum einen auf einem vermehrten Umsatz des Myelins, sowie zum anderen auf einer verminderten Myelinbildung (Surtees et al. [2000]). Darüber hinaus hemmt eine erhöhte Phenylalaninkonzentration die Proteinbiosynthese im Gehirn (Surtees et al. [2000]). Durch eine vermehrte externe Zufuhr an neutralen Aminosäuren scheinen die oben beschriebenen neurochemischen Komplikationen beeinflussbar (Surtees et al. [2000]), da diese zu einer Reduktion der Phe-Aufnahme in das Gehirn führt (Pietz et al. [1999]).

2.4.4.2. Neurologische Spätfolgen

In verschiedenen Fallberichten konnte gezeigt werden, dass bei einigen PKU-Patienten trotz Phe-armer Diät im Erwachsenenalter nachhaltig neurologische Schäden auftreten können. Sie zeigen ein breites Spektrum und ähneln den Symptomen der unbehandelten PKU (Thompson et al. [1990]; s. dazu auch 2.4.4.5.1 S.29). Thompson et al. stellten in einer retrospektiven Studie sieben PKU-Patienten vor, die neurologische Auffälligkeiten aufwiesen. Diese traten in der Jugend- bzw. im Erwachsenenalter auf und äußerten sich in Form von Ataxie, Hyperreflexibilität, Tremor, Dystonie, Empfindungsstörungen, Paraparesis, Quadriparesis oder Epilepsie. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome hielten die untersuchten PKU-Patienten keine Phe-arme Diät mehr ein. Durch eine Wiederaufnahme der Diät konnte bei zwei Patienten des Untersuchungskollektivs eine

deutliche, bei einem Patienten eine vermutliche Verbesserung der neurologischen Symptome erzielt werden.

Der oben beschriebene Erfolg ließ sich in zwei weiteren Fällen wiederholen. So zeigten Brenton et al., dass die extrapyramidalen Symptome einer erwachsenen PKU-Patientin durch die Wiederaufnahme einer Phe-armen Diät sowie die Einnahme von L-Dopa behandelbar waren (Brenton et al. [2000]). Villasana et al. stellten einen 28-jährigen PKU-Patienten vor, dessen Krankheit erst im Alter von 3 Jahren entdeckt wurde und der daraufhin nur bis zu einem Alter von 12 Jahren eine PKU-arme Diät eingehalten hatte. Bei ihm lagen eine Muskelhypertonie, eine Hyperreflexibilität, ein Tremor, eine sensorische Neuropathie, eine Spastik und eine Gangunsicherheit vor. Außerdem zeigten sich Auffälligkeiten im EEG und Liquor. Nach Einleitung einer Phe-armen Diät ließ sich eine Besserung der Muskelhypertonie sowie der Gangunsicherheit beobachten. Zudem konnte eine Normalisierung des Liquors erzielt werden (Villasana et al. [1989]). Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass bei Patienten mit neurologischer Symptomatik (wie beispielsweise bei den oben beschriebenen Patienten) vor Beginn einer therapeutischen Behandlung stets das Vorliegen eines Vitamin B₁₂-Mangels differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss (Brenton et al. [2000]).

Thompson et al. konnten mit einer weiteren Studie bekräftigen, dass das Nervensystem der PKU-Patienten ein Leben lang empfindlich auf das neurotoxische Phenylalanin zu reagieren scheint. Somit besteht für erwachsene PKU-Patienten unter normaler oder leicht eingeschränkter Diät ein stetiges Risiko für das Auftreten bzw. die Verschlechterung von Veränderungen im Bereich der weißen Substanz (Thompson et al. [1993]). Es bleibt fraglich, welche Risiken es gibt und wie viele und wie hoch die Risiken für erwachsene PKU-Patienten sind, von neurologischen Verschlechterungen in Zukunft betroffen zu werden (Brenton et al. [2000]; Thompson et al. [1993]). Hiernach ist eine Nachsorge von erwachsenen PKU-Patienten bezüglich der Kontrolle des Auftretens einer neurologischen Symptomatik sowie der Beratung und Behandlung von etwaigen neurologischen Störungen und MRT-Veränderungen empfehlenswert (Brenton et al. [2000]; Thompson et al. [1993]).

Außerdem stellt sich die Frage nach möglichen Risikofaktoren für solch eine neurologische Spätfolge. Zu potentiellen Risikofaktoren scheinen eine schlechte

Diäteeinstellung in der Kindheit (Brenton et al. [2000]) sowie der aktuelle Phe-Spiegel und der Zeitraum seit Ende der Phe-armen Diät zu zählen (Thompson et al. [1993]). Darüber hinaus wurden Fälle beschrieben, in denen die PKU erst im Erwachsenenalter durch neurologische Auffälligkeiten entdeckt wurde. So beschreiben etwa Kasim et al. eine 57-jährige Patientin, die seit etwa vier Jahren an einer Gangbeeinträchtigung sowie an kognitiven Funktionsstörungen litt. Zudem ließen sich eine spastische Paraparese mit regen Reflexen und Gelenkklonus am Bein sowie rege Reflexe mit einem erhöhten Tonus im Bereich der Arme diagnostizieren. Die testpsychologischen Untersuchungen zeigten verschiedene Auffälligkeiten unter anderem in Form eines schlechten Wiedererkennungsgedächtnisses, einer psychomotorischen Verlangsamung oder einer schwachen Rechenfähigkeit. Die Blut-Phe-Werte waren deutlich erhöht und mittels Mutationsanalyse ließ sich eine klassische PKU bestätigen. Die Patientin lehnte eine strikte Phe-arme Diät ab, ernährte sich aber proteinarm. Nach einiger Zeit ließ die Gangunsicherheit nach und ihre mentalen Fähigkeiten nahmen zu (Kasim et al. [2001]). In einem weiteren Fallbericht von Weglage et al. wird eine 45jährige Patientin vorgestellt, die im Rahmen eines Infektes eine spastische Tetraparese, Ataxie, einen Tremor, Konzentrations- und Gedächtnisprobleme sowie eine Verlangsamung ihrer kognitiven Fähigkeiten entwickelte. Zudem zeigte sie Auffälligkeiten im EEG, bei den VEPs, im Elektroretinogramm und im MRT. Letztere stellten sich in Form von Veränderungen der weißen Substanz in den Bereichen parieto-okzipital, frontal und subkortikal dar. Im Blut zeigten sich erhöhte Blut-Phe-Werte, eine Mutationsanalyse ließ die Diagnose einer milden PKU zu. Nach Durchführung einer Phe-armen Diät kam es zu einem Rückgang der Symptome (Weglage et al. [2000]).

2.4.4.3. MRT-Veränderungen

In der bereits oben erwähnten Studie von Thompson waren neben den neurologischen Auffälligkeiten der PKU-Patienten mittels MRT zudem Veränderungen der weißen Substanz festzustellen. Diese konnten vor allem periventrikulär sowie im Bereich der posterior-temporalen sowie okzipitalen weißen Substanz beobachtet werden (Thompson et al [1990]). Eine Ausdehnung dieser Veränderungen in frontale bzw. subkortikale Bereiche der weißen Substanz ließ sich bei stärker betroffenen Patienten diagnostizieren (Bick et al. [1991], Bick et al. [1993]; Thompson et al. [1993]; Pietz et al. [1996]).

Gewöhnlich sind diese magnetresonanztomographischen Veränderungen in der weißen Substanz ab einer Phe-Konzentration $> 400 - 500 \mu\text{mol/l}$ (Medical Research Group [1993]) bzw. von $> 600 \mu\text{mol/l}$ (Möller et al. [2003]) erkennbar und treten sowohl bei früh- als auch spät-behandelten PKU-Patienten auf (Thompson et al. [1993]). In der Literatur werden aber auch Ausnahmefälle beschrieben, in denen sich solche Auffälligkeiten bereits ab Phe-Werten von etwa $180 \mu\text{mol/l}$ einstellen (Bick et al. [1993], Ullrich et al. [1994]).

Welche Ursache dieser Substanzveränderung zu Grunde liegt, ist nicht sicher geklärt. In der Literatur wurden zunächst das Vorliegen von unreifem Myelin oder eines Ödems, eine Demyelinisation sowie eine Vergrößerung des extrazellulären Raums als Möglichkeiten genannt (Thompson et al. [1993]). Bei einem der an der Studie von Thompson et al. teilnehmenden Patienten konnte gezeigt werden, dass durch das kurzfristige Einhalten einer Phe-armen Diät eine Reduzierung der Veränderungen der weißen Substanz im MRT erreicht werden konnte (Thompson et al. [1990]). Ähnliche Beobachtungen wurden auch durch andere Autoren sowohl bei neurologisch auffälligen als auch bei neurologisch unauffälligen PKU-Patienten gemacht (Bick et al. [1991], McCombe et al [1992], Weglage et al. [1993]c; Cleary et al. [1995]). Diese Feststellung stützt die Hypothese eines vorliegenden Ödems (Thompson et al. [1993]). Zudem konnten Cleary et al. die Vermutung widerlegen, dass es sich bei den beobachteten Veränderungen im MRT um Zeichen einer Demyelinisation handeln könnte, da sie sich nicht mit dem Fehlen von neurologischen Symptomen vereinbaren ließen (Cleary et al. [1994]). Auch bei dem von Villasana et al. vorgestellten Patienten wurden mit Hilfe der MRT-Veränderungen im Bereich der weißen Substanz ermittelt. Ob diese, wie im vorangehend beschriebenen Fall durch eine Phe-arme Diät ebenfalls rückläufig waren, wird von den Autoren indes nicht erwähnt (Villasana et al. [1989]).

Cleary et al. konnten mit ihren Studienergebnissen jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der MRT-Veränderungen und den aktuellen Blut-Phe-Spiegeln herstellen. So ließ sich ein Rückgang der Veränderungen im MRT mit einer Abnahme der Blut-Phe-Werte beobachten. Allerdings muss eine Phe-arme Diät über eine gewisse Zeit (mehrere Monate) hinweg durchgeführt werden, bevor eine positive Veränderung in den MRT-Bildern erkennbar wird. Darüber hinaus spielt jedoch nicht nur die Abnahme der Blut-Phe-Werte eine wichtige Rolle, sondern auch der erzielte

End-Phe-Wert zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung. So zeigten sich positive MRT-Veränderungen erst ab einem Blut-Phe-Wert von $< 900 \mu\text{mol/l}$. Des Weiteren stellten Cleary et al. fest, dass neben den Blut-Phe-Werten noch weitere Parameter existieren müssen, die einen Einfluss auf die MRT-Veränderungen haben, da Patienten trotz ähnlicher Ausgangs- und End-Phe-Werte unterschiedliche Ergebnisse in ihren MRT-Bildern zeigten (Cleary et al. [1995]).

Darüber hinaus konnten Thompson et al. in einer weiteren Studie eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der vorliegenden MRT-Veränderungen und der aktuellen Phe-Konzentration sowie der Zeitspanne seit Beendigung der Phe-armen Diät herstellen. Sie zeigten, dass das Risiko für die Entstehung von schweren MRT-Veränderungen mit der Zunahme des aktuellen Phe-Spiegels und der Verlängerung der Zeitspanne seit Diätende ansteigt, wobei der aktuelle Phe-Wert der (geringfügig) bedeutsamere Faktor zu sein scheint. Die durch aktuell hohe Phe-Werte erst kürzlich bestehenden biochemischen Veränderungen scheinen also die schwerwiegenderen Konsequenzen im Hinblick auf den Schweregrad der MRT-Veränderungen auszulösen. Das erklärt zugleich, warum zum Teil schon eine kurzfristig eingehaltene Diät einen positiven Effekt im MRT erkennen ließ. Die Beobachtung lässt sich jedoch nicht gänzlich verallgemeinern und zeigt individuelle Schwankungen (Thompson et al. [1993]).

Den Zusammenhang zwischen dem Diäterfolg der PKU-Patienten und dem Vorliegen von MRT-Veränderungen konnten auch Ullrich et al. bestätigen. Patienten mit guter Diäteeinstellung zeigen seltener Veränderungen der weißen Substanz. Ein allgemeingültiger Phe-Grenzwert, ab dem es zu Auffälligkeiten der weißen Substanz kommt, konnte durch die Autoren indes nicht erhoben werden (Ullrich et al. [1994]). Als Erklärung wird angeführt, dass das Gehirn individuell unterschiedlich auf erhöhte Blut-Phe-Werte reagiert (Weglage et al. [1993]c, zur weiteren Begründung s. u. 2.4.4.5.4, S.32).

Schließlich konnten auch Pietz et al. mit dem von ihnen erhobenen Index für Diätkontrolle, der die Strenge der Diätführung widerspiegelt, eine signifikante Beziehung zwischen Diät und magnetresonanztomographischen Auffälligkeiten in der weißen Substanz herstellen (Pietz et al. [1996]). Es bleibt jedoch weiterhin unbeantwortet, welche klinische Bedeutung den Veränderungen beizumessen ist, da es

bisher noch nicht sicher gelungen ist, die Auffälligkeiten mit den beobachteten neurologischen Störungen oder dem IQ positiv zu korrelieren (Pietz et al. [1996]; Möller et al. [2003]).

2.4.4.4. Verhaltensauffälligkeiten, soziale und emotionale Störungen

Die zum Themenbereich „Verhaltensauffälligkeiten, soziale und emotionale Störungen bei PKU-Patienten“ veröffentlichten Daten beziehen sich vornehmlich auf Kinder und Heranwachsende mit PKU. Es existieren nur sehr wenige Studien mit erwachsenen PKU-Patienten bezüglich dieser Problematik. Deshalb sollen auch die zu Kindern ergangenen Untersuchungen einbezogen werden.

2.4.4.4.1. Risiko für psychopathologische Erkrankungen bei Kindern und Heranwachsenden

Laut verschiedener Studien haben früh-behandelte, normal intelligente PKU-Kinder ein erhöhtes Risiko, psychopathologische Erkrankungen zu erleiden sowie emotionale Störungen und Verhaltensauffälligkeiten zu entwickeln, wie beispielsweise Intro- oder Extrovertiertheit und Hyperaktivität (Realmuto et al. [1986]; Smith et al [1988]b; Wood et al. [1967]). Als mögliche Ursachen hierfür werden zum einen die Biochemie der Erkrankung und die hierdurch bedingte mögliche neurologische Schädigung und zum anderen die sozialen und familiären Faktoren, die auf die Patienten einwirken, sowie die Erkrankung und die therapeutische Behandlung selbst genannt (Smith et al. [1988]b; Weglage et al. [1994], Weglage et al. [1996]a).

Ein Review von Smith und Knowles fasst Ergebnisse verschiedener Studien (u. a. Smith et al. [1988]a; Smith et al. [1988]b; Stevenson et al. [1979]; Burgard et al. [1994]; Pietz et al. [1997]) zu diesem Thema zusammen. Es kann festgehalten werden, dass Patienten mit einer früh-behandelten PKU eine um 1,5- bis 1,9-fach erhöhte Anfälligkeit für Verhaltensprobleme zeigen als die gesunde Kontrollgruppe. Hierbei fällt bei PKU-Patienten, die in den Jahren 1964-71 geboren sind, eine höhere Rate an Verhaltensauffälligkeiten auf als bei später Geborenen (Smith et al. [2000]).

Daneben scheint ein Zusammenhang zwischen der Rate an Verhaltensauffälligkeiten und den berechneten Lebens-Phe-Werten der PKU-Patienten zu bestehen. Überschreitet der Lebens-Phe-Werte 600 $\mu\text{mol/l}$, erhöht sich das Risiko, Verhaltensprobleme zu entwickeln auf das 1,9 – 2,4-fache im Vergleich zu PKU-Patienten mit Lebens-Phe-

Werten unter 600 $\mu\text{mol/l}$ (Smith et al. [1988]b). Auch Arnold et al. konnten in ihrer Studie eine Beziehung zwischen Verhaltensauffälligkeiten und höheren aktuellen sowie Lebens-Phe-Werten herstellen. Ungeklärt bleibt jedoch, ob die erhöhten Werte ursächlich für die Verhaltensauffälligkeiten sind oder umgekehrt infolge dieser entstehen (Arnold et al. [1998]). Trotz der Beziehung zwischen Blut-Phe-Werten und Verhaltensauffälligkeiten vertreten Realmuto et al. die Meinung, dass weiterführende Diätmaßnahmen nicht vor der Entwicklung psychischer Auffälligkeiten zu bewahren scheinen (Realmuto et al. [1986]).

Weglage et al. konnten das oben Beschriebene mit einer Studie zum Teil widerlegen. Im Rahmen der Studie wurden früh-behandelte 10jährige PKU-Patienten unter dem Gesichtspunkt der psychoemotionalen Entwicklung untersucht. Die Testergebnisse belegen, dass diese Patienten zwar etwas sensibler und einführender zu sein scheinen sowie ein weniger maskulines Verhalten zeigen, aber dennoch kein erhöhtes Risiko für emotionale Störungen und Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Kontrollen aufweisen. Die beschriebenen Verhaltensmerkmale sind durch die chronische Erkrankung selbst erklärbar. Allgemein ursächlich für diese Untersuchungsergebnisse könnten zum einen das junge Alter und zum anderen der familiäre Schutz der Patienten sein. Daneben scheint die gute Betreuung durch die Teilnahme an der „German Collaborative PKU Study“ vor solchen Komplikationen zu schützen. Dennoch ist es den Autoren nicht möglich, das Auftreten von emotionalen Problemen und Verhaltensstörungen mit dem Heranwachsen der Patienten gänzlich auszuschließen (Weglage et al. [1994]).

In einer weiteren Untersuchung von Weglage et al. wurden heranwachsende PKU-Patienten untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung bot ein anderes Bild. Im Vergleich zu der Normbevölkerung zeigten Heranwachsende mit PKU ein weniger maskulines Verhalten und zugleich weniger Verlangen nach Autonomie und bedurften somit mehr familiärer Unterstützung. Sie waren weniger sorgenfrei und impulsiv. Zudem zeichneten sie sich dadurch aus, dass sie weniger zufrieden mit ihrem Leben, sozial orientiert, erfolgsorientiert, offen, extrovertiert und weniger emotional im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen waren. Daneben beklagten sie vermehrt gesundheitliche Probleme. Auch beurteilten Heranwachsende mit PKU ihre schulische Situation schlechter als die Vergleichsgruppe. Sie gaben eine geringere

Leistungsmotivation und Frustrationsgrenze an und hatten ein negativeres Selbstbild als die Norm. Als Ergebnis dieser Studie lässt sich festhalten, dass mit zunehmendem Alter auch eine Zunahme des Auftretens psychosozialer Probleme einhergeht. Als Ursache für diese Erscheinung können zum einen Stress als Folge der chronischen Erkrankung und der Diät sowie die Entwicklungsphasen der PKU-Patienten (Pubertät) an sich genannt werden (Weglage et al. [1996]a).

Auch der Erziehungsstil der Eltern scheint für die Entwicklung psychopathologischer Probleme bei Kindern und Heranwachsenden mit PKU von Bedeutung zu sein. So könnten beispielsweise die fehlende soziale Kompetenz und Unabhängigkeit der PKU-Patienten sowie deren Gefühl der Untauglichkeit und ihr negatives Selbstbildnis durch die Erziehungsmaßnahmen der Eltern erklärt werden, die Ihre Erziehung selbst als überbehütend, umsorgend und beschränkend beschreiben (Weglage et al. [1992]; Weglage et al. [1996]a).

Der Zeitpunkt der Diätbeendigung bei PKU-kranken Kindern scheint das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten zu beeinflussen. Zu dieser Erkenntnis gelangen Holtzman et al. in einer ihrer Studien, in der 119 10-jährige PKU-Patienten unter diesem Gesichtspunkt untersucht wurden. Sie stellten fest, dass PKU-Patienten, die ihre Diät vor dem 8. Lebensjahr oder früher beendeten, höhere Perzentilenwerte in der Louisville Behavior Checklist erreichten als jene, die ihre Phe-arme Ernährung in einem Alter von acht Jahren oder später aufgaben. Die größeren Perzentilenwerte gehen mit einem erhöhten Risiko für Verhaltensstörungen einher (Holtzman et al. [1986]). Damit widersprechen sie einem Studienergebnis von Pueschel et al., das auf Elternberichten basiert. Die Hälfte der befragten Eltern gab an, bei ihren PKU-kranken Kindern nach Diätbeendigung eine Verbesserung des Verhaltens und der Reife beobachtet zu haben (Pueschel et al. [1977]).

Des Weiteren erwiesen sich hohe Serum-Phe-Spiegel sowie ein niedriger IQ als Risikofaktoren für Verhaltens- und Gefühlsstörungen (Smith et al. [1988]b). Auch die von Waisbren et al. beschriebene Agrophobie scheint hiermit in Zusammenhang zu stehen (Waisbren et al. [1991]).

Bei dem Vergleich von früh-behandelten PKU-Kindern mit gleich alten gesunden Kindern zeigen sich nach Elternberichten PKU-Kinder im Vergleich zu Kontrollgruppen als hyperaktiver und weniger sozialkompetent. Vergleicht man

hingegen PKU-Kinder mit anderen chronisch-kranken Kindern, wie z. B. mit an Diabetes mellitus Erkrankten, so lässt sich feststellen, dass auch diese Kinder durch eine geringere Sozialkompetenz auffallen. Trotz dieser Übereinstimmung halten Eltern PKU-kranker Kinder ihre Kinder für stärker betroffen als Eltern Diabetes-kranker Kinder. Beide Elterngruppen verneinen indes das Vorliegen von psychopathologischen Problemen (Henrikx et al. [1994]). PKU-kranke Kinder und Jugendliche scheinen daher ähnlich wie andere chronisch-kranke Kinder und Jugendliche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von emotionalen und Verhaltensstörungen zu zeigen. Zusammenfassend zählen hierzu internalisierende Störungen wie Depressivität, Angst, körperliche Beschwerden, neurotisches Verhalten sowie soziale Isolation (Weglage et al. [2000]; Smith et al. [1988]b; Graham et al. [1968]). Das Vorliegen von PKU-spezifischen Auffälligkeiten kann demgegenüber ausgeschlossen werden (Weglage [2000]b). Aufgrund dieser Beobachtung und der Feststellung, dass der psychische Zustand der Patienten einen Einfluss auf den Diätverlauf sowie auf die psychische Entwicklung der PKU-Patienten hat, scheint neben der medizinischen Behandlung eine psychologische Unterstützung der Patienten und ihrer Familien empfehlenswert (Weglage et al. [1992]; Weglage et al. [1993]a; Weglage et al. [2000]; van Teeffelen-Heithoff [1999]), aber nicht zwingend (Weglage [2000]b). Ein Vorteil einer psychologischen Mitbetreuung der Patienten ist in einer rechtzeitigen Entdeckung und frühzeitigen Therapie der Betroffenen zu sehen (Ris et al. [1997]).

2.4.4.4.2. Risiko für psychopathologische Auffälligkeiten bei Erwachsenen

Hinsichtlich des Vorliegens von Verhaltensauffälligkeiten bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen in einem Alter zwischen 14 und 25 Jahren konnte Sullivan in einer Studie zeigen, dass früh-behandelte PKU-Patienten dieser Altersgruppe im Vergleich zu gesunden und anderweitig chronisch kranken Vergleichspersonen kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von psychiatrischen Störungen, signifikanten Beeinträchtigungen in den Bereichen „Persönlichkeit“ sowie „aktuelle emotionale Symptome“ und „aktuelle funktionelle Symptome“ oder Auffälligkeiten in der Selbstwahrnehmung aufweisen. Demnach scheint eine unbeeinträchtigte emotionale Entwicklung trotz des Vorliegens einer chronischen Erkrankung möglich. In Anbetracht der, mit verschiedenen Studien belegten, Existenz von Verhaltensauffälligkeiten sowie emotionaler und sozialer

Störungen bei PKU-Patienten verschiedener Altersgruppen weist Sullivan auf die Möglichkeit hin, dass eine früh begonnene und kontinuierliche durchgeführte Diät einen protektiven Einfluss auf die emotionale Entwicklung haben könnte (Sullivan [2001]). Auch in einer Studie von Pietz et al. ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Inzidenz und Schwere des Vorliegens von allgemeinen psychiatrischen Symptomen bei erwachsenen PKU-Patienten in einem Alter zwischen 17 und 33 Jahren sowie gesunden Kontrollpersonen in einem Alter von 18 Jahren feststellen. Dennoch konnten die Autoren bei annähernd 50 % der erwachsenen Personen des an ihrer Studie teilnehmenden PKU-Patientenkollektivs eine Neigung zur Entwicklung von psychiatrischen Symptomen nachweisen. Bei der Zuordnung dieser Symptome zu speziellen Kategorien fiel auf, dass sich die Vergleichsgruppen auch in diesem Bereich unterschieden. So zeigten die PKU-Patienten vornehmlich internalisierende Störungen. Dahingegen hielt sich das Vorliegen von internalisierenden und externalisierenden Störungen bei den gesunden Kontrollpersonen die Waage. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen traten bezüglich emotionaler und funktioneller Symptome in den Bereichen „Depressive Verstimmung“, „Phobien“, „Generalisierte Ängste“, „Hypochondrische Sorgen“ und „Sorgen um den Arbeitsplatz“ auf. PKU-Patienten waren hiervon deutlich häufiger betroffen. In der Kategorie „Antisoziales Verhalten“ erreichten die PKU-Patienten demgegenüber einen geringeren Wert als die Kontrollpersonen. Daneben konnte bei den Patienten eine geschlechtsspezifische Differenz der Symptome beobachtet werden. Bei den weiblichen Patienten waren psychiatrische Störungen allgemein häufiger vertreten als bei den männlichen. Zudem gaben etwa zwei Drittel der Patientinnen an, ein negatives Selbstbild von sich zu haben. Bei den weiblichen Kontrollpersonen lag dieser Wert bei weniger als 30 %. Als mögliche Ursachen für diese Geschlechtsunterschiede führen die Autoren zum einen an, dass Frauen grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Störungen zeigen. Zum anderen waren die Frauen der vorgestellten Studie in einem Alter, in dem die Familienplanung thematisiert und ihnen die maternale PKU-Problematik bewusst wurde. Hiermit einhergehend kann eine Wiederaufnahme der Diät als emotionaler Stressfaktor fungieren und die Gefahr der maternalen PKU mit einer Reduktion des Selbstbewusstseins assoziiert sein. Darüber hinaus könnten die engmaschigen klinischen Kontrollen vor dem Auftreten von externalisierenden

Problemen schützen. Wie schon bei Kindern und Jugendliche beschrieben, scheint eine strenge und kontrollierende Erziehung die emotionale Entwicklung auch im Erwachsenenalter noch nachhaltig negativ zu beeinflussen (Pietz et al. [1997]).

Waisbren et al. konnten durch die Untersuchung von heranwachsenden und erwachsenen PKU-Patientinnen belegen, dass PKU-Patientinnen, die entweder spättherapiert wurden oder seit mehr als fünf Jahren keine Phe-arme Diät mehr einhielten, ein erhöhtes Risiko für emotionale Störungen zeigen. Diese betreffen besonders die Bereiche „Stimmung“ und „Denkstörungen“. Nach Ansicht der Autoren könne durch eine langfristige Phe-arme Diät möglicherweise ein Schutz vor solchen Auffälligkeiten und eine emotionale Festigung erreicht werden. Als Erklärungsversuch wird zum einen darauf hingewiesen, dass diese Veränderungen nicht zwangsläufig mit dem aktuellen Blut-Phe-Spiegel verknüpft sein müssen, denn der aktuelle Blut-Phe-Spiegel lässt keine Rückschlüsse auf die vergangenen Blut-Phe-Werte und mögliche Phe-Exzesse zu. Zum anderen könnte mit einer längerfristigen Unterbrechung der Diät eine unausgewogene Versorgung mit einem Ungleichgewicht zwischen Phenylalanin sowie Tyrosin assoziiert sein, was das biochemische Gleichgewicht der Patienten negativ beeinflussen kann (Waisbren et al. [1994]).

Murawski et al. belegten mit einer Studie, dass die Entwicklung von psychopathologischen Auffälligkeiten stärker durch ein biochemisches Ungleichgewicht als durch eine chronische Erkrankung beeinflusst zu sein scheint (Murawski et al. [1970]). Waisbren et al. vermuten ein Bestehenbleiben der beobachteten Störungen trotz einer Reduktion des Phe-Werte (Waisbren et al. [1994]).

Ferner stellen diese Autoren die Agoraphobie als eine weitere Komplikation bei erwachsenen Patienten mit PKU vor. Nach einer Studie zeigen erwachsene PKU-Patienten unter freier Diät vermehrt Anzeichen für das Vorliegen von agoraphobischen Zügen als vergleichsweise gesunde oder an Diabetes mellitus erkrankte Probanden. Diese Beobachtung scheint zum einen mit einem geringeren IQ der Betroffenen und zum anderen mit der biochemischen Komponente der Erkrankung und den dabei erhöhten Blut-Phe-Spiegeln assoziiert zu sein. Letzteres kann durch das seltenere Auftreten agoraphobischer Symptome bei Patienten, die weiterhin diätetisch eingestellt sind oder unter einer HPA leiden, belegt werden (Waisbren et al. [1991]).

Auch Ris et al. konnten durch Untersuchungen bei Patienten mit PKU ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Störungen aufzeigen. Zu den beobachteten Problemen zählen Impulsivität, unerwünschte Gedanken sowie distanzierte und unbehagliche zwischenmenschliche Beziehungen (Ris et al. [1997]). Letzteres steht im Widerspruch zu Beobachtungen von Koch et al. Sie konnten mit einer Studie ermitteln, dass erwachsene PKU-Patienten einen produktiven Teil der Gesellschaft darstellen (Koch et al. [1985]). Die Auffälligkeiten in den zuvor beschriebenen Bereichen könnten auf eine geringe kognitive Fähigkeit zurückzuführen sein. Das wiederum könnte mit einer Beeinträchtigung der sozialen Interaktion einhergehen, denn die Studienergebnisse ergeben einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen psychiatrischer Symptome und dem IQ der PKU-Patienten. Die Untersuchungsergebnisse bei anderen chronischen Erkrankungen, die mit einer Beteiligung des zentralen Nervensystems assoziiert sind, zeigen ebenfalls eine erhöhte Gefahr für psychosoziale Störungen (Ris et al. [1997]). Zusammenfassend zählen zu den PKU-assoziierten post-diätetischen emotionalen und psychologischen Komplikationen bei heranwachsenden und erwachsenen PKU-Patienten Angst, Agrophobie, Depressivität, dürftige sozialen Beziehungen, Denkstörungen, Realitätsverzerrung, charakterliche Abweichungen sowie emotionale Labilität (Waisbren et al. [1991]).

2.4.4.5. Bedeutung des Zeitpunktes des Diät-Beginns

2.4.4.5.1. Unbehandelte PKU

Bei einer unbehandelten PKU kommt es durch die erhöhten Phe-Konzentrationen zu einer irreversiblen Schädigung des sich entwickelnden Gehirns. Hierbei ist vor allem die geistige Entwicklung beeinflusst. Erfolgt bis zum 4. Lebensmonat keine Therapie, so lassen sich ungefähr ab diesem Zeitpunkt neurologische Auffälligkeiten und eine geistige Retardierung feststellen. Bei einer fehlenden Behandlung im ersten Lebensjahr geht ein Großteil der Intelligenz verloren, was zu einer Verminderung des IQs um bis zu 50 IQ-Punkte führen kann. Fehlt auch im 2. und 3. Lebensjahr eine Therapie, ergibt sich ein rasches Fortschreiten der mentalen Retardierung, die bis hin zur Oligophrenie reichen kann. Die Oligophrenie geht mit einer Intelligenz von meist unter 60 IQ-Punkten einher (Mehnert [1990]). Neben der geistigen Schädigung kann man zusätzlich zahlreiche neurologische Symptome beobachten, die vermehrt bei den stärker

zurückgebliebenen Patienten auftreten (Paine et al. [1957]). Zu diesen neurologischen Störungen zählen unter anderem eine spastische Zerebralparese, Tetraplegie, motorische Stereotypien sowie athetoide Bewegungen. Im EEG lassen sich Veränderungen der Hirnströme ermitteln (Mehnert [1990]). Bei ungefähr einem Drittel der betroffenen Kinder manifestiert sich im Säuglingsalter eine Enzephalopathie, die mit generalisierten und/oder BNS- und Petite-mal-Anfällen einhergeht. Diese epileptische Enzephalopathie geht in eine Grand-mal-Epilepsie über. Des Weiteren zeigen die betroffenen Säuglinge eine Mikrozephalie sowie extrapyramidale Symptome (Speer et al. [2001]). Letztere äußern sich unter anderem in Haltungsanomalien und einer nachhaltigen Beeinflussung des Muskeltonus (Trepel [1999]). Daneben können gesteigerte Sehnenreflexe, Rigor und Tremor auftreten (Mehnert [1990]). Zudem sind psychotische Störungen offenkundig, die gehäuft mit einem Wechselspiel von Erregung und Depression einhergehen (Speer et al. [2001]). Verhaltensanomalien wie Hyperaktivität, Destruktivität, Autoaggression, Aggressivität, abnorme Ängstlichkeit, Erithismus und Autismus treten bei erhöhten Phe-Werten vornehmlich bei vorgeschädigten Kindern auf (Betke et al. [1991]). Die mentale Retardierung sowie die Beeinträchtigungen hinsichtlich sensomotorischer, kommunikativer und sozialer Fähigkeiten scheinen prädisponierend für das Auftreten solcher Verhaltensstörungen (Sullivan et al. [1999]). Auffälligkeiten in Form gesteigerter Impulsivität oder Aufmerksamkeitsstörungen können zum Teil damit erklärt werden, dass durch die PKU eine präfrontale Störung des Gehirns assoziiert zu sein scheint. Ursächlich für diese Störung ist eine verminderte Dopamin-Konzentration, die einen bedeutenden Einfluss auf die präfrontalen Funktionen hat. Die verminderte Dopamin-Konzentration scheint mit einer Störung der exekutiven Funktionen einherzugehen, die ebenfalls ähnliche Krankheitsbilder wie die zuvor beschriebenen auslösen können (Welsh [1996]). Daneben werden den exekutiven Funktionen noch weitere Fähigkeiten zugeschrieben. Zu diesen zählen die Fertigkeiten, Probleme zu lösen, gesteckte Ziele zu erreichen, eigene Pläne zu entwickeln sowie zu verbalisieren, sich selbst zu kontrollieren und sich neuen Situationen anzupassen. Bei den genannten Fähigkeiten zeigen sich ebenfalls mögliche Beeinträchtigungen (Luciana et al. [2001]).

Ekzematoide, stark juckende Dermatide treten in der Regel bei Säuglingen, selten in älteren Altersstufen auf, bilden sich bei Reduktion der Phe-Werte jedoch zurück (Betke

et al. [1991]). Charakteristisch für eine unbehandelte PKU ist eine Pigmentarmut der Haut und Haare aufgrund einer verminderten Myelinisierung durch erhöhte Phe-Werte. Die Patienten haben meist hellblonde Haare und blaue Augen (Mehnert [1990]; Speer et al. [2001]).

Die zuvor beschriebenen Symptome können durch eine Normalisierung der Phe-Werte zurückgehen bzw. reduziert werden, wie Bickel beschreibt. Der erste Therapieversuch mit einer Phe-armen Diät wurde von ihm 1951 bei einem zweijährigen Mädchen in Großbritannien durchgeführt. Vor Beginn der Phe-armen Diät war das Mädchen deutlich geistig retardiert, zeigt sich uninteressiert an der Umwelt und konnte weder selbständig sitzen noch stehen. Zudem fielen helles Haar, Hautekzeme und ein charakteristischer Mausgeruch auf. Die Symptome reduzierten sich nach einigen Monaten Diät. Die Patientin konnte sitzen, stehen und mit Hilfe gehen, ihre Haare wurden dunkler, der Mausgeruch ging zurück, und sie entwickelte gute zwischenmenschliche Beziehungen. Zudem konnte nach einer Therapiezeit von etwa 2 Jahren eine Verbesserung der geistigen Fähigkeiten festgestellt werden. Zu Untersuchungszwecken wurde die Phe-arme Diät zeitweise abgesetzt. Nach nur kurzer Zeit stellte sich bei der Patientin der Ausgangszustand mit den entsprechenden Symptomen wieder ein, welcher unter Fortsetzung der Phe-armen Diät vollständig reversibel war (Bickel [1996]).

Eine normale geistige Entwicklung des Kindes ohne Phe-arme Therapie ist nahezu unmöglich. Jedoch ist auch bei einer Phe-armen Diät die geistige Entwicklung früh-behandelter PKU-Patienten nicht gänzlich altersentsprechend. Ursächlich hierfür sind schwankende Blut-Phe-Spiegel in den Vorschuljahren (Speer et al. [2001]).

2.4.4.5.2. Früh-behandelte PKU

Erfolgt mit einer rechtzeitigen, in den ersten beiden Lebenswochen des Kindes (7-10 Tage post partum) (NIH [2000]) gestellten Diagnose auch ein diagnosenaher Diätbeginn und wird diese Phe-arme Diät in den ersten Lebensjahren gut kontrolliert und den Empfehlungen entsprechend durchgeführt, so ist die Prognose des Kindes hinsichtlich seiner Entwicklung annähernd unbeeinträchtigt (NIH[2000]; Hewitt et al [2006]).

2.4.4.5.3. Spät-behandelte PKU-Patienten

Obwohl das Outcome der PKU-Patienten am Besten ist, wenn eine Phe-arme Diät in den ersten Lebenswochen begonnen wird, profitieren auch spät-behandelte PKU-Patienten von der diagnosenahen Einleitung einer entsprechenden Diät. Dieses konnte in einer Studie von Trefz et al. bestätigt werden. Die Autoren stellten fest, dass neben dem initialen IQ auch das Alter der PKU-Patienten zum Zeitpunkt des Diätbeginns entscheidend für den End-IQ ist (Trefz et al. [2000]). Folglich scheint eine bereits erfolgte Schädigung des Gehirns reversibel zu sein (Levy [2000]). Aber auch bei dieser Patientenkohorte zeigt sich ein umso effektiveres Outcome, je früher eine Phe-arme Behandlung initiiert wird (Trefz et al. [2000]; Levy [2000]).

Selbst ältere und geistig stark beeinträchtigte Patienten können Vorteile aus einer Phe-armen Diät ziehen, da diese zu einer Linderung der vorliegenden Symptome führen und zu einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten beitragen kann. Dies konnte u. a. anhand von Fallberichten von Williams sowie Hewitt et al. und anhand eines Reviews von Baumeister et al. gezeigt werden (Williams [1998]; Hewitt et al [2006]; Baumeister et al. [1998]). Hewitt et al. weisen auf die Möglichkeit des Vorliegens optimaler aber individuell unterschiedlicher Phe-Grenzwerte hin, von denen die Patienten bestmöglich profitieren. Bei einem Unterschreiten dieser individuell festgelegten Grenzwerte kann es zu einer erneuten Verschlechterung des Zustandes kommen, der jedoch nach Anheben der Phe-Werte regressiert ist (Hewitt et al [2006]). Auch Fitzgerald et al. sehen in einer Diät bei diesem Patientenkollektiv einen positiven Effekt auf die Bereiche Konzentration, Aufmerksamkeit, Stimmung, Reizbarkeit und Verhalten (Fitzgerald et al. [2000]).

2.4.4.5.4. Unbehandelte PKU-Patienten mit normaler Intelligenz

In der Literatur wurden vereinzelt Fälle beschrieben, in denen unbehandelte PKU-Patienten eine normale Intelligenz erreichten (Primrose [1983]; Möller et al. [1998]; Koch et al. [2000]). Diese Beobachtungen lassen eine individuelle Sensibilität bezüglich erhöhter Blut-Phe-Spiegel bei den einzelnen PKU-Patienten vermuten (Möller et al. [2000]). Auch die von Patient zu Patient feststellbaren Unterschiede in Bezug auf die Hirn-Phe-Werte spielen hierbei eine wesentliche Rolle (Weglage et al. [1998]). So fanden Möller et al. heraus, dass eine individuell unterschiedliche

Aufnahmegeschwindigkeit und Verstoffwechselung des Phenylalains für das Vorliegen von variablen Hirn-Phe-Werten bei ähnlichen Blut-Phe-Werten verantwortlich zu sein scheint. Allgemeine Rückschlüsse aus dem Blut-Phe-Spiegel auf den Hirn-Phe-Spiegel können somit nicht gezogen werden. Zugleich belegt diese Studie, dass die Hirn-Phe-Werte einen größeren Einfluss auf das Outcome der PKU-Patienten haben als die Blut-Phe-Werte (Möller et al. [1998]). Die Erkenntnisse über die Bedeutung des Hirn-Phe-Spiegels für das klinische und intellektuelle Outcome der Patienten mit PKU wurde in einer weiteren Studie von Weglage et al. gefestigt. So konnten die Autoren einen engen Zusammenhang zwischen den cerebralen Transporteigenschaften des Phenylalanins und den daraus resultierenden Hirn-Phe-Werten beweisen. Beide Parameter beeinflussen das Outcome maßgeblich (Weglage et al. [2002]). Es bleibt jedoch festzuhalten, dass unbehandelte normal intelligente PKU-Patienten meist niedrige Hirn-Phe-Werte aufweisen und eine Ausnahme darstellen (Koch et al. [2000]).

2.5. Pathogenese

2.5.1. Das Phenylalaninhydroxylase-Gen

Das Phenylalanin-Gen lässt sich auf dem Chromosom 12 lokalisieren und zeichnet sich durch eine Größe von 90.000 Nukleotiden aus, die sich in 13 informationstragende Exons und die dazwischen liegenden informationsleeren Introns unterteilen lassen.

Damit die Phenylalaninhydroxylase entstehen kann, muss zunächst die genetische Information in der Transkriptionsphase in die hnRNA übersetzt werden. Anschließend erfolgt das Spleißen. Hierbei werden die Introns entfernt und die Exons miteinander verbunden. Das Produkt ist die mRNA, die aus 1353 Basenpaaren besteht. Diese mRNA wird schließlich in der Translationsphase in das eigentliche Enzym übersetzt, das aus 451 Aminosäuren besteht (Güttler et al. [1996]).

2.5.2. Mutationen

Die Aktivitätseinschränkungen der PAH lassen sich durch Mutationen im Phenylalanin-Gen erklären. Molekulargenetisch gesehen sind mehr als 400 Mutationen im PAH-Gen bekannt, die für die Entstehung der PKU verantwortlich sind (Zschocke [2003]). Unter einer Mutation versteht man eine vererbare, zufällig entstandene Veränderung der genetischen Information in der DNA (Koecke et al. [2000]). Die meisten PKU-Patienten

tragen auf ihren beiden für die Erkrankung bedeutsamen Allelen verschiedene Mutationen und werden somit als gemischte Heterozygote (Compound-Heterozygotenstatus) bezeichnet. Durch die verschiedenen Mutationen kommt es zu einer Heterogenität des genetischen Phänotyps der PKU-Population. In Abhängigkeit von der Mutation und der dadurch bedingten Beeinflussung der Enzymaktivität – sie kann vollständig fehlen oder bis zu mehr als 30 % reichen – kommt es zu einer individuellen Ausprägung des Schweregrades des Stoffwechseldefektes bei den einzelnen Patienten (Güttler et al. [1996]; Löffler et al. [2003]; Murken et al. [2006]). Die Schwere der Stoffwechselerkrankung ist somit stark von der Funktionseinschränkung des Enzyms abhängig. Genannte Fakten müssen bei einer gewissenhaften humangenetischen Beratung betroffener Eltern stets Berücksichtigung finden (Aulehla-Scholz et al. [2003]).

Neben den genetischen Faktoren dürfen auch Umweltfaktoren wie z.B. die Ernährung, die bei der Entwicklung der PKU-Patienten eine wesentliche Rolle spielt, nicht vernachlässigt werden. Hierdurch lässt sich unter anderem die Heterogenität des so genannten metabolischen Phänotyps des PKU-Kollektivs erklären (Weglage [2000]a).

2.5.2.1. Genetische Veränderungen als Ursache für die defekte PAH

Bei den das PAH-Gen betreffenden Mutationen handelt es sich meistens um Nukleotidsubstitutionen, bei denen ein Nukleotid gegen ein anderes ausgetauscht wird. Eine Nukleotid-Substitution kann z. B. dazu führen, dass aus einem eine Aminosäure-codierenden Codon ein Terminationscodon hervorgeht, was dazu führt, dass ein verkürztes Polypeptid entsteht. Diese Art der Mutation nennt man Nonsense-Mutation. Ein weiteres Resultat einer Nukleotid-Substitution kann auch eine Missense-Mutation sein. Hierunter versteht man den Austausch einer Aminosäure gegen eine andere. Das führt zur Entstehung eines neuen Polypeptids. Zu dieser Art der Mutation zählt zum einen die in Westeuropa am häufigsten vorkommende Mutation R408W und zum anderen die Mutation R408Q. Letztere zeichnet sich dadurch aus, dass das Arginin-Codon in ein Glutamin-Codon übergeht. Es ist sehr schwer vorauszusagen, inwieweit eine Missense-Mutation die Funktion der PAH beeinflusst, da ja lediglich eine Aminosäure ausgewechselt wird. Der Effekt dieses Austausches ist sowohl von der ausgetauschten Aminosäure als auch von der Austauschposition abhängig. Eine weitere

wichtige Veränderung ist die Rasterverschiebung, bei der es entweder zu einer Addition oder zu einer Deletion von einem oder mehreren Nukleotiden kommt. Daraus folgt eine Änderung der Nukleotidreihenfolge, die letztendlich ein neues Polypeptid entstehen lässt. Daneben können so genannte Spleißing-Mutationen auftreten. Sie sind ursächlich für die Entfernung von Teilen eines Exons oder gar eines ganzen Exons bzw. dafür dass Intron-Regionen erhalten bleiben. Auf diese Art und Weise entsteht eine neue mRNA, die als Resultat in ein neues Polypeptid mündet. Zu dieser Mutation zählt z. B. die IVS12nt, bei der das 12. Exon aus der mRNA herausgeschnitten wird. Die beschriebenen Mutationen lassen sich zusammenfassend als Nullmutationen bezeichnen, sobald sie zu einer Funktionsbeeinträchtigung der PAH führen.

Bei der Vererbung einer Nullmutation auf einem der beiden PKU-Gene des menschlichen Genoms und einem intakten PKU-Gen des anderen Chromosoms fehlt eine Veränderung der PAH-Aktivität. Erst bei dem Zusammentreffen zweier Nullmutationen, die beide mit einer Funktionseinschränkung der Phenylalaninhydroxylase assoziiert sind und die beide PKU-Gene betreffen, kommt es zur Beeinträchtigung der PAH-Aktivität und zur Entstehung der klassischen PKU. Die Schwere der Genmutation korreliert mit der hieraus entstehenden Fehlfunktion des Enzyms.

Neben den bereits erwähnten Mutationen lassen sich auch stille Mutationen nachweisen, die für die Entstehung der Polymorphismen in der Bevölkerung verantwortlich sind. Bei einer solchen stillen Mutation kommt es zu einem Austausch einer Base in einem Codon. Der Baseaustausch führt jedoch nicht zur Entstehung eines neuen Polypeptids, sodass die Funktion der Phenylalaninhydroxylase unbeeinflusst bleibt. Das beruht darauf, dass mehrere Codons für ein und dieselbe Aminosäure codieren, was als der universelle Code bezeichnet wird. Eine bekannte stille Mutation im PAH-Gen ist die Q232Q-Mutation (Güttler et al. [1996]). Tritt bei einem Patienten, bei gesicherter Vaterschaft, eine gänzlich andere Mutation als bei dessen Eltern auf, so spricht man von einer de-novo-Mutation (Aulehla-Scholz et al. [2003]). Unter einer de-novo-Mutation versteht man eine neu aufgetretene Punktmutation, die sich in den Keimzellen der Eltern oder in der Präembryonalzeit ereignet (Löffler et al. [2003]).

2.5.2.2. Häufige Mutationsformen in Europa

In Europa lassen sich 29 unterschiedliche Mutationen finden, die für die Entstehung der PKU verantwortlich sind. Hierbei werden nur jene Mutationen berücksichtigt, die mit einer Allel- Häufigkeit von mehr als drei Prozent in der betroffenen Bevölkerung auftreten. Neben diesen beschriebenen Mutationen bestehen noch zahlreiche weitere.

Die Bandbreite der in den verschiedenen europäischen Ländern auftretenden Mutationen variiert stark von Land zu Land. Auch innerhalb eines Landes lassen sich regionale Abweichungen bezüglich der Mutationen finden. Zudem gibt es nur wenige Mutationen, die als häufig vorkommende Mutationen in einem gesamten Land bzw. in ganz Europa beschrieben werden können. Eine Mutation, die in allen europäischen Ländern vorkommt, existiert nicht. Genannte Beobachtungen können durch historische und ethnische Faktoren begründet werden (Näheres zur Verbreitung einzelner Mutationen s. nachfolgend 2.5.2.3., S. 37). Jedoch spielen noch weitere Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Mutationsverteilung in den einzelnen Ländern, wie insbesondere der „genetic drift“ und die „overdominant selection“ (Zschocke [2003]). Unter „genetic drift“ versteht man eine zufallsbedingte Veränderung des Genpools innerhalb einer Bevölkerung (Murken et al. [2006]). „Overdominant selection“ kann mit dem Begriff „Heterozygotenvorteil“ gleichgesetzt werden. Darunter versteht man, dass die Häufigkeit eines rezessiven Allels in einer Bevölkerung zugenommen hat und somit mehr heterozygote Überträger existieren. Diese Beobachtung lässt sich damit erklären, dass die heterozygoten Träger dieses bestimmten Allels einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Menschen haben, denen dieses Allel fehlt (Steinlein [2008]).

In Europa herrschen fünf Mutationen vor. Die erste Mutation stellt eine Arginin-zu-Glutaminsubstitution in Position 158 bzw. 261 (R158Q bzw. R261Q) dar. Bei der zweiten Mutation handelt es sich um eine Arginin-zu-Tryptophansubstitution in Position 408 (R408W). Bei dieser Mutation ist das Exon 12 des PAH-Gens verändert. Es treten die beiden Haplotypen H1 und H2 auf. Die dritte und vierte Mutation betrifft Intronregionen. Hierbei ist zum einen das Intron 10 (INT 10nt 546) und zum anderen das Intron 12 (INT 12nt 1) betroffen (Löffler et al. [2003]). Mit Ausnahme der Mutation R261Q, die mit einer guten Restaktivität der PAH einhergeht (Burgard et al. [1996]b) und eine milde PKU zur Folge hat (Aulehla-Scholz et al. [2003]), führen die übrigen Mutationsformen zu einer klassischen PKU (Aulehla-Scholz et al. [2003]). Die letzte

Mutation ist in einer Consensus-Region anzutreffen. Es liegt eine G→A-Transition vor, was eine abnorme m-RNA-Prozessierung verursacht (Löffler et al. [2003]).

Die Beobachtung, dass ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Schwere der PKU-Erkrankung besteht, lässt sich möglicherweise damit erklären, dass der Genotyp Einfluss auf die Schwankungen der Phe-Werte zu nehmen scheint, welche wiederum den IQ der Patienten mit beeinflussen (Burgard et al. [1996]b).

2.5.2.3. Erklärungsansatz für die regionalen Verteilungsunterschiede der Mutation R408W

Die Mutation R408W ist die am häufigsten vorkommende Mutation in Europa. Hierbei unterscheidet man, wie bereits oben beschrieben, zwei Haplotypen H1 und H2. Der Haplotyp H1 ist mit einer hohen Frequenz in Großbritannien und Irland zu finden. Es wird vermutet, dass diese Mutation in einer prähistorischen Bevölkerungsgruppe in einem dieser beiden Länder aufgetreten ist. Der Haplotyp H2 ist mit einer großen Häufigkeit in Ost-, Südost- und Zentraleuropa sowie in Skandinavien anzutreffen. Bei diesem Haplotyp ist die Ursprungsgruppe unbekannt. Ursächlich für ein vermehrtes Vorkommen dieser Variante in Deutschland scheint die Ost-West-Wanderung am Ende des zweiten Weltkrieges zu sein.

An Hand von Mutationsanalysen ist eine Vielzahl von historischen und ethnischen Bewegungen während der letzten Jahrhunderte und Jahrtausende erkennbar (Zschocke [2003]).

2.5.2.4. Häufige Mutationsformen in Deutschland

Zu einer der häufigsten Mutationen in Deutschland zählt die Mutation R408W-H2, die bevorzugt im Osten Deutschlands auftritt. Zudem lassen sich die Mutationen IVS12+1G>A, Y414C und IVS10-11G>A finden. Letztere zeigt sich insbesondere bei türkischstämmigen Bewohnern Deutschlands und betrifft, wie auch die Mutation IVS12+1G>A, eine Spleiß-Region im Genom.

2.5.3. Weitere pathobiochemische Veränderungen bei PKU-Patienten

Mit Hilfe verschiedener humaner und Tiermodell-Studien konnte belegt werden, dass erhöhte Hirn-Phe-Konzentrationen mit einer Abnahme der Konzentrationen der übrigen neutralen Aminosäuren im Hirn einhergehen (McKean et al. [1968]; Surtees et al.

[2000]). Zu den neutralen Aminosäuren zählen neben Tryptophan und Tyrosin auch Valin, Leucin, Isoleucin, Threonin, Histidin sowie Methionin (McKean et al. [1968]). Diese Tatsache kann damit erklärt werden, dass alle neutralen Aminosäuren den gleichen Carrier benutzen, damit sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Ist die Konzentration an neutralen Aminosäuren im Hirn bereits ausreichend, so wird dieser Carrier kompetitiv gehemmt. Da die Konzentration des Phenylalanins im Hirn bei Patienten mit PKU stets hoch ist, können andere neutrale Aminosäuren nicht mehr oder nur noch in geringen Mengen aufgenommen werden, da das Hirn an neutralen Aminosäuren bereits gesättigt ist (Surtees et al. [2000]).

Zudem konnte gezeigt werden, dass der Carrier für die neutralen Aminosäuren eine höhere Affinität zum Phenylalanin hat als zu den anderen neutralen Aminosäuren, so dass Phe bevorzugt gebunden und ins Hirn transportiert wird (Pardrige [1998]). Gelingt es, wie bereits in Tiermodellen bewiesen, die Konzentrationen der übrigen neutralen Aminosäuren durch eine zusätzliche Gabe dieser zu erhöhen, so steigt auch die Konzentration der supplementären Aminosäuren im Hirn an und führt zu einer Abnahme der Hirn-Phe-Konzentration (Surtees et al. [2000]).

PKU-Patienten zeigen neben einer gestörten Myelinisierung auch eine Demyelinisierung. Shah et al. vermuteten zunächst, dass beide Störungen maßgeblich an der Entwicklung der geistigen Komponente der PKU-Erkrankung beteiligt sein könnten (Shah et al. [1970]). In Bezug auf die Zusammensetzung des Myelins existieren unterschiedliche Meinungen. Gestützt auf experimentelle Studien, vertreten einige Wissenschaftler die Ansicht, dass das – wenn auch im verminderten Maße – produzierte Myelin eine normale Zusammensetzung zeige (Shah et al. [1970]; Huether et al. [1982]). Andere Wissenschaftler wiederum sind der Meinung, dass der Sulfatidgehalt des Myelins reduziert sei (Chase et al. [1970]), was sich durch eine Inhibition des Sulfat-aktivierenden Systems erklären lässt. Das Sulfat-aktivierende System besteht aus zwei Enzymen, ATP-Sulfurylase und APS-Kinase. Die Phe-sensitive ATP-Sulfurylase wandelt anorganisches Sulfat in Adenosin-Phosphosulfat um. Mittels der APS-Kinase wird aus dem Adenosin-Phosphosulfat das Phosphoadenosin-Phosphosulfat. Letzteres fungiert als Sulfat-Donator für das Myelin. Durch die mittels Phe ausgelöste Inhibition der ATP-Sulfurylase kommt es zu einer verminderten Bereitstellung von Sulfat und somit zu einer verminderten Protektion des Myelins. Hommes sowie

Hommes et al. beschäftigten sich in zahlreichen tierexperimentellen Studien mit dieser Thematik. Sie fanden heraus, dass mit einer Zunahme des Phe-Spiegels ein Anstieg des Myelinumbaus sowie eine Störung der Myelinneubildung assoziiert ist (Hommes [1985]; ders. [1991]; Hommes et al. [1992]). Der strukturelle Umbau des Myelins führt möglicherweise zu einer vermehrten Wasseransammlung im Myelin, was wiederum für die magnetresonanztomographisch nachgewiesenen Veränderungen im Bereich der weißen Substanz verantwortlich sein könnte (Cleary et al. [1995]). Zudem wäre es möglich die beobachteten neurologischen Störungen durch die, aus den erhöhten Phe-Werte resultierenden, Auffälligkeiten des Myelins zu erklären (Hommes et al. [1982]; Hommes et al. [1992]).

In weiteren tierexperimentellen Studien ließ sich eine Hypomyelinisierung im ZNS nachweisen, die auf einer Transformation der Oligodendrozyten beruht (Dyer et al. [1996]). Die eigentliche Aufgabe der Oligodendrozyten ist die zentrale Markscheidenbildung, die sie mit der Transformation verlieren. (Dyer et al. [1996]; Trepel [1999]). Zusammenfassend scheinen also in Abhängigkeit von erhöhten Hirn-Phe-Werten eine verminderte Myelinproduktion und ein vermehrter Myelinumbau für die beobachteten Störungen in der Myelinisation verantwortlich zu sein (Surtees et al. [2000]). Zudem ist zu vermuten, dass diese toxischen Eigenschaften des Phenylalanins zeitlebens bestehen bleiben (Möller et al. [2003]).

2.6. Prognose und Verlauf

Durch eine konsequente Diätführung, bei der niedrige Phe-Spiegel eingehalten werden, wird eine annähernd normale psychomotorische und intellektuelle Entwicklung ermöglicht (Möller et al. [1998]). Die intellektuelle Leistungsfähigkeit ist aber aufgrund schwankender Diäteeinstellungen nicht vollständig altersentsprechend (Speer et al. [2001]).

Trotz einer Phe-armen Diät können die Patienten neuropsychologische und neurologische Anomalien sowie Veränderungen der weißen Substanz zeigen.

Des Weiteren besteht die Gefahr, dass es bei erwachsenen PKU-Patienten, die ihre Diät aufgegeben oder gelockert haben, zu einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie der motorischen Fertigkeiten kommt (Surtees et al. [2000]).

2.7. Therapie

Um den schwerwiegenden Komplikationen der PKU vorzubeugen, müssen die erkrankten Patienten eine Phe-arme, aber nicht Phe-freie Diät einhalten. Letzteres ist deshalb notwendig, da die Aminosäure Phenylalanin zu den essentiellen Aminosäuren zählt und somit in Maßen für die Entwicklung des Kindes notwendig ist. Unter dem Begriff „Diät“ ist im Zusammenhang mit der Phenylketonurie eine Therapieform zu verstehen, die dem Ausgleich des Stoffwechseldefekts mit Hilfe synthetisch hergestellter Nahrungsmittel sowie Aminosäuregemischen und Spezialprodukten dient (APS [2004]).

Die in der Natur vorkommenden Proteine enthalten zu vier bis fünf Prozent Phenylalanin, was bedeutet, dass die Patienten ihren Proteinbedarf durch spezielle Diätprodukte decken müssen. Den Diätprodukten ist das Phenylalanin durch Adsorption an Kohle vollständig entzogen, dafür wurden Kohlenhydrate, Fette und Mineralstoffe zugesetzt. Der übrige Nahrungsanteil muss proteinarm sein, damit Phe-Werte zwischen 120 und 240 $\mu\text{mol/l}$ erreicht werden (Mehnert [1990]).

Die Phe-arme Diät sollte vor dem dritten Lebensmonat beginnen, um einer mentalen Retardierung effektiv entgegenzuwirken. In Abhängigkeit von der Tätigkeit der Phenylalaninhydroxylase tolerieren PKU-Patienten unterschiedliche Mengen an Phenylalanin. Fällt die PAH fast vollständig aus, so sind nur geringe Mengen an Phe zuzuführen, die gänzlich der Proteinsynthese dienen. Der Bedarf an Phenylalanin ist zudem abhängig vom Alter und der entsprechenden Entwicklung des Patienten. Im Säuglingsalter wird eine Phe-Menge zwischen 40 und 70 mg/kg Körpergewicht/Tag (mg/kg KG/Tag) empfohlen. Erreicht der Patient das Schulalter, so wird die Phe-Zufuhr pro kg KG auf 10-30 mg/Tag reduziert.

Mit großer Sicherheit kann bei Phe-Werten kleiner 600 $\mu\text{mol/l}$ eine Schädigung des Gehirns ausgeschlossen werden. Eine regelmäßige Therapiekontrolle ist somit von großer Bedeutung. Sie dient zum einen der Überprüfung des Patienten und zum anderen der Gewährleistung dafür, dass die Diät die gewünschten Ergebnisse erzielt (Mehnert [1990]).

Besondere Ereignisse, wie z.B. eine Erkrankung oder eine Operation des Patienten müssen stets im Diätplan berücksichtigt werden, da sie zu einem Anstieg der Phe-Werte führen (Speer et al. [2001]; Betke et al. [1991]; Koletzko [2004]).

2.7.1. Behandlungsindikation und Therapieprinzip

Die Indikation zur Diätbehandlung ist bei Patienten mit klassischer sowie milder PKU gegeben. Sie sollte spätestens bis zum 20. Lebenstag des erkrankten Kindes begonnen werden (Medical Research Council [1993]). Mit Hilfe einer annähernd Phe-freien Diät werden die erhöhten Phe-Blutwerte nach der Diagnosestellung binnen drei bis fünf Tagen auf 120 bis 240 $\mu\text{mol/l}$ (2 – 4 mg/dl) gesenkt. Dieses erreicht man durch die Nutzung von Phe-freier Säuglingsmilch (Analog p-am [SHS] und PKU 1mix [Milupa]) (van Teeffelen-Heithoff [1999]). Nachdem die gewünschten Phe-Werte erreicht worden sind, kommt es zur Zugabe von Phenylalanin entsprechend den individuellen Bedürfnissen der Säuglinge. Die Phenylalaningabe erfolgt durch gewöhnliche Säuglingsnahrung oder durch Zwiemilchernahrung über Muttermilch und Phe-freie Säuglingsernährung (Muntau [2004]). Hierbei muss die individuelle Phe-Toleranz berücksichtigt werden, die sich aus quantitativen Phe-Blutspiegelkontrollen ermitteln lässt und sich bei Säuglingen auf durchschnittlich 30 – 50 mg/kg KG/Tag beläuft (van Teeffelen-Heithoff [1999]). Da es sich beim Phenylalanin um eine essentielle Aminosäure handelt, darf nicht vollständig auf ihre Zufuhr verzichtet werden. Phenylalanin wird vor allem für das Wachstum benötigt, so dass aus einem Phenylalanin-Mangel eine Wachstums- und Entwicklungsverzögerung resultiert (Hewitt et al [2006]).

2.7.2. Diätrichtlinien in Deutschland

In Deutschland richtet man sich aktuell hinsichtlich der Diätbehandlung der PKU nach den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS) von 1990 und 1997. Letztere zeigt eine deutlich strengere diätetische Einstellung bei PKU-Patienten, die jünger als 16 Jahre alt sind als die vorherige Version von 1990. Die Diätrichtlinie für PKU-Patienten über 16 Jahren ist in beiden Versionen identisch.

Die 1997 erschienene Diätempfehlung schlägt im Einzelnen vor: Vom ersten bis einschließlich 10. Lebensjahr sollten maximal 240 $\mu\text{mol/l}$, ab dem 11. bis zum 16. Lebensjahr maximal 900 $\mu\text{mol/l}$ und schließlich ab dem 16. Lebensjahr ein Höchstwert von 1200 $\mu\text{mol/l}$. Phenylalanin zugeführt werden (Bremer et al. [1997]; Burgard et al. [1999]). Die während der Diät angestrebten Phe-Werte sollten in den ersten

Lebensjahren (0 – 10) nicht kleiner als 40 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 mg/dl) sein, da kleinere Werte mit negativen Auswirkungen auf die intellektuelle Entwicklung assoziiert sein können (Bremer et al. [1997]). Da man nach Auswertung der zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Diät Empfehlung vorliegenden Studien keinen Hinweis darauf hatte, dass der Phe-Blutspiegel nach dem 10. Lebensjahr noch nachhaltig die Intelligenz der PKU-Patienten beeinflusst, aber kontroverse Ergebnisse bezüglich einer möglichen Beeinflussung der schulischen Leistung und der möglichen Gefahr der Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten vorlagen, wird eine Fortsetzung der diätetischen Therapie auch nach dem 10. Lebensjahr empfohlen. Dabei werden Phe-Werte von 40 – 900 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 – 15 mg/dl) bei Heranwachsenden und Jugendlichen und bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die älter als 15 Jahre alt sind, Phe-Werte von 40 – 1200 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 – 20 mg/dl) akzeptiert (Bremer [1997]; Burgard et al. [1999]). Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und eine Schwangerschaft planen, stellen eine Ausnahme von dieser Empfehlung dar und sollten sich an die entsprechende aktuelle Diät Empfehlung für maternale PKU halten.

Eine strenge Fortführung der Phe-armen Diät sowie eine engmaschige Kontrolle der Phe-Werte ist bei Patienten mit neurologischen, neuropsychologischen, intellektuellen und verhaltensbezogenen Auffälligkeiten erstrebenswert. Auch nach Beendigung der strikten Phe-armen Ernährung sollten die Patienten in regelmäßigen, einjährigen Abständen klinisch, neurologisch sowie testpsychologisch untersucht werden, um frühzeitig mögliche Veränderungen feststellen und behandeln zu können.

Hinsichtlich der laborchemischen und klinischen Kontrollempfehlungen sind bis zu einem Alter von einem Jahr ein- bis zweiwöchentliche Kontrollen des Phe-Blutspiegels sowie eine quartalsweise klinische Kontrolle empfehlenswert. In einem Alter von einem bis neun Jahren werden in Abständen von zwei bis vier Wochen Laboruntersuchungen sowie alle drei bis sechs Monate klinische Untersuchungen durchgeführt. Erreichen die Patienten ein Alter von zehn bis 15 Jahren, so werden die Phe-Werte alle 4 Wochen untersucht. Eine klinische Kontrolle erfolgt in Abständen von 6 Monaten. Ab dem 16. Lebensjahr ist es ausreichend, die Blut-Phe-Werte nur noch in Abständen von zwei bis drei Monaten zu bestimmen. Die klinische Wiedervorstellung wird in Abständen von 6 – 12 Monaten angeraten (Bremer et al. [1997]).

Alter in Jahren	Phe-Grenzwertbereich	Laborchemische Kontrolle	Klinische Kontrolle
0 – 1	40 – 240 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 – 4 mg/dl)	Wöchentlich bis 14-tägig	Quartalsweise
1 – 9	40 – 240 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 – 4 mg/dl)	14-tägig bis Monatlich	Alle 3 – 6 Monate
10 – 15	40 – 900 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 – 15 mg/dl)	Monatlich	Alle 6 Monate
> 15	40 – 1200 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 – 20 mg/dl)	Alle 2 – 3 Monate	Alle 6 – 12 Monate

Tabelle 1: Empfehlungen der APS von 1997

2.7.3. Bedarfsdeckung

2.7.3.1. Phenylalaninbedarfsdeckung

Um den altersgemäßen Bedarf an Phenylalanin unter Berücksichtigung der Phe-Toleranz zu decken, soll man eiweißarme Lebensmittel zu sich nehmen. Hierzu zählen unter anderem Obst, bestimmtes eiweißarmes Gemüse, Stärke und Stärkeprodukte, spezielle eiweißarme Mehle und Grieß sowie die hieraus hergestellten Teigwaren, pflanzliche Bindemittel und die daraus zubereiteten Speisen, Öl und Margarine sowie Zucker und zuckerhaltige Süßwaren.

Kartoffeln und Kartoffelprodukte, Reis, eiweißreiches Gemüse und einige Soßen sowie bestimmte Süßigkeiten wie Schokoriegel und bestimmte Säfte wie reiner Orangensaft sollten nur in Maßen konsumiert werden. Normales Getreide und die daraus hergestellten Nahrungsmittel, Hülsenfrüchte und Nüsse sowie Milch- und Fleischprodukte sollten strikt vermieden werden (van Teeffelen-Heithoff [1999]).

2.7.3.2. Deckung des übrigen Eiweißbedarfs

Der übrige Eiweißbedarf der Patienten wird mittels Aminosäurespezialpräparaten (P-AM 1, P-AM 2, P-AM 3, P-AM maternal [SHS-Gesellschaft für klinische Ernährung]; PKU 1, PKU 2, PKU 3 [Milupa]) zugeführt, die zudem mit Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen angereichert sind (van Teeffelen-Heithoff [1999]).

2.7.3.3. Deckung des Fett- und Restenergiebedarfs

Die erforderliche Menge an Fetten wird durch eine gezielte Verwendung von Streichfetten und Ölen aufgenommen. Den Restenergiebedarf deckt man durch Phe-

freie oder -arme Kohlenhydrate wie Zucker, Stärke und eiweißarme Mehle sowie die daraus gewonnenen Lebensmittel ab (van Teeffelen-Heithoff [1999]).

2.7.4. Erhöhte Phenylalaninblutspiegel - Ursachen und ihre Behandlung

Verschiedene Ursachen können zu einer Erhöhung des Phenylalaninblutspiegels führen. Hierzu zählen die im Folgenden aufgezählten Faktoren:

1. Diätfehler

Um den Phenylalaninspiegel nach einem Diätfehler zu senken, bedarf es der Reduktion der Phenylalaninzufuhr, wobei eine Gewichtsabnahme vermieden werden muss, da hierdurch die Phe-Werte wieder ansteigen würden.

2. Erkältungen und Infekte

Erkrankungen, die nicht mit Durchfällen und Erbrechen einhergehen, sollten auf gleiche Weise behandelt werden.

3. Durchfallerkrankungen oder Durchfall und Erbrechen

Hier muss ein Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes stattfinden. In Notfallsituationen, wie dem Erbrechen, kann das Aminosäurespezialpräparat abgesetzt werden, sollte aber nach Abklingen der Symptome wieder langsam zugeführt werden. Bei Durchfällen empfiehlt sich die Phenylalanin-Tagesdosis zu vermindern und erst nach Besserung der Symptomatik wieder zu erhöhen. Längere Nahrungspausen müssen vermieden werden.

4. Gewichtsabnahme und negative Energiebilanz

Nach einer Gewichtszunahme unter der Diät darf nur eine milde Gewichtsabnahme erfolgen. Bei einer Steigerung des täglichen Energiebedarfs ist auch die Kalorienzufuhr entsprechend zu steigern (van Teeffelen-Heithoff [1999]).

2.7.5. Diättherapie bei der milden PKU

Patienten mit milder PKU zeichnen sich durch eine erhöhte Phe-Toleranz und niedrigere Phe-Spiegel aus. Dies ist über eine erhöhte Restaktivität der PAH zu erklären. Bei der milden PKU sollte eine Diät mit einem Eiweißgehalt von 1,0-1,5 g Eiweiß/kg KG/ Tag eingehalten werden (van Teeffelen-Heithoff [1999]). Im Übrigen gelten die obigen Ausführungen entsprechend.

2.7.6. Diätmaßnahmen bei schwangeren PKU-Patientinnen

Da bei schwangeren PKU-Patientinnen die Gefahr der Embryo- und Fetopathie besteht (s.o. 2.2.5.1., S. 4), sollten die werdenden Mütter bereits vor der Konzeption wieder eine strenge Phe-arme Diät beginnen und diese über die gesamte Schwangerschaft hinweg fortführen, um den intrauterinen Folgen zu hoher Phe-Werte vorzubeugen. Es ist empfehlenswert, vor und während der gesamten Schwangerschaft Phe-Werte zwischen 60 und 240 $\mu\text{mol/l}$ (1 – 4 mg/dl) einzuhalten.

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme des Energiebedarfs. Daran ist die Ernährung der Schwangeren dringend anzupassen, damit es nicht zur Gewichtsabnahme kommt.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Phe-Toleranz steigen, so dass vermehrt Phenylalanin zugeführt werden darf. Die Gesamteiweißzufuhr sollte bei 1,1 – 1,3 g Eiweiß/kg KG des aktuellen Gewichts liegen. Nach der Entbindung kann die Mutter zu ihrer alten Diät zurückkehren. Hohe Phe-Werte der Mutter wirken sich nicht auf die Muttermilch aus (van Teeffelen- Heithoff [1999]).

2.7.7. Diätdauer

Hinsichtlich Dauer und Strenge der Phe-armen Diät sind sich Pädiater und Wissenschaftler uneins. Eine einheitliche Empfehlung fehlt dementsprechend (Möller et al. [1998]). Die einstige Übereinkunft, dass eine Phe-arme Diät lediglich die Kindheit überdauern sollte, wurde zwischenzeitlich verworfen (Brenton et al. [1996]), da man feststellte, dass ein frühes Diätende mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen einhergehen kann (Koch et al. [1982]; s. auch o. 2.4.4., S. 16), was zahlreiche Studien belegen konnten. Holtzman et al. konnten zeigen, dass sich die Fortsetzung der Diät über das achte Lebensjahr hinaus positiv auf den IQ der Patienten auswirkt (Holtzman et al. [1986]). Auch Smith et al. sowie Azen et al. konstatierten in ihren Untersuchungen einen engen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beendigung der Diät und dem resultierenden IQ (Smith et al. [1990]; Azen et al. [1991]). Hierdurch wurde zugleich die frühere Annahme hinfällig, dass das Gehirn der heranwachsenden Kinder unanfällig bzw. nur noch minimal anfällig für das neurotoxische Phenylalanin sei (Brenton et al. [2000]; Cleary et al. [1995]). Die sich zunächst hieraus ergebende Meinung sah vor, die Phe-arme Diät bis ins Teenageralter hinein fortzusetzen (Brenton

et al. [1996]). Es folgten aber auch Empfehlungen, diese so lange wie möglich einzuhalten (Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria [1993]).

Die Erkenntnisse darüber, dass das Gehirn trotz zunehmenden Alters – auch über das Heranwachsendenalter hinaus – weithin sensibel für erhöhte Phe-Werte zu sein scheint und dass Patienten zudem nach Beendigung ihrer Diät Störungen in verschiedenen Funktionsbereichen entwickeln können (z.B. Wahrnehmung, Sozialverhalten usw., s. o. 2.4.4.2., S. 18) führte zu der überwiegenden Empfehlung einer lebenslangen Diät (Naughton et al. [1987]; Villsana et al.[1989]; Naughton [1989]; Smith [1993]; Fisch et al. [1995]; Koch et al. [1996]; Brenton et al. [1996]; Fitzgerald et al. [2000]; Merrick et al. [2001]; Lundstedt et al. [2001]). Brenton et al. beschrieben in einer Veröffentlichung Pro- und Kontra-Argumente für eine lebenslange Diät. Zu ihren Pro-Argumenten zählen neben einem besseren Abschneiden in psychischen Tests sowie einem Rückgang von MRT-Veränderungen unter niedrigen Phe-Blutspiegeln auch eine Reduzierung des Risikos für Spätfolgen in Form von Spastik und Epilepsie als Resultat erhöhter Phe-Werte. Als Argumente gegen eine lebenslange Diät führen sie die hierdurch entstehenden Kosten, die erforderliche Disziplin sowie die daraus resultierende soziale Einengung der Patienten auf. In ihrem Klinikbetrieb informieren Brenton et al. ihre PKU-Patienten im Teenageralter über das zuvor Beschriebene und überlassen ihnen somit die Wahl, ob sie ihre Diät abbrechen oder fortsetzen wollen. Als Alternative zur Fortsetzung einer strengen Phe-Diät besteht die Möglichkeit, den Neurotransmitterhaushalt durch Reduktion der täglichen Eiweißzufuhr auszugleichen und über einen Ernährungszusatz die essentiellen Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin sowie, im reduzierten Maße, auch die übrigen essentiellen Aminosäuren in ausreichendem Maße zuzuführen, ohne aber den Phe-Spiegel therapeutisch zu senken. Diese Kompromisslösung wird von Brenton et al. jedoch nur angedacht, letztlich aber abgelehnt (Brenton et al. [1996]).

Koch et al. teilen die Ansicht, eine Phe-arme Diät bis ins Erwachsenenalter hinein fortzusetzen, da sie mit ihren Studienergebnissen belegen konnten, dass früh-behandelte erwachsene PKU-Patienten unter Phe-armer Diät in den Bereichen Intellekt, Ausbildungsstatus und sozialer Stellung besser abschnitten als ihre Vergleichsgruppe, die ihre Diät mit durchschnittlich 7,8 Jahren beendet hatte. Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus PKU-Patienten im Alter von über 18 Jahren. Es wurden früh-

behandelte PKU-Patienten unter und ohne Phe-arme Diät sowie spät-behandelte PKU-Patienten ohne Diät untersucht. Bei dem Vergleich der spät-behandelten PKU-Patienten mit den früh-behandelten PKU-Patienten ohne Diät erzielten die zuletzt genannten bessere Untersuchungsergebnisse. Bei keinem der untersuchten Patienten zeigten sich zum Zeitpunkt der Studie neurologische Auffälligkeiten. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass diese mit weiter zunehmendem Alter vornehmlich bei den PKU-Patienten ohne Diät noch in Erscheinung treten könnten (Koch et al. [1996]). In einer weiteren Studie von Koch et al. konnte neben dem zuvor beschriebenen gezeigt werden, dass PKU-Patienten, die früh ihrer Diät beendeten, im Vergleich zu Patienten, die weiterhin eine Phe-arme Diät einhielten, mit schlechteren Ergebnissen in Leistungstests abschnitten sowie einen Anstieg an medizinischen und verhaltensspezifischen Schwierigkeiten aufwiesen. Daneben empfehlen die Autoren an neuen Diätmaßnahmen zu arbeiten, die mit einer besseren Akzeptanz der Patienten für ein Fortführen der Diät über das heranwachsende Alter hinaus einhergehen (Koch et al. [2002]). In Anlehnung an Studienergebnisse von Güttler et al. raten Koch et al. vor allem PKU-Patienten mit zwei schweren Mutationen im PAH-Gen zur Fortführung einer Phe-armen Diät, um so ein besseres intellektuelles Outcome zu erzielen (Koch et al. [2000]). Güttler et al. stellten nämlich fest, dass Patienten, die zwei schwere Mutationen in ihrem PAH-Gen zeigen und ihre Diät in der Kindheit beendeten, schlechtere IQ-Ergebnisse aufwiesen als PKU-Patienten mit zwei milden Mutationen (Güttler et al. [1999]).

Festzuhalten ist, dass aufgrund der genannten Spätfolgerisiken vielfach eine lebenslange Diät empfohlen wird (vgl. die Nachweise o.). Naughton bzw. Naughton et al. und Smith konkretisieren ihre Ansicht mit der Empfehlung einer lebenslangen Diät mit Phe-Werten $\leq 700 \mu\text{mol/l}$ durchzuführen. Dieser Richtwert entspricht den britischen Leitlinien, die eine `Diet for life` mit Phe-Werten $< 700 \mu\text{mol/l}$ vorsehen (Burgard et al. [1999]). Als oberen Grenzwert nennen amerikanische Diät-Empfehlungen einen Phe-Wert von $900 \mu\text{mol/l}$ (15 mg/dl). In Deutschland werden Phe-Wert bis zu $1200 \mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) als unschädlich toleriert (Burgard et al. [Online: <http://www.aps-med.de>]). Zugleich weisen Burgard et al. jedoch auch auf die Risiken einer lebenslangen Phe-armen Diät hin, die eine „semi-synthetische Ernährung“ mit sich führt. Es sei essentiell notwendig, die Zufuhr lebensnotwendiger Nahrungsbestandteile in ausreichender

Menge sicherzustellen, um Ernährungsmangelercheinungen vorzubeugen (Burgard et al. [Online: <http://www.aps-med.de>]).

Das über die Festlegung allgemeiner Grenzwerte hinausgehende Bestreben, individuelle Diättempfehlungen in Abhängigkeit von der eigenen Hirn-Phe-Sensibilität zu entwickeln, ist bislang noch erfolglos. Bis dato ist es noch nicht gelungen, eine „kritische Hirnkonzentration“ für das Phenylalanin festzulegen, die guten Gewissens mit dem Rat der Diätbeendigung vereinbar wäre (Möller et al. [2003]).

Bezüglich der ermittelten MRT-Veränderungen (s. o. 2.4.4.3., S. 20) lassen sich zwei konträre Meinungen festhalten: So sehen einige Autoren in diesen keine zukünftige Bedrohung für das Wohlbefinden der PKU-Patienten, wohingegen andere diese zum Anlass nehmen eine lebenslange Diättempfehlung auszusprechen (Pietz et al. [1996]). Befragt zu ihrer Lebensqualität nach Wiederaufnahme oder Fortführung einer Phe-armen Diät im Erwachsenenalter, gaben 60 % der in einer Studie von Gassio et al. befragten PKU-Patienten an, dass ihre Lebensqualität durch die Phe-arme Diät zugenommen habe. Zudem beschrieben sich etwas mehr als die Hälfte der Patienten als unter der Diät ruhiger und weniger traurig (Gassio et al. [2003]). Merrick et al. konnten in einer Fallstudie zeigen, dass mit einer Wiederaufnahme der Phe-armen Diät, unter welcher ein Rückgang verschiedener, die Lebensqualität nachhaltig beeinflussender, Symptome zu beobachten war, eine Steigerung der Lebensqualität assoziiert war (Merrick et al. [2003]). Auch Finkelson et al. konnten bei den Patienten ihrer Studie einem Rückgang der Symptome durch die Wiederaufnahme einer Phe-armen Diät berichten. Daneben wiesen sie aber auch auf Probleme hin, denen erwachsene PKU-Patienten nach Wiederaufnahme einer Diät ausgesetzt sind, was zu einer erneuten Beendigung der Diät beitragen könnte. Hierzu zählen die Versuchung, bei gesellschaftlichen Ereignissen oder beim Essen in einem Restaurant normale Nahrung zu sich zu nehmen, die Kosten für die Diätprodukte sowie das Erfordernis, täglich Spezialpräparate zuführen zu müssen (Finkelson et al. [2001]).

Kapitel 3 Fragestellung zu Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialen und emotionalen Störungen bei erwachsenen PKU-Patienten

In verschiedenen Studien werden Verhaltensauffälligkeiten sowie soziale und emotionale Störungen bei Kindern und Heranwachsenden mit PKU beschrieben, auch äußern sich einige wenige Studien zu diesen Problemen bei erwachsenen PKU-Patienten. Die in der Literatur veröffentlichten Daten unterscheiden sich in ihren Ergebnissen zum Teil deutlich von- einander. Ursächlich hierfür scheinen vornehmlich die verschiedenen Studiendesigns und das unterschiedliche Altersspektrum des Patientenkollektivs zu sein. Die meisten Studienergebnisse wurden mit Hilfe von Fragebögen erhoben. Diese wurden entweder durch Eltern, Lehrer oder medizinisches Personal sowie seltener durch die Patienten selbst bearbeitet. Dieser Perspektivenwechsel könnte unter anderem eine Ursache für die Verzerrungen der Ergebnisse darstellen (Weglage et al. [1994]).

Als mögliche Auslöser für Verhaltensauffälligkeiten sowie soziale und emotionale Störungen können lassen sich neben der Biochemie der Erkrankung und der hierdurch bedingten möglichen neurologischen Schädigung auch die auf die Patienten einwirkenden sozialen Faktoren, die chronische Erkrankung und die therapeutische Behandlung selbst anführen (Smith et al. [1988]b; Weglage et al. [1996]a).

Da Verhaltensauffälligkeiten sowie emotionale und soziale Störungen bei erwachsenen PKU-Patienten bisher nicht vertieft erforscht sind, soll der Schwerpunkt dieser Arbeit auf eben diese Problematik gelegt werden. Unser Untersuchungskollektiv besteht aus Erwachsenen PKU-Patienten, die durchschnittlich 32,7 Jahre alt sind. Zum Vergleich haben wir gesunde Kontrollpersonen untersucht, die im Durchschnitt ein Alter von 36,03 Jahren aufweisen. Neben der vergleichweisen Darstellung der Untersuchungsergebnisse zwischen kranken und gesunden Probanden erfolgt im Sinne einer Subgruppenuntersuchung ein Vergleich der Testergebnisse innerhalb der Patientenkohorte. In diesem Sinne wird untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus sowie den beobachteten MRT-Veränderungen der erwachsenen PKU-Patienten und dem Auftreten der oben beschriebenen Störungen besteht.

3.1. Fragestellung 1

Die nachfolgende Frage bezieht sich sowohl auf das Patientenkollektiv als auch auf die gesunden Kontrollpersonen. Es ist bekannt, dass Kinder und Heranwachsende mit PKU

ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigen (Smith et al. [2000]; Stevenson et al. [1979]; Burgard et al. [1994]; Pietz et al. [1997]). Ob diese Tatsache auch für erwachsene PKU-Patienten gilt, soll mit der nachfolgenden Frage untersucht werden:

Unterscheiden sich PKU-Patienten bezüglich Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialer und emotionaler Probleme von ihren gesunden Geschwistern bzw. gesunden Kontrollpersonen?

3.2. Fragestellung 2

Die sich anschließenden Fragen beziehen sich vornehmlich auf die PKU-Patienten. Ein Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe erfolgt nur dann, wenn überprüft werden soll, ob eine beobachtete Auffälligkeit als PKU-spezifisch anzusehen ist oder nicht. Die Frage nach PKU-spezifischen Charaktereigenschaften und Verhaltensauffälligkeiten wurde in der Fachliteratur häufig behandelt. Burgard et al. (Burgard et al.[1994]) sowie Weglage et al. (Weglage et al. [1996]a) gelangen in ihren Studien zu der Erkenntnis, dass solche nicht existieren. Auch wir widmen uns diesem Thema mit der Frage:

Lassen sich PKU-spezifische Verhaltensmuster und Charakteristika im erwachsenen PKU-Patientenkollektiv finden?

3.3. Fragestellung 3

Trotz verschiedener Studiendesigns beschreiben zahlreiche in der Literatur veröffentlichte Studienergebnisse das Vorliegen von Verhaltensproblemen bei Kindern und Heranwachsenden mit PKU (vgl. z. B. Smith et al. [2000]; Stevenson et al. [1979]; Burgard et al. [1994]; Pietz et al. [1997]). Zudem werden bei diesem Untersuchungskollektiv vermehrt emotionale Störungen und körperliche Beschwerden beobachtet (Smith et al. [1988]b; Weglage et al. [1996]a; Weglage et al. [2000]). In der Literatur lassen sich ähnliche Beobachtungen auch bei erwachsenen PKU-Patienten finden (Waisbren et al. [1991]; Waisbren et al. [1994]; Ris et al. [1997]). Um festzustellen, ob sich diese Auffälligkeiten auch bei den untersuchten erwachsenen PKU-Patienten der vorliegenden Studie wieder finden lassen, wurde das PKU-Patientenkollektiv hinsichtlich folgender Fragestellung untersucht:

Lassen sich die bei Kindern und Jugendlichen sowie zum Teil auch bereits für erwachsene Patienten beobachteten Probleme auch bei den Erwachsenen dieses Untersuchungskollektivs finden?

3.4. Fragestellung 4

Weglage et al. konnten in einer Studie zeigen, dass heranwachsende PKU-Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten vermehrt Verhaltensauffälligkeiten sowie soziale und emotionale Störungen vorweisen (Weglage et al. [1996]a). Hieraus ergibt sich die Frage, ob diese Beobachtung auch auf erwachsenen PKU-Patienten unterschiedlicher Altersgruppen zutrifft:

Existieren Unterschiede zwischen jüngeren und älteren PKU-Patienten hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialer und emotionaler Störungen?

3.5. Fragestellung 5

Daneben stellt sich die Frage, ob sich die beiden Geschlechter hinsichtlich sozioemotionaler und Verhaltensstörungen unterscheiden. In einer Studie von Ris et al. konnte gezeigt werden, dass weibliche PKU-Patienten vermehrt psychiatrische Auffälligkeiten zeigen (Ris et al. [1997]). Daher stellt sich die Frage:

Gibt es einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten im Hinblick auf soziale und emotionale Störungen sowie Verhaltensauffälligkeiten?

3.6. Fragestellung 6

Die Pathogenese der oben beschriebenen Auffälligkeiten ist unbekannt (Pietz et al. [1997]). Um diese zu ergründen, wurden die Resultate der psychologischen Tests dieser Arbeit mit unterschiedlichen Bereichen in Beziehung gesetzt. Smith et al. (Smith et al. [1988]b) stellten fest, dass Verhaltensauffälligkeiten bei früh-behandelten PKU-kranken Kindern mit einem niedrigen IQ häufiger aufzutreten scheinen als bei Kindern mit einem höheren IQ, was mit folgender Frage untersucht werden soll:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung und dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialen und emotionalen Problemen bei erwachsenen PKU-Patienten?

3.7. Fragestellung 7

In verschiedenen Studien (u. a. Thompson et al. [1990]) wurde über eine neurologische Verschlechterung des Zustandes einiger erwachsener PKU-Patienten berichtet. Daneben traten bei diesen Patienten vereinzelt Verhaltensauffälligkeiten sowie Beeinträchtigungen der kognitiven Leistung in Form von Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen auf. Zudem ließen sich magnetresonanztomographische Veränderungen im Bereich der weißen Substanz erkennen. Diese bildeten sich nach Wiederaufnahme einer Phe-armen Diät zurück. Hieraus ergibt sich zunächst die folgende Fragestellung:

Unterscheiden sich PKU-Patienten mit schweren Veränderungen in der MRT von PKU-Patienten mit leichten MRT-Veränderungen hinsichtlich Verhaltenstörungen sowie emotionalen und sozialen Problemen?

3.8. Fragestellung 8

Die zuvor beschriebenen Erkenntnisse werfen zugleich die nachfolgende Frage auf:

Besteht eine Beziehung zwischen dem aktuellen Diätstatus der Patienten und dem Auftreten von MRT-Veränderungen bzw. deren Schweregrad?

3.9. Fragestellung 9

Weglage et al. (Weglage et al. [1992]) stellten fest, dass sowohl ein niedriger sozioökonomischer Status als auch ein niedriger IQ der Mutter mit erhöhten Blut-Phe-Werten des Kindes einhergehen. Erhöhte Blut-Phe-Werte wiederum lassen auf eine schlechte Diätführung schließen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von sozialen und emotionalen Störungen bei PKU-kranken Kindern assoziiert ist. Es ist fraglich, ob diese Beobachtung noch im Erwachsenenalter zu finden ist, so dass hieraus die anschließende Frage resultiert:

Lässt sich eine Beziehung zwischen dem sozialen Hintergrund der Eltern und dem Auftreten von emotionalen Störungen bei ihren an PKU-erkrankten Kindern erkennen?

3.10. Fragestellung 10

Ergänzend stellt sich aufgrund des Vorgenannten folgende Frage:

Gibt es hinsichtlich des Auftretens emotionaler Störungen bei erwachsenen PKU-Patienten einen Unterschied zwischen einem besseren und schlechteren sozioökonomischen Status im untersuchten Patientenkollektiv?

3.11. Fragestellung 11

In Studien von Smith et al. (Smith et al.[1988]b) sowie Weglage et al. (Weglage et al.[1992]) konnte gezeigt werden, dass das Einhalten einer Phe-armen Diät einen nachhaltigen Einfluss auf die emotionale Entwicklung des Kindes hat. Fraglich ist, ob diese Beobachtung auch auf erwachsene PKU-Patienten, die aktuell eine Phe-arme Diät einhalten, anzuwenden ist. Dieses führt zu den nachfolgenden beiden Fragestellungen:

Existieren Unterschiede bezüglich des emotionalen Verhaltens der PKU-Patienten in Abhängigkeit von ihrem aktuellen Diätstatus?

3.12. Fragestellung 12

Ausgehend von dem zu Fragestellung 10 Gesagten, ist auch herauszufinden:

Korrelieren emotionale Störungen mit dem aktuellen Diätstatus der PKU-Patienten?

3.13. Fragestellung 13

Neben der Phe-armen Diät scheint auch der Serum-Phe-Spiegel das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten zu beeinflussen. So beobachten Smith et al. in ihrer Studie ein häufigeres Auftreten von Verhaltensstörungen bei früh-behandelten PKU-Kindern in Zusammenhang mit erhöhten Blut-Phe-Spiegeln (Smith et al.[1988]b). Abschließend gilt festzustellen, ob sich dies ebenfalls in unserem Patientenkollektiv widerspiegelt.

Gibt es eine Korrelation zwischen emotionaler Störungen und dem aktuellen Phewert?

Kapitel 4 Methodik

In der hier vorliegenden Studie wurde das Krankheitsbild der Phenylketonurie bei erwachsenen Patienten mit PKU eingehend erforscht. Ziel dieser Studie ist, Zusammenhänge zwischen den Untersuchungsergebnissen und der kognitiven bzw. psychologischen Komponente der Phenylketonurie aufzudecken. Die Patienten wurden dazu medizinisch, psychologisch und neuropsychologisch untersucht. Zunächst erfolgt die Vorstellung des Studiendesigns, gefolgt von der Stichprobenbeschreibung und der Darstellung der verwendeten neuropsychologischen sowie psychologischen Testverfahren. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf der Auswertung der psychologischen Aspekte der Erkrankung.

4.1. Studiendesign

Vorliegend handelt es sich um eine klinische Studie. Wie bei einer klinischen Studie zu erwarten, ist eine Zuordnung der Probanden in Patienten- und Kontrollgruppen vorgegeben, so dass ein kontrolliertes Querschnittsdesign vorliegt. Um die interne Validität der Studie zu erhöhen, wurde eine Parallelisierung der Stichprobe durch Überprüfung des personengebundenen Störfaktors „sozioökonomischer Status“ durchgeführt.

Alle Probanden wurden medizinisch, neuropsychologisch und psychologisch untersucht. Daneben wurde bei der Patientenkohorte eine Blutentnahme durchgeführt. Diese Untersuchungen erfolgten an einem Untersuchungstag, der entweder um 10.00 Uhr morgens oder am frühen Nachmittag zwischen 14.00 und 15.00 Uhr begann. Die Untersuchungen dauerten pro Proband zwischen drei und vier Stunden. Das Untersuchungsprogramm war wie folgt gestaltet:

1. Medizinische Untersuchung
 - Körperliche Untersuchung
 - Blutentnahme (bei den PKU-Patienten)
2. Psychologische Verfahren
 - Selbsteinschätzung von psychologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten sowie von Verhaltensauffälligkeiten
3. Strukturiertes Interview

4. Neuropsychologische Verfahren

- Messung der intellektuellen Fähigkeiten,
- Erfassung der Gedächtnisleistung
- Messung der Wahrnehmungsfähigkeit
- Erhebung der Aufmerksamkeitsleistung
- Untersuchung der motorischen Leistung

4.2. Stichprobenbeschreibung

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 208 Personen teil. Von diesem Untersuchungskollektiv wurden 141 Personen (81 Patienten aus dem Datenbestand des UKM und 60 Kontrollpersonen) in Münster getestet. 66 Personen (35 PKU-Patienten und 32 Kontrollpersonen) wurden in München an der dortigen Universitätsklinik untersucht, in der eine Vergleichsstudie stattfand. Beide Studien waren nach dem gleichen Design aufgebaut und arbeiteten eng zusammen. Schon im Vorfeld wurden die einzelnen Testabläufe aufeinander abgestimmt.

In einem Zeitraum von Januar 2005 bis September 2006 erfolgte die Untersuchung von 81 PKU-Patienten und 60 gesunden Kontrollpersonen. Zu Beginn der vorliegenden Studie stand die Patientenrekrutierung, die im Herbst 2004 begann. Von dem in der Universitätskinderklinik Münster bekannten erwachsenen PKU-Patientenkollektiv wurden 179 Patienten zunächst schriftlich eingeladen und im Anschluss an das Schreiben einige Zeit später angerufen. 81 dieser Patienten waren mit der Teilnahme an der Studie einverstanden und wurden im Laufe von zwei Jahren nach den oben beschriebenen Gesichtspunkten untersucht. Die Reduzierung des angeschriebenen Patientenkollektivs von 179 angeschriebenen Patienten mit PKU auf letztlich 81 untersuchte PKU-Patienten hatte verschiedene Gründe: 15 Patienten lehnten eine Teilnahme an der Untersuchung ab, wobei zwei der Patienten der Ansicht waren, dass sie geheilt seien und daher nicht mehr an einer PKU-Studie teilnehmen müssten, die verbleibenden 13 PKU-Patienten interessierten sich nicht für die Studie oder waren nicht zu einer Untersuchung bereit. 35 Patienten waren unbekannt oder ins Ausland verzogen und vier erschienen trotz grundsätzlicher Bereitschaft wiederholt nicht zu den vereinbarten Terminen. Daneben gelang es bei vier Patienten nicht einen gemeinsamen Termin im Zeitraum der Studie zu finden. 23 Patienten waren telefonisch nicht

persönlich zu erreichen und kamen auch der Bitte um Rückruf nicht nach. Darüber hinaus lag bei vier der benachrichtigten Patienten eine derart starke geistige Behinderung vor, dass eine Teilnahme an der Untersuchung nicht möglich war. 10 der Patienten hatten keine PKU, sondern eine HPA und wurden somit von der Studie ausgeschlossen. Drei weitere der im UKM-Archiv als PKU-Patienten aufgeführten Personen hatten weder eine PKU noch eine HPA.

Gründe für die Nichtteilnahme	N
Termin wiederholt nicht wahrgenommen	4
Keinen gemeinsamen Termin gefunden	4
Ins Ausland verzogen	4
Adresse nicht zu ermitteln	31
Nicht erreichbar (Anrufbeantworter besprochen und erfolglos Rückruf erbeten)	23
Teilnahme abgelehnt	15
HPA statt PKU	10
Weder PKU noch HPA	3
Behinderung, die einen Studienausschluss bedingt	4
Σ	98

Tabelle 2: Gründe und Häufigkeit für die Nichtteilnahme

Die teilnehmenden Patienten wurden gebeten, eine gesunde, in unserem Fall also eine nicht an PKU-erkrankte, Kontrollperson mitzubringen, die als Repräsentant der gesunden Bevölkerung diene. Die meisten Patienten wählten dafür ihre Ehepartner oder Lebensabschnittsgefährten aus. Daneben fungierten aber auch Familienangehörige (Elternteile und Geschwister) oder Freunde aus dem Umfeld des Patienten als Kontrollpersonen.

Zusammensetzung der münsteraner Kontrollgruppe	N
Ehepartner/in	22
Lebensabschnittsgefährte/in	18
Elternteile	11
Geschwister	3
Eigene Kinder	1
Bekannte Freunde	5
Σ	60

Tabelle 3: Kontrollgruppe

Einigen Patienten war es nicht möglich, eine Kontrollpersonen zu finden, so dass sie alleine kamen. Das Untersuchungskollektiv lässt sich im Ergebnis in 116 zumeist früh-behandelte PKU-Patienten und 92 Kontrollpersonen aufteilen. Die Kontrollgruppe setzt sich zu annähernd gleichen Anteilen aus 47 Frauen und 45 Männern zusammen. Bei den PKU-Patienten lässt sich ein Übergewicht an Frauen festhalten. Es wurden 74 weibliche und 42 männliche PKU-Patienten untersucht. Somit ist hervorzuheben, dass annähernd zwei Drittel der untersuchten PKU-Probanden weiblich sind.

	Männlich	Weiblich	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	42	74	116
• Anteil in Prozent	36,2 %	63,8 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	45	47	92
• Anteil in Prozent	48,9 %	51,1 %	
Gesamt			
• Anzahl	87	121	208
• Anteil in Prozent	41,8 %	58,2 %	

Tabelle 4: Kreuzungstabelle Geschlecht

Berechnet man das Chi-Quadrat nach Pearson, so erhält man eine asymptotische Signifikanz von 0,065. Die Kriterien der Signifikanz sind nicht erreicht, das Ergebnis ist zufällig. Durch eine Parallelisierung der Stichprobe hinsichtlich des sozioökonomischen Status der Probanden konnten eine Reduktion der personengebundenen Störfaktoren und eine Steigerung der internen Validität erzielt werden. Um das zu erreichen, wurden

die Patienten dazu angehalten, Personen aus ihrem engeren Umkreis als Kontrollpersonen mitzubringen.

Das Alter der Probanden wurde in der vorliegenden Studie aus der Differenz zwischen dem Datum zum Zeitpunkt der Untersuchung und dem Geburtsdatum des Probanden bestimmt, so dass sich das ermittelte Lebensalter jedes Probanden auf den Untersuchungszeitpunkt bezieht. Das durchschnittliche Alter der PKU-Patienten lag bei 32,7 Jahren. Die jüngste Person war 19,74, die älteste 58,92 Jahre alt. Bei der Kontrollgruppe ermittelten wir ein durchschnittliches Alter von 36,0 Jahren. Der jüngste Patient wurde in einem Alter von 12,76 Jahren von uns untersucht, der älteste war 66,92 Jahre alt.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter der Patienten in Jahren	19,74	58,92	32,7	6,45
Alter der Kontrollgruppe in Jahren	12,76	66,92	36,03	10,49

Tabelle 5: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

Durch ein strukturiertes Interview, das am Anfang jeder Testserie mit den Probanden geführt wurde, konnten verschiedene Informationen über die Befragten gesammelt werden. Einige Ergebnisse dieses Interviews sollen hier zu genaueren Stichprobenbeschreibung herausgestellt werden. Betrachtet man das Alter bei der Einschulung des Untersuchungskollektivs, so stellt man fest, dass der Großteil beider Gruppen mit einem Alter von sechs Jahren eingeschult wurde. Bei den PKU-Patienten sind dies etwas mehr als die Hälfte der getesteten Personen. Etwas weniger als die Hälfte wurden mit sieben Jahren oder älter eingeschult. Bei den Kontrollpersonen besuchten bereits annähernd $\frac{2}{3}$ der untersuchten Personen als Sechsjährige die Schule. Etwas mehr als $\frac{1}{3}$ begannen mit dem siebten Lebensjahr ihre schulische Ausbildung. Das Chi-Quadrat nach Pearson liefert eine asymptotische Signifikanz von 0,061. Da dieser Wert größer als 0,05 ist, liegt keine Signifikanz vor, so dass der Altersunterschied bei der Einschulung vernachlässigt werden kann.

	5 Jahre	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	Gesamt
PKU-Patienten					
• Anzahl	0	61	50	3	114
• Anteil in Prozent	0 %	53,5 %	43,9 %	2,6 %	
Kontrollgruppe					
• Anzahl	2	61	27	1	91
• Anteil in Prozent	2,2 %	67,0 %	29,7 %	1,1 %	
Gesamt					
• Anzahl	2	122	77	4	205
• Anteil in Prozent	1,0 %	79,2 %	37,6 %	2,0 %	

Tabelle 6: Alter bei der Einschulung

Im Vergleich der Schulabschlüsse der beiden Gruppen, stellt man fest, dass Abschlüsse an Regelschulen bei beiden deutlich überwiegen. Unter dem Begriff „Regelschule“ werden die Schulformen Gymnasium, Realschule und Hauptschule zusammengefasst. Etwas mehr als 90 % der untersuchten PKU-Patienten haben eine Regelschule besucht, bei den Kontrollen sind dies sogar annähernd 100 %. Mit einer berechneten asymptotischen Signifikanz von 0,042 gilt dieses Ergebnis als signifikant.

	Regelschule	Sonderschule	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	105	8	113
• Anteil in Prozent	92,9 %	7,1 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	88	1	89
• Anteil in Prozent	98,9 %	1,1 %	
Gesamt			
• Anzahl	193	9	202
• Anteil in Prozent	95,5 %	4,5 %	

Tabelle 7: Besuchte Schulform

Anhand der Ausbildung der Probanden wurde der sozioökonomische Status erhoben. In Abhängigkeit von der Art der Ausbildung wurden Zahlenwerte von 0 bis 2 vergeben. Probanden ohne Schulabschluss und / oder ohne sonstige abgeschlossene Ausbildung wurde die Ziffer 0 zugeordnet. Probanden mit abgeschlossener Lehre bzw. Ausbildung wurden unter der Ziffer 1 zusammengefasst. Bei einer akademischen Ausbildung erfolgte die Zuordnung der Probanden zur dritten Gruppe (Ziffer 2). Annähernd gleich viele Personen aus der Kontrollgruppe und dem Patientenkollektiv sind zu der mittleren

Gruppe (Ziffer 1) zu zählen, haben also eine Lehre oder eine schulische Ausbildung absolviert. Bei den übrigen Ziffern schneidet die Kontrollgruppe etwas besser als die PKU-Patienten ab. So enthält diese gesunde Vergleichsgruppe geringfügig weniger Personen ohne Ausbildung und mehr Akademiker als das Patientenkollektiv. Mit jeweils ca. 5 % ist dieser Unterschied jedoch klein. Durch den Chi-Quadrat-Test lässt sich eine asymptotische Signifikanz von 0,186 ermitteln. Eine Signifikanz liegt somit nicht vor. Anhand des Sozioökonomischen Status ergeben sich nur sehr geringgradige Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen.

	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
PKU-Patienten				
• Anzahl	10	91	14	115
• Anteil in Prozent	8,7 %	79,1 %	12,2 %	
Kontrollgruppe				
• Anzahl	3	73	16	92
• Anteil in Prozent	3,3 %	79,3 %	17,4 %	
Gesamt				
• Anzahl	13	164	30	207
• Anteil in Prozent	6,3 %	79,2 %	14,5 %	

Tabelle 8: Sozioökonomischer Status (SES)

4.3. Messinstrumente

Der sich nun anschließende Teil der Arbeit dient der Beschreibung der verschiedenen Verfahren, die für die Erhebung von neuropsychologischen und psychischer Auffälligkeiten bei den Probanden verwendet wurden. Den jeweiligen Altersgruppen entsprechend, wurden verschiedene Versionen der Testverfahren (HAWIK-R und YSR bei Kindern und Jugendlichen unter 16 bzw. 18 Jahre) eingesetzt. Im Anschluss hieran ist näher auf die angewandten medizinischen Verfahren und die bei dieser Arbeit eingesetzten statistischen Methoden einzugehen.

4.3.1. Neuropsychologische Verfahren

4.3.1.1. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)

4.3.1.1.1. Testbeschreibung

4.3.1.1.1.1. Allgemeines

Der HAWIE-R dient der Beurteilung der allgemeinen Intelligenz (Tewes [1991]). Diese kann wie folgt definiert werden: „Allgemeine Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umwelt wirkungsvoll auseinanderzusetzen. Sie ist global, weil sie das Verhalten des Individuums als Ganzes charakterisiert; sie ist zusammengesetzt, weil sie aus Elementen oder Fähigkeiten besteht, die, wenn auch nicht vollständig unabhängig, doch qualitativ unterscheidbar sind“ (Wechsler [1964], S.13).

Der HAWIE-R stellt die deutsche Version des von Wechsler entwickelten Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (Wechsler [1981]) dar. Er ist in elf Subtests unterteilt, die entweder einem Verbalteil oder einem Handlungsteil zugeordnet werden. Insgesamt lassen sich sechs Verbaltests und fünf Handlungstests unterscheiden. Die beiden Testbereiche wechseln sich stets ab. Die einzelnen Subtests werden nachfolgend unter Berücksichtigung der Beschreibungen von Amelang et al. (Amelang [1997]) und Brickenkamp (Brickenkamp [1997]) näher erläutert und anhand von Beispielfragen verdeutlicht.

4.3.1.1.1.2. Verbaltests

Bei den Verbaltests lassen sich folgende Aufgabenbereiche unterscheiden:

- „Allgemeines Wissen“
Dieser Subtest setzt sich aus verschiedenen Fragen zusammen, die neben dem allgemeinen Wissen auch die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt prüfen. Eine Beispielfrage ist: „Welche Farben hat die Nationalflagge der Bundesrepublik Deutschland?“
- „Zahlennachsprechen“
Beim Zahlennachsprechen liest der Testleiter dem Probanden Zahlenfolgen vor. Diese bestehen zunächst aus drei bis neun Ziffern. Der Proband wird

aufgefordert, die erste verlesene Zahlenfolge (drei Ziffern) zu wiederholen. Gelingt ihm dies, wird eine weitere Zahlenfolge mit drei Ziffern verlesen. Können beide Zahlenfolgen der gleichen Ziffernanzahl wiederholt werden, so folgt eine nächste Zahlenfolge bestehend aus vier Ziffern. Der Testteil ist beendet, sobald beide Zahlenfolgen einer Ziffernanzahl unkorrekt wiedergegeben werden. Im Anschluss werden Zahlenfolgen von zwei bis acht Ziffern vorgelesen. Die Testperson wird nun angeleitet diese rückwärts zu wiederholen. Die Ziffernfolgen sind auch hier ansteigend sortiert. Mit Hilfe dieses Tests lassen sich neben der akustischen Merkfähigkeit auch die Aufmerksamkeit und die Selbstkontrolle überprüfen.

- „Wortschatztest“

Der Wortschatztest dient der Beurteilung der allgemeinen Sprachentwicklung sowie der sprachlichen Kenntnisse der Testperson. Der Proband soll die Bedeutung verschiedener Begriffe wie z.B. „Apfel“ erklären.

- „Rechnerisches Denken“

Bei diesem Subtest werden dem Probanden Textaufgaben vorgelesen, die dieser so schnell wie möglich im Kopf lösen soll. So wird z.B. die folgende Frage gestellt: „Wie viel sind vier Euro und fünf Euro?“ Durch dieses Testverfahren wird geprüft, ob der Proband in der Lage ist, leichtere Kopfrechenoperationen durchzuführen.

- „Allgemeines Verständnis“

Dieser Aufgabenbereich dient der Erfassung der praktischen Urteilsfähigkeit der Probanden. Daneben können auch Rückschlüsse auf die Fähigkeit, aus Erfahrungen zu lernen und in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken, gewonnen werden. Der Testperson werden im Verlauf des Tests verschiedene Fragen gestellt, die diese beantworten soll. Zu dem vorgegebenen Fragenkatalog zählt beispielsweise „Warum wäscht man seine Kleidung?“

- „Gemeinsamkeiten finden“

Bei dem Subtest „Gemeinsamkeiten finden“ erhält der Proband die Aufgabe, die Gemeinsamkeit von zwei verschiedenen Begriffen wie z.B. „Norden“ und „Westen“ zu erfassen. Durch diesen Test kann das logische und abstrakte Denken in Kategorien überprüft werden.

4.3.1.1.1.3. Handlungstests

Die Handlungsaufgaben lassen sich in folgende Subtests gliedern:

- „Bilderergänzen“

Hier werden dem Patienten verschiedene schwarz/weiß Bilder präsentiert. Bei jedem Bild fehlt ein Detail. Als Beispiel sei eine gezeichnete Tür mit fehlendem Türgriff erwähnt. Die Testperson erhält die Anweisung, das fehlende Detail zu benennen (in dem erwähnten Beispiel also den nicht vorhandenen Türgriff). Das „Bilderergänzen“ dient der Untersuchung, ob der Proband in der Lage ist, bekannte Formen, Gegenstände und Figuren zu erkennen und zusätzlich zwischen wichtigen und unwichtigen Items zu unterscheiden.
- „Bilderordnen“

Bei diesem Subtest soll der Proband mehrere Einzelbilder, die ihm in der falschen Reihenfolge vorgelegt werden, so sortieren, dass die entstehende Bildabfolge einen Sinn ergibt. Die einzelnen Bildergeschichten stellen verschiedene Handlungen dar, wie z. B. einen Streit. Das „Bilderordnen“ testet die Fähigkeit des Probanden, bildlich präsentierte Reize und Handlungen zu begreifen und diese auch in sinnvollen Bilderfolgen darzustellen. Auch hier muss die Testperson zwischen relevanten und nicht relevanten Details differenzieren.
- „Mosaiktest“

Der „Mosaiktest“ trägt neben der Beurteilung des räumlichen Vorstellungsvermögens auch zur Erfassung der psychomotorischen Koordination, der Kombinationsfähigkeit und der Denkfähigkeit bei. Der Proband erhält die Aufgabe, ein vorgegebenes zweidimensionales Muster nachzubauen. Zur Bewältigung des Auftrages stehen ihm insgesamt 9 Holzwürfel zur Verfügung. Diese Holzwürfel zeigen unterschiedlich bemalte Flächen, sind untereinander aber identisch.
- „Figurenlegen“

In diesem Subtest muss die Testperson eine Figur (z.B. einen Mann), bestehend aus verschiedenen Einzelteilen, wie ein Puzzle zusammenlegen. Hiermit kann zum einen das Erkennen einer bestimmten Figur, zum anderen aber auch die Fähigkeit des Nachbauens dieser Figur beurteilt werden.

- „Zahlensymboltest“

Der Zahlensymboltest dient der Darstellung der Parameter allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, visuell-motorische Koordination und Konzentrationsvermögen. Die Aufgabenstellung sieht vor, dass bestimmten Zahlen feststehende Symbole zugeordnet werden. So muss beispielsweise der Zahl eins ein Gedankenstrich (-) zugeordnet werden.

Bei den verschiedenen Subtests wird weiter zwischen Power-Tests und Aufgaben mit Speed-Komponente unterschieden. Zu den Power-Tests zählen die sechs Verballeistungen, wobei die Einzelaufgaben innerhalb eines Subtests mit jeder Frage schwieriger werden. Daneben erfolgt ein Abbruch des Untertests, sobald der Proband eine bestimmte Anzahl von Aufgaben nicht lösen kann, wie oben anhand des Subtests „Rechnerisches Denken“ dargelegt. Sowohl der Verbaltest „Rechnerisches Denken“ als auch die fünf Handlungstests beinhalten eine Speed-Komponente. Dies bedeutet, dass die Testperson umso mehr Punkte für einen Aufgabenbereich erhält, je schneller sie diesen lösen kann.

Für die Auswertung werden neben dem Verbal-IQ und dem Handlungs-IQ auch der Gesamt-IQ ermittelt. Letzterer setzt sich aus den Einzelleistungen im Verbal- und Handlungsteil zusammen. Auf diese Art und Weise kann die verbal-theoretische bzw. praktische Fertigkeit des Probanden ermittelt werden.

4.3.1.1.2. Testdurchführung

Der HAWIE-R stellt einen Einzeltest dar, der bei Probanden in einem Alter zwischen 16 und 74 Jahren Anwendung findet. Für einen Testdurchlauf werden 60 bis 90 Minuten benötigt (Tewes [1991]).

4.3.1.1.3. Objektivität

Die Objektivität des HAWIE-R-Tests ist trotz der Verbesserungen durch die Revision nicht vollständig gegeben. Dieses beruht zum einen auf der Testdarstellung an sich („Individualtest ohne Multiple-Choice-Aufgaben“), zum anderen auf dem noch bei einigen Subtests trotz strenger Richtlinien vorhandenen „Ermessensspielraum“ der Testleiter. Um die Objektivierbarkeit des HAWIE-R zu steigern, sind eine sorgfältige

Schulung der Testleiter sowie ein striktes Einhalten der Vorgaben erforderlich (Tewes [1991]).

4.3.1.1.4. Reliabilität

Die Reliabilität der einzelnen Subtests wurde, mit Ausnahme des „Zahlennachsprechens“, über die innere Konsistenz nach Cronbachs Alpha berechnet. Die ermittelten Werte für $N = 2000$ liegen zwischen 0,76 und 0,90. Des Weiteren lässt sich eine mittlere Konsistenz bestimmen, die über die z' -Transformation dargestellt werden kann. Die mittlere Konsistenz bewegt sich im Bereich zwischen 0,71 und 0,96. Für den Subtest „Zahlennachsprechen“ konnte, nachdem zunächst die Reliabilität separat für das Vorwärts- und Rückwärtssprechen bestimmt und die Ergebnisse miteinander korreliert wurden, die Gesamtreliabilität ermittelt werden. Diese beläuft sich altersabhängig auf Zahlen zwischen 0,78 und 0,86. In Anlehnung an Lienert wurde die Reliabilität für den Verbal- und den Handlungsteil sowie auch für den Gesamttest berechnet. Nach Altersgruppen getrennt aufgeführt, lassen sich Ergebnisse zwischen 0,93 und 0,97 für den Verbalteil, 0,89 und 0,93 für den Handlungsteil sowie Werte zwischen 0,95 und 0,97 für den Gesamttest darstellen (Tewes [1991]).

4.3.1.1.5. Standardmessfehler

Der Standardmessfehler stellt eine mittels der Reliabilität ermittelte Größe dar, die zur Bestimmung des „wahren Testwertes“ beiträgt. Der durch den HAWIE-R-Test hervorgebrachte IQ-Quotient muss daher um diese Standardabweichung korrigiert werden (Tewes [1991]).

4.3.1.1.6. Validität

Mit Hilfe der Faktorenanalyse konnten, für den Verbal- und Handlungstest getrennt, folgende Ergebnisse bestimmt werden: Im Bereich der verbalen Leistungen waren die höchsten Ladungen im ersten Faktor zu erreichen. Für den Handlungsteil wurden die höchsten Ladungen im zweiten Faktor ermittelt. In Bezug auf die Aussagekraft der Verballeistung sind die Subtests Wortschatztest, Allgemeines Wissen und das Allgemeine Verständnis am repräsentativsten. Die stärkste Bedeutung bezüglich der Handlungsfaktoren wird dem Figurenlegen, dem Bilderergänzen und dem Mosaik-Test beigemessen (Tewes [1991]). Eine strikte Trennung zwischen dem Verbal- und

Handlungsteil ist, wie mit Hilfe der Interkorrelation beider darstellbar, nicht möglich. Die durch die Interkorrelation ermittelten Werte liegen in Abhängigkeit von der Stichprobe zwischen 0,65 und 0,73 (Amelang et al. [1997]).

Ordnet man die Ergebnisse nach Alter und schulischer Bildung so stellt man fest, dass eine bessere Schulbildung auch zu besseren Ergebnissen in allen Subtests führt. Dieser Unterschied ergibt beispielsweise im Vergleich Hauptschüler/Gymnasiast ungefähr eine Standardabweichung und weist auf eine Kriteriumsvalidität hin (Tewes [1991]).

4.3.1.1.7. Normen

Die Stichprobe des HAWIE-R umfasst $N = 2000$ Personen. Diese Stichprobe wurde dann altersabhängig weiter unterteilt in Gruppen von $N = 200$ und $N = 300$ Personen (Brickenkamp [1997]). Die Auswahl der Stichprobe erfolgte anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 1986 in den alten Bundesländern, die Alter, Geschlecht und Schulbildung berücksichtigen. Aufgrund dieser Voraussetzungen kann die Stichprobe als repräsentativ angesehen werden (Brickenkamp, 1997).

4.3.1.1.8. Anwendungsmöglichkeiten

Der HAWIE-R stellt ein wichtiges, reliables Instrument klinischer und wissenschaftlicher Untersuchungen und wird darüber hinaus auch international auf neuropsychologischer Ebene genutzt (Kolb [1996]; Titze et al. [1994]). Daher ist ein Vergleich unserer Studienergebnissen mit denen anderer Studien gut möglich.

4.3.1.2. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK- III)

4.3.1.2.1. Testbeschreibung

Beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder handelt es sich um einen Individualtest, der die kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahren und 11 Monaten erfasst. Der HAWIK-III besteht aus 13 Subtests. Für jeden einzelnen Subtest wird ein eigenes Ergebnis berechnet. Als Maß für den individuellen Entwicklungsstand der Kinder und Jugendlichen dient der Intelligenzquotient. Dieser wird, wie beim HAWIE-R auch, in Form eines Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ erfasst. Unter Intelligenz versteht Wechsler in diesem Zusammenhang „die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums,

zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ (Wechsler [1964], S.13), kurz „die allgemeine Fähigkeit des Individuums, die Welt in der es lebt, zu verstehen und sich in ihr zurechtzufinden“ (Brickenkamp [1997], S.121). Unter „global“ versteht Wechsler die Gesamtheit einer Gruppe von Einzelaspekten (Wechsler [19964]).

Ähnlich wie beim HAWIE-R lassen sich Verbal- und Handlungstests unterscheiden. Zusätzlich zu den Tests des HAWIE-R können wahlweise der Symbolsuch-Test und / oder der Labyrinth-Test durchgeführt werden. Sie dienen der Vervollständigung des Gesamtbildes bzw. liefern zusätzliche Informationen zur Leistungsfähigkeit des Probanden. Eine weitere Besonderheit stellt das „Zahlennachsprechen“ dar. Auch dieser Subtest kann, anders als beim HAWIE-R, wahlweise eingesetzt werden.

In Bezug auf die Testbeschreibung wird auf den HAWIE-R verwiesen. Das „Figurenlegen“ weicht jedoch insofern von dem Erwachsenentest ab, als das den Kindern und Jugendlichen hier nicht nur die Puzzelteile, sondern auch eine Vorlage der zu legenden Figur präsentiert werden. Die zusätzlichen Subtests des HAWIK-III können wie folgt beschrieben werden:

- „Symbolsuch-Test“

Beim Symbolsuch-Test werden dem Probanden gepaarte Gruppen von abstrakten Formen und Symbolen präsentiert. Der Proband erhält die Aufgabe diese auf das Vorhandensein eines gemeinsamen Symbols zu untersuchen. Hierbei existieren in Abhängigkeit vom Alter der Testperson unterschiedliche Vorlagen.

- „Labyrinth-Test“

Der Labyrinth-Test umfasst verschiedene komplex gezeichnete Labyrinth. Zum Lösen der Aufgabe soll die Testperson eine Linie vom Zentrum zum Ausgangspunkt ziehen.

4.3.1.2.2. Testdurchführung

Die Durchführungsdauer beläuft sich auf 50 bis 70 Minuten. Sie umfasst die Anwendung der zehn Standardtests. Für die Durchführung der zusätzlichen Tests müssen jeweils 10 bis 15 Minuten extra eingeplant werden (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.2.3. Objektivität

Da sowohl verbindliche Vorgaben bezüglich der Testdurchführung als auch der Testauswertungen existieren, können Durchführungs- und Auswertungsobjektivität als gegeben angesehen werden (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.2.4. Reliabilität

Die Reliabilität, also die Messgenauigkeit der Skalen, wurde mit Hilfe der Testhalbierungsmethode mit Spearman-Brown-Korrektur ermittelt. Eine Ausnahme hiervon stellen der Zahlensymboltest und der Symbolsuchtest dar. Die Reliabilität dieser beiden Tests wurde wie folgt ermittelt: Bei einer Testgruppe, bestehend aus 75 Kindern, wurden zunächst die Lösungen der ersten Testhälfte mit den Lösungen der zweiten Testhälfte korreliert und anschließend eine Spearman-Brown-Korrektur durchgeführt. Die Ermittlung der Reliabilität des IQs erfolgt durch die Interkorrelation und Verwendung der jeweiligen Reliabilitätswerte der entsprechenden Untertests, die zur Berechnung des betreffenden IQs benötigt werden.

Die Reliabilität der IQ-Werte variiert zwischen 0,91 und 0,96, die der Subtests beläuft sich auf Werte zwischen 0,69 und 0,88. Ursächlich für die höhere Reliabilität der IQ-Werte ist die Tatsache, dass diese ein Gesamtergebnis darstellen, das sich aus der Korrelation mehrerer Teilergebnisse zusammensetzt und somit höher ist als ein Teilergebnis (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.2.5. Validität

4.3.1.2.5.1. Konstruktvalidität

Um zu überprüfen, ob die Berechnung des Verbal- und Handlungs-IQs neben der Ermittlung des Gesamt-IQs sinnvoll ist, führt man die folgende Berechnung durch: Die Ergebnisse der einzelnen Subtests erfahren im Rahmen der Zwei-Faktoren-Lösung, der Faktorenanalyse nach der Maximum-Likelihood-Methode mit Varimax-Rotation, eine Faktorenladung. Diese bekräftigt die Bedeutung der Ermittlung eines Verbal- und Handlungs-IQs. Mit Hilfe der Faktorenanalyse lässt sich feststellen, dass für den Verbalteil die höchsten Ladungen im Bereich des ersten Faktors, im Bereich des Handlungsteils für den zweiten Faktor zu finden sind. Die höchste Ladung für den Verbalfaktor weist der „Wortschatztest“ auf, im Handlungsteil ist dies für den „Mosaik-

Test“ und das „Figurenlegen“ der Fall. Eine Ausnahme bilden die Subtests „Rechnerisches Denken“ und „Zahlennachsprechen“. Beide Tests weisen ähnliche Ergebnisse bei beiden Faktoren auf, wobei diese altersabhängige Unterschiede zeigen (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.2.5.2. Kriteriumsvalidität

Beim Vergleich der Gesamtergebnisse mit unterschiedlichen Schulformen lässt sich feststellen, dass der durchschnittliche Gesamt-IQ bei Schülern des Gymnasiums ungefähr eine Standardabweichung oberhalb des Mittelwertes von Real- und Hauptschülern liegt. Bei lernbehinderten Kindern liegt die Gesamtleistung zwei Standardabweichungen unterhalb der Gesamtleistung der Kinder der anderen Schulformen.

Auch ist eine Korrelation der Ergebnisse des HAWIK-III mit den Schulnoten im Bereich Mathematik und Deutsch möglich. Diese ergibt in Abhängigkeit vom Alter der Probanden Werte zwischen 0,4 bei jüngeren und 0,44 bei älteren Kindern im Vergleich Verbal-IQ Mathematik bzw. Deutsch sowie eine Ergebnisspanne von 0,25 (Mathematik) und 0,31 (Deutsch) für jüngere und 0,32 (Mathematik) und 0,33 (Deutsch) für ältere Kinder im Vergleich Handlungs-IQ Mathe bzw. Deutsch (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.2.6. Normen

Die Normierungsstichprobe beläuft sich auf $N = 1570$ Kinder (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.2.7. Anwendungsbereich

Der HAWIK-III lässt sich sowohl für die klinische als auch für die pädagogische Diagnostik nutzen (Tewes et al. [1999]).

4.3.1.3. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

4.3.1.3.1. Testbeschreibung

Beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter und Durwen [1990]) handelt es sich um die deutschsprachige Version des von Rey (1964) entwickelten „auditory verbal learning test“ (AVLT). Helmstaedter und Durwen sehen in diesem Test „ein

praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistung“ (Helmstaedter und Durwen [1990], S. 21). Die wird zum einen durch Wortwiedergabe, zum anderen mittels Wortwiedererkennung überprüft. Bei diesem Test wird dem Probanden eine Wortliste, bestehend aus 15 Substantiven, im Sekundentakt vorgelesen. Er wird im Anschluss aufgefordert, diese Wörter in einer beliebigen Reihenfolge zu wiederholen. Insgesamt sind fünf Durchgänge vorgesehen bevor, eine neue Wortliste, ebenfalls bestehen aus 15 Nomen, vorgegeben wird und auch reproduziert werden soll. Diese Wortliste dient der Interferenz. Nachdem der Proband die Liste wiederholt hat, wird er dazu angehalten die erste Wortliste erneut wiederzugeben. Nach einer Pause von ungefähr 30 Minuten wird eine dritte Wortliste präsentiert. Diese besteht aus Wörtern der ersten und zweiten Wortliste sowie aus Wörtern, die diesen semantisch und phonetisch ähneln. Der Prüfling wird aufgefordert, jene Wörter zu erkennen, die in der ersten Wortliste vorkamen.

Bei der Auswertung werden in Anlehnung an Helmstaedter und Durwen (1990) folgende Faktoren erfasst:

- „Unmittelbare Gedächtnisspanne“
Bei der unmittelbaren Gedächtnisspanne handelt es sich um die Menge der Wörter, die nach einmaligem Vorlesen durch den Probanden reproduziert werden konnte.
- „Lernleistung“
Unter der Lernleistung versteht man die Wortmenge, die nach fünfmaligem Vorlesen und Abzug der unmittelbaren Gedächtnisspanne wiedergegeben werden konnte (fünfter Abruf der ersten Wortliste).
- „Wiedergewinnungsleistung“
Die Wiedergewinnungsleistung stellt die Wortanzahl der ersten Wortliste dar, die nach Vorlesen und Reproduktion der zweiten, neuen Wortliste vorliegt (sechster Abruf der ersten Wortliste).
- „Verlust durch Interferenz“
Hierbei wird die Differenz zwischen dem fünften und sechsten Abruf gebildet.
- „Wiedererkennungsleistung“

Bei der Wiedererkennungsleistung wird die Anzahl der Wörter ermittelt, die beim Vorlesen der dritten Wortliste als richtig, das heißt der ersten Wortliste zugehörig, erkannt werden.

4.3.1.3.2. Testdurchführung

Der VLMT stellt einen einfach und schnell durchführbaren Test dar. Der Zeitrahmen umfasst erfahrungsgemäß ungefähr 45 Minuten. Hiervon muss eine vorgegebene 30-minütige Pause abgezogen werden, in der effektiverweise andere Aufgaben bearbeitet werden können.

4.3.1.3.3. Objektivität

Da sowohl Testanleitungen als auch Prüfungsvorschriften vorliegen, kann von einer gegebenen Testobjektivität ausgegangen werden.

4.3.1.3.4. Reliabilität und Validität

Aussagen zur Reliabilität und Validität sind nur eingeschränkt möglich, da in Deutschland bisher nur wenige diesbezügliche Untersuchungen vorliegen. Festgestellt wurde jedoch, dass der AVL T zur Diagnose einer Gedächtnisstörung herangezogen werden kann. (Schweisthal [1997]).

4.3.1.3.5. Normen

Für Erwachsene (N = 100) und Kinder im Alter zwischen 7 und 15 Jahren (N = 134) existieren Vergleichswerte.

4.3.1.3.6. Anwendungsbereich

Der VLMT wird in zahlreichen deutschen Kliniken zur Erfassung von Störungen im Bereich der Gedächtnisleistung genutzt. Auch in unserer Studie sollen mithilfe dieses Testes entsprechende Auffälligkeiten aufgedeckt werden. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Erfassung von verbalen Gedächtnisstörungen.

4.3.1.4. Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)

4.3.1.4.1. Testbeschreibung

Beim Aufmerksamkeits-Belastungstest handelt es sich um ein Testverfahren zur Erfassung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung. Er wurde von R. Brickenkamp entwickelt. Unter Aufmerksamkeit versteht Brickenkamp in Anlehnung an Rützel Selektion. Als Konzentration definiert er „eine leistungsbezogene, kontinuierliche und fokussierende Reizselektion, die Fähigkeit eines Individuums, sich bestimmten (aufgaben-) relevanten internen oder externen Reizen selektiv, d.h. unter Abschirmung gegenüber irrelevanten Stimuli ununterbrochen zuzuwenden und diese schnell und korrekt zu analysieren“ (Brickenkamp [1994], S.7).

Der d2-Test ist ein Durchstreichtest. Der Testaufbau sieht wie folgt aus: Der Proband erhält die Aufgabe in einer Buchstaben- und Zeichenreihe jeweils den Buchstaben „d“, der mit insgesamt zwei über oder unter dem „d“ angeordneten Apostrophzeichen kombiniert ist, durchzustreichen. Diese muss er von ähnlichen visuellen Reizen unterscheiden. Dazu zählen d's mit mehr oder weniger als zwei Apostrophzeichen sowie p's mit ein bis vier ergänzenden Apostrophen (Amelang [1997]). Insgesamt soll die Testperson 14 Zeilen à 47 Zeichen bearbeiten. Für jede Zeile hat er 20 Sekunden Zeit. Nach Ablauf von 20 Sekunden wird der Proband aufgefordert, in die nächste Zeile zu wechseln. Nach vier Minuten und 40 Sekunden ist der Testdurchlauf beendet.

4.3.1.4.2. Testdurchführung

Personen im Alter zwischen neun und 59 Jahren sind für die Durchführung des d2-Tests zugelassen. Die Testdauer beläuft sich zuzüglich der Anleitzeit auf etwa acht Minuten (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.4.3. Objektivität

Die Testobjektivität wird mittels genauer Testanweisungen, Auswerteschablonen und Normtabellen gesichert (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.4.4. Reliabilität

Der d2-Test zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität und Stabilität aus. Beide Parameter beruhen auf einer inneren Konsistenz der Werte Gesamtzahl (GZ),

Gesamtzahl minus Fehler (GZ-F) und Konzentrationsleistung (KL), die in zahlreichen Untersuchungen Werte $> 0,9$ erreichten (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.4.5. Validität

Die Konstruktvalidität, die faktorielle Validität und auch die empirische Validität sind neben der Augenscheinvalidität für die kurzfristigen Aufmerksamkeitsleistungen durch zahlreiche Studien belegt (Brickenkamp [1997]; Amelang [1997]).

4.3.1.4.6. Normen

Die Stichprobe für Kinder und Jugendliche zwischen neun und 20 Jahren umfasst $N = 3132$ Personen. Es existieren geschlechts-, altersgruppen- und schulspezifische Normen. Für Erwachsene im Alter zwischen 19 und 59 Jahren sind ebenfalls Normen vorhanden. Die Stichprobengröße beträgt hier $N = 3000$ Personen (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.4.7. Anwendungsbereich

Der d2-Test zählt zu einem in Deutschland häufig genutzten Testinstrument für Klinik und Wissenschaft.

4.3.1.5. Zahlenverbindungstest (ZVT)

4.3.1.5.1. Testbeschreibung

Der Zahlenverbindungstest nach Oswald und Roth (1987) stellt einen nonverbalen Intelligenztest dar. Er dient der Beurteilung der „kognitiven Leistungsgeschwindigkeit“. Intelligenz ist hier mit Informationsverarbeitung gleichzusetzen (Brickenkamp [1997]). Ziel der Entwicklung des ZVT war die Schaffung eines Prüfungsmediums, das unabhängig von Sprache, Motivation und Milieu einen Schwerpunkt auf basale Informationsverarbeitungsvorgänge legt. Der ZVT geht aus dem Trail-Making-Test von Reitan (1957) hervor.

Die Testperson bekommt vier verschiedene Zahlenblätter mit Ziffern von 1 bis 90 vorgelegt und erhält die Aufgabe, diese nach einem vorausgehenden Übungsdurchlauf der Reihe nach so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Die Zeit wird bei jedem Durchgang gestoppt. Um zu überprüfen, ob der Proband motorisch in der Lage ist, den ZVT durchzuführen, wird nach dem Probedurchlauf mit einer Übungseinheit

fortgefahren, bei der die Zahlen bereits verbunden worden sind und der Proband lediglich schnellstmöglich den Strichen folgen soll.

4.3.1.5.2. Testdurchführung

Beim ZVT handelt es sich um ein Testverfahren, das altersabhängig als Gruppen- (8-16 Jahre) oder als Einzeltest (8-60 Jahre) durchgeführt werden kann. Die Testdauer ist abhängig vom Probanden und bewegt sich zwischen fünf und zehn Minuten.

4.3.1.5.3. Objektivität

Laut Brickenkamp erfüllt der ZVT jegliche Voraussetzungen bezüglich der Durchführungs- und Auswertungsobjektivität. Die auf dem Testbogen angegebenen Tabellen dienen der Auswertung und sollten zur Fehlervermeidung genutzt werden (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.5.4. Reliabilität

Der ZVT zeichnet sich durch eine hohe Zuverlässigkeit aus, die durch Wiederholungstests belegt werden konnte und sich auf 0,81 bis 0,95 beläuft. Ähnliches gilt auch für den Konsistenzkoeffizienten, der zwischen 0,83 und 0,92 liegt (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.5.5. Validität

Korreliert man den ZVT mit anderen IQ-Tests wie z.B. dem PSB, HAWIE, IST, RAVEN oder CFT 3, so erhält man Ergebnisse zwischen 0,40 und 0,83 (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.5.6. Normen

Die für den ZVT genutzte Stichprobe beträgt $N = 2109$ Personen. Diese wurden unter Einbeziehung der schulischen Bildung, des sozialen Status und der Gemeindegröße bewertet (Brickenkamp [1997]).

4.3.1.5.7. Anwendungsbereich

Der ZVT findet in der klinischen Diagnostik sowie in schulischen Bereichen Anwendung (Oswald et al. [1987]).

4.3.1.6. Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT)

4.3.1.6.1. Testbeschreibung

Der von J.R. Stroop entwickelte Farbe-Wort-Interferenztest dient der Beurteilung „kognitiver Grundfunktionen“. Diese umfassen neben dem Lesen und Benennen auch die Selektivität (Farbe-Wort-Interferenz). Der auch als Stroop-Test bekannte FWIT zählt zu den sensomotorischen Speed-Leistungstests. Er zeichnet sich durch seine leichte Anwendbarkeit aus.

Der FWIT ermöglicht die „Fähigkeit der Informationsverarbeitung“ zu ermitteln, zu der die Auswertung, die Codierung und auch die Decodierung gehören. Die bewertbare Informationsverarbeitung ist jedoch auf den „optisch-verbale Funktionsbereich“ beschränkt. Ermittelt werden die Lesegeschwindigkeit, die Benennungsgeschwindigkeit (Nomination), der konzentrierte Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen (sog. Selektivität bzw. Interferenzneigung) und sensomotorische Aktionsgeschwindigkeit (allgemeiner Speedfaktor oder Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung) (Bäumler [1985]).

Der FWIT umfasst drei verschiedene Subtests („Farbwörterlesen“, „Farbstriche benennen“ und „Interferenzversuch“), die auf neun unterschiedlichen Farbtafeln dargestellt sind. Auf den Farbtafeln werden die Farben Rot, Grün, Gelb und Blau verwendet. Jede Testtafel umfasst drei Spalten mit insgesamt 72 Items. Je nach Aufgabenstellung sehen die Tafeln wie folgt aus:

- „Farbwörterlesen“
Hier sind die Farben als schwarz gedruckte Farbwörter dargestellt. Der Proband soll nun so schnell wie möglich die Farbwörter der Reihe nach laut vorlesen. Die benötigte Zeit wird festgehalten.
- „Farbstriche benennen“
Die Farbtafel umfasst in den Farben rot, grün, gelb und blau präsentierte Farbstriche. Auch hier kommt es auf Schnelligkeit an. Die Testperson wird, wie beim Subtest zuvor, aufgefordert, die Aufgabe so schnell wie möglich durchzuführen und die Farbe der Farbstriche zu nennen. Die vorgegebene Reihenfolge muss ebenfalls eingehalten werden.
- „Interferenzversuch“

Beim Interferenzversuch wird eine Testtafel vorgelegt, die farblich geschriebene Farbwörter umfasst. Der Proband soll nun die Farbe benennen, in der das Farbwort dargestellt ist. Zur Verdeutlichung sei folgendes Beispielwort genannt: **BLAU**. Die Testperson soll nun nicht BLAU vorlesen, sondern die Schriftfarbe laut Testtafel (in diesem Beispiel also ROT) benennen. Auch hier gelten dieselben Regeln bezüglich Geschwindigkeit und Reihenfolge wie bei den vorhergegangenen Tests.

Nach einem Durchgang, bei dem alle drei Subtests einmal durchgeführt worden sind, schließen sich zwei weitere Durchläufe an, so dass jede Aufgabenstellung insgesamt dreimal bearbeitet wird (Bäumler [1985]).

Für die Auswertung spielen folgende Faktoren eine entscheidende Rolle: Die für jeden einzelnen Subtest ermittelten Zeitwerte (drei gestoppte Zeiten pro Test [Rohwerte]) werden, nachdem der entsprechende Median bestimmt worden ist (z.B. 42s, 46s, 48s = Median 46s [Medianwert]), nach T transformiert. Somit ergeben sich aus der Variablen FWL der sog. „Lesewert“, aus der Variablen FSB der sog. „Benennungswert“ und aus der Variablen INT der sog. „Konfliktwert“. Diese drei „Grundvariablen“ stellen das „Subtestprofil“ dar. Neben diesen drei Medianwerten sind noch zwei weitere Variablen von Bedeutung.

Zu diesen zählen die sog. „regressionsbereinigten Residualwerte“ in Form der Variable NOM, die die „bereinigte Benennungsgeschwindigkeit“ bzw. „Nomination“ repräsentiert (das sog. „bereinigte Farbennenen“), und die Variable SEL, die als „bereinigte oder spezifische Interferenzvariable“, „konzentrativer Widerstand“ oder als „Selektivität“ bezeichnet werden kann („d.h. die Leistung im Interferenzversuch [INT] nach Auspartialisierung des Farbennenens“), die als Ausdruck der „individuellen Störanfälligkeit des Benennens bei „interferierendem“ Reizmaterial“ bezeichnet werden kann. Aus den zuletzt beschriebenen zwei Variablen und der Variable FWL wird das sog. „Drei-Faktoren-Profil“ erstellt. Mit Hilfe dieser Parameter können die „kognitiven Grundfunktionen“ des Stroop-Tests ermittelt werden, das „sensomotorische Aktionstempo“ (AKT), NOM und SEL (Bäumler [1985]).

4.3.1.6.2. Testdurchführung

Der Test wird in Form einer Einzeluntersuchung vorgenommen. In Bezug auf die Wiederholbarkeit ist festzuhalten, dass der Test mehrmals durchgeführt werden kann. Die Testdauer, die abhängig vom Probanden ist, umfasst sich auf ungefähr zehn Minuten. Die Alterszulässigkeit des FWIT liegt zwischen zehn und 84 Jahren (Bäumler [1985]).

4.3.1.6.3. Objektivität

Da durch das vorgegebene Auswertungsschema kein Raum zur Interpretation gegeben ist, liegt eine Objektivität von ungefähr 0,99 vor. Dieser Wert ist allerdings im geringen Maße von der Erfahrung des Testleiters abhängig. Die hierdurch in diesem Bereich bedingte Schwankung wirkt sich jedoch nicht negativ auf das Testergebnis aus (Bäumler [1985]).

4.3.1.6.4. Reliabilität

Der Farbe-Wort-Interferenztest zeichnet sich neben seiner Konsistenz auch durch seine Wiederholungszuverlässigkeit aus (Bäumler [1985]).

4.3.1.6.5. Validität

Die Validität repräsentiert die Gültigkeit des FWIT. Diese ist durch die Aufgabenstellung definiert. Das Lesen, Benennen und die Interferenz spiegeln den Inhalt des Tests wider und stellen somit die inhaltliche oder logische Validität dar. Mittels der Dimensionsanalyse lässt sich die innere Validität darlegen (Bäumler [1985]).

4.3.1.6.6. Normen

Die allgemeine Stichprobe umfasst 480 erwachsene Personen (N = 480) beiderlei Geschlechts (Bäumler [1985]).

4.3.1.6.7. Anwendungsbereich

Der FWIT findet nicht nur in der Forschung (Grundlagenforschung, angewandte Forschung), sondern auch in der Diagnostik gute Anwendungsmöglichkeiten. In der Forschung wird der Stroop-Test vor allem in jenen Bereichen genutzt, in denen „die

Konzentrations- und Informationsverarbeitungsleistungen des allgemeinen sensomotorischen Tempos, der Nomination, der Selektivität und der Lesefähigkeit“ eine Rolle spielen. Die Verwendung des FWIT in der Diagnostik ermöglicht eine „sehr gute und rasche Orientierungsmöglichkeit über das allgemeine kognitive Leistungsvermögen“ (Bäumler [1985]).

Folgende diagnostische Anwendungsbereiche profitieren von der Nutzung des FWIT:

- klinische Funktionsdiagnostik
- Eignungs- und Leistungsdiagnostik
- Zustandsdiagnostik in der Rehabilitation
- Prävention und Sonderschulwesen
- Entwicklungsdiagnostik.

Der FWIT ergänzt auf effiziente Weise den vorliegenden Studienaufbau, da in dieser Studie u. a. ein Schwerpunkt auf „kognitive Grundfähigkeiten“ (Bäumler [1985]) der Probanden gelegt wird.

4.3.1.7. Motorische Leistungsserie (MLS)

4.3.1.7.1. Testbeschreibung

Bei der motorischen Leistungsserie handelt es sich um ein computergestütztes Testverfahren zur Überprüfung der Feinmotorik (Schoppe [1974]). Es existieren verschiedene Versionen des MLS mit unterschiedlichen Subtests. Bei der vorliegenden Arbeit fand die Version nach Vassella für Rechts- bzw. Linkshänder Verwendung. Die verschiedenen Untertests wurden unabhängig von der Händigkeit zunächst mit der rechten und dann mit der linken Hand durchgeführt. In Abhängigkeit von den jeweiligen Untertests werden die Fehler, Fehlerdauer, Gesamtdauer und / oder Anzahl der Treffer erfasst. Folgende Subtests hatte der Proband zu lösen:

- „Steadiness“

Hierbei soll der Proband den für die rechte Hand vorgesehenen Stift (schwarz) in eine 5,2 mm weite Öffnung für 32 Sekunden hineinhalten, ohne dass er den Boden oder die Wand berührt. Für die Aussagekraft des Tests darf die Testperson während dieser Aufgabe und der noch folgenden Aufgaben den Arm nicht auflegen, sondern soll ihn frei schwebend halten. Dieser Subtest dient der

Prüfung, ob eine präzise Arm- und Handstellung eingenommen und auch für die vorgegebene Zeit beibehalten werden kann.

- „Liniennachfahren“

Beim Liniennachfahren soll der Proband mit dem Stift einer vorgegebenen Linie, die in Form einer Vertiefung dargestellt ist, folgen. Auch hier dürfen weder Wand noch Boden berührt werden. Mittels dieses Tests lässt sich die Genauigkeit der Arm-Hand-Bewegung prüfen.

- „Aiming“

Der Untertest „Aiming“ prüft die Durchführbarkeit kleinräumiger Zielbewegungen. Der Proband erhält die Aufgabe, jeden der vorgegebenen Punkte so schnell wie nur möglich zu berühren.

- „Tapping“

Beim „Tapping“ soll der Proband innerhalb von 32 Sekunden so häufig wie möglich auf eine Metallplatte klopfen. Hierbei wird die Geschwindigkeit der Handgelenk-Finger-Bewegung gemessen.

- „Stifte umstecken“

Dieser Subtest dient der Bewertung der Geschicklichkeit und Geschwindigkeit der Arm-Hand-Koordination. Die Aufgabe des Probanden ist es, lange Stifte aus einem 30 cm entfernt stehenden Kasten in vorgegebene Löcher, die in Form einer senkrecht stehenden Linie angeordnet sind, der Reihe nach einzustecken.

- „Pursuit Rotor“

Ein Teil der Probanden führt zusätzlich den Test „Pursuit Rotor“ aus, mit dem die Auge-Hand-Koordination überprüft werden kann. In diesem Subtest soll die Testperson mit einem Stift, der einen Lichtsensor enthält, einer sich gleichmäßig bewegenden Lichtquelle folgen.

4.3.1.7.2. Testdurchführung

Die Testdauer beläuft sich gewöhnlich auf zehn bis fünfzehn Minuten. Sie ist stark von dem Geschick und den Fähigkeiten der Untersuchungsperson abhängig.

4.3.1.7.3. Objektivität

Aufgrund der genauen Testinstruktionen, des standardisierten Vorgehens in der computergestützten Version und der computergestützten Auswertung ist die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität gegeben.

4.3.1.7.4. Reliabilität

In der Version nach Vassella beläuft sich Cronbachs Alpha für die beiden Subtests „Tapping“ und „Pursuit-Rotor“ auf $r = 0,94$ und $r = 0,73$ (Wiener Test-System [1996]).

4.3.1.7.5. Validität

Bei der Überprüfung der divergenten, der konvergenten und der faktoriellen Validität konnte bei allen Untertests der MLS eine signifikante Unterscheidung zwischen Patienten mit einer Contusio cerebri und gesunden Kontrollpersonen erkannt werden (Hamster [1991]). Daneben wurden mittels Faktorenanalysen bei Epilepsie-Patienten und bei gesunden Vergleichspersonen eine 6-Faktoren-Lösung bzw. unter Berücksichtigung des Subtests „Pursuit-Rotator“ sogar eine 7-Faktoren-Lösung, die in einer weiteren Studie von Ringendahl bestätigt werden konnte (Ringendahl [1998]), ermittelt (Hamster [1991]). Die Korrelation der MLS-Ergebnisse mit Intelligenz-, Konzentrations- und Persönlichkeitstests ergibt indes nur mäßige Resultate (Hamster [1991]).

4.3.1.7.6. Normen

Für die Version nach Vassella liegt ein Normbereich für Probanden in einem Alter zwischen sieben und 20 Jahren mit $N = 360$ vor (Wiener Testsystem [1996]).

4.3.1.7.7. Anwendungsbereiche

Die MLS findet in der klinischen und wissenschaftlichen Untersuchung Beachtung. Nach Spreen und Strauss ist die Beurteilung der motorischen Fähigkeiten ein wichtiger Bestandteil der neuropsychologischen Untersuchung, da pathologische Veränderungen des Nervensystems mit motorischen Auffälligkeiten einhergehen können (Spreen, Strauss [1998]). Unter diesem Gesichtspunkt werden auch unsere Probanden untersucht. Der Händigkeit entsprechend werden bei Rechtshändern die Ergebnisse der rechten und bei Linkshändern die Ergebnisse der linken Hand ausgewertet.

4.3.2. Psychologische Verfahren

Als psychologische Verfahren wurden in dieser Studie die Symptom-Checkliste von Derogatis, der Youth Self-Report und der Young Adult Self-Report eingesetzt.

4.3.2.1. Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R)

4.3.2.1.1. Testbeschreibung

Bei der Symptom-Checklist von Derogatis handelt es sich um ein Verfahren zur Erfassung von subjektiv empfundenen Beschwerden bezüglich körperlicher und psychischer Symptome in den vergangenen sieben Tagen. Dieser Test gewährt somit insbesondere einen Einblick in die „aktuelle psychische Belastung“ der befragten Person. Die SCL-90-R ist die deutschsprachige Version des von Derogatis und Mitarbeitern 1977 entwickelten Fragebogens. Die Auswahl ihrer Fragen beruht auf „psychologisch-psychiatrischen Konstrukten, die ihnen aufgrund ihrer klinischen Erfahrung relevant erschienen“ (Franke [1995], S. 11) Der Fragebogen enthält 90 Fragen, zu deren Beantwortung dem Probanden fünf Antwortmöglichkeiten („überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“, „stark“, „sehr stark“) vorgegeben sind. Die Fragen lassen sich folgenden Bereichen zuordnen:

- „Somatisierung“
Hierbei liegt der Schwerpunkt auf somatischen Beeinträchtigungen wie z.B. Herz- und Brustschmerzen.
- „Zwanghaftigkeit“
In diesen Bereich fallen neben Konzentrations- und Arbeitsstörungen auch sonstige zwanghafte Verhaltensweisen: „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun?“
- „Unsicherheit im Sozialkontakt“
Dieser Punkt umfasst den Bereich von leichter sozialer Unsicherheit bis hin zur völligen persönlichen Unzulänglichkeit. Folgendes Beispiel soll dies verdeutlichen: „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen an allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen?“
- „Depressivität“

Hier werden Fragen zu negativen Stimmungen wie Traurigkeit und Schwermut gestellt. „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter den Gedanken sich das Leben zu nehmen?“, ist eine Beispielsfrage aus diesem Bereich.

- „Ängstlichkeit“

Zu diesem Bereich gehören Gefühle von körperlich spürbarer Nervosität bis hin zu tiefer Angst. Gefragt wurde etwa: „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter plötzlichem Erschrecken ohne Grund?“

- „Aggressivität/Feindseligkeit“

Unter Aggressivität/Feindseligkeit werden Gefühle von Reizbarkeit und Unausgeglichenheit bis hin zu starker Aggressivität mit feindseligen Aspekten verstanden. Eine Frage, die diesen Bereich abdeckt, ist beispielsweise: „Wie sehr litten Sie in den vergangenen sieben Tagen an dem Gefühl, leicht reizbar und verärgerbar zu sein?“

- „Phobische Angst“

Dieser Bereich umfasst Gefühle von Bedrohung bis hin zu massiver phobischer Angst. Eine Frage zu diesem Komplex lautet: „Wie sehr litten Sie in den vergangenen sieben Tagen unter Befürchtungen, wenn sie alleine aus dem Haus gehen?“

- „Paranoides Denken“

Hierzu zählen neben Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühlen auch starkes paranoides Denken, dass beispielsweise durch die Frage: „Wie sehr litten Sie in den vergangenen sieben Tagen unter dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann?“

- „Psychotizismus“

In diese Kategorie fallen Gefühle von Isolation und Entfremdung bis hin zu einer möglichen Psychose. Als Beispielsfrage kann genannt werden: „Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter der Idee, dass andere Leute von ihren geheimsten Gedanken wissen?“

4.3.2.1.2. Testdurchführung

Der Proband erhält einen SCL-90-R-Fragebogen, den er selbstständig ausfüllen soll. Er wird angeleitet, „schnell und zügig“ und ohne Auslassen von Fragen zu antworten

(Franke[1995], S. 25). Die Bearbeitungszeit beläuft sich auf ungefähr 10-15 Minuten. Der Fragebogen kann ab einem Alter von 14 Jahren eingesetzt werden.

4.3.2.1.3. Objektivität

Da sowohl eine Vorgabe in Form des Fragebogens als auch genaue Bearbeitungsanweisungen existieren, ist die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität gegeben.

4.3.2.1.4. Reliabilität

Die Testzuverlässigkeit kann als gut beurteilt werden. Erfolgt innerhalb einer Woche ein Re-Test, so erhält man Reliabilitätswerte zwischen 0,69 und 0,92. Diese Werte konnten für Studierende ermittelt werden. Aufgrund der guten Re-Test-Reliabilität findet der Test auch im Sinne einer studienbegleitenden Verlaufsbeurteilung bei mehrmaliger Nutzung seine Verwendung. Berechnet man die interne Konsistenz für klinische und gesunde Stichproben, so lassen sich Ergebnisse zwischen 0,79 und 0,89 sowie 0,51 und 0,83 festhalten.

4.3.2.1.5. Validität

Mit Hilfe wiederholter Experten- und Patientenbefragungen konnte für die SCL-90-R eine sog. „face validity“ ermittelt werden. Eine faktorielle Validität kann hingegen nicht sicher bestimmt werden. Führt man eine Prüfung auf konvergente Validität durch, so lässt sich die Gültigkeit der meisten Skalen bestätigen. Bei der Interkorrelation dieser Skalen werden Ergebnisse zwischen 0,28 und 0,81 berechnet. Diese Ergebnisse sind teilweise recht hoch und beruhen auf der Komorbidität.

4.3.2.1.6. Normen

Die Stichprobe der SCL-90-R beläuft sich auf $N = 1006$. Geschlechts- und bildungsabhängige T-Werte sind mittels dieser Stichprobe bestimmbar. T-Werte zwischen 60 und 70 lassen auf eine „deutlich messbare psychische Belastung“ schließen (Franke [1995], S. 27 f.). Bei T-Werten zwischen 70 und 80 ist von einer „hohen bis sehr hohen psychischen Belastung“ auszugehen (Franke [1995], S. 28).

4.3.2.1.7. Anwendungsmöglichkeit

Dieses Selbsteinschätzungsverfahren eignet sich für psychologische, medizinpsychologische, psychosoziale, psychotherapeutische und psychiatrische Zwecke. Die SCL-90-R hilft bei der Beurteilung der momentan vorliegenden Problematik der Probanden. Mit Hilfe der hieraus folgenden, globalen Kennwerte können Aussagen über das Antwortverhalten der Probanden gemacht werden. Der „global severity index“ (GSI) dient der Erfassung der psychischen Belastung. Durch den „positive symptom distress index“ (PSDI) kann man Informationen über die Intensität der Antworten erhalten. Als weiterer globaler Kennwert fungiert das „positive symptom total“, kurz PST, das Auskunft über die Anzahl der Symptome gibt, bei denen eine Belastung vorliegt (Franke [1995]).

4.3.2.2. Youth Self-Report (YSR)

Bei zwei Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, wurde der Youth Self-Report – kurz YSR – angewandt.

4.3.2.2.1. Testbeschreibung

Bei dem Fragebogen für Jugendliche handelt es sich um die deutsche Fassung des Youth Self-Report der Child Behavior Checklist (Achenbach et al. [1987]; Achenbach [1991]c). Er umfasst zwei Teilbereiche. Der erste Testteil befasst sich schwerpunktmäßig mit der Erfassung und Selbsteinschätzung der individuellen Kompetenzen der befragten Kinder und Jugendlichen. Dieses wird durch die Bearbeitung von sieben Items erreicht, die sich mit den Themen „sportliche Aktivitäten“, „sonstige Freizeitaktivitäten“, „Mitgliedschaft in einem Verein“, „Arbeiten und Pflichten des Kindes“, „Freunde“, „Beziehung zu Geschwistern, Eltern und gleichaltrigen Kinder und Jugendlichen“ sowie „schulische Leistung“ beschäftigen. Die Items können den Untergruppen „allgemeine Aktivität“ (Items I, II, IV und VII) und „soziale Kompetenz“ (Items III, V und VI) zu geordnet werden. Das den Fragebogen bearbeitende Kind bzw. der den Fragebogen bearbeitende Jugendliche soll diese Fragen durch den Vergleich seiner Leistung mit der anderer gleichaltrigen Kinder und Jugendlicher beantworten. Das soll beispielhaft anhand der ersten beiden Items gezeigt werden. Die Kinder und Jugendlichen sollen angeben, welchen sportlichen oder

sonstigen Aktivitäten sie gerne nachgehen und wie viel Zeit sie damit verbringen. Als Antwortmöglichkeiten stehen ihnen weniger, gleich viel oder mehr Zeit im Vergleich zu Gleichaltrigen zur Verfügung. Neben dem Zeitfaktor sollen die Patienten zudem Auskunft darüber erteilen, wie gut sie die Aktivitäten im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen beherrschen (weniger gut, gleich gut, besser). Zur Auswertung der Items werden zwei Werte benötigt. Der eine wird aus den angegebenen Antworten für die Anzahl der Aktivitäten, der andere anhand eines Durchschnittswertes aus den Antworten bezüglich der Qualität und Intensität der Freizeitbeschäftigung gewonnen. Die übrigen Items werden nach einem ähnlichen Schema ausgewertet. Am Ende des ersten Testabschnittes erhalten die befragten Kinder die Möglichkeit, selbstständig und selbstverfasst Auskünfte über eigene Erkrankungen oder körperliche Behinderungen sowie über Themen, die ihnen Sorgen bereiten und Eigenschaften oder Sachen, die sie an sich am besten finden, zu erteilen. Diese Angaben werden bei der Auswertung jedoch nicht berücksichtigt.

Im zweiten Testbereich wird das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten, emotionalen Auffälligkeiten, körperlichen Beschwerden und sozial erwünschten Verhaltensweisen im Zeitraum der vergangenen sechs Monate erfragt. Genannter Testbereich beinhaltet 119 Problem-Items, von denen 102 der Beschreibung spezifischer Auffälligkeiten dienen. Sie können den acht Syndrom-Skalen „Sozialer Rückzug“ (I), „Körperliche Beschwerden“ (II), „Angst/Depressivität“ (III), „Soziale Probleme“ (IV), „Schizoid/Zwanghaft“ (V), „Aufmerksamkeitsstörungen“ (VI), „Delinquentes Verhalten“ (VII) und „Aggressives Verhalten“ (VIII) zugeordnet werden. Die ersten drei Skalen können unter dem Begriff „Internalisierende Störungen“, die letzten fünf unter „externalisierende Störungen“ zusammengefasst werden. Die einzelnen Syndrom-Skalen lassen sich durch Beispielaussagen verdeutlichen. Als Beispiel für die erste Skala dient die Aussage: „Ich bin lieber allein als mit anderen zusammen“. Beispielhaft für die Kategorie „Körperliche Beschwerden“ ist die Äußerung: „Ich fühle mich schwindelig“. Daneben können als Beispiele für die Bereiche (III) und (IV) die Angaben: „Ich fühle mich einsam“ (III) und „Ich verhalte mich zu jung für mein Alter“ (IV) fungieren. Die Skala (V) kann durch „Ich komme von bestimmten Gedanken nicht los“ repräsentiert werden. Eine Beispielaussage aus der sechsten Kategorie ist etwa: „Ich habe Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren oder länger aufzupassen“. Als

Beispiele für die letzten beiden Bereiche dienen die Angaben „Ich komme mit anderen Kindern oder Jugendlichen nicht zurecht“ (VII) und „Ich streite häufig oder widerspreche oft“ (VIII). Lediglich 101 der insgesamt 119 Items fließen in die endgültige Test-Auswertung ein. Dies beruht darauf, dass zwei (Item 2 und 4) dieser insgesamt 18 unausgewerteten Items „in den amerikanischen Analysen nicht zwischen klinischen Stichproben und Feldstichproben diskriminierten (Döpfner et al. [1994], S. 5). Die verbleibenden 16 Items erfassen vorteilhafte und sozial erwünschte Eigenschaften und sind aus diesem Grund kein Gegenstand der Testauswertung. Als Antwortmöglichkeiten stehen den Kindern und Jugendlichen die Ziffern 0 = zutreffend, 1 = etwas oder manchmal zutreffend und 2 = genau oder häufig zutreffend zur Verfügung (Döpfner et al. [1994]).

4.3.2.2.2. Testdurchführung

Für die Bearbeitung des YSR ist nach Erhalt des Fragebogens eine Bearbeitungszeit von 15-20 Minuten vorgesehen. Der YSR ist für Kinder und Jugendliche zwischen elf und 18 Jahren konzipiert (Döpfner et al. [1994]).

4.3.2.2.3. Objektivität

Durch das Vorliegen von standardisierten Frage- und Auswertebögen sowie durch genaue Angaben hinsichtlich des Bearbeitungsvorgehens sollte eine untersucherunabhängige Objektivität vorliegen.

4.3.2.2.4. Reliabilität

Die interne Konsistenz der 87er Version des YSR beläuft sich nach Ergebnissen deutschsprachiger Studien auf $r_{tt} = 0,70$. Dies kann entsprechend der Kriterien nach Lienert als ausreichend angesehen werden und ist mit einer befriedigenden Wiederholungszuverlässigkeit assoziiert (Lienert [1969]). Döpfner et al. untersuchten 1994 anhand einer deutschen Stichprobe diese Kriterien für die 91er Version des YSR (Döpfner et al. [1994]) und verglichen ihre Ergebnisse mit denen der amerikanischen Stichprobe von Achenbach (Achenbach [1991]c). Es lassen sich gute interne Konsistenzen mit Werten $\geq 0,86$ für die Bereiche „Gesamtauffälligkeit“, „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ ermitteln, die den amerikanischen Ergebnissen ähneln. In den Kategorien „Aggressives Verhalten“ und

„Angst/Depressivität“ beläuft sich die interne Konsistenz auf Werte zwischen $r_{tt} = 0,80$ und $r_{tt} = 0,86$ und kann als gut beurteilt werden, wenn auch die deutschen Ergebnisse geringer als die amerikanischen sind. Befriedigende Ergebnisse lassen sich in den Bereichen „Körperliche Beschwerden“, „Delinquentes Verhalten“, „Aufmerksamkeitsstörungen“ und bei den Mädchen zusätzlich auch bei „Soziale Probleme“ erzielen. Die Werte der amerikanischen Stichprobe sind auch bei diesen Kategorien etwas besser. In den verbleibenden Themengebieten „Sozialer Rückzug“, „Schizoid/ Zwanghaft“ sowie „Soziale Probleme“ bei den Jungen liegen die Ergebnisse für die interne Konsistenz unter $0,70$ ($r_{tt} < 0,70$) und sind somit nicht zufrieden stellend. Zudem reichen diese Werte erneut nicht an die Resultate der amerikanischen Studie heran (Döpfner et al. [1994]).

4.3.2.2.5. Validität

Abgesehen von dem Bereich „Sozialer Rückzug“, für den sich keine faktorielle Validität ermitteln lässt, erfüllen die übrigen Kategorien die hierfür erforderlichen Kriterien (Döpfner et al. [1994]).

4.3.2.2.6. Normen

Gesamt-T-Werte ≤ 37 gelten im Bereich der Kompetenzen, T-Werte ≤ 63 im Bereich der übergeordneten Syndromskalen (internalisierende Störungen, externalisierende Störungen und Gesamt-Wert) als klinisch auffällig (Döpfner et al. [1994]). Für die zur Vergleichszwecken dienende Einordnung der Untersuchungsergebnisse der Kompetenz- und Syndromskalen liegen deutsche Normierungen getrennt nach dem Geschlecht vor.

4.3.2.2.7. Anwendungsmöglichkeiten

Trotz der in einigen Bereichen bekannten Einschränkungen, die vor allem bei der Einzelfalldiagnostik eine Rolle spielen, eignet sich der YSR in Forschung und Klinik einzusetzen (Döpfner et al. [1994]).

4.3.2.3. Young Adult Self-Report (YASR)

Der Young Adult Self-Report dient der Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialer und emotionaler Störungen bei Erwachsenen in einem Alter zwischen 18 und 30 Jahren. Mit Hilfe dieses Fragebogens können beim Befragten Auffälligkeiten der

vergangenen sechs Monate erfasst werden. In der Grundstruktur gleicht der YASR dem zuvor beschriebenen YSR (s. o. 4.3.2.2.1 S.85). Einige Fragestellungen wurden jedoch an das fortgeschrittene Lebensalter und die veränderten Lebensumstände der Befragten angepasst. Die grundlegenden Übereinstimmungen erlauben einen Vergleich der Probleme in Kindheit und Jugend mit den Störungen im Erwachsenenalter. Zugleich können mögliche Entwicklungen und Zusammenhänge aufgedeckt werden.

4.3.2.3.1. Testbeschreibung

Wie beim YSR gliedert sich auch der YASR in zwei Testabschnitte. Der erste Testbereich beschäftigt sich mit positiven und negativen Aspekten der Themenbereiche Ausbildung, Arbeit und Partnerschaft. Daneben werden Fragen zum Umgang mit Freunden und der Familie gestellt. Am Ende dieses Testteils erhält der Proband die Aufgabe, frei formulierend über vorliegende Krankheiten, Behinderungen und Beeinträchtigungen, über vorhandene Sorgen und Probleme sowie über diejenigen Eigenschaften, die er an sich selbst am meisten schätzt, zu berichten. Der zweite Testabschnitt beinhaltet neben 110 spezifischen Problem-Items sowie einem zusätzlichen Item zu körperlichen Beschwerden – diese muss der Proband eigenständig formulieren – 14 weitere Items zu gesellschaftlich erwünschten Eigenschaften und schließlich drei Items zum Thema Drogenmissbrauch (Tabak, Alkohol, illegale Drogen). Auch beim YASR lassen sich die acht Skalen „Angst/ Depression“(I), „Sozialer Rückzug“(II), „Körperliche Beschwerden“(III), „Schizoid/Zwanghaft“ (IV), „Aufmerksamkeitsstörung“(V), „Aufdringlichkeit“(VI), „Aggressives Verhalten“(VII) und „Delinquentes Verhalten“ (VIII) unterscheiden. Viele der im YSR verwendeten Fragen liegen auch im YASR vor. An dieser Stelle wird daher auf eine Vorstellung von Beispielfragen verzichtet und auf die Exempel des YSR verwiesen (4.3.2.2.1 S.85). Als Antwortmöglichkeiten stehen dem Befragten „0“ für nicht zutreffend, „1“ für etwas oder manchmal zutreffend und „2“ für genau oder häufig zutreffend zur Auswahl (Achenbach [1997]).

4.3.2.3.2. Testdurchführung

Der YASR ist so konzipiert, dass er von dem zu untersuchenden Erwachsenen selbstständig bearbeitet werden kann. Der Zeitrahmen hierfür umfasst 15 bis 20 (Achenbach [1997]).

4.3.2.3.3. Objektivität

Durch das Vorliegen von standardisierten Fragebögen sowie von genauen Anweisungen hinsichtlich der Auswertung der einzelnen Kategorien scheint die Objektivität für das Testverfahren gewährleistet.

4.3.2.3.4. Reliabilität

Die Test-Re-Test-Reliabilität des YASR liegt nach einem Zeitraum von einer Woche bei 0,84 und ist somit als gut zu beurteilen. Die Test-Stabilität, mit der die Beständigkeit eines Testverfahrens über einen längeren Zeitraum hinweg überprüft werden kann, beläuft sich nach einer Zeitspanne von acht Monaten auf Werte zwischen 0,77 und 0,79 (Ferdinand et al. [1995]), nach zwei Jahren auf 0,69 (Ferdinand et al 2 [1995]b) und nach einem Zeitraum von 39 Monaten auf einen Wert von 0,58 (Achenbach [1997]).

4.3.2.3.5. Validität

Es konnte gezeigt werden, dass der YASR unter Berücksichtigung der Inhaltsvalidität, der Konstruktvalidität und der Kriteriumsvalidität als ein valides Testverfahren angesehen werden kann (Achenbach [1997]).

4.3.2.3.6. Normen

Zum Vergleich stehen geschlechtsspezifische Normen zur Verfügung. Die Stichprobe umfasst insgesamt 1059 Personen (N = 1059). Davon sind 575 weiblich und 484 männlich. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Normwerte des YASR für eine Altersspanne von 18 – 30 Jahren ermittelt wurden. Überschreitet ein Proband diese Altersgrenze, sind die Ergebnisse weniger aussagekräftig. Bei Auswertung des ersten Testabschnitts wird aus der Summe der in den einzelnen Themenbereichen erzielten Ergebniswerte der Median gebildet. Ein großer Medianwert wird als gut, ein kleiner Medianwert als schlecht eingestuft. Die Auswertung des zweiten Testteils ist ähnlich. Auch hier werden die Resultate der einzelnen Kategorien addiert. In der Kategorie „Substanzmissbrauch“ wird der Median aus der Summe der einzelnen Unterkategorien gebildet. Lediglich große Medianwerte gelten als klinisch bedeutend (Achenbach [1997]).

4.3.2.3.7. Anwendungsmöglichkeiten

Der YASR findet neben der Klinik auch in der Wissenschaft Verwendung. Das Testverfahren kann sowohl zur einmaligen als auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden.

4.3.2.4. Alterszuordnung der neuropsychologischen und psychologischen Testverfahren

Die zuvor beschriebenen neuropsychologischen und psychologischen Testverfahren werden in Abhängigkeit vom Alter des Probanden eingesetzt. Die Altersgrenze liegt bei 16 bzw. 18 Jahren.

Alter	Testverfahren
≤ 16 Jahre	HAWIK-R; VLMT; d2; ZVT; MLS
> 16 Jahre	HAWIE-R; VLMT; d2; ZVT; MLS

Tabelle 9: Alterszuordnung der neuropsychologischen Testverfahren

Alter	Testverfahren
≤ 18 Jahre	SCL-90; YSR
> 18 Jahre	SCL-90; YASR

Tabelle 10: Alterszuordnung der psychologischen Testverfahren

4.3.3. Medizinische Verfahren

Zu den angewandten medizinischen Verfahren zählen neben der körperlichen Untersuchung auch die Blutentnahme und die Magnetresonanztomographie.

4.3.3.1. Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung wurde sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den PKU-Patienten durchgeführt. Hierbei erfolgte die Erhebung der Parameter Größe, Gewicht, Blutdruck, Puls und neurologischer Status erhoben. Das Hauptaugenmerk lag bei der Untersuchung des neurologischen Status. Dazu gehörten im Einzelnen folgende:

- „Muskeleigenreflexe“

Zur Überprüfung der Muskeleigenreflexe wurden an der oberen Extremität der Bizepssehnen- und Radiusperiostreflex und an der unteren Extremität der Patellarsehnen- und Achillessehnenreflex untersucht. Die Reflexprüfung erfolgte im Seitenvergleich. Es wurde zwischen fehlenden (0), normalen (+), lebhaften (++) und sehr lebhaften (+++) Reflexen unterschieden.

Pathologisch können gesteigerte bzw. abgeschwächte oder fehlende Reflexe sein. Ersteres kann für eine zentrale Parese, letzteres für eine periphere Parese sprechen (Neurath et al. [2002]).

- „Tremor“

Zur Ermittlung eines eventuellen Tremors wurde überprüft, ob die schwebend gehaltenen Hände unwillkürliche rhythmische Bewegungen ausführen.

Liegen solche Bewegungsauffälligkeiten der Hände vor, ist ein Tremor anzunehmen. In diesem Fall muss in einem nächsten Schritt differentialdiagnostisch zwischen einem essentiellen, einem zerebellären und einem M. Parkinson- assoziierten Tremor unterschieden werden (Neurath et al. [2002]).

- „Ataxie“

Die Ataxie wurde grob orientierend durch die Beurteilung des Gangbildes der Testpersonen geprüft.

Als pathologisch zu bewerten ist eine Gangunsicherheit durch Schwanken oder Abweichungstendenzen bzw. ein vollständiger Verlust des Gleichgewichts beim Gehen. Ist dieses zu beobachten, so kann von einer vestibulären oder zerebellären Schädigung ausgegangen werden (Gleixner et al. [2005]).

- Muskeltonus

Der Muskeltonus wurde grob orientierend durch eine passive Bewegung der großen Gelenke (Arm- und Kniebeugung) im Seitenvergleich überprüft.

Ein schlaffer bzw. spastischer Tonus ist als pathologisch anzusehen. Als Ursache eines schlaffen Tonus kommt eine periphere Parese in Betracht. Ursächlich für eine spastische Parese kann eine zentrale Lähmung sein (Neurath et al. [2002]).

- Sensibilität

Zur Sensibilitätsprüfung wurde das „Zahlenerkennen“ durchgeführt. Hierzu schrieb der Untersuchende mit seinem Zeigefinger Zahlen auf beide entkleideten

Unterarme und Oberschenkel des Probanden, die dieser bei geschlossenen Augen benennen sollte. Mittels des Zahlenerkennens kann speziell das räumliche Auflösungsvermögen getestet werden.

Gelingt es dem Probanden nicht, die geschriebene Zahl bei geschlossenen Augen zu erkennen, so scheint das räumliche Auflösungsvermögen gestört. Diese Erscheinung kann insbesondere bei Läsionen in dem für die Sensibilität verantwortlichen Bereich der Großhirnrinde auftreten (Gleixner et al. [2005]).

- Körperkoordination

Die Körperkoordination wurde mit Hilfe der Diadochokinese, der Finger-Daumen-Abfolge-Bewegung („Pinzetten-Griff“) und dem Einbeinstand erhoben. Bei der Diadochokinese wird der Proband aufgefordert, beide Hände hochzunehmen und vorzugeben, mit der jeweiligen Hand eine Glühbirne einzuschrauben. Beim „Pinzetten-Griff“ soll der Proband mit den Fingern II – V nacheinander die Daumenspitze berühren. Diese Bewegungsabfolge wird mehrfach wiederholt, wobei bei jedem Durchgang die Geschwindigkeit gesteigert werden soll. Die Diadochokinese sowie der „Pinzetten-Griff“ dienen vor allem der Beurteilung der Feinmotorik. Beim Einbeinstand werden zwei Durchgänge unterschieden. Zunächst wird der Einbeinstand bei geöffneten Augen, danach bei geschlossenen Augen durchgeführt. Die beschriebenen Tests erfolgen stets im Seitenvergleich (Gleixner et al. [2005]).

Ein pathologisches Ergebnis liegt vor, wenn die Bewegungsabläufe bei der Diadochokinese und der Finger-Daumen-Bewegung verlangsamt, abgehakt und nicht flüssig erscheinen. Ein solcher Befund lässt sich mit einer zerebellären Erkrankung erklären (Neurath et al. [2002]). Der Einbeinstand ergibt einen pathologischen Befund, wenn der Proband zu einer Seite fällt. Ist das der Fall, so muss zwischen einer vestibulären Störung, einer Kleinhirnbeteiligung oder einer motorischen Lähmung und einer damit einhergehenden Schwäche des entsprechenden Beins unterschieden werden (Gleixner et al. [2005]).

- „Sprachauffälligkeit“

Während des Untersuchungsgesprächs wurde auf Sprachauffälligkeiten der Spontansprache geachtet. Es erfolgte eine Beurteilung der

Sprechgeschwindigkeit, des Sprechrhythmus und der Sprechmelodie sowie der Artikulation und Satzstruktur.

Lässt sich bei einem der oben beschriebenen Punkte eine Störung beobachten, so kann eine Schädigung der sprachdominanten linken Hemisphäre ursächlich sein (Neurath et al. [2002]).

Der für die körperliche Untersuchung verwendete Untersuchungsbogen ist im Anhang beigelegt.

4.3.3.2. Blutentnahme

Jedem Patienten wurden eine Serum- und eine EDTA-Monovette Blut abgenommen. Die Blutabnahme dient der Bestimmung des aktuellen Phenylalanin- und Tyrosinspiegels. Zusätzlich wurde eine DNA-Analytik durchgeführt.

4.3.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein modernes, nicht auf Röntgenstrahlen basierendes Schnittbildverfahren, das der Bildgebung dient. Das technische Grundprinzip der MRT basiert auf einem starken Magnetfeld, in das der Patient eingebracht wird. Dieses Hauptmagnetfeld wird durch einen Elektromagneten aufrechterhalten. Zusätzlich werden Gradient- und Shimspulen zur Erzeugung weiterer Magnetfelder und der später daraus resultierenden Bildgebung eingesetzt. Die Gradientenspulen liegen im Inneren des Magneten und erzeugen oberhalb des Hauptmagnetfeldes ein für die Ortskodierung erforderliches, weiteres Magnetfeld. Die Ortskodierung beschreibt die genaue Position, von dem das zu empfangende Signal (Hochfrequenzwelle, Hochfrequenzimpuls) stammt. Dieses Signal wird letztlich von sog. Körperspulen aufgenommen. Die Körperspulen verfügen neben ihrer Empfangsfunktion auch über eine Sendefunktion. Die Shimspulen dienen schließlich der Homogenisierung des Magnetfeldes, da nur ein homogenes Magnetfeld die Protonen adäquat anregen kann. Zunächst wird eine elektromagnetische Welle erzeugt. Hierdurch werden die Protonen dergestalt angeregt, dass sie nach Abebben der Welle ihrerseits Signale abgeben. Diese werden nach Aufnahme von einem Computer zu Bildern verarbeitet (Lasserre et al. [2003]; Kauffmann et al. [2001]).

4.3.3.3.1. Physikalische Grundlagen der MRT

Die für die Bildgebung in der MRT genutzten Atome sind Stoffe mit ungerader Nukleonenzahl (Protonen und Neutronen), die sich durch einen Eigendreh (Gesamtspin) auszeichnet, sich also „um die eigene Achse“ drehen. Die Rotation der Protonen führt auch zu einer Bewegung der die Protonen umgebenden Elektronen (elektrischer Dipolmoment). Hierdurch kommt es letztlich zur Entstehung eines kleinen Magnetfeldes um den Atomkern (internes Magnetfeld).

Insbesondere das Wasserstoffproton ist für die MRT-Bildgebung von besonderer Bedeutung, da es sehr häufig im Körper vorkommt und zudem die höchste Sensitivität in der MRT aufweist. Die Wasserstoffproton-Magnete sind unter Normalbedingungen nicht einheitlich ausgerichtet. Erst durch das Einbringen des Körpers in ein externes Magnetfeld (Hauptmagnetfeld) richten sich diese entlang des Magnetfeldes in parallele oder antiparallele Richtung aus. Neben ihrem „Eigendreh“ rotieren die Protonen nun zusätzlich auch um die Achse des Hauptmagnetfeldes (sog. Präzession). Die Geschwindigkeit, mit der sich die Protonen um die Hauptmagnetfeldachse drehen, ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und wird als Präzessionsfrequenz bzw. Larmorfrequenz bezeichnet. Dieses bedeutet, dass eine hohe Magnetstärke mit einer großen Präzessionsfrequenz einhergeht.

Durch das Aussenden von Hochfrequenzwellen, die der Frequenz der Präzession entsprechen, kommt es zu einer Anregung der Protonen, die sich durch eine Richtungsänderung (Wechsel von parallel nach antiparallel) darstellt. Zudem werden die Protonen durch die Hochfrequenzwellen synchronisiert. Nach Beendigung der Hochfrequenzwelleneinstrahlung fallen die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück, was bedeutet, dass sie zum einen ihre Richtung erneut ändern und zum anderen auch desynchronisieren. Die hierbei ausgesendeten Hochfrequenzsignale werden durch eine Antenne aufgefangen und schließlich zu MRT-Bildern weiterverarbeitet. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet.

Mit Hilfe der Zeitkomponenten T1 und T2 kann die Relaxation genauer bestimmt werden. Unter der T1-Zeit versteht man die longitudinale Relaxationszeit, die als die Zeitspanne definiert ist, in der 63 % der Protonen wieder ihre Ausgangslage einnehmen. Sie ist davon abhängig, wie schnell die einzelnen Protonen ihre Energie wieder an das umliegende Gewebe abgeben konnten, was maßgeblich durch den jeweiligen

Gewebetyp (Gitter) bestimmt wird. Daher nennt man die T1-Zeit auch Spin-Gitter-Relaxation. Sie ermöglicht die Unterscheidung verschiedener Gewebetypen. Die T2-Zeit wird auch als transversale Relaxationszeit bezeichnet. Hierunter versteht man die Zeit, die die Protonen benötigen, bis ihre Desynchronisierung eingetreten ist und somit der Quermagnetisierungsvektor an Größe abnimmt. Letzterer ist abhängig vom externen und internen Magnetfeld, weshalb auch von Spin-Spin-Relaxation gesprochen wird (Lasserre et al. [2003]; Kauffmann et al. [2001]).

4.3.3.3.2. Funktion der MRT in der vorliegenden Studie

Die an PKU-erkrankten Probanden wurden gebeten, zum Untersuchungstermin Schädel-MRT-Bilder mitzubringen, die wir im Rahmen der Untersuchung und des Beratungsgespräches begutachteten. Ein fachärztlicher Befund wurde durch das radiologische Institut der Universitätsklinik Münster erstellt.

Es ist bekannt, dass ein zu hoher Phe-Spiegel zu einer vermehrten Wasseransammlung führen kann, die bevorzugt periventrikulär auftritt. Mittels der MRT lassen sich solche Veränderungen gut erkennen, so dass die MRT in dieser Studie für die Feststellung und anschließende Bewertung eventuell vorliegender periventrikulärer Wasseranreicherungen genutzt wurde. Die magnetresonanztomographischen Auffälligkeiten werden anhand ihrer Lokalisation in der T2-gewichteten MRT bewertet. Anhand eines Evaluationsbogens wurden die MRT-Veränderungen in verschiedene Schweregrade unterteilt (Kloskascor). Im Evaluationsbogen sind die nachfolgenden Läsionlokalisationen berücksichtigt: Frontal-, Temporal-, Parietal- sowie Okzipitallappen, Cerebellum und Hirnstamm. Je nach Tiefenausdehnung bzw. Vorliegen einer Läsion in der jeweiligen Lokalisation werden Punktwerte verteilt, aus denen letztlich der Gesamtscore gebildet wird. Für Veränderungen, die nur bis ins tiefe Marklager reichen, wird eine Punktzahl von +1 vergeben. Läsionen, die eine Ausdehnung bis nach subkortikal zeigen oder im Cerebellum oder Hirnstamm auftreten, werden mit +2 bewertet. Daraus ergibt sich eine Spannweite des Gesamtscores von minimal 0 und maximal 12 Punkten. Der Evaluationsbogen ist im Anhang beigelegt.

4.3.4. Standardisiertes Interview

Vor Beginn der Testserie führte der Untersucher bei seiner Testperson ein standardisiertes Interview durch. In Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit –

PKU-Patient oder Kontrollperson – wurden ein PKU-spezifisches bzw. ein Kontrollperson-spezifisches Interview angewandt. Zunächst erfolgt die Beschreibung des Interviewbogens für PKU-Patienten.

4.3.4.1. Standardisiertes Interview zur Entwicklung erwachsener Patienten mit PKU

Bei diesem Interview lassen sich sechs Themenbereiche (A-F) unterscheiden. Im ersten Abschnitt (A) werden „Angaben zum Patienten“ erhoben. Hierzu gehören Auskünfte über das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Adresse und Telefonnummer sowie krankheitsbezogene Daten des Patienten. Daneben erfolgt eine Befragung des Patienten zum aktuellen Familienstand sowie zu leiblichen und angenommenen Kindern. Ferner wird nach dem höchsten Schulabschluss bzw. der zurzeit besuchten Schulform der Kinder gefragt. Weibliche PKU-Patienten, die die Frage nach leiblichen Kindern bejahen, werden zusätzlich zur maternalen PKU-Problematik interviewt, damit genauere Informationen zur Schwangerschaft (Diät ja/nein) und zur Gesundheit der Kinder (gesund/ krank) gewonnen werden können.

Darauf folgen Fragen zur „Wohnsituation des Patienten“. Der Patient wird gefragt, wo er aufgewachsen ist (Familie, beide Eltern; Familie, ein Elternteil; Verwandte; Adoptiv- oder Pflegefamilie; Heim; anders), wie sich sein aktuelles Wohnumfeld gestaltet (allein; mit Partner; mit Partner und Kindern; Wohngemeinschaft; Familie, beide Eltern; Familie, ein Elternteil; Verwandte; Adoptiv- oder Pflegefamilie; Heim; Betreutes Wohnen; Psychiatrie; anders) und mit wie vielen Personen er zusammen wohnt.

Der folgende Abschnitt C dient der Erhebung der Angaben zur „Ausbildung und Beruf des Patienten“. Nach Informationen über die Schulbildung des Befragten folgen Fragen nach seinem Einschulungsalter sowie nach einer etwaigen Rückstellung vor der Einschulung. Im Anschluss werden der weiterführende Schultyp, etwaige Wiederholungen einzelner Schulklassen und der höchste erreichte Schulabschluss bzw. die derzeit besuchte Schulform eruiert, gefolgt von Fragen zum Beruf. Zunächst sollen Angaben zu der Art der letzten abgeschlossenen bzw. der zurzeit absolvierten Berufsausbildung (schulische Berufsausbildung; Lehre mit oder ohne Meister; Studium; ohne abgeschlossene Berufsausbildung; anders) und der hierauf basierenden Berufsbezeichnung gemacht werden. Daneben werden Fragen zu abgebrochenen

Berufsausbildungen und zur derzeitigen Tätigkeit gestellt. Falls der Patient derzeit keiner Arbeit nachkommt, soll er angeben, wann und wie viel er (Wochenstunden) zuletzt gearbeitet hat. Schließlich werden Informationen zur „Arbeitsfähigkeit im letzten halben Jahr“ (immer arbeitsfähig; zeitweise arbeitsunfähig; überwiegend arbeitsunfähig; immer arbeitsunfähig; (Früh-)Rentner; anders) und zur „Selbsteinschätzung zur beruflichen Leistungsfähigkeit“ (voll; eingeschränkt; gar nicht; anders) erhoben.

Der nachfolgende Interviewteil D betrifft die Gesundheit der PKU-Patienten, sowohl unter allgemeinen als auch unter diätspezifischen Gesichtspunkten. Zu Beginn wird der Patient nach seiner Lebenszufriedenheit im Beruf, in der Partnerschaft und in der Gesundheit (sehr zufrieden; zufrieden; wenig zufrieden; gar nicht zu frieden) sowie nach seinem subjektiven gesundheitlichen Befinden befragt. Darauf folgen Fragen zu Erkrankungen in den vergangenen fünf Jahren (Erkrankungsart, Behandlungsform und -erfolg), zu aktuellen gesundheitlichen Beschwerden und aktueller Medikation, sowie zu erfolgten bzw. aktuell durchgeführten psychotherapeutischen oder psychiatrischen Behandlungen. Zudem erhält der Befragte die Möglichkeit, weitere Angaben zu seinem derzeitigen oder früheren Gesundheitszustand zu machen. Im Folgenden wird speziell die Diät des Patienten eruiert. Es werden genaue Angaben erhoben zu Beginn und Dauer der Diät, zu Diätänderungen einschließlich der hierfür ausschlaggebenden Gründe, sowie zu Beginn, Dauer und Abbruch der Einnahme von Aminosäuremischungen, bei letzteren wiederum unter Angabe der maßgeblichen Gründe. Daneben soll der Patient Beginn und Dauer der ärztlichen Betreuung sowie Gründe für deren Abbruch, den Zeitpunkt und Ort der letzten ärztlichen Vorstellung und den Zeitpunkt und die Höhe des letzten Phe-Spiegels benennen. Im weiteren Verlauf soll der Befragte die Diät und deren Auswirkungen subjektiv einzuschätzen. Er wird befragt über die Intensität der Belastung durch die Diät allgemein (gar nicht belastend; etwas belastend; ziemlich belastend; sehr belastend) und die der Stärke des Wunsches, die Diät zu beenden (gar nicht stark, etwas stark, ziemlich stark, sehr stark). Des Weiteren fordert man ihn zu einer Einschätzung des bisherigen Diätverlaufs (sehr zufrieden; zufrieden; weniger zufrieden; gar nicht zufrieden; anders) und der durch die Diät in Beruf, Partnerschaft und allgemeiner Lebensgestaltung verursachten Einschränkungen (gar nicht stark, etwas stark, ziemlich stark, sehr stark) auf.

Es folgt der Interviewabschnitt E, der schwerpunktmäßig „Angaben zum altersmäßigen nächstliegenden Geschwister“ erhebt, sofern der Patient Geschwister hat. Die hier gestellten Fragen entsprechend weitgehend denjenigen aus den vorausgegangenen Interviewteilen A – D. So werden auch hier Angaben zu Person und aktueller Wohnsituation des Geschwisters, zu dessen schulischem Werdegang und seiner beruflichen Situation, sowie zu dessen derzeitigem und zurückliegendem physischen und psychischen Gesundheitszustand erhoben.

Der letzte Teil des Interviews, Abschnitt F, beinhaltet Fragen zu den Eltern des Befragten, wie nach dem höchsten Schulabschluss sowie dem Namen und der Art der Berufsausbildung der biologischen Eltern. Exemplarisch ist ein Interviewbogen für die Befragung der PKU-Patienten im Anhang beigelegt.

4.3.4.2. Standardisiertes Interview zur Entwicklung erwachsener Begleitpersonen von Patienten mit PKU

Die Struktur des standardisierten Interviews für die gesunden Kontrollpersonen entspricht dem zuvor beschriebenen Aufbau des Patientenfragebogens. Da aufgrund der Gruppenzugehörigkeit zum gesunden Kontrollkollektiv beispielsweise Fragen zur maternalen PKU oder der Phe-armen Diät fehlen, ist diese Befragung insofern weniger umfangreich. Demgegenüber sieht nur dieses Interview Fragen nach sozialen Störungen oder Gesetzeskonflikten sowie nach einem Hilfesuch in einer Beratungsstelle vor.

Der Fragebogen beginnt mit Abschnitt G, in dem Angaben zur Begleitperson in Form von „Angaben zur Person“, „Wohnsituation“, „Schulbesuch“, „Beruf“, „Soziale Störungen der Begleitperson“ und „Gesundheit“ erfasst werden. Der sich anschließende zweite Interviewteil H gibt Auskunft über die Herkunftsfamilie der Begleitperson. Mit Ausnahme der eingangs beschriebenen Besonderheiten entsprechen die Fragen des standardisierten Interviews der Kontrollpersonen inhaltlich den unter 4.3.4.1 beschriebenen Fragen an die Patienten, so dass an dieser Stelle auf eine erneute Darstellung verzichtet wird. Ein Exemplar des Interviewbogens zur Entwicklung der erwachsenen Begleitperson der Patienten mit PKU ist im Anhang zu finden.

4.3.5. Statistische Methoden

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde das Computerprogramm SPSS (Statistical Package for Social Science) in der Windows-Version 12.0 verwendet. Die Darstellung

der Ergebnisse erfolgt in Form von Mittelwerten, Medianen, T-Tests und Korrelationstabellen. Auf diese Art und Weise können Unterschiede zwischen PKU-Patienten und Kontrollpersonen aufgedeckt und Beziehung hinsichtlich verschiedener Fragestellungen hergestellt bzw. widerlegt werden.

Kapitel 5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Studienergebnisse dargestellt. Zunächst werden die Resultate der psychologischen Testverfahren wiedergegeben. Hieran anschließend werden die MRT-Bilder, die Ergebnisse der Blutuntersuchungen und die Interviewbögen ausgewertet.

5.1. Young Adult Self-Report (YASR)

Bei der Auswertung des YASR lassen sich folgende Ergebnisse festhalten:

5.1.1. Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen

Vergleicht man zunächst die Antworten der Fragebögen zwischen den beiden Vergleichsgruppen, sind kaum Unterschiede im Hinblick auf die erzielten Mittelwerte sichtbar. Die für die jeweiligen Gruppen berechneten Ergebnisse weichen lediglich geringfügig voneinander ab. Trotz ähnlicher Mittelwerte lassen sich signifikante Resultate ermitteln.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,018
• PKU-Patienten	107	5,62	
• Kontrollgruppe	90	6,24	
Education			0,421
• PKU-Patienten	107	0,55	
• Kontrollgruppe	90	0,74	
Job			0,059
• PKU-Patienten	107	3,50	
• Kontrollgruppe	90	4,15	
Family			0,115
• PKU-Patienten	107	2,83	
• Kontrollgruppe	90	2,45	
Spouse			0,858
• PKU-Patienten	107	4,91	
• Kontrollgruppe	90	4,83	
Mean adaptive sum			0,104
• PKU-Patienten	107	204,58	
• Kontrollgruppe	90	212,89	
Mean adaptive T-value			0,899
• PKU-Patienten	107	44,26	
• Kontrollgruppe	90	44,18	
Angst/ Depressivität			0,031

<ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	7,47 5,76	
Sozialer Rückzug <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	2,74 2,12	0,044
Körperliche Beschwerden <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	2,99 2,38	0,119
Schizoid/ Zwanghaft <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	0,17 0,19	0,799
Aufmerksamkeitsstörungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	2,79 2,01	0,005
Soziale Probleme <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	2,0 2,1	0,604
Aggressives Verhalten <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	3,05 2,53	0,193
Delinquentes Verhalten <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	0,93 0,77	0,368
Gesamtrohwert <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	16,02 11,71	0,004
Gesamt-T-Wert <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	39,19 36,60	0,017
Internalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	47,14 44,01	0,031
Externalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten • Kontrollgruppe 	107 90	44,89 43,81	0,429

Tabelle 11: T-Test der Gruppenstatistik beim YASR

Signifikante Ergebnisse finden sich in den Bereichen „Friends“, „Angst/Depressivität“, „Sozialer Rückzug“, „Aufmerksamkeitsstörung“, und „Internalisierende Störungen“. In der Kategorie „Friends“ erreichen die gesunden Probanden einen höheren Mittelwert als die PKU-Patienten. Das Verhältnis liegt bei 6,34 (Kontrollpersonen) zu 5,62 (PKU-Patienten). Die Signifikanz beträgt 0,018. In punkto „Angst/Depressivität“ lässt sich für die PKU-Patienten ein Mittelwert von 7,47 ermitteln. Die Kontrollpersonen hingegen erreichen ein Ergebnis von 4,15. Die Signifikanz beläuft sich auf 0,031. Im Bereich

„Sozialer Rückzug“ schneiden die PKU-Patienten mit einem Mittelwert von 2,74 etwas schlechter als die Kontrollpersonen ab (2,12). Auch hier wird ein signifikantes Ergebnis von 0,044 erreicht. Bei der Kategorie „Aufmerksamkeitsstörungen“ lässt sich für die PKU-Patienten ein Mittelwert von 2,79 berechnen. Dieser Wert ist etwas höher als der der Kontrollpersonen (2,01). Die Signifikanz beläuft sich auf 0,005. Bezüglich „Internalisierende Störungen“ erreichen die PKU-Patienten einen Mittelwert von 47,14. Er liegt höher als der des Kontrollkollektivs (44,01) und besagt, dass die PKU-Patienten tendenziell häufiger an „Internalisierenden Störungen“ leiden als die Kontrollpersonen. Die Signifikanz liegt bei 0,031.

5.1.2. Altersabhängige Unterschiede

5.1.2.1. Patientenkollektiv

Teilt man nun das Patientenkollektiv nach dem Alter ($\leq 33,4$ Jahre und $> 33,4$ Jahre) in zwei Gruppen ein, so lässt sich das Nachfolgende ermitteln.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,049
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	5,98	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	5,25	
Education			0,131
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,76	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,34	
Job			0,600
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	3,63	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	3,38	
Family			0,809
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	2,86	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	2,79	
Spouse			0,077
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	4,39	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	5,43	

> 33,4 Jahre			
Mean adaptive sum			0,885
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	204,07	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	205,08	
Mean adaptive T-value			0,037
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	44,85	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	43,66	
Angst/ Depressivität			0,002
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	9,30	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	5,60	
Sozialer Rückzug			0,059
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	3,17	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	2,30	
Körperliche Beschwerden			0,027
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	3,63	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	2,34	
Schizoid/ Zwanghaft			0,020
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,30	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,038	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,012
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	3,35	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	2,23	
Soziale Probleme			0,044
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	2,35	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	1,64	
Aggressives Verhalten			0,009
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	3,80	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	2,28	
Delinquentes Verhalten			0,031
• PKU-Patienten	54	1,22	

<ul style="list-style-type: none"> ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	53	0,64	
Gesamtrohwert <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	54	19,31	0,002
Gesamt-T-Wert <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	53	12,66	
Gesamt-T-Wert <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	54	41,19	0,003
Internalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	53	37,15	
Internalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	54	49,91	0,007
Externalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	53	44,32	
Externalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	54	47,02	0,019
Externalisierende Störungen <ul style="list-style-type: none"> • PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre • PKU-Patienten > 33,4 Jahre 	53	42,70	

Tabelle 12: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten nach dem Alter getrennt

Bei diesem Altersvergleich lässt sich festhalten, dass sich einige der ermittelten Ergebnisse nur wenig, andere aber deutlich von einander unterscheiden. Zu den zuletzt genannten zählen die Bereiche „Friends“, „Spouse“, „Angst/Depressivität“, „körperliche Beschwerden“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Aufmerksamkeitsstörungen“, „Soziale Probleme“, „Aggressives Verhalten“, „Delinquentes Verhalten“, „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“. Mit Ausnahme des Bereichs „Spouse“ sind die Mittelwerte bei den jüngeren PKU-Patienten höher als bei den älteren Probanden. Die Abweichungen sind in diesen Themengebieten auch signifikant. Der in der Kategorie „Spouse“ größere Mittelwert der älteren Patientengruppe kann demgegenüber vernachlässigt werden, da dieser Unterschied das Kriterium der Signifikanz nicht erfüllt.

Besonders deutlich sind die Differenzen in den Bereichen „Schizoid/Zwanghaft“, „Angst/Depressivität“, „Aggressives Verhalten“ und „Delinquentes Verhalten“. Bei Fragen bezüglich des Themengebiets „Schizoid/Zwanghaft“ erreicht der jüngere Anteil des Patientenkollektivs einen Mittelwert von 0,30, der ältere Anteil der Befragten einen

Mittelwert von 0,0389. Dieser Wert entspricht ungefähr einem Achtel des Wertes des jüngeren Vergleichskollektivs. Die Signifikanz beläuft sich auf 0,020. In der Kategorie „Angst/ Depressivität“ liegt das Verhältnis bei 9,30 (PKU-Patienten \leq 33,4 Jahre) zu 5,60 (PKU-Patienten $>$ 33,4 Jahre) (+ 3/5) mit einer Signifikanz von 0,002, in dem Bereich „Aggressives Verhalten“ bei 3,80 (PKU-Patienten \leq 33,4 Jahre) zu 2,28 (PKU-Patienten $>$ 33,4 Jahre) (+ 3/5) mit einer Signifikanz von 0,009 und im Themengebiet „Delinquentes Verhalten“ bei 1,22 (PKU-Patienten \leq 33,4 Jahre) zu 0,64 (PKU-Patienten $>$ 33,4 Jahre) (+ 1/2). Die Signifikanz liegt hier bei 0,031.

Nach „Körperlichen Beschwerden“ befragt, erreicht der jüngere Anteil der PKU-Stichprobe ebenfalls einen etwas höheren Mittelwert als der ältere Teil des PKU-Vergleichskollektivs. Das Verhältnis beläuft sich auf 3,63 (PKU-Patienten \leq 33,4 Jahre) zu 2,34 (PKU-Patienten $>$ 33,4 Jahre) und zeigt eine zweiseitige Signifikanz von 0,027. Auch in den Kategorien „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ lassen sich für den jüngeren Anteil des Patientenkollektivs etwas höhere Mittelwerte (+ 10 % [49,91 zu 44,32 im Bereich „Internalisierende Störungen“; 47,02 zu 42,70 im Bereich „Externalisierende Störungen“]) feststellen als bei den älteren PKU-Patienten. Diese Ergebnisse sind mit Werten von $p = 0,007$ für „Internalisierende Störungen“ und $p = 0,019$ für „Externalisierende Störungen“ ebenfalls signifikant.

Die nachfolgende, abschließende Tabelle schlüsselt die Ergebnisse des YASR weiter nach dem Alter der PKU-Patienten auf, um etwaige altersbedingte Entwicklungen aufzudecken. Dargestellt werden jeweils die Mittelwerte in fünfjährigen Intervallen.

	\leq 25 Jahren	26- 30 Jahren	31 - 35 Jahren	36 - 40 Jahren	41 - 45 Jahren	$>$ 45 Jahren
Friends	6,80	6,11	5,25	5,68	3,40	3,00
Education	2,01	0,44	0,06	0,51	0,00	0,00
Job	3,80	4,33	3,69	3,03	3,20	0,00
Family	3,47	2,92	2,84	2,51	3,60	0,50
Spouse	4,33	5,17	4,38	5,57	4,80	4,00
Angst/Depressivität	7,47	8,83	8,75	5,71	6,40	8,00
Sozialer Rückzug	2,87	3,17	2,94	2,37	2,40	2,00
Körperliche Beschwerden	3,87	3,39	2,81	2,54	3,20	3,00
Schizoid/ Zwanghaft	0,20	0,06	0,38	0,03	0,20	0,00
Aufmerksamkeits-	3,27	3,00	3,28	2,14	1,80	3,50

störung						
Soziale Probleme	1,93	2,39	2,09	1,89	0,60	3,00
Aggressives Verhalten	2,93	3,94	3,16	2,54	2,00	5,50
Delinquentes Verhalten	1,67	1,28	0,88	0,63	0,40	0,00
Internalisierende Störungen	48,87	49,89	48,31	44,66	46,40	36,00
Externalisierende Störungen	47,13	45,06	45,47	43,57	41,80	47,50

Tabelle 13: YASR-Darstellung für die PKU-Patienten in 5-Jahres-Intervallen

Mit Ausnahme des Bereichs „Delinquentes Verhalten“, in dem abnehmende Mittelwerte mit einer Zunahme des Lebensalters assoziiert sind, lassen sich keine weiteren Tendenzen erkennen.

5.1.2.2. Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe ergibt die altersabhängige Betrachtung folgende Ergebnisse:

	N	Mittelwert	p
Friends			0,279
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	6,44	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	6,06	
Education			0,005
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	1,34	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	0,21	
Job			0,075
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	4,59	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	3,77	
Family			0,277
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	2,66	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	2,27	
Spouse			0,827
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	4,90	

<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	4,77	
Mean adaptive sum			0,065
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	220,29	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	206,57	
Mean adaptive T-value			0,005
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	45,86	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	42,74	
Angst/ Depressivität			0,638
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	6,00	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	5,53	
Sozialer Rückzug			0,427
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	2,28	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	1,98	
Körperliche Beschwerden			0,164
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	2,02	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	2,70	
Schizoid/ Zwanghaft			0,742
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	0,21	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	0,17	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,380
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	1,86	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	2,15	
Soziale Probleme			0,930
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	2,12	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	2,15	
Aggressives Verhalten			0,865
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen \leq 33,4 Jahre 	43	2,49	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen > 33,4 Jahre 	47	2,57	
Delinquentes Verhalten			0,073

• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	0,56	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	0,96	
Gesamtrohwert			0,191
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	10,44	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	12,87	
Gesamt-T-Wert			0,711
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	36,28	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	36,89	
Internalisierende Störungen			0,216
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	45,26	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	42,87	
Externalisierende Störungen			0,930
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	43,72	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	47	43,89	

Tabelle 14: T-Test der Gruppenstatistik der Kontrollpersonen nach dem Alter getrennt beim YASR

Bei der Kontrollgruppe sind die Abweichungen zwischen den Altersgruppen zwar überwiegend nicht signifikant, dennoch werden im Punkt „Education“ die Kriterien der Signifikanz mit $p = 0,005$ erreicht. In diesem Bereich erzielen die befragten Probanden $\leq 33,4$ Jahre einen höheren Mittelwert als das ältere Vergleichskollektiv. Das Verhältnis liegt bei 1,34 (Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre) zu 0,21 (Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre). Die Mittelwerte im Bereich „Job“ unterscheiden sich bei den beiden Altersgruppen um knapp einen Punkt (4,59 bei Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre und 3,77 bei Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahren). Signifikant ist diese Abweichung jedoch bei einem Wert von $p = 0,075$ nicht. Auch bei den PKU-Patienten liegen die Mittelwerte beider Altersgruppen in der Kategorie „Job“ sehr eng beieinander; sie unterscheiden sich lediglich um 7 %.

Ebenso wie bei den PKU-Patienten, bejahen auch die jüngeren Kontrollpersonen etwas häufiger Fragen aus dem Themengebiet „Angst/Depressivität“. Diese Abweichung ist jedoch nicht signifikant (0,638). Nach ihren „Körperlichen Beschwerden“ befragt,

erreicht das ältere Kontrollkollektiv einen etwas höheren Mittelwert als die jüngeren Probanden. Das Verhältnis liegt bei 2,7 (Probanden > 33,4 Jahre) zu 2,0 (Probanden ≤ 33,4 Jahre). Auch hier lässt sich keine Signifikanz ermitteln (0,164). Das „Delinquente Verhalten“ fällt bei den Kontrollpersonen > 33, 4 Jahre mit einem Mittelwert von 0,96 höher aus als bei den jüngeren Vergleichspersonen (0,56). Die Kriterien der Signifikanz werden jedoch auch hier nicht erreicht (0,73). Auffällig ist, dass bei der Untersuchung der Kontrollpersonen die älteren Probanden im Bereich der Delinquenz auffällig werden, wohingegen dies bei den PKU-Patienten die jüngeren Patienten sind.

Auch bezüglich der Kontrollpersonen soll eine Aufschlüsselung der Mittelwerte in fünfjährigen Abständen erfolgen.

	≤ 25 Jahren	26- 30 Jahren	31 - 35 Jahren	36 - 40 Jahren	41 - 45 Jahren	> 45 Jahren
Friends	6,50	6,75	6,00	5,42	6,20	6,50
Education	1,17	1,20	1,55	0,00	0,00	0,00
Job	4,67	4,35	4,86	4,42	2,93	3,57
Family	3,17	2,65	2,59	2,17	2,30	2,07
Spouse	4,67	4,65	5,10	4,67	5,13	4,57
Angst/Depressivität	4,00	7,45	4,23	7,67	6,43	4,43
Sozialer Rückzug	1,25	2,50	2,09	2,83	2,50	1,14
Körperliche Beschwerden	2,25	2,20	1,36	3,83	3,43	2,00
Schizoid/ Zwanghaft	0,38	0,20	0,14	0,33	0,21	0,00
Aufmerksamkeits- störung	1,88	2,10	1,50	2,83	2,79	1,29
Soziale Probleme	2,25	2,30	1,77	2,42	3,00	1,29
Aggressives Verhalten	3,13	2,85	1,50	3,25	3,29	2,00
Delinquentes Verhalten	0,83	0,40	0,86	1,08	1,21	0,43
Internalisierende Störungen	44,88	45,20	42,59	48,42	45,42	38,86
Externalisierende Störungen	48,13	44,05	40,86	46,42	46,00	41,21

Tabelle 15: YASR-Darstellung für die Kontrollpersonen in 5-Jahres-Intervallen

Eine vom Alter abhängende, richtungweisende Veränderung ist auch bei den Kontrollpersonen nicht feststellbar.

5.1.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Daneben soll ermittelt werden, ob neben altersspezifischen Auffälligkeiten auch geschlechtsspezifische Besonderheiten bestehen.

5.1.3.1. Patientenkollektiv

Aufgeteilt nach dem Geschlecht, stellen sich die Ergebnisse des YASR für die PKU-Patienten wie folgt dar:

	N	Mittelwert	p
Friends			0,165
• Männer	35	6,00	
• Frauen	72	5,44	
Education			0,271
• Männer	35	0,78	
• Frauen	72	0,44	
Job			0,978
• Männer	35	3,51	
• Frauen	72	3,50	
Family			0,630
• Männer	35	2,93	
• Frauen	72	2,77	
Spouse			0,144
• Männer	35	4,29	
• Frauen	72	5,21	
Mean adaptive sum			0,867
• Männer	35	205,40	
• Frauen	72	204,17	
Mean adaptive T-value			0,947
• Männer	35	44,29	
• Frauen	72	44,25	
Angst/ Depressivität			0,074
• Männer	35	5,89	
• Frauen	72	8,24	
Sozialer Rückzug			0,336
• Männer	35	3,06	
• Frauen	72	2,58	
Körperliche Beschwerden			0,009
• Männer	35	2,06	
• Frauen	72	3,44	
Schizoid/ Zwanghaft			0,219
• Männer	35	0,09	
• Frauen	72	0,21	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,986

• Männer	35	2,80	
• Frauen	72	2,79	
Soziale Probleme			1,000
• Männer	35	2,00	
• Frauen	72	2,00	
Aggressives Verhalten			0,062
• Männer	35	2,31	
• Frauen	72	3,40	
Delinquentes Verhalten			0,006
• Männer	35	1,46	
• Frauen	72	0,68	
Gesamttrahwert			0,258
• Männer	35	14,26	
• Frauen	72	16,88	
Gesamt-T-Wert			0,743
• Männer	35	38,86	
• Frauen	72	39,35	
Internalisierende Störungen			0,506
• Männer	35	48,14	
• Frauen	72	46,65	
Externalisierende Störungen			0,339
• Männer	35	43,60	
• Frauen	72	45,50	

Tabelle 16: YASR-Ergebnisse getrennt nach dem Geschlecht bei PKU-Patienten

Signifikante Resultate können in den Bereichen „Körperliche Beschwerden“ und „Delinquentes Verhalten“ ermittelt werden. Im Hinblick auf den ersten Gesichtspunkt erreichen die Frauen einen größeren Mittelwert, bei dem zweiten die Männer. Die zweiseitige Signifikanz beläuft sich auf einen Wert von 0,009 bzw. 0,006. Daneben lässt sich beobachten, dass sich Männer und Frauen in den Punkten „Spouse“, „Angst/Depressivität“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Aggressives Verhalten“, „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ – zwar nicht signifikant – aber dennoch deutlich voneinander unterscheiden. Mit Ausnahme der Kategorie „Internalisierende Störungen“ erreichen die Frauen stets größere Mittelwerte als die Männer.

5.1.3.2. Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe konnten die folgenden Ergebnisse festgestellt werden:

	N	Mittelwert	p
Friends			0,234
• Männer	43	6,02	
• Frauen	46	6,43	
Education			0,464
• Männer	43	0,88	
• Frauen	46	0,60	
Job			0,903
• Männer	43	4,12	
• Frauen	46	4,17	
Family			0,029
• Männer	43	2,85	
• Frauen	46	2,09	
Spouse			0,084
• Männer	43	5,38	
• Frauen	46	4,33	
Mean adaptive sum			0,748
• Männer	43	211,64	
• Frauen	46	214,05	
Mean adaptive T-value			0,913
• Männer	43	44,25	
• Frauen	46	44,12	
Angst/ Depressivität			0,003
• Männer	43	4,23	
• Frauen	46	7,15	
Sozialer Rückzug			0,461
• Männer	43	1,98	
• Frauen	46	2,26	
Körperliche Beschwerden			0,585
• Männer	43	2,23	
• Frauen	46	2,51	
Schizoid/ Zwanghaft			0,074
• Männer	43	0,30	
• Frauen	46	0,09	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,016
• Männer	43	1,60	
• Frauen	46	2,38	
Soziale Probleme			0,195
• Männer	43	1,88	
• Frauen	46	2,36	
Aggressives Verhalten			0,063
• Männer	43	2,05	
• Frauen	46	2,98	
Delinquentes Verhalten			0,017
• Männer	43	1,05	
• Frauen	46	0,52	
Gesamtrohwert			0,787

• Männer	43	11,44	
• Frauen	46	11,96	
Gesamt-T-Wert			0,703
• Männer	43	36,93	
• Frauen	46	36,30	
Internalisierende Störungen			0,469
• Männer	43	43,28	
• Frauen	46	44,68	
Externalisierende Störungen			0,177
• Männer	43	42,44	
• Frauen	46	45,06	

Tabelle 17: YASR-Ergebnisse getrennt nach dem Geschlecht bei den Kontrollpersonen

Für die Kontrollpersonen ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern in den Kategorien „Family“, „Angst/Depressivität“, „Aufmerksamkeitsstörung“ und „Delinquentes Verhalten“. Bezüglich des ersten und letzten Punktes erreichen die Männer größere Mittelwerte, bei den anderen beiden Punkten die Frauen. Ferner bestehen deutliche aber nicht signifikante Differenzen in den Bereichen „Spouse“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Aggressives Verhalten“, „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“.

5.1.4. Korrelation zwischen HAWIK-R bzw. HAWIE-R und YASR

Um festzustellen, ob eine Beziehung zwischen dem Verbal-, dem Handlungs- sowie dem Gesamt-IQ (ermittelt durch den HAWIK-R bzw. den HAWIE-R) und den Resultaten im YASR besteht, wurden die Ergebnisse beider Untersuchungen miteinander korreliert.

5.1.4.1. Patientenkollektiv

Dies zeigte sich für die PKU-Patienten folgendes Bild:

	Mean adaptive sum MZP1	Mean adaptive t-Value MZP1	Gesamt-T-Werte zu MZP1	Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen
Verbaler IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	0,254	0,280	- 0,068	- 0,092	0,003
• p	0,009	0,004	0,491	0,355	0,979

Handlungs-IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	0,183	0,217	- 0,083	- 0,159	0,058
• p	0,062	0,027	0,403	0,106	0,562
Gesamt-IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	0,226	0,267	- 0,082	- 0,131	0,020
• p	0,020	0,006	0,407	0,185	0,839

Tabelle 18: Korrelation der IQ-Ergebnisse mit den YASR-Ergebnissen des gesamten PKU-Patienten-Kollektivs

Bei den PKU-Patienten lassen sich für die „Mean adaptive sum“ und den „Mean adaptive T-value“ signifikante Korrelationsergebnisse für den Verbal- und Gesamt-IQ erkennen. Hinsichtlich des Handlungs-IQ zeigt sich ein signifikantes Ergebnis für den „Mean adaptive T-value“.

5.1.4.2. Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden folgende Werte ermittelt:

	Mean adaptive sum MZP1	Mean adaptive t-Value MZP1	Gesamt-T-Werte zu MZP1	Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen
Verbaler IQ					
• N	87	87	87	87	87
• Korrelation nach Pearson	0,242	0,281	0,055	0,168	- 0,078
• p	0,025	0,009	0,615	0,120	0,473
Handlungs-IQ					
• N	87	87	87	87	87
• Korrelation nach Pearson	0,231	0,161	- 0,155	0,051	- 0,077
• p	0,032	0,139	0,151	0,640	0,478
Gesamt-IQ					
• N	87	87	87	87	87
• Korrelation nach Pearson	0,270	0,270	- 0,148	0,042	- 0,152
• p	0,012	0,012	0,170	0,696	0,159

Tabelle 19: Korrelation der IQ-Ergebnisse mit den YASR-Ergebnissen der Kontrollgruppe

Die Korrelationsergebnisse der Kontrollpersonen ähneln denjenigen des Patientenkollektivs. Auch hier ergeben sich signifikante Korrelationsergebnisse hinsichtlich des Verbal- und Gesamt-IQ in den Bereichen „Mean adaptive sum“ und „Mean adaptive t-value“. Beim Handlungs-IQ ist das Korrelationsergebnis bei der „Mean adaptive sum“ signifikant.

5.1.5. Intelligenzspezifische Unterschiede

5.1.5.1. Patientenkollektiv

Als weiteres galt es festzustellen, ob sich die Mittelwerte des YASR in Abhängigkeit vom erzielten IQ-Wert der Patienten voneinander unterscheiden. Hierzu erfolgte die Aufteilung der PKU-Patienten in Abhängigkeit von ihrem IQ in zwei Gruppen. Als Grenz-IQ fungiert der in der Patientengruppe erzielte Median, der sich auf 100 IQ-Punkte beläuft. Es werden also die Ergebnisse der Patienten mit einem IQ von ≤ 100 mit denen > 100 verglichen.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,004
• IQ \leq 100	51	5,10	
• IQ $>$ 100	53	6,19	
Education			0,268
• IQ \leq 100	51	0,37	
• IQ $>$ 100	53	0,68	
Job			0,231
• IQ \leq 100	51	3,30	
• IQ $>$ 100	53	3,89	
Family			0,749
• IQ \leq 100	51	2,80	
• IQ $>$ 100	53	2,90	
Spouse			0,079
• IQ \leq 100	51	4,45	
• IQ $>$ 100	53	5,49	
Mean adaptive sum			0,102
• IQ \leq 100	51	201,615	
• IQ $>$ 100	53	211,79	
Mean adaptive T-value			0,008
• IQ \leq 100	51	43,58	
• IQ $>$ 100	53	45,06	
Angst/ Depressivität			0,175
• IQ \leq 100	51	8,33	
• IQ $>$ 100	53	6,62	

Sozialer Rückzug			0,636
• IQ \leq 100	51	2,80	
• IQ $>$ 100	53	2,62	
Körperliche Beschwerden			0,612
• IQ \leq 100	51	3,13	
• IQ $>$ 100	53	2,83	
Schizoid/ Zwanghaft			0,695
• IQ \leq 100	51	0,20	
• IQ $>$ 100	53	0,15	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,203
• IQ \leq 100	51	3,06	
• IQ $>$ 100	53	2,47	
Soziale Probleme			0,914
• IQ \leq 100	51	2,00	
• IQ $>$ 100	53	2,00	
Aggressives Verhalten			0,709
• IQ \leq 100	51	2,84	
• IQ $>$ 100	53	3,10	
Delinquentes Verhalten			0,124
• IQ \leq 100	51	0,73	
• IQ $>$ 100	53	1,16	
Gesamtrohwert			0,389
• IQ \leq 100	51	16,88	
• IQ $>$ 100	53	14,96	
Gesamt-T-Wert			0,405
• IQ \leq 100	51	39,71	
• IQ $>$ 100	53	38,51	
Internalisierende Störungen			0,420
• IQ \leq 100	51	48,14	
• IQ $>$ 100	53	46,43	
Externalisierende Störungen			0,582
• IQ \leq 100	51	44,18	
• IQ $>$ 100	53	45,19	

Tabelle 20: YASR-Ergebnisse getrennt nach dem IQ beim Patientenkollektiv

In den Kategorien „Friends“, „Education“, „Job“, „Family“ und „Spouse“, „Delinquentes Verhalten“ und „externalisierende Störungen“ sowie im Bereich der „Mean adaptive sum“ und dem „Mean adaptive t-value“ erzielen die PKU-Patienten mit einem IQ $>$ 100 höhere Mittelwerte als ihre Vergleichsgruppe. Signifikanzen waren allerdings nur in den Chargen „Friends“ (0,004) und „Mean adaptive T-value“ (0,008) zu ermitteln. In den übrigen Kategorien zeigen die Probanden mit einem IQ \leq 100 erhöhte, jedoch nicht signifikante Mittelwerte. Ausnahmen bilden die Bereiche „Soziale

Probleme“ sowie „Aggressives Verhalten“, in denen beide Gruppen annähernd gleiche Ergebnisse erzielen.

5.1.5.2. Kontrollpersonen

Die gleiche Gegenüberstellung fand auch bei der Kontrollgruppe statt. Die Gruppentrennung erfolgte mittels des Medians, der hier bei 114 lag.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,474
• IQ ≤ 114	44	6,37	
• IQ > 114	43	6,12	
Education			0,102
• IQ ≤ 114	44	0,44	
• IQ > 114	43	1,10	
Job			0,120
• IQ ≤ 114	44	3,80	
• IQ > 114	43	4,52	
Family			0,395
• IQ ≤ 114	44	2,64	
• IQ > 114	43	2,34	
Spouse			0,451
• IQ ≤ 114	44	5,07	
• IQ > 114	43	4,60	
Mean adaptive sum			0,127
• IQ ≤ 114	44	207,06	
• IQ > 114	43	218,74	
Mean adaptive T-value			0,078
• IQ ≤ 114	44	43,18	
• IQ > 114	43	45,30	
Angst/ Depressivität			0,256
• IQ ≤ 114	44	5,32	
• IQ > 114	43	6,47	
Sozialer Rückzug			0,071
• IQ ≤ 114	44	1,81	
• IQ > 114	43	2,51	
Körperliche Beschwerden			0,511
• IQ ≤ 114	44	2,61	
• IQ > 114	43	2,28	
Schizoid/ Zwanghaft			0,549
• IQ ≤ 114	44	0,16	
• IQ > 114	43	0,23	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,339
• IQ ≤ 114	44	2,20	
• IQ > 114	43	1,88	

Soziale Probleme			0,420
• IQ ≤ 114	44	2,02	
• IQ > 114	43	2,33	
Aggressives Verhalten			0,769
• IQ ≤ 114	44	2,52	
• IQ > 114	43	2,67	
Delinquentes Verhalten			0,697
• IQ ≤ 114	44	0,74	
• IQ > 114	43	0,83	
Gesamttrahwert			0,289
• IQ ≤ 114	44	13,02	
• IQ > 114	43	10,98	
Gesamt-T-Wert			0,769
• IQ ≤ 114	44	37,18	
• IQ > 114	43	36,70	
Internalisierende Störungen			0,184
• IQ ≤ 114	44	43,14	
• IQ > 114	43	45,70	
Externalisierende Störungen			0,974
• IQ ≤ 114	44	44,30	
• IQ > 114	43	44,23	

Tabelle 21: YASR-Ergebnisse getrennt nach dem IQ bei den Kontrollpersonen

Die Kontrollpersonen mit einem IQ > 114 erreichen in den Kategorien „Education“, „Job“, „Mean adaptive sum“, „Mean adaptive t-value“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Soziale Probleme“, „Aggressives Verhalten“, „Delinquentes Verhalten“ und „Internalisierende Störungen“ geringfügig höhere Mittelwerte als die Vergleichskohorte mit einem IQ ≤ 114. In den übrigen Bereichen ist dies umgekehrt mit Ausnahme der Kategorie „Externalisierende Störungen“, in der beide Vergleichsgruppen annähernd gleiche Werte erlangen. Die Kriterien der Signifikanz werden in keinem Bereich erreicht.

5.1.6. YASR und aktueller Diätstatus

Um zu erörtern, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des YASR und dem aktuellen Diätstatus besteht, haben wir diese Faktoren in Beziehung gesetzt.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,333
• zurzeit keine Diät	60	5,78	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	5,41	
Education			0,561

<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	0,49 0,66	
Job <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	3,33 3,64	0,530
Family <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	2,94 2,66	0,402
Spouse <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	4,90 4,82	0,892
Mean adaptive sum <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	206,30 201,58	0,511
Mean adaptive T-value <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	44,13 44,45	0,592
Angst/ Depressivität <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	6,79 8,05	0,292
Sozialer Rückzug <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	2,38 3,11	0,112
Körperliche Beschwerden <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	2,87 3,02	0,791
Schizoid/ Zwanghaft <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	0,13 0,23	0,404
Aufmerksamkeitsstörungen <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	2,79 2,75	0,937
Soziale Probleme <ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	1,85 2,20	0,333
Aggressives Verhalten			0,894

<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	2,97 3,05	
Delinquentes Verhalten			0,943
<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	0,93 0,95	
Gesamtrohwert			0,898
<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	16,03 15,75	
Gesamt-T-Wert			0,504
<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	39,54 38,59	
Internalisierende Störungen			0,381
<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	46,10 47,91	
Externalisierende Störungen			0,881
<ul style="list-style-type: none"> • zurzeit keine Diät • zurzeit strenge oder gelockerte Diät 	61 44	44,67 44,95	

Tabelle 22: Aktueller Diätstatus und YASR

Die ermittelten Ergebnisse aus dem YASR unterscheiden sich in den beiden Kategorien „zurzeit keine Diät“ und „zurzeit strenge oder gelockerte Diät“ nur sehr geringfügig. Ein signifikantes Resultat liegt nicht vor.

5.1.7. YASR und Alter bei Diätabbruch

Darüber hinaus war zu untersuchen, ob eine Beziehung zwischen dem Alter beim Diätabbruch und den Ergebnissen im YASR besteht. Die Patienten wurden danach unterteilt, ob sie die Diät über die Vollendung des 16. Lebensjahres hinaus einhielten oder sie bereits in einem jüngeren Alter abgebrochen hatten.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,780
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30 30	5,90 5,77	
Education			0,330

<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	0,60	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	0,29	
Job			0,686
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	3,57	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	3,81	
Family			0,113
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	3,16	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	2,55	
Spouse			0,669
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	4,77	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	5,10	
Mean adaptive sum			0,725
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	211,22	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	208,87	
Mean adaptive T-value			0,746
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	44,03	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	44,27	
Angst/ Depressivität			0,813
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	6,57	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	6,23	
Sozialer Rückzug			0,655
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	2,30	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	2,55	
Körperliche Beschwerden			0,648
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	3,23	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	2,87	
Schizoid/ Zwanghaft			0,148
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	30	0,30	
<ul style="list-style-type: none"> • Diätabbruch mit > 15 Jahren 	31	0,06	

Jahren			
Aufmerksamkeitsstörungen			0,231
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	2,30	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	2,97	
Soziale Probleme			0,632
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	1,67	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	1,84	
Aggressives Verhalten			0,307
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	2,40	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	3,10	
Delinquentes Verhalten			0,025
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	0,53	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	1,19	
Gesamtroh wert			0,748
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	16,73	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	15,87	
Gesamt-T-Wert			0,522
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	40,10	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	38,94	
Internalisierende Störungen			0,510
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	46,60	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	44,97	
Externalisierende Störungen			0,338
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	30	43,40	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	45,48	

Tabelle 23: Alter beim Diätabbruch und YASR

Die Differenzierung zwischen dem Diätabbruch bis zu einem Alter von 15 Jahren und in einem Alter von 16 Jahren oder älter zeigte in keiner Kategorie signifikante Unterschiede.

5.2. Symptom-Checklist (SCL-90-R)

5.2.1. Gegenüberstellung der Vergleichsgruppen

Bei der Auswertung der SCL-90-R wird zunächst mit der vergleichenden Darstellung der Ergebnisse zwischen PKU-Patienten und Kontrollpersonen begonnen.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,487
• PKU-Patienten	107	0,35	
• Kontrollgruppe	91	0,31	
Zwanghaftigkeit			0,074
• PKU-Patienten	107	0,46	
• Kontrollgruppe	91	0,33	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,014
• PKU-Patienten	107	0,44	
• Kontrollgruppe	91	0,26	
Depressivität			0,094
• PKU-Patienten	107	0,38	
• Kontrollgruppe	91	0,28	
Ängstlichkeit			0,104
• PKU-Patienten	107	0,32	
• Kontrollgruppe	91	0,22	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,450
• PKU-Patienten	107	0,27	
• Kontrollgruppe	91	0,23	
Phobische Angst			0,123
• PKU-Patienten	107	0,15	
• Kontrollgruppe	91	0,08	
Paranoides Denken			0,475
• PKU-Patienten	107	0,36	
• Kontrollgruppe	91	0,30	
Psychotizismus			0,186
• PKU-Patienten	107	0,18	
• Kontrollgruppe	91	0,12	
Summe der Belastungstendenzen			0,236
• PKU-Patienten	107	19,15	
• Kontrollgruppe	91	16,56	

Tabelle 24: SCL-Skalenwerte im Vergleich zwischen PKU-Patienten und Kontrollpersonen

Bei dem Großteil der Ergebnisse lassen sich keine signifikanten Feststellungen ermitteln. Lediglich in der Kategorie „Unsicherheit im Sozialkontakt“ kann ein signifikantes Resultat beobachtet werden. Die zweiseitige Signifikanz liegt hier bei 0,019. Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem im YASR festgestellten Ergebnis

bezüglich des Bereichs „Sozialer Rückzug“. Auch hier war der Unterschied zwischen Patienten und Kontrollkollektiv signifikant. In den übrigen Kategorien der SCL-90-R, vor allem in den Bereichen „Zwanghaftigkeit“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“ und „Phobische Angst“ erreichen die PKU-Patienten tendenziell höhere Mittelwerte als die gesunden Kontrollprobanden. Auch diese Beobachtung konnte bereits im YASR festgestellt werden, sollen aber mangels Signifikanz im Weiteren außer Betracht bleiben.

5.2.2. Altersabhängige Unterschiede

5.2.2.1. Patientenkollektiv

Ausgehend von der Alterstrennung der PKU-Patienten in ein 54 Probanden umfassendes Teilkollektiv im Alter von höchstens 33,4 Jahren und ein älteres Teilkollektiv, bestehend aus 53 Patienten, stellen sich die Ergebnisse der SCL-90-R wie folgt dar:

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,193
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,39	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,30	
Zwanghaftigkeit			0,65
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahren	54	0,57	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,36	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,17
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,59	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,29	
Depressivität			0,010
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,51	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,25	
Ängstlichkeit			0,033
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,41	
• PKU-Patienten	53	0,23	

> 33,4 Jahre			
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,035
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,36	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,19	
Phobische Angst			0,054
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,22	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,07	
Paranoides Denken			0,095
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,46	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,25	
Psychotizismus			0,043
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	0,26	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	0,11	
Summe der Belastungstendenzen			0,043
• PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	54	22,26	
• PKU-Patienten > 33,4 Jahre	53	15,98	

Tabelle 25: SCL-Skalenwerte zwischen PKU-Patienten ≤ 33,4 und > 33,4 Jahre

Der jüngere Anteil der PKU-Patienten schneidet überwiegend mit höheren Mittelwerten ab als der ältere Anteil des Patientenkollektivs. In den Kategorien „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Aggressivität/ Feindseligkeit“, „Psychotizismus“ und der „SCL-Summe der Belastungstendenzen“ lassen sich signifikante Beobachtungen festhalten. Hierbei weisen die jüngeren PKU-Patienten in den Bereichen „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“ und „Ängstlichkeit“ mit Mittelwerten zwischen 0,59 und 0,41 gegenüber den älteren Patienten (Mittelwerte zwischen 0,29 und 0,23) bei Signifikanzen von 0,017, 0,009 und 0,033 die höheren Ergebnisse auf. Diese Beobachtungen sind deckungsgleich mit den Ergebnissen aus dem YASR. Auch hier waren die jüngeren PKU-Patienten in den Bereichen „Sozialer Probleme“ und „Angst/Depressivität“ stärker betroffen.

Gleiches gilt i. E. für die Kategorien „Aggressivität/Feindseligkeit“ und „Psychotizismus“. Den (geringeren) Mittelwerten der PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahren von

0,36 und 0,26 stehen Werte von 0,19 und 0,11 bei der älteren Hälfte der Probanden mit PKU gegenüber. Die Signifikanz beläuft sich hier auf 0,035 bzw. 0,043. Auch in diesen beiden Bereichen lassen sich Übereinstimmungen zu den im YASR ermittelten Daten in den Kategorien „Schizoid/Zwanghaft“ und „Aggressives Verhalten“ finden.

Um auch bei der SCL-90-R eine genauere Altersverteilung der einzelnen Kategorien zu erhalten, wurden die Ergebnisse weiter aufgeschlüsselt. Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, wurden Untergruppen in fünfjährigen Intervallen gebildet und die Mittelwerte der Patienten aus der jeweiligen Untergruppe bestimmt.

	≤ 25 Jahre	26 - 30 Jahre	31 - 35 Jahre	36 - 40 Jahre	41 - 45 Jahre	> 45 Jahre
Somatisierung	4,53	4,00	4,97	3,64	4,75	0,00
Zwanghaftigkeit	5,20	4,44	5,81	3,33	5,50	3,00
Unsicherheit im Sozialkontakt	4,66	4,89	4,75	2,92	3,00	0,00
Depressivität	5,33	5,00	6,19	3,25	7,00	1,50
Ängstlichkeit	3,80	2,83	4,03	1,92	6,50	0,00
Aggressivität/ Feindseligkeit	1,73	1,94	1,91	1,14	2,25	2,00
Phobische Angst	0,80	0,56	1,94	0,50	1,50	0,00
Paranoides Denken	1,07	2,44	3,00	1,61	3,50	0,00
Psychotizismus	1,87	1,44	2,94	1,00	1,50	0,00
Summe der Belastungstendenzen	20,47	17,28	22,88	16,42	24,75	4,50

Tabelle 26: SCL-90-R-Darstellung für die PKU-Patienten in 5-jährigen Intervallen

Eine altersabhängige, tendenziell in eine Richtung verlaufende Veränderung der SCL-90-R-Werte der PKU-Patienten ist nicht zu erkennen.

5.2.2.2. Kontrollgruppe

Im Anschluss erfolgt nun die Auswertung der Alterstrennung bei den Kontrollpersonen.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,113
• Kontrollpersonen ≤ 33,4 Jahre	43	3,00	
• Kontrollpersonen > 33,4 Jahre	48	4,81	
Zwanghaftigkeit			0,540

<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	2,81	
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	3,35	
Unsicherheit im Sozialkontakt <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	1,74	0,090
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	2,98	
Depressivität <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	2,93	0,290
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	3,96	
Ängstlichkeit <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	2,02	0,768
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	2,27	
Aggressivität/ Feindseligkeit <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	1,42	0,964
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	1,40	
Phobische Angst <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	0,35	0,105
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	1,15	
Paranoides Denken <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	1,33	0,060
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	2,29	
Psychotizismus <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	0,72	0,214
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	1,50	
Summe der Belastungstendenzen <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	43	14,42	0,165
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre • Kontrollpersonen $> 33,4$ Jahre 	48	18,48	

Tabelle 27: SCL-Skalenwerte zwischen Kontrollpersonen $\leq 33,4$ Jahre und $> 33,4$ Jahre

Betrachtet man die Ergebnisse des Altersvergleichs bei den Kontrollpersonen, so kann festgehalten werden, dass die Kontrollpersonen > 33,4 Jahren mit Ausnahme des Bereichs „Aggressivität/ Feindseligkeit“ größere Mittelwerte erzielen als die jüngeren gesunden Vergleichspersonen. Die ermittelten Resultate sind aber nicht signifikant.

Auch bei den Kontrollpersonen wurde wie bei den Patienten eine detaillierte Aufschlüsselung der Resultate nach dem Alter in Fünf-Jahres-Schritten vorgenommen. Folgende Ergebnisse sind festzuhalten:

	≤ 25 Jahre	26 - 30 Jahre	31 – 35 Jahre	36 - 40 Jahre	41 - 45 Jahre	> 45 Jahre
Somatisierung	4,75	2,65	2,14	4,25	7,07	4,64
Zwanghaftigkeit	2,75	1,60	3,23	3,50	5,07	2,79
Unsicherheit im Sozialkontakt	1,63	1,55	1,86	2,58	4,60	2,36
Depressivität	1,38	3,25	2,55	4,42	5,27	3,71
Ängstlichkeit	2,25	1,6	1,77	2,17	4,13	1,36
Aggressivität/ Feindseligkeit	1,38	1,45	1,18	1,00	2,40	1,00
Phobische Angst	0,63	0,35	0,18	0,83	2,20	0,79
Paranoides Denken	0,88	1,35	1,36	2,50	3,13	1,86
Psychotizismus	0,75	0,80	0,55	1,33	2,53	1,07
Summe der Belastungstendenzen	14,00	13,35	13,18	20,08	23,87	17,07

Tabelle 28: SCL-90-R-Darstellung für die Kontrollpersonen in 5-jährigen Intervallen

Auch hier konnten keine besonderen Tendenzen ermittelt werden.

5.2.3. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Neben der Überprüfung von altersspezifischen Unterschieden sollen auch mögliche geschlechtsspezifische Differenzen untersucht werden.

5.2.3.1. Patientenkollektiv

Zunächst werden die Ergebnisse der PKU-Patienten aufgezeigt und diese, wie auch zuvor, im Anschluss den Ergebnissen der Kontrollpersonen gegenübergestellt.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,010
• Männer	35	0,24	
• Frauen	72	0,40	
Zwanghaftigkeit			0,274
• Männer	35	0,37	
• Frauen	72	0,50	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,172
• Männer	35	0,32	
• Frauen	72	0,50	
Depressivität			0,006
• Männer	35	0,23	
• Frauen	72	0,46	
Ängstlichkeit			0,043
• Männer	35	0,22	
• Frauen	72	0,37	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,290
• Männer	35	0,21	
• Frauen	72	0,30	
Phobische Angst			0,023
• Männer	35	0,05	
• Frauen	72	0,19	
Paranoides Denken			0,389
• Männer	35	0,28	
• Frauen	72	0,39	
Psychotizismus			0,010
• Männer	35	0,08	
• Frauen	72	0,23	
Summe der Belastungstendenzen			0,044
• Männer	35	15,37	
• Frauen	72	20,99	

Tabelle 29: SCL-Skalenwerte getrennt nach dem Geschlecht bei den PKU-Patienten

In den Bereichen „Somatisierung“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Phobische Angst“, „Psychotizismus“ und „Summe der Belastungstendenzen“ lassen sich signifikante Ergebnisse ermitteln. Die Frauen erreichen stets höhere Mittelwerte als die Männer.

5.2.3.2. Kontrollgruppe

Die Untersuchung der Kontrollprobanden ergab:

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,346
• Männer	43	0,28	
• Frauen	47	0,35	
Zwanghaftigkeit			0,369
• Männer	43	0,37	
• Frauen	47	0,29	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,479
• Männer	43	0,29	
• Frauen	47	0,23	
Depressivität			0,599
• Männer	43	0,26	
• Frauen	47	0,30	
Ängstlichkeit			0,567
• Männer	43	0,24	
• Frauen	47	0,20	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,551
• Männer	43	0,25	
• Frauen	47	0,21	
Phobische Angst			0,810
• Männer	43	0,07	
• Frauen	47	0,08	
Paranoides Denken			0,445
• Männer	43	0,34	
• Frauen	47	0,27	
Psychotizismus			0,286
• Männer	43	0,15	
• Frauen	47	0,09	
Summe der Belastungstendenzen			0,675
• Männer	43	15,91	
• Frauen	47	17,17	

Tabelle 30: SCL-Skalenwerte getrennt nach dem Geschlecht bei den Kontrollpersonen

Bei den Kontrollpersonen bietet sich bei der geschlechtspezifischen Betrachtung der Ergebnisse der SCL-90-R ein gänzlich anderes Bild. Hier sind durchweg nur sehr geringfügige Abweichungen zwischen Männern und Frauen (zwischen 0,01 und 0,08) zu beobachten. In keiner Kategorie können signifikante Resultate verzeichnet werden.

5.2.4. Korrelation zwischen HAWIK-R bzw. HAWIE-R und SCL-90-R

Auch für die SCL-90-R sollte bei den PKU-Patienten und Kontrollpersonen ermittelt werden, ob eine Beziehung zwischen den hier erzielten Ergebnissen und dem Verbal-, dem Handlungs- und Gesamt-IQ besteht, so dass eine Korrelation der Resultate beider Tests vorgenommen wurde.

5.2.4.1. Patientenkollektiv

Nachfolgend werden die Ergebnisse des HAWIK-R bzw. HAWIE-R mit den Skalenwerten der SCL-90-R verglichen. Zunächst werden die Bereiche „Somatisierung“, „Zwanghaftigkeit“, „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“ und „Ängstlichkeit“ fokussiert. Die weiteren Kategorien „Aggressivität/Feindseligkeit“, „Phobische Angst“, „Paranoides Denken“, „Psychotizismus“ und die Summe der Belastungstendenzen findet der Übersichtlichkeit halber in der nachfolgenden Tabelle 32 Beachtung.

	„Soma- tisie- rung“	„Zwang- haftig- keit“	„Un- sicher- heit im Sozial- kontakt“	„De- pressi- vität“	„Ängst- lich- keit“
Verbaler IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	- 0,222	- 0,231	- 0,155	- 0,187	- 0,281
• p	0,023	0,018	0,116	0,057	0,004
Handlungs-IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	- 0,197	- 0,257	- 0,136	- 0,180	- 0,282
• p	0,045	0,008	0,167	0,067	0,004
Gesamt-IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	- 0,233	- 0,271	- 0,170	- 0,211	- 0,309
• Signifikanz (2-seitig)	0,017	0,005	0,085	0,031	0,001

Tabelle 31: Korrelation der IQ-Ergebnisse mit den SCL-90-R-Ergebnissen des gesamten PKU-Patienten-Kollektivs – Teil 1

	„Aggres- sivität/ Feind- seligkeit “	„Pho- bische Angst“	„Para- noides Denken“	„Psycho- tizismus“	SCL- Summe d. Belas- tungs- tenden- zen
Verbaler IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation	- 0,256	- 0,284	- 0,191	- 0,228	- 0,268

nach Pearson					
• p	0,009	0,003	0,052	0,020	0,006
Handlungs-IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	- 0,234	- 0,239	- 0,189	- 0,197	- 0,257
• p	0,017	0,015	0,055	0,045	0,008
Gesamt-IQ					
• N	104	104	104	104	104
• Korrelation nach Pearson	- 0,275	- 0,297	- 0,217	- 0,242	- 0,299
• p	0,005	0,002	0,027	0,013	0,002

Tabelle 32: Korrelation der IQ-Ergebnisse mit den SCL-90-R-Ergebnissen des gesamten PKU-Patienten-Kollektivs – Teil 2

Signifikante Korrelationsergebnisse liegen im Bereich Verbal- und Handlungs-IQ für die überwiegende Anzahl der Kategorien vor, mit Ausnahme der Themen „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“ und „Paranoides Denken“. Die Ergebnisse des Gesamt-IQs weichen hiervon ab. Für den Gesamt-IQ lassen sich signifikante Ergebnisse in allen Kategorien außer in dem Bereich „Unsicherheit im Sozialkontakt“ ermitteln.

5.2.4.2. Kontrollgruppe

Auch für die Kontrollpersonen werden – aufgeteilt in zwei Tabellen – die Ergebnisse des HAWIK-R bzw. HAWIE-R mit den Skalenwerten der SCL-90-R korreliert.

	„Soma- tisie- rung“	„Zwang- haftig- keit“	„Un- sicher- heit im Sozial- kontakt“	„De- pressi- vität“	„Ängst- lich- keit“
Verbaler IQ					
• N	88	88	88	88	88
• Korrelation nach Pearson	- 0,182	- 0,070	- 0,061	0,049	- 0,063
• p	0,092	0,516	0,573	0,650	0,562
Handlungs-IQ					
• N	88	88	88	88	88
• Korrelation nach Pearson	- 0,175	- 0,185	- 0,087	- 0,091	- 0,194
• p	0,106	0,084	0,422	0,402	0,070
Gesamt-IQ					
• N	88	88	88	88	88

• Korrelation nach Pearson	- 0,243	- 0,155	- 0,106	- 0,054	- 0,145
• p	0,023	0,150	0,324	0,619	0,177

Tabelle 33: Korrelation der IQ-Ergebnisse mit den SCL-90-R-Ergebnissen der gesunden Vergleichskohorte – Teil 1

	„Aggressivität/ Feindseligkeit“	„Phobische Angst“	„Paranoides Denken“	„Psychotizismus“	SCL-Summe d. Belastungstendenzen
Verbaler IQ					
• N	88	88	88	88	88
• Korrelation nach Pearson	0,024	- 0,153	0,086	- 0,114	- 0,089
• p	0,823	0,158	0,425	0,289	0,409
Handlungs-IQ					
• N	88	88	88	88	88
• Korrelation nach Pearson	- 0,185	- 0,090	0,021	- 0,245	- 0,146
• p	0,084	0,410	0,846	0,021	0,176
Gesamt-IQ					
• N	88	88	88	88	88
• Korrelation nach Pearson	- 0,083	- 0,151	0,014	- 0,186	- 0,168
• p	0,443	0,162	0,900	0,082	0,119

Tabelle 34: Korrelation der IQ-Ergebnisse mit den SCL-90-R-Ergebnissen der gesunden Vergleichskohorte – Teil 2

Ein signifikantes Ergebnis kann bei den Kontrollpersonen nur beim Gesamt-IQ im Bereich „Somatisierung“ aufgezeigt werden. Die zweiseitige Signifikanz liegt hier bei 0,023.

5.2.5. Intelligenzspezifische Unterschiede

5.2.5.1. Patientenkollektiv

Ferner soll ermittelt werden, ob der von den PKU-Patienten im HAWIK-R bzw. HAWIE-R erzielte IQ-Wert die Ergebnisse in der SCL-90-R beeinflusst, ob also ein Zusammenhang besteht zwischen der Intelligenz und den mithilfe der SCL-90-R erfassten subjektiv empfundenen körperlichen oder psychischen Beschwerden der Probanden. Hierzu wurden die Ergebnisse der beiden Tests wie auch bei der Auswertung des YASR miteinander in Bezug gesetzt, indem die Patienten und

Kontrollpersonen anhand des Medians des Gesamt-IQs in zwei Gruppen aufgeteilt wurden und der SCL-90-R für jede Gruppe gesondert ausgewertet wurde. Die Ergebnisse wurden einander gegenübergestellt. Bei dem PKU-Kollektiv liegt die durchschnittliche Intelligenz bei 100.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,017
• IQ ≤ 100	51	0,44	
• IQ > 100	53	0,27	
Zwanghaftigkeit“			0,027
• IQ ≤ 100	51	0,60	
• IQ > 100	53	0,34	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,154
• IQ ≤ 100	51	0,54	
• IQ > 100	53	0,36	
Depressivität			0,089
• IQ ≤ 100	51	0,47	
• IQ > 100	53	0,30	
Ängstlichkeit			0,013
• IQ ≤ 100	51	0,44	
• IQ > 100	53	0,22	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,048
• IQ ≤ 100	51	0,35	
• IQ > 100	53	0,19	
Phobische Angst			0,021
• IQ ≤ 100	51	0,25	
• IQ > 100	53	0,05	
Paranoides Denken			0,047
• IQ ≤ 100	51	0,49	
• IQ > 100	53	0,24	
Psychotizismus			0,032
• IQ ≤ 100	51	0,27	
• IQ > 100	53	0,11	
Summe der Belastungstendenzen			0,007
• IQ ≤ 100	51	23,63	
• IQ > 100	53	15,02	

Tabelle 35: Bedeutung des Gesamt-IQ für die Ergebnisse der SCL-90-R beim Patientenkollektiv

Es lässt sich feststellen, dass die errechneten Mittelwerte der PKU-Patienten mit einem IQ > 100 in allen Kategorien etwa um ein Drittel bis sogar zur Hälfte geringer sind als die erzielten Mittelwerte der PKU-Patienten mit einem IQ ≤ 100. Diese Beobachtungen

sind mit Ausnahme der Bereiche „Unsicherheit im Sozialkontakt“ und „Depressivität“ auch signifikant.

5.2.5.2. Kontrollgruppe

Die gleichen Untersuchungen fanden ebenfalls bei der gesunden Kontrollgruppe statt. Der durchschnittliche IQ der Kontrollpersonen lag bei 114,0, so dass die zwei Gruppen $IQ \leq 114$ und $IQ > 114$ zu unterscheiden waren.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,022
• $IQ \leq 114$	45	0,41	
• $IQ > 114$	43	0,24	
Zwanghaftigkeit			0,309
• $IQ \leq 114$	45	0,39	
• $IQ > 114$	43	0,29	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,982
• $IQ \leq 114$	45	0,27	
• $IQ > 114$	43	0,26	
Depressivität			0,793
• $IQ \leq 114$	45	0,29	
• $IQ > 114$	43	0,27	
Ängstlichkeit			0,259
• $IQ \leq 114$	45	0,27	
• $IQ > 114$	43	0,18	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,919
• $IQ \leq 114$	45	0,23	
• $IQ > 114$	43	0,24	
Phobische Angst			0,561
• $IQ \leq 114$	45	0,09	
• $IQ > 114$	43	0,07	
Paranoides Denken			0,696
• $IQ \leq 114$	45	0,29	
• $IQ > 114$	43	0,32	
Psychotizismus			0,117
• $IQ \leq 114$	45	0,17	
• $IQ > 114$	43	0,07	
Summe der Belastungstendenzen			0,426
• $IQ \leq 114$	45	18,20	
• $IQ > 114$	43	15,79	

Tabelle 36: Bedeutung des Gesamt-IQ für die Ergebnisse des SCL-90-R beim Patientenkollektiv

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Kontrollpersonen mit einem $IQ \leq 114$ in nahezu allen Bereichen im Vergleich zur Vergleichsgruppe einen höheren Mittelwert aufweisen. Ausnahmen hiervon bilden lediglich die Kategorien „Aggressivität/ Feindseligkeit“ sowie „Paranoides Denken“. Hier erreicht die Kontrollkohorte mit einem $IQ > 114$ jedoch nur geringfügig höhere Ergebnisse von 0,24 zu 0,23 bzw. von 0,32 zu 0,29. Die Kriterien der Signifikanz werden indes lediglich im Bereich „Somatisierung“ erreicht. Die 2-seitige Signifikanz beträgt 0,022.

5.2.6. SCL-90-R und aktueller Diätstatus

Wie schon beim YASR erfolgt, soll auch für die SCL-90-R festgestellt werden, ob der aktuelle Diätstatus der Patienten die Ergebnisse dieses Testverfahren beeinflusst hat. Hier wurde danach differenziert, ob die Patienten gegenwärtig zumindest noch eine gelockerte Diät einhielten oder sich normal ernährten.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,879
• zurzeit keine Diät	61	0,34	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,35	
Zwanghaftigkeit			0,947
• zurzeit keine Diät	61	0,45	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,46	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,679
• zurzeit keine Diät	61	0,44	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,39	
Depressivität			0,941
• zurzeit keine Diät	61	0,36	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,37	
Ängstlichkeit			0,501
• zurzeit keine Diät	61	0,29	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,35	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,560
• zurzeit keine Diät	61	0,24	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,28	
Phobische Angst			0,496
• zurzeit keine Diät	61	0,12	

• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,18	
Paranoides Denken			0,595
• zurzeit keine Diät	61	0,31	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,37	
Psychotizismus			0,957
• zurzeit keine Diät“	61	0,17	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	0,18	
Summe der Belastungstendenzen			0,876
• zurzeit keine Diät	61	18,67	
• zurzeit strenge oder gelockerte Diät	44	19,15	

Tabelle 37: Aktueller Diätstaus und SCL-90-R

Auch bei der SCL-90-R lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „zurzeit keine Diät“ und „zurzeit strenge oder gelockerte Diät“ feststellen.

5.2.7. SCL-90-R und Alter bei Diätabbruch

Ein weiterer Punkt der Untersuchung war, ob das Alter bei Diätabbruch zu einem Unterschied in den Resultaten der SCL-90-R führt.

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,347
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,41	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,33	
Zwanghaftigkeit			0,745
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,42	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,47	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,533
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,36	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,46	
Depressivität			0,831
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,36	

• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,38	
Ängstlichkeit			0,492
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,26	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,33	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,726
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,20	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,22	
Phobische Angst			0,749
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,13	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,10	
Paranoides Denken			0,596
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,34	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,28	
Psychotizismus			0,800
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	0,18	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	0,16	
Summe der Belastungstendenzen			0,974
• Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren	31	19,26	
• Diätabbruch mit > 15 Jahren	31	19,13	

Tabelle 38: Alter beim Diätabbruch und SCL-90-R

Auch bei der Auswertung der SCL-90-R zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden miteinander verglichenen Kategorien.

5.3. MRT

Die PKU-Patienten brachten, wie zuvor gebeten, zum Untersuchungstermin aktuelle Schädel-MRT-Bilder mit. Im Laufe der Studie wurden diese einem Radiologen zur Beurteilung vorgelegt und anhand vorgegebener Kriterien bewertet. Insgesamt wurden 77 MRT-Bilder befundet und je nach Ergebnis der Kategorie „Kloskascore 0 – 3“ oder „Kloskascore 4 – 8“ zugeordnet.

	Anzahl
Kloskascore 0-3	41 (53,2 %)
Kloskascore 4-8	36 (46,8%)
Gesamt	77 (100 %)

Tabelle 39: MRT-Befunde der PKU-Patienten

5.3.1. MRT-Befunde und Alter

In diesem Zusammenhang stellte sich die Frage, ob bei den älteren PKU-Patienten, die aufgrund ihres Alters gewöhnlich seit längerem keine Diät mehr hielten, die MRT-Befunde gravierende Veränderungen aufweisen als bei den jüngeren PKU-Patienten. Diese Vermutung konnte jedoch nicht bestätigt werden, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

	PKU-Patienten ≤ 33,4 Jahre	PKU-Patienten > 33,4 Jahre	Gesamt
Kloskascore 0-3	21 (51,2 %)	20 (55,6 %)	41
Kloskascore 4-8	20 (48,8 %)	16 (44,4 %)	36
Gesamt	41 (53,2 %)	36 (46,8 %)	77

Tabelle 40: MRT-Befunde der PKU-Patienten ≤ 33,4 und > 33,4 Jahre

Fast die Hälfte der PKU-Patienten weisen unabhängig von ihrem Alter schwerwiegende Veränderungen im Schädel-MRT-Bild auf (Kloskascore 4-8). Die asymptotische Signifikanz beläuft sich auf 0,704. Das Ergebnis ist nicht signifikant.

5.3.2. MRT-Befunde und YASR

Um feststellen zu können, ob die vorliegenden Veränderungen der Schädel-MRT-Bilder einen Einfluss auf die emotionale Ebene und Verhaltensebene sowie auf die Selbsteinschätzung der Patienten haben, wurde die Bewertung der MRT-Bilder mit den Ergebnissen des YASR und der SCL-90-R in Beziehung gesetzt.

	N	Mittelwert	p
Friends			0,391
• Kloskascore 0-3	40	5,98	

• Kloskascore 4-8	33	5,58	
Education			0,476
• Kloskascore 0-3	40	0,70	
• Kloskascore 4-8	33	0,45	
Job			0,540
• Kloskascore 0-3	40	3,58	
• Kloskascore 4-8	33	3,94	
Family			0,141
• Kloskascore 0-3	40	2,79	
• Kloskascore 4-8	33	3,34	
Spouse			0,480
• Kloskascore 0-3	40	5,20	
• Kloskascore 4-8	33	4,70	
Mean adaptive sum			0,515
• Kloskascore 0-3	40	208,05	
• Kloskascore 4-8	33	212,72	
Mean adaptive T-value			0,609
• Kloskascore 0-3	40	44,29	
• Kloskascore 4-8	33	44,66	
Angst/ Depressivität			0,341
• Kloskascore 0-3	40	7,88	
• Kloskascore 4-8	33	6,45	
Sozialer Rückzug			0,125
• Kloskascore 0-3	40	2,95	
• Kloskascore 4-8	33	2,12	
Körperliche Beschwerden			0,072
• Kloskascore 0-3	40	3,75	
• Kloskascore 4-8	33	2,45	
Schizoid/ Zwanghaft			0,056
• Kloskascore 0-3	40	0,28	
• Kloskascore 4-8	33	0,06	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,340
• Kloskascore 0-3	40	2,90	
• Kloskascore 4-8	33	2,33	
Soziale Probleme			0,748
• Kloskascore 0-3	40	1,90	
• Kloskascore 4-8	33	1,76	
Aggressives Verhalten			0,958
• Kloskascore 0-3	40	2,83	
• Kloskascore 4-8	33	2,79	
Delinquentes Verhalten			0,558
• Kloskascore 0-3	40	0,88	
• Kloskascore 4-8	33	1,09	
Gesamtroh wert			0,043
• Kloskascore 0-3	40	18,38	
• Kloskascore 4-8	33	13,09	
Gesamt-T-Wert			0,075
• Kloskascore 0-3	40	40,48	

• Klostascore 4-8	33	37,48	
Internalisierende Störungen			0,166
• Klostascore 0-3	40	48,35	
• Klostascore 4-8	33	44,85	
Externalisierende Störungen			0,494
• Klostascore 0-3	40	45,23	
• Klostascore 4-8	33	43,67	

Tabelle 41: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten getrennt nach den Bewertungen der MRT-Bilder beim YASR

Die ermittelten Ergebnisse lassen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Schwere der Veränderungen in den MRT-Bildern und dem YASR erkennen.

5.3.3. MRT-Befunde und SCL-90-R

Auch in Bezug auf die Selbsteinschätzung lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der MRT-Bild-Veränderungen und den Ergebnissen in der SCL-90-R finden:

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,185
• Klostascore 0-3	40	0,41	
• Klostascore 4-8	33	0,30	
Zwanghaftigkeit			0,449
• Klostascore 0-3	40	0,51	
• Klostascore 4-8	33	0,41	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,341
• Klostascore 0-3	40	0,52	
• Klostascore 4-8	33	0,37	
Depressivität			0,214
• Klostascore 0-3	40	0,44	
• Klostascore 4-8	33	0,30	
Ängstlichkeit			0,622
• Klostascore 0-3	40	0,36	
• Klostascore 4-8	33	0,31	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,543
• Klostascore 0-3	40	0,30	
• Klostascore 4-8	33	0,23	
Phobische Angst			0,137
• Klostascore 0-3	40	0,19	
• Klostascore 4-8	33	0,06	
Paranoides Denken			0,186
• Klostascore 0-3	40	0,47	
• Klostascore 4-8	33	0,25	

Psychotizismus			0,133
• Kloskascore 0-3	40	0,25	
• Kloskascore 4-8	33	0,12	
Summe der Belastungstendenzen			0,253
• Kloskascore 0-3	40	21,15	
• Kloskascore 4-8	33	17,00	

Tabelle 42: SCL-Skalenwerte der PKU-Patienten getrennt nach den Bewertungen der MRT-Bilder

5.3.4. MRT-Befunde und aktueller Diätstatus

Ferner war der mögliche Einfluss des aktuellen Diätstatus einen Einfluss auf die strukturellen Auffälligkeiten in den MRT-Bildern Gegenstand der Untersuchung.

	Kloskascore 0-3	Kloskascore 4-8	Gesamt
zurzeit keine Diät			
• Anzahl	20	20	40
• Anteil in Prozent	50,0 %	50,0 %	
zurzeit strenge o. gelockerte Diät			
• Anzahl	20	15	35
• Anteil in Prozent	57,1 %	42,9 %	
Gesamt			
• Anzahl	40	35	75
• Anteil in Prozent	53,3 %	46,7 %	

Tabelle 43: Einfluss des Diätstatus auf die Veränderungen im MRT-Bild

Trotz Diät zeigen 42,9 % der PKU-Patienten schwere strukturelle Veränderungen in ihren MRT-Bildern. Die für diese Untersuchung berechnete asymptotische Signifikanz liegt bei 0,536, so dass die Kriterien der Signifikanz nicht erfüllt sind. Demnach konnte kein Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus und den Auffälligkeiten in den MRT-Bildern ermittelt werden.

5.3.5. MRT-Befunde und Alter bei Diätabbruch

Ein weiterer Schwerpunkt der Untersuchung war die Frage, ob eine Beziehung zwischen dem Alter beim Diätabbruch und den morphologischen Veränderungen in den MRT-Bildern besteht.

	Kloskascore 0-3	Kloskascore 4-8	Gesamt
Diätabbruch mit \leq 15 Jahren			
• Anzahl	18	7	25
• Anteil in Prozent	72,0 %	28,0 %	
Diätabbruch mit $>$ 15 Jahren			
• Anzahl	6	13	19
• Anteil in Prozent	31,6 %	68,4 %	
Gesamt			
• Anzahl	24	20	44
• Anteil in Prozent	54,5 %	45,5 %	

Tabelle 44: Einfluss des Alters beim Diätabbruch auf die Veränderungen im MRT-Bild

Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass 72 % der PKU-Patienten, die ihre Diät bis zu einem Alter von 15 Jahren abbrechen, lediglich geringgradige MRT-Bild-Veränderung zeigen, wohingegen 68,4 % derjenigen PKU-Patienten, die erst mit 16 Jahren oder später die Diät beendeten, schwerwiegende MRT-Bild-Auffälligkeiten aufweisen. Das Ergebnis ist signifikant ($p = 0,008$).

5.3.6. Korrelation zwischen den MRT-Befunden und der körperlichen Untersuchung

Zur Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen den pathologischen Veränderungen im MRT und Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung, wurden die Resultate beider Untersuchungen miteinander korreliert.

Körperliche Untersuchung	Gesamtscore der MRT-Auswertung
Muskeleigenreflexe	
• Korrelationskoeffizient	0,04
• Signifikanz (2-seitig)	0,76
Tremor	
• Korrelationskoeffizient	0,10
• Signifikanz (2-seitig)	0,37
Ataxie	
• Korrelationskoeffizient	0,00
• Signifikanz (2-seitig)	0,00
Muskeltonus	
• Korrelationskoeffizient	- 0,19
• Signifikanz (2-seitig)	0,10
Sensibilität	
• Korrelationskoeffizient	0,10
• Signifikanz (2-seitig)	0,38

Körperkoordination	
• Korrelationskoeffizient	0,26
• Signifikanz (2-seitig)	0,02
Sprachauffälligkeiten	
• Korrelationskoeffizient	0,00
• Signifikanz (2-seitig)	0,00

Tabelle 45: Korrelationsergebnisse zwischen den Resultaten der MRT- und der körperlichen Untersuchung

Es lassen sich keine signifikanten Korrelationsergebnisse finden. Insbesondere die Null-Werte in den Bereichen Ataxie und Muskeltonus zeigen, dass hier keine Auffälligkeiten vorhanden waren.

5.4. Blutuntersuchung

Am Untersuchungstag wurde jedem PKU-Patienten Blut abgenommen, um den aktuellen Phe-Spiegel zu bestimmen. Die von den Universitätskliniken in Münster sowie in München erhobenen Laborwerte zeigen eine große Schwankungsbreite der Phe-Werte bei den einzelnen Patienten. Der Phe-Wert, der bei der 50. Person, die aufsteigend nach zunehmenden Phe-Werten dargestellt wird, ermittelt wurde, ergab einen Phe-Wert von 17,74. Dieser Wert wurde im Anschluss als Vergleichsgrenze genutzt.

5.4.1. Blut-Phe-Werte und MRT-Befunde

Die aktuell ermittelten Phe-Werte wurden zunächst mit den Beurteilungen der MRT-Bilder verglichen, um zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen den konkreten Phe-Werten und den Veränderungen im MRT besteht.

	Kloskascore 0-3	Kloskascore 4-8	Gesamt
Blut-Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl			
• Anzahl	22	10	32
• Anteil in Prozent	68,8 %	31,3 %	
Blut-Phe-Werte $>$ 17,74 mg/dl			
• Anzahl	15	19	34
• Anteil in Prozent	44,1 %	55,9 %	
Gesamt			
• Anzahl	37	29	66
• Anteil in Prozent	56,1 %	43,9 %	

Tabelle 46: Blut-Phe-Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung

Zwei Drittel der PKU-Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Phe-Wert $\leq 17,74$ vorwiesen, zeigten keine oder nur geringgradige Veränderungen in ihren MRT-Aufnahmen, ein Drittel schwerwiegende Veränderungen. Von den PKU-Patienten, bei denen ein Phe-Wert $> 17,74$ festgestellt wurde, zeigten etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen Veränderungen im MRT mit einem Kloskacore von vier bis acht. Die asymptotische Signifikanz liegt bei 0,044. Die Kriterien der Signifikanz sind somit erreicht, so dass ein Zusammenhang zwischen den Phe-Werten zum Zeitpunkt der Untersuchung und den Auffälligkeiten in den MRT-Bildern hergestellt werden kann.

5.4.2. Blut-Phe-Werte und Alter

Zur Überprüfung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der PKU-Patienten und den Phe-Werten zum Zeitpunkt der Untersuchung besteht, wurden auch diese beiden Faktoren in Beziehung gesetzt.

	Patienten $\leq 33,4$ Jahre	Patienten $> 33,4$ Jahre	Gesamt
Blut-Phe-Wert $\leq 17,74$ mg/dl			
• Anzahl	27	22	49
• Anteil in Prozent	55,1 %	44,9 %	
Blut-Phe-Werte $> 17,74$ mg/dl			
• Anzahl	23	27	50
• Anteil in Prozent	46,0 %	54,0 %	
Gesamt			
• Anzahl	50	49	99
• Anteil in Prozent	50,5 %	49,5 %	

Tabelle 47: Blut-Phe-Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung in Abhängigkeit vom Alter

Etwas mehr als die Hälfte der PKU-Patienten, die jünger als 33,4 Jahre alt sind, zeigten auch zum Zeitpunkt der Untersuchung Phe-Werte $\leq 17,74$. Bei den PKU-Patienten über 33,4 Jahren ist das Ergebnis vergleichbar. Knapp über 50 % dieser Gruppe wiesen Phe-Werte $> 17,74$ auf. Diese Beobachtung ist mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,365 nicht signifikant.

5.4.3. Blut-Phe-Werte und Alter bei Diätabbruch

Des Weiteren sollte ermittelt werden, ob das Alter beim Abbruch der Diät einen Einfluss auf den Blut-Phe-Spiegel zum Zeitpunkt der Untersuchung hat.

	Phe-Spiegel $\leq 17,74$ mg/dl	Phe-Spiegel $> 17,74$ mg/dl	Gesamt
Diätabbruch mit ≤ 15 Jahren			
• Anzahl	17	13	30
• Anteil in Prozent	56,7 %	43,3 %	
Diätabbruch mit > 15 Jahren			
• Anzahl	9	18	27
• Anteil in Prozent	33,3 %	66,7 %	
Gesamt			
• Anzahl	26	31	57
• Anteil in Prozent	45,6 %	54,4 %	

Tabelle 48: Blut-Phe-Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung in Abhängigkeit vom Alter bei Diätabbruch

Mehr als die Hälfte (56,7 %) derjenigen PKU-Patienten, die mit spätestens 15 Jahren ihre Diät beendeten, zeigen Blut-Phe-Werte $\leq 17,74$. 66,7 % der PKU-Patienten, die ihre Diät erst mit einem Alter von 16 Jahren oder später abbrachen, gehören der Gruppe mit Blut-Phe-Werten $> 17,75$ an. Diese Ergebnisse sind nicht signifikant ($p = 0,077$). Ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diätabbruch und aktuellen Blut-Phe-Werten konnte somit nicht gefunden werden.

5.4.4. Blut-Phe-Werte und YASR sowie SCL-90-R

Ferner sollte ein möglicher Einfluss der momentanen Blut-Phe-Werte der PKU-Patienten auf die Ergebnisse des YASR sowie der SCL-90-R untersucht werden. Für den YASR ergab sich folgendes Bild:

	N	Mittelwert	p
Friends			0,363
• Phe-Wert $\leq 17,74$ mg/dl	44	5,39	
• Phe-Wert $> 17,74$ mg/dl	48	5,75	
Education			0,207
• Phe-Wert $\leq 17,74$ mg/dl	44	0,73	
• Phe-Wert $> 17,74$ mg/dl	48	0,35	
Job			0,920
• Phe-Wert $\leq 17,74$ mg/dl	44	3,61	
• Phe-Wert $> 17,74$ mg/dl	48	3,56	
Family			0,720
• Phe-Wert $\leq 17,74$ mg/dl	44	2,77	
• Phe-Wert $> 17,74$ mg/dl	48	2,65	
Spouse			0,485
• Phe-Wert $\leq 17,74$ mg/dl	44	5,09	

• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	4,65	
Mean adaptive sum			0,779
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	202,46	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	204,57	
Mean adaptive T-value			0,450
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	44,43	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	43,96	
Angst/ Depressivität			0,340
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	8,48	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	7,17	
Sozialer Rückzug			0,385
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	3,02	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	2,58	
Körperliche Beschwerden			0,806
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	3,16	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	3,00	
Schizoid/ Zwanghaft			0,895
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	0,20	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	0,19	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,673
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	2,77	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	2,98	
Soziale Probleme			0,755
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	2,18	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	2,06	
Aggressives Verhalten			0,053
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	3,70	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	2,48	
Delinquentes Verhalten			0,228
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	0,75	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	1,08	
Gesamtrohwert			0,693
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	15,82	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	16,79	
Gesamt-T-Wert			0,323
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	38,43	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	40,00	
Internalisierende Störungen			0,324
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	48,82	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	46,54	
Externalisierende Störungen			0,874
• Phe-Wert ≤ 17,74 mg/dl	44	45,14	
• Phe-Wert > 17,74 mg/dl	48	44,81	

Tabelle 49: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten getrennt nach den aktuellen Blut-Phe-Werten beim YASR

Die ermittelten Ergebnisse lassen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem momentanen Blut-Phe-Wert und den Beobachtungen im YASR erkennen.

Der Vergleich zur SCL-90-R zeigt ähnliche Ergebnisse:

	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,413
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,40	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,33	
Zwanghaftigkeit			0,703
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,52	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,47	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,998
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,45	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,45	
Depressivität			0,415
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,45	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,35	
Ängstlichkeit			0,739
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,35	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,31	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,581
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,32	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,27	
Phobische Angst			0,848
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,16	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,15	
Paranoides Denken			0,139
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,46	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,26	
Psychotizismus			0,943
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	0,20	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	0,19	
Summe der Belastungstendenzen			0,992
• Phe-Wert \leq 17,74 mg/dl	45	19,64	
• Phe-Wert $>$ 17,74 mg/dl	47	19,68	

Tabelle 50: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten getrennt nach den aktuellen Blut-Phe-Werten bei der Symptomchecklist

Auch hier lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den aktuellen Blut-Phe-Werten und den Ergebnissen der SCL-90-R erkennen.

5.4.5. Korrelation zwischen Blut-Phe-Werten und YASR sowie SCL-90-R

Des Weiteren wurden die Blut-Phe-Werte zum Untersuchungszeitpunkt der Patienten mit den Ergebnissen des YASR und der SCL-90-R korreliert, um eine mögliche Beziehung zu ermitteln.

	Aktueller Blut-Phe-Wert
Friends <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	0,047 0,717 63
Education <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,208 0,102 63
Job <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,046 0,721 63
Family <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,165 0,197 63
Spouse <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,027 0,835 63
Mean adaptive sum <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,068 0,596 63
Mean adaptive T-value <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,072 0,575 63
Angst/ Depressivität <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,110 0,391 63
Sozialer Rückzug <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,031 0,812 63
Körperliche Beschwerden <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p 	- 0,125 0,330

• N	63
Schizoid/ Zwanghaft	
• Korrelation nach Pearson	- 0,063
• p	0,625
• N	63
Aufmerksamkeitsstörungen	
• Korrelation nach Pearson	- 0,024
• p	0,852
• N	63
Soziale Probleme	
• Korrelation nach Pearson	- 0,135
• p	0,293
• N	63
Aggressives Verhalten	
• Korrelation nach Pearson	- 0,248
• p	0,050
• N	63
Delinquentes Verhalten	
• Korrelation nach Pearson	0,071
• p	0,579
• N	63
Gesamtroh wert	
• Korrelation nach Pearson	- 0,030
• p	0,818
• N	63
Gesamt-T-Wert	
• Korrelation nach Pearson	0,017
• p	0,895
• N	63
Internalisierende Störungen	
• Korrelation nach Pearson	- 0,036
• p	0,780
• N	63
Externalisierende Störungen	
• Korrelation nach Pearson	- 0,137
• p	0,284
• N	63

Tabelle 51: Korrelation der aktuellen Blut-Phe-Werte mit den Ergebnissen des YASR

Die Korrelationsergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen dem aktuellen Blut-Phe-Wert und den Ergebnissen im YASR.

Der Vergleich zur SCL-90-R lässt sich in der folgenden Tabelle zusammenfassen:

	Aktueller Blut-Phe-Wert
Somatisierung <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,114 0,373 63
Zwanghaftigkeit <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	0,023 0,858 63
Unsicherheit im Sozialkontakt <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	0,027 0,834 63
Depressivität <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,094 0,462 63
Ängstlichkeit <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,110 0,390 63
Aggressivität/ Feindseligkeit <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,172 0,178 63
Phobische Angst <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,128 0,319 63
Paranoides Denken <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,166 0,194 63
Psychotizismus <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,027 0,833 63
Summe der Belastungstendenzen <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • p • N 	- 0,038 0,765 63

Tabelle 52: Korrelation der aktuellem Blut-Phe-Wert und der Ergebnisse der SCL-90-R

Auch diese Korrelationsresultate geben keinen Hinweis auf eine aussagekräftige Beziehung zwischen den aktuellen Blut-Phe-Werten und den Ergebnissen in der SCL-90-R.

5.4.6. Blut-Phe-Mediane

Die PKU-Patienten wurden des Weiteren gebeten in den drei auf die Untersuchung folgenden Monaten Blutproben an die Universitätsklinik Münster zu schicken, um den Verlaufs-Blut-Phe-Wert ermitteln zu können. Auf diese Art und Weise konnten Jahres-Blut-Phe-Medianwerte bestimmen werden. Mit Hilfe archivierter Blut-Phe-Werte einiger PKU-Patienten war es auch möglich, Kindheits- Blut-Phe-Werte zu berechnen. Zur Ermittlung dieser Kindheits-Blut-Phe-Werte wurden die ersten fünf Blut-Phe-Werte in einem Lebenszeitraum vom ersten bis zum 13. Lebensjahr genutzt.

	N	Minimum	Maximum	Median
Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Medianwerte (in mg/dl)	99	3,83	24,41	13,34
Kindheits-Blut-Phe-Werte (in mg/dl)	46 (22,1%)	1,85	23,38	6,42

Tabelle 53: Darstellung der Mittelwerte der Jahres-Blut-Phe-Medianwerte und Kindheits-Blut-Phe-Werte

Das Verhältnis der Mittelwerte der Jahres-Blut-Phe-Mediane und der Mittelwerte der Kindheits-Phe-Mediane stellt sich wie folgt dar:

	Mittelwert der Kindheits-Phe-Mediane (in mg/dl)		Gesamt
	$\leq 6,42$	$> 6,42$	
Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane $\leq 13,34$ mg/dl			
• Anzahl	14	4	18
• Anteil in Prozent	77,8 %	22,2 %	
Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane $> 13,34$ mg/dl			
• Anzahl	9	19	28
• Anteil in Prozent	32,1 %	67,9 %	
Gesamt			
• Anzahl	23	23	46
• Anteil in Prozent	50,0 %	50,0 %	

Tabelle 54: Verhältnis zwischen den Mittelwerten der Jahres-Blut-Phe-Mediane und Mittelwerte der Kindheits-Phe-Mediane

Die asymptotische Signifikanz liegt bei 0,003. Es lässt sich festhalten, dass 77,8 % der PKU-Patienten, die einen Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane von $\leq 13,34$, haben auch in der Kindheit niedrige Blut-Phe-Werte (bis zu 6,42 mg/dl) vorwiesen. Diejenigen PKU-Patienten (67,9 %), die einen Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane von $> 13,34$ zeigen, neigten auch bereits in der Kindheit zu höheren Blut-Phe-Werten ($> 6,42$ mg/dl). Demzufolge ergibt sich eine Beziehung zwischen den Kindheits-Blut-Phe-Werten und den Mittelwerten der Jahres-Blut-Phe-Mediane.

5.4.6.1. Erwachsenen-Blut-Phe-Mediane und YASR

Betrachtet man nun den Einfluss der Mittelwerte der Jahres-Blut-Phe-Mediane auf emotionaler und Verhaltensebene, so lässt sich das Nachfolgende ermitteln. Der Jahres-Blut-Phe-Median fungiert hierbei als Repräsentant für vorherige Jahres-Blut-Phe-Mediane.

Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane (in mg/dl)	N	Mittelwert	p
Friends			0,793
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	5,48	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	5,59	
Education			0,353
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,73	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,43	
Job			0,342
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	3,68	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	3,17	
Family			0,177
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	2,99	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	2,52	
Spouse			0,105
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	5,30	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	4,22	

Mean adaptive sum			0,389
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	206,02	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	199,07	
Mean adaptive T-value			0,059
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	44,96	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	43,80	
Angst/ Depressivität			0,822
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	7,39	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	7,67	
Sozialer Rückzug			0,159
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	2,43	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	3,13	
Körperliche Beschwerden			0,744
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	2,80	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	3,00	
Schizoid/ Zwanghaft			0,137
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,09	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,28	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,364
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	2,59	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	3,07	
Soziale Probleme			0,773
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	1,95	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	2,07	
Aggressives Verhalten			0,818
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	2,80	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	2,93	
Delinquentes Verhalten			0,006
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,50	

<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert > 13,34 	46	1,33	
Gesamtrohwert			0,130
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert \leq 13,34 	44	13,86	
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert > 13,34 	46	17,54	
Gesamt-T-Wert			0,199
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert \leq 13,34 	44	37,93	
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert > 13,34 	46	39,93	
Internalisierende Störungen			0,667
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert \leq 13,34 	44	46,59	
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert > 13,34 	46	47,54	
Externalisierende Störungen			0,197
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert \leq 13,34 	44	42,89	
<ul style="list-style-type: none"> • Blut-Phe-Wert > 13,34 	46	45,43	

Tabelle 55: T-Test der Gruppenstatik der PKU-Patienten getrennt nach den Jahres-Phe-Medianen beim YASR

Dieser Vergleich liefert keine signifikanten Ergebnisse, so dass kein Zusammenhang zwischen den Jahres-Blut-Phe-Mediane und den Resultaten im YASR ergab.

5.4.6.2. Korrelation zwischen den Blut-Phe-Mediane, dem aktuellen Alter sowie dem Alter bei Diätabbruch und dem YASR

Die drei nachfolgenden Tabellen zeigen eine Korrelation des Mittelwertes der Jahres-Blut-Phe-Mediane sowie der Phe-Werte in der Kindheit mit dem Lebensalter bei Diätabbruch und den Testergebnissen des YASR. In der ersten Tabelle ist das gesamte PKU-Patientenkollektiv vertreten. Die darauf folgenden beiden Tabellen stellen die Korrelationsergebnisse der PKU-Patienten getrennt nach ihrem Alter (\leq 33,34 Jahre und $>$ 33,34 Jahre) dar. So soll untersucht werden, ob zum einen das Lebensalter bei Diätabbruch einen Einfluss auf die Phe-Werte hat und ob zum anderen, ob ein Zusammenhang zwischen den Phe-Werten und den Testergebnissen im YASR besteht.

	Abbruch wann? (Lebensalter in Jahren)	Mean adaptive t-Value MZP1	Gesamt-T-Werte zu MZP1	Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen
Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane					
• N	54	90	90	90	90
• Korrelation nach Pearson	0,326	- 0,191	0,067	0,078	0,039
• p	0,016	0,072	0,533	0,464	0,715
Phe-Werte in der Kindheit					
• N	26	43	43	43	43
• Korrelation nach Pearson	0,61	- 0,270	- 0,046	0,26	0,06
• p	0,768	0,080	0,769	0,870	0,970

Tabelle 56: Korrelation der gesamten PKU-Patientenkohorte

Lediglich bei der Korrelation der Kindheits-Phe-Werte mit dem Alter bei Diätabbruch ist ein Zusammenhang zu erkennen. Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Wert von 0,61. Dieses Korrelationsergebnis erfüllt die Kriterien der Signifikanz nicht. Die übrigen Ergebnisse scheinen nicht in Beziehung zu stehen.

Bei den Patienten $\leq 33,4$ Jahren stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar:

	Abbruch wann? (Lebensalter in Jahren)	Mean adaptive t-Value MZP1	Gesamt-T-Werte zu MZP1	Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen
Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane					
• N	22	45	45	45	45
• Korrelation nach Pearson	0,358	- 0,166	0,193	0,099	0,178
• p	0,102	0,277	0,204	0,516	0,243
Phe-Werte in der Kindheit					
• N	8	21	21	21	21
• Korrelation nach Pearson	- 0,191	- 0,398	- 0,049	- 0,403	0,187
• p	0,651	0,074	0,831	0,070	0,416

Tabelle 57: Korrelation des PKU-Patienten-Kollektivs $\leq 33,34$ Jahre

Eine bedeutende Korrelation ist nicht zu verzeichnen.

Für Patienten über 33,4 Jahre gilt:

	Abbruch wann? (Lebensalter in Jahren)	Mean adaptive t-Value MZP1	Gesamt-T-Werte zu MZP1	Internalisierende Störungen	Externalisierende Störungen
Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane					
• N	32	45	45	45	45
• Korrelation nach Pearson	0,321	- 0,138	0,014	0,171	- 0,058
• p	0,074	0,365	0,926	0,261	0,704
Phe-Werte in der Kindheit					
• N	18	22	22	22	22
• Korrelation nach Pearson	0,189	- 0,178	- 0,002	0,272	- 0,021
• p	0,451	0,429	0,993	0,221	0,925

Tabelle 58: Korrelation des PKU-Patienten-Kollektivs > 33,34 Jahre

Auch bei dieser Altersgruppe lässt sich keine Beziehung zwischen den einzelnen Faktoren herstellen.

5.4.6.3. Erwachsenen-Blut-Phe-Verlaufswerte und SCL-90-R

Nachfolgend soll ermittelt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der Jahres-Blut-Phe-Medianen und den Ergebnissen der SCL-90-R vorliegt.

Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane (in mg/dl)	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,763
• Blut-Phe-Wert \leq 13,34	44	0,34	
• Blut-Phe-Wert $>$ 13,34	46	0,37	
Zwanghaftigkeit			0,421
• Blut-Phe-Wert \leq 13,34	44	0,42	
• Blut-Phe-Wert $>$ 13,34	46	0,52	
Unsicherheit im Sozialkontakt ⁴⁴			0,192
• Blut-Phe-Wert \leq 13,34	44	0,36	
• Blut-Phe-Wert $>$ 13,34	46	0,53	
Depressivität			0,777

• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,36	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,39	
Ängstlichkeit			0,651
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,30	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,34	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,754
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,25	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,28	
Phobische Angst			0,198
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,09	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,22	
Paranoides Denken			0,544
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,29	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,36	
Psychotizismus			0,249
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	0,14	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	0,23	
Summe der Belastungstendenzen			0,418
• Blut-Phe-Wert $\leq 13,34$	44	17,64	
• Blut-Phe-Wert $> 13,34$	46	20,48	

Tabelle 59: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten getrennt nach den Jahres-Phe-Medianen bei der SCL-90-R

Die Kriterien der Signifikanz werden in keinem der untersuchten Bereiche erfüllt. Eine Beziehung zwischen den Jahres-Phe-Medianen und den Beobachtungen in der SCL-90-R wurde nicht festgestellt.

5.4.6.4. Korrelation der Blut-Phe-Mediane zwischen dem aktuellen Alter, dem Alter bei Diätabbruch und dem SCL-90-R

Zur Untersuchung, ob die Kindheits-Blut-Phe-Werte u. a. einen Einfluss auf die im YASR und in der SCL-90-R getesteten psychische Entwicklung ausüben, korreliert man diese mit den Testergebnissen aus dem YASR und der SCL-90-R. Die Ergebnisse der SCL-90-R wurden zu den Faktoren „Abbruch wann?“, „Phe-Werte in der Kindheit“ und „Mittelwerte der Jahres-Blut-Phe-Mediane“ ins Verhältnis gesetzt.

	Abbruch wann? (Lebensalter in Jahren)	Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane	Phe-Werte in der Kindheit
Somatisierung • N	62	90	43

<ul style="list-style-type: none"> • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	- 0,175 0,174	0,003 0,976	- 0,062 0,692
Zwanghaftigkeit <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 0,008 0,952	90 0,146 0,169	43 0,039 0,804
Unsicherheit im Sozialkontakt <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 - 0,003 0,980	90 0,134 0,206	43 - 0,055 0,726
Depressivität <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 - 0,059 0,650	90 0,011 0,920	43 - 0,059 0,708
Ängstlichkeit <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 0,003 0,984	90 0,079 0,458	43 - 0,009 0,952
Aggressivität/Feindseligkeit <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 0,143 0,267	90 0,057 0,596	43 - 0,142 0,364
Phobische Angst <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 0,009 0,943	90 0,169 0,112	43 - 0,045 0,777
Paranoides Denken <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 - 0,022 0,863	90 0,059 0,582	43 - 0,040 0,799
Psychotizismus <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 - 0,089 0,491	90 0,149 0,160	43 - 0,010 0,948
Summe der Belastungstendenzen <ul style="list-style-type: none"> • N • Korrelation nach Pearson • Signifikanz (2-seitig) 	62 - 0,019 0,884	90 0,084 0,434	43 - 0,002 0,990

Tabelle 60: Korrelation der SCL-90-R-Skalenwerte mit dem Alter bei Diätabbruch, Jahres-Phe-Mediane und Kindheits-Phe-Mediane bei der gesamten PKU-Kohorte

Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren herstellen.

Um zu ermitteln, ob ein Einfluss des Lebensalters besteht, wurden die Ergebnisse getrennt nach dem Alter ($\leq 33,4$ Jahre und $> 33,4$ Jahre) aufgeschlüsselt, dargestellt in den nachfolgenden Tabellen.

	Abbruch wann? (Lebensalter in Jahren)	Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane	Phe-Werte in der Kindheit
Somatisierung			
• N	27	45	43
• Korrelation nach Pearson	- 0,045	0,121	0,072
• p	0,825	0,430	0,756
Zwanghaftigkeit			
• N	27	45	43
• Korrelation nach Pearson	- 0,107	0,252	- 0,118
• p	0,595	0,095	0,611
Unsicherheit im Sozialkontakt			
• N	27	45	43
• Korrelation nach Pearson	- 0,140	0,226	- 0,101
• p	0,486	0,135	0,664
Depressivität			
• N	27	45	43
• Korrelation nach Pearson	- 0,333	0,098	- 0,033
• p	0,090	0,520	0,886
Ängstlichkeit			
• N	27	45	43
• Korrelation nach Pearson	- 0,086	0,238	0,047
• p	0,670	0,116	0,839
Aggressivität/Feindseligkeit			
• N	27	45	21
• Korrelation nach Pearson	- 0,049	0,195	- 0,213
• p	0,807	0,199	0,354
Phobische Angst			
• N	27	45	21
• Korrelation nach Pearson	- 0,202	0,332	- 0,082
• p	0,313	0,026	0,725
Paranoides Denken			
• N	27	45	21
• Korrelation nach Pearson	- 0,176	0,168	- 0,076
• p	0,380	0,270	0,744
Psychotizismus			
• N	27	45	21
• Korrelation nach Pearson	- 0,228	0,306	- 0,044
• p	0,252	0,041	0,849
Summe der Belastungstendenzen			
• N	27	45	21

• Korrelation nach Pearson	- 0,215	0,224	0,036
• p	0,282	0,140	0,877

Tabelle 61: Korrelation der SCL-90-R-Skalenwerte mit dem Alter bei Diätabbruch, Jahres-Phe-Mediane und Kindheits-Phe-Mediane bei PKU-Patienten $\leq 33,4$ Jahre

Die PKU-Patienten, die $\leq 33,4$ Jahre alt sind, zeigen signifikante Korrelationen in den Bereichen „Phobische Angst“ und „Psychotizismus“ mit den Mittelwerten der Jahres-Phe-Mediane.

Für die Patienten $> 33,4$ Jahre ergab sich folgende Korrelation:

	Abbruch wann? (Lebensalter in Jahren)	Mittelwert der Jahres-Blut-Phe-Mediane	Phe-Werte in der Kindheit
Somatisierung			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	- 0,299	- 0,147	- 0,220
• p	0,081	0,336	0,325
Zwanghaftigkeit			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,202	0,048	0,173
• p	0,244	0,756	0,442
Unsicherheit im Sozialkontakt			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,117	0,116	0,043
• p	0,502	0,447	0,850
Depressivität			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,236	- 0,047	- 0,065
• p	0,173	0,761	0,775
Ängstlichkeit			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,073	- 0,111	- 0,046
• p	0,675	0,470	0,839
Aggressivität/Feindseligkeit			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,290	- 0,127	- 0,100
• p	0,091	0,406	0,657
Phobische Angst			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,403	- 0,163	- 0,032
• p	0,016	0,283	0,889
Paranoides Denken			

• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,076	- 0,074	- 0,017
• p	0,664	0,628	0,940
Psychotizismus			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,005	- 0,098	- 0,025
• p	0,976	0,521	0,914
Summe der Belastungstendenzen			
• N	35	45	22
• Korrelation nach Pearson	0,158	- 0,066	- 0,013
• p	0,365	0,665	0,995

Tabelle 62: Korrelation der SCL-90-R-Skalenwerte mit dem Alter bei Diätabbruch, Jahres-Phe-Mediane und Kindheits-Phe-Mediane bei PKU-Patienten > 33,4 Jahre

Auch bei den PKU-Patienten mit einem Alter > 33,4 Jahren lässt sich ein signifikanter Korrelationswert bestimmen. Hier besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kategorie „Phobische Angst“ und dem Alter bei Diätabbruch.

5.4.6.5. Kindheits-Phe-Mediane und YASR sowie SCL-90-R

Um zu ermitteln, ob die Höhe der „Mittelwerte der Kindheits-Phe-Mediane“ einen Einfluss auf die Ergebnisse der beiden Selbsteinschätzungsfragebögen hat, wurden die Parameter Mittelwerte der Kindheits-Phe-Mediane, Resultate des YASR und der SCL-90 zueinander in Bezug gesetzt.

Mittelwert der Kindheits-Phe-Mediane (in mg/dl)	N	Mittelwert	p
Friends			0,145
• Blut-Phe-Wert ≤ 6,42	20	6,40	
• Blut-Phe-Wert > 6,42	23	5,61	
Education			0,007
• Blut-Phe-Wert ≤ 6,42	20	1,85	
• Blut-Phe-Wert > 6,42	23	0,22	
Job			0,512
• Blut-Phe-Wert ≤ 6,42	20	3,70	
• Blut-Phe-Wert > 6,42	23	3,17	
Family			0,312
• Blut-Phe-Wert ≤ 6,42	20	3,85	
• Blut-Phe-Wert > 6,42	23	3,35	
Spouse			0,454
• Blut-Phe-Wert ≤ 6,42	20	5,25	
• Blut-Phe-Wert > 6,42	23	4,48	
Mean adaptive sum			0,017

• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	226,88	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	210,39	
Mean adaptive T-value			0,005
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	45,39	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	43,31	
Angst/ Depressivität			0,599
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	5,85	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	6,65	
Sozialer Rückzug			0,154
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	2,10	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	2,96	
Körperliche Beschwerden			0,180
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	3,05	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	1,96	
Schizoid/ Zwanghaft			0,285
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	0,05	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	0,17	
Aufmerksamkeitsstörungen			0,250
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	2,05	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	2,91	
Soziale Probleme			0,535
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	1,25	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	1,57	
Aggressives Verhalten			0,740
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	2,10	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	2,39	
Delinquentes Verhalten			0,559
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	1,00	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	1,35	
Gesamtroh wert			0,953
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	14,95	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	14,78	
Gesamt-T-Wert			0,876
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	38,55	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	38,87	
Internalisierende Störungen			0,111
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	44,45	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	48,65	
Externalisierende Störungen			0,313
• Blut-Phe-Wert $\leq 6,42$	20	42,10	
• Blut-Phe-Wert $> 6,42$	23	44,83	

Tabelle 63: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten getrennt nach den Kindheits-Phe-Medianen beim YASR

Ein Zusammenhang zwischen den Kindheits-Blut-Phe-Werten und den Beobachtungen im YASR war nicht nachweisbar. Es lassen sich keine signifikanten Ergebnisse ermitteln.

Mittelwert der Kindheits-Phe-Mediane (in mg/dl)	N	Mittelwert	p
Somatisierung			0,7483
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,33	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,31	
Zwanghaftigkeit			0,817
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,41	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,45	
Unsicherheit im Sozialkontakt			0,957
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,45	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,46	
Depressivität			0,919
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,31	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,30	
Ängstlichkeit			0,208
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,22	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,37	
Aggressivität/ Feindseligkeit			0,877
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,21	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,20	
Phobische Angst			0,442
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,06	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,10	
Paranoides Denken			0,524
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,22	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,31	
Psychotizismus			0,483
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	0,11	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	0,15	
Summe der Belastungstendenzen			0,394
• Blut-Phe-Wert \leq 6,42	20	15,35	
• Blut-Phe-Wert $>$ 6,42	23	18,74	

Tabelle 64: T-Test der Gruppenstatistik der PKU-Patienten getrennt nach den Kindheits-Phe-Medianen bei der SCL-90-R

Auch hier ergaben sich keine signifikanten Resultate, so dass eine Beziehung zwischen dem Kindheits-Blut-Phe-Werten und den Ergebnissen in der SCL-90-R nicht gezeigt werden konnte.

5.5. Ergebnisse des standardisierten Interviews

Einige der durch das standardisierte Interview erhobenen Resultate wurden bereits zur genaueren Beschreibung der Stichprobe genutzt (s. o. 4.2 S.56). Die noch verbleibenden Beobachtungen werden nun an dieser Stelle dargestellt.

5.5.1. Häufigkeit der selbständigen und angestellten Tätigkeit

Neben der „Art der Ausbildung“ wurde auch die „Art der Tätigkeit/ des Berufs“ verglichen. Hier zeigt sich folgendes Resultat: 96,6 % der PKU-Patienten arbeiten in einem Angestelltenverhältnis, lediglich 3,4 % sind selbstständig. In der Kontrollgruppe liegt der Anteil der Angestellten bei 87,5 %. 12,5 % der Kontrollprobanden sind selbstständig tätig, also fast vier Mal mehr als in dem Patientenkollektiv.

Art der Tätigkeit/ des Berufs	Ange- stellten- verhältnis	Selbstständi- ge Tätigkeit	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	56	2	58
• Anteil in Prozent	96,6 %	3,4 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	35	5	40
• Anteil in Prozent	87,5 %	12,5 %	
Gesamt			
• Anzahl	91	7	98
• Anteil in Prozent	92,9 %	7,1 %	

Tabelle 65: Häufigkeit der selbständigen und angestellten Tätigkeit

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ergibt sich eine asymptotische Signifikanz von 0,087. Das Ergebnis ist somit nicht signifikant.

5.5.2. Lebenszufriedenheit

Nachfolgend wird zunächst die selbst eingeschätzte Lebenszufriedenheit der beiden Vergleichsgruppen im Ganzen bezüglich Beruf, Partnerschaft und Gesundheit betrachtet. Zur Überprüfung altersbezogener Unterschiede hinsichtlich dieser drei Bereiche der Lebenszufriedenheit existieren, wurde das Untersuchungskollektiv in zwei Gruppen – jüngere und ältere Personen - geteilt. Als Trennungsjahr galt das Lebensjahr des 50. Patienten gewählt (33,4 Jahre).

5.5.2.1. Lebenszufriedenheit im Beruf

5.5.2.1.1. Vergleich PKU-Patienten – Kontrollkollektiv insgesamt

Bei dem Punkt „Lebenszufriedenheit Beruf“ geben 14,5 % der PKU-Patienten und auch der Kontrollgruppe an, unzufrieden mit ihrem Beruf zu sein. Beide Gruppen äußern sich zu 85,5 % mit ihrem Beruf zufrieden.

Lebenszufriedenheit Beruf	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	16	94	110
• Anteil in Prozent	14,5 %	85,5 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	8	47	55
• Anteil in Prozent	14,5 %	85,5 %	
Gesamt			
• Anzahl	24	141	165
• Anteil in Prozent	14,5 %	85,5 %	

Tabelle 66: Lebenszufriedenheit im Beruf

Zwischen den Gruppen lässt sich kein Unterschied feststellen, die asymptotische Signifikanz liegt bei 1,0.

5.5.2.1.2. Altersabhängige Lebenszufriedenheit im Bereich Beruf

Schlüsselt man die Fragestellung „Lebenszufriedenheit Beruf“ nach dieser Unterscheidung weiter auf, zeigt sich, dass 9 von 55 jüngeren PKU-Patienten (16,4 %) und 3 von 26 jüngeren Kontrollpersonen (11,5 %) unzufrieden mit ihrem Beruf sind.

Lebenszufriedenheit Beruf	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	9	46	55
• Anteil in Prozent	16,4 %	83,6 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	3	23	26
• Anteil in Prozent	11,5 %	88,5 %	
Gesamt			
• Anzahl	12	69	81
• Anteil in Prozent	14,8 %	85,2 %	

Tabelle 67: Lebenszufriedenheit im Bereich Beruf bei den jüngeren Personen ($\leq 33,4$ Jahre)

Mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,568 ist auch dieses Ergebnis nicht signifikant.

Die beiden älteren Vergleichsgruppen zeigen ein anderes Resultat der Befragung anders aus. Im Vergleich zur gleichalten Kontrollgruppe geben mehr PKU-Patienten an, mit ihrem Beruf zufrieden zu sein. 12,7 % der PKU-Patienten und 17,2 % der Kontrollpersonen zeigen sich unzufrieden mit ihrem Beruf.

Lebenszufriedenheit Beruf	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	7	48	55
• Anteil in Prozent	12,7 %	87,3 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	5	24	29
• Anteil in Prozent	17,2 %	82,8 %	
Gesamt			
• Anzahl	12	72	84
• Anteil in Prozent	14,3 %	85,7 %	

Tabelle 68: Lebenszufriedenheit im Bereich Beruf bei den ältern Personen (> 33,4 Jahre)

Durch den Chi-Quadrat-Test konnte eine asymptotische Signifikanz von 0,574 ermittelt werden. Das Ergebnis ist folglich auch hier nicht signifikant. Demzufolge führt die altersmäßige Unterscheidung zu keinem von der beruflichen Zufriedenheit der gesamten Probandengruppen abweichenden Ergebnis.

5.5.2.2. Lebenszufriedenheit in der Partnerschaft

5.5.2.2.1. Vergleich PKU-Patienten – Kontrollkollektiv insgesamt

Die Ergebnisse im Bereich „Lebenszufriedenheit Partnerschaft“ zeigen, dass die PKU-Patienten zu 95,7 % zufrieden und lediglich zu 4,3 % unzufrieden mit ihrer Partnerschaft sind. In der Kontrollgruppe stellt sich das Ergebnis etwas anders dar. Zwar überwiegt auch hier die Zufriedenheit in der Partnerschaft (90,9%), allerdings geben fast 10 % der Befragten, also doppelt so viele wie bei den PKU-Patienten, an, dass sie unzufrieden in ihrer Partnerschaft sind.

Lebenszufriedenheit Partnerschaft	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	4	89	93
• Anteil in Prozent	4,3 %	95,7 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	4	40	44
• Anteil in Prozent	9,1 %	90,9 %	
Gesamt			
• Anzahl	8	129	137
• Anteil in Prozent	5,8 %	94,2 %	

Tabelle 69: Lebenszufriedenheit in der Partnerschaft

Die asymptotische Signifikanz beträgt 0,264, so dass das Ergebnis nicht signifikant ist.

5.5.2.2.2. Altersabhängige Lebenszufriedenheit im Bereich Partnerschaft

Vergleicht man die beiden jüngeren Vergleichsgruppen bezüglich der „Lebenszufriedenheit Partnerschaft“, so gibt lediglich ein junger PKU-Patient an, unzufrieden in seiner Partnerschaft zu sein. Bei der Kontrollgruppe ist dies niemand.

Lebenszufriedenheit Partnerschaft	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	1	41	42
• Anteil in Prozent	2,4 %	97,6 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	0	20	20
• Anteil in Prozent	0,0 %	100,0 %	
Gesamt			
• Anzahl	1	61	62
• Anteil in Prozent	1,6 %	98,4 %	

Tabelle 70: Lebenszufriedenheit in der Partnerschaft bei den jüngeren Personen ($\leq 33,4$ Jahre)

Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p = 0,487$).

Im älteren Untersuchungskollektiv wird die Partnerschaft etwas häufiger als nicht zufrieden- stellend angesehen. Drei von 51 PKU-Patienten (5,9 %) und vier von 24 Kontrollpersonen (16,7 %) urteilen so.

Lebenszufriedenheit Partnerschaft	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	3	48	51
• Anteil in Prozent	5,9 %	94,1 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	4	20	24
• Anteil in Prozent	16,7 %	83,3 %	
Gesamt			
• Anzahl	7	68	75
• Anteil in Prozent	9,3 %	90,7 %	

Tabelle 71: Lebenszufriedenheit in der Partnerschaft bei den älteren Personen (> 33,4 Jahre)

Die asymptotische Signifikanz beläuft sich auf 0,134. Die Kriterien der Signifikanz sind nicht erfüllt.

5.5.2.3. Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit

5.5.2.3.1. Vergleich PKU-Patienten – Kontrollkollektiv insgesamt

Bei dem Punkt „Lebenszufriedenheit Gesundheit“ berichten 18,4 % der PKU-Probanden, dass sie unzufrieden mit ihrer Gesundheit sind. In der Kontrollgruppe geben dies lediglich 8,9 % der Befragten an. Verantwortlich hierfür dürfte die chronische Erkrankung sein, die die Patienten seit Beginn ihres Lebens begleitet, im Gegensatz zu den nicht chronisch kranken Kontrollpersonen, so dass sich bei dieser Frage die erwartete Abweichung bestätigt hat.

Lebenszufriedenheit Gesundheit	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	21	93	114
• Anteil in Prozent	18,4 %	81,6 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	5	51	56
• Anteil in Prozent	8,9 %	91,1 %	
Gesamt			
• Anzahl	26	144	170
• Anteil in Prozent	15,3 %	84,7 %	

Tabelle 72: Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit

Die durch den Chi-Quadrat-Test ermittelte asymptotische Signifikanz beträgt 0,106. Die aufgetretenen Unterschiede sind nicht signifikant und somit, entgegen der obigen Vermutung, zufällig.

5.5.2.3.2. Altersabhängige Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit

Betrachtet man den Bereich „Lebenszufriedenheit Gesundheit“ so kann ermittelt werden, dass 9 von 57 der jüngeren PKU-Patienten (15,8 %) unzufrieden mit ihrer Gesundheit sind. Die 27 Kontrollpersonen zeigen sich demgegenüber ausnahmslos zufrieden.

Lebenszufriedenheit Gesundheit	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	9	48	57
• Anteil in Prozent	15,8 %	84,2 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	0	27	27
• Anteil in Prozent	0,0 %	100,0 %	
Gesamt			
• Anzahl	9	75	84
• Anteil in Prozent	10,7 %	89,3 %	

Tabelle 73: Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit bei den jüngeren Personen ($\leq 33,4$ Jahre)

Dieses Ergebnis erfüllt mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,029 die Kriterien der Signifikanz.

Im Vergleich des Faktors „Lebenszufriedenheit Gesundheit“ zwischen den älteren Untersuchungsgruppen, fällt auf, dass bei beiden Gruppen sehr ähnliche Ergebnisse vorliegen. Bei den PKU-Patienten sind 21,1 %, bei den Kontrollen 17,2 % unzufrieden mit ihrer Gesundheit.

Lebenszufriedenheit Gesundheit	unzufrieden	zufrieden	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	12	45	57
• Anteil in Prozent	21,1 %	78,9 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	5	24	29
• Anteil in Prozent	17,2 %	82,8 %	
Gesamt			

• Anzahl	17	69	86
• Anteil in Prozent	19,8 %	80,2 %	

Tabelle 74: Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit bei den älteren Personen (> 33,4 Jahre)

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass keine Signifikanz vorliegt ($p = 0,675$).

5.5.3. Psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung

Auch die psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung der Probandengruppen wurde miteinander verglichen.

Psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung	Ja	Nein	Gesamt
PKU-Patienten			
• Anzahl	25	90	115
• Anteil in Prozent	21,7 %	78,3 %	
Kontrollgruppe			
• Anzahl	12	79	91
• Anteil in Prozent	13,2 %	86,8 %	
Gesamt			
• Anzahl	38	169	206
• Anteil in Prozent	18 %	82,0 %	

Tabelle 75: Psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung

21,7 % der PKU-Patienten geben an, dass sie schon einmal psychotherapeutisch oder psychiatrisch behandelt wurden. Für die Kontrollpersonen ist dieser Anteil mit 13,3 % etwas geringer. Auch bei diesem Ergebnis liegt keine Signifikanz (asymptotische Signifikanz: 0,112) vor.

5.5.4. Diätstatus

Der Diätstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung kann wie folgt zusammengefasst werden.

Zurzeit Diät?	Ja	gelockert	Nein	Keine Angabe	Gesamt
PKU-Patienten					
• Anzahl	24	22	66	1	113
• Anteil in Proz.	20,7 %	19,0 %	56,9 %	0,9 %	

Tabelle 76: Diätstatus der PKU-Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

20,7 % der PKU- Patienten gaben bei der Frage nach dem aktuellen Diätstatus an, momentan noch strenge Diät zu halten. 19,0 % der befragten PKU-Patienten halten eine gelockerte Diät. Zusammenfassend kann somit festgehalten werden, dass knapp 40 % der PKU-Patienten auf eine Phe-arme Ernährung achten.

5.5.4.1. Aktueller Diätstatus getrennt nach dem Geschlecht

Zur Ermittlung, ob sich bei dieser Beobachtung ein geschlechtsspezifischer Unterschied erkennen lässt, wurde der aktuelle Diätstatus getrennt nach den Geschlechtern untersucht.

Zurzeit Diät?	Ja	gelockert	Nein	Gesamt
Männliche PKU-Patienten				
• Anzahl	8	8	23	40
• Anteil in Prozent	20,0 %	20,0 %	57,5 %	
Weibliche PKU-Patienten				
• Anzahl	16	14	43	73
• Anteil in Prozent	21,9 %	19,2 %	58,9 %	
Gesamt				
• Anzahl	24	22	66	113
• Anteil in Prozent	21,2 %	19,5 %	58,4 %	

Tabelle 77: Aktueller Diätstatus getrennt nach dem Geschlecht

57,5 % der männlichen PKU-Patienten hatten die Phe-arme Diät zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie abgebrochen. Jeweils 20 % der PKU-Männer hielten noch strenge oder gelockerte Diät. Bei den Frauen waren die Ergebnisse annähernd identisch. 58,4 % der Frauen ernährten sich nicht mehr Phenylalanin-arm. 21,9 % der Frauen führten noch eine strenge, 19,2 % eine gelockerte Diät. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson gibt eine asymptotische Signifikanz vom 0,596 an, was nicht signifikant ist.

Um zu untersuchen, ob bei den jüngeren PKU-Patienten eine geschlechtsspezifische Differenz vorliegt, soll anhand einer Kreuztabelle die geschlechtsspezifische Verteilung des aktuellen Diätstatus bei PKU-Patienten $\leq 33,4$ Jahren verdeutlicht werden. Hiermit soll ermittelt werden, ob ggfs. mehr jüngere Frauen aufgrund der PKU-Problematik zum Zeitpunkt der Studie diätätisch eingestellt sind.

	zurzeit keine Diät	z.Z. strenge oder gelockerte Diät	Gesamt
Männliche Patienten			
• Anzahl	16	7	23
• prozentualer Anteil beim männlichen Geschlecht	69,6 %	30,4 %	
• prozentualer Anteil am aktuellen Diätstatus	34,8 %	25,9 %	
Weibliche Patienten			
• Anzahl	30	20	50
• prozentualer Anteil beim männlichen Geschlecht	60,0 %	40,0 %	
• prozentualer Anteil am aktuellen Diätstatus	65,2 %	74,1 %	
Gesamt	46	27	73
• prozentualer Anteil von Gesamtzahl	63,0 %	37,0 %	

Tabelle 78: Kreuztabelle des aktuellen Diätstatus bei den PKU-Patienten $\leq 33,4$ Jahre getrennt nach dem Geschlecht

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass 70 % der männlichen und 60 % der weiblichen PKU-Patienten zum Zeitpunkt unserer Studie keine Diät mehr hielten.

5.5.4.2. Aktueller Diätstatus getrennt nach dem Alter der PKU-Patienten

Der aktuelle Diätstatus kann anhand des Alters weiter aufgeschlüsselt werden. Wie auch zuvor wurden ein älteres und ein jüngeres Patientenkollektiv unterschieden.

	Patienten $\leq 33,4$ Jahre	Patienten $> 33,4$ Jahre	Gesamt
zurzeit keine Diät			
• Anzahl	29	37	66
• Anteil in Prozent	43,9 %	56,1 %	
z.Z. strenge oder gelockerte Diät			
• Anzahl	27	19	46
• Anteil in Prozent	58,7 %	41,3 %	
Gesamt	56	56	112
• Anteil in Prozent	50 %	50 %	

Tabelle 79: Aktueller Diätstatus getrennt nach dem Alter der PKU-Patienten

In der Gruppe der PKU-Patienten $\leq 33,4$ Jahre halten 58,7 % eine gelockerte oder eine strenge Diät. Bei den PKU-Patienten $> 33,4$ Jahre ist dieser Anteil mit 41,3 % geringer.

Das Ergebnis ist jedoch mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,124 nicht signifikant.

5.5.4.3. Dauer der Diät

Es lässt sich auch nach dem Alter bei Diätlockerung und Diätabbruch unterscheiden.

	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter bei Diätlockerung		
• männlich	14,17	3,23
• weiblich	13,68	5,03
Alter beim Diätabbruch		
• männlich	15,75	3,61
• weiblich	14,41	6,1

Tabelle 80: Alter bei der Diätlockerung bzw. bei dem Diätabbruch

Vergleicht man das Alter getrennt nach Geschlechtern, haben die weiblichen PKU-Probanden etwa ein halbes bzw. etwas über ein Jahr eher mit der Diät-Lockerung begonnen bzw. die Diät abgebrochen als die männlichen. Der T-Test für die Mittelwertgleichheit ermittelt eine zweiseitige Signifikanz von 0,682 bzw. 0,333. Signifikante Ergebnisse liegen somit nicht vor.

5.5.4.4. Alter bei Diätabbruch

In der nachfolgenden Tabelle erfolgt eine Zuordnung des Alters beim Abbruch der Diät zu einer der beiden Altersgruppen (PKU-Patienten $\leq 33,4$ Jahre oder PKU-Patienten $> 33,4$ Jahre).

	Patienten ≤ 33,4 Jahre	Patienten > 33,4 Jahre	Gesamt
Diätabbruch ≤ 15 Jahre			
• Anzahl	12	23	35
• Anteil in Prozent	34,3 %	65,7 %	
Diätabbruch > 15 Jahre			
• Anzahl	17	15	32
• Anteil in Prozent	53,1 %	46,9 %	
Gesamt			
• Anzahl	29	38	67
• Anteil in Prozent	43,3 %	56,7 %	

Tabelle 81: Alter beim Diätabbruch und Zuordnung zu den Gruppen ≤ 33,4 Jahre und > 33,4 Jahre

Fast zwei Drittel (65,7 %) derjenigen PKU-Patienten, die ihre Diät maximal bis zu einem Alter von 15 Jahren fortgeführten, zählen zu der älteren Gruppe der PKU-Patienten. Die PKU-Patienten, die ihre Diät über das 16. Lebensjahr hinaus fortgesetzt haben, sind in den beiden Altersgruppen annähernd gleich stark vertreten. Das berechnete Ergebnis erweist sich als nicht signifikant ($p = 0,120$).

5.5.5. Sozioökonomischer Status

Wie bereits unter den Stichprobencharakteristika für die PKU-Patienten beschrieben (s. o. 4.2 S.56), wurde neben den PKU-Patienten auch deren Eltern ein Sozioökonomischer Status, kurz SES, zugeordnet. Dieser spiegelt den Ausbildungsstatus der Patienten und Eltern wieder. Der SES lässt sich in die Gruppen „0“, „1“ und „2“ gliedern. Die Gruppe „0“ steht für „keine Ausbildung“, die Gruppe „1“ für eine „schulische Ausbildung oder Ausbildung in Form einer Lehre“ und die Gruppe „2“ für eine „akademische Ausbildung“. Zur Feststellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem von uns erhobenen Sozioökonomische Status der Eltern und den Blut-Phe-Werten der Patienten besteht, wurden diese mit den Kindheits-Blut-Phe-Werten sowie den Mittelwerten der Jahres-Phe-Mediane in Beziehung gesetzt.

Sozialökonomischer Status der Eltern	Mittelwert der Kindheits-Phe-Mediane (in mg/dl)		Gesamt
	≤ 6,42	> 6,42	
Gruppe „0“			
• Anzahl	0	2	2
• Anteil in Prozent	0	100,0	100,0
Gruppe „1“			

• Anzahl	17	19	36
• Anteil in Prozent	47,2	52,8	100,0
Gruppe „2“			
• Anzahl	3	2	5
• Anteil in Prozent	60,0	40,0	100,0
Gesamt			
• Anzahl	20	23	43
• Anteil in Prozent	46,5	53,5	100,0

Tabelle 82: Sozioökonomischer Status der Eltern im Verhältnis zu den Kindheitsphemedianen

Der Großteil der Eltern lässt sich der Gruppe „1“ zu ordnen. In dieser Gruppe zeigt annähernd jeder zweite PKU-Patient einen Phe-Wert $\leq 6,42$ (47,3 %). In der Gruppe „0“ weisen 100,0 % der zugeordneten PKU-Patienten einen Wert von $> 6,42$ auf. Demgegenüber haben nur 40 % der PKU-Patienten mit Eltern der Gruppe „2“ Phe-Werte $> 6,42$. Das Ergebnis ist mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,348 jedoch nicht signifikant.

Auch der Vergleich zwischen der sozialökonomischen Herkunft und den Jahres-Phe-Medianen fällt ähnlich aus.

Sozialökonomischer Status der Eltern	Mittelwert der Jahres-Phe-Mediane (in mg/dl)		Gesamt
	$\leq 13,34$	$> 13,34$	
Gruppe „0“			
• Anzahl	0	2	2
• Anteil in Prozent	0	100,0	100,0
Gruppe „1“			
• Anzahl	24	28	52
• Anteil in Prozent	46,2	53,8	100,0
Gruppe „2“			
• Anzahl	2	5	7
• Anteil in Prozent	28,6	71,4	100,0
Gesamt			
• Anzahl	26	35	61
• Anteil in Prozent	42,6	57,4	100,0

Tabelle 83: Sozioökonomischer Status der Eltern im Verhältnis zu den Jahres-Phe-Medianen.

Bei den Jahres-Phe-Medianen zeigen mehr als die Hälfte der PKU-Patienten unabhängig vom SES der Eltern Phe-Werte $> 13,34$ mg/dl. In der Elterngruppe „0“ sind

dies sogar 100,0 %. In der Gruppe „1“ liegt dieser Anteil bei 53,8% und in der Gruppe „2“ bei 71,4 %. Die asymptotische Signifikanz beläuft sich auf 0,314. Eine Beziehung zwischen dem Sozialökonomischen Status der Eltern und den Phe-Werten der Kinder war folglich mangels signifikanter Unterschiede nicht festgestelltbar.

Kapitel 6 Diskussion

In diesem Kapitel erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse des YASR, des SCL-90, der Magnetresonanztomographie, der Laborbefunde und des standardisierten Interviews. Schwerpunktmäßig werden mögliche Zusammenhänge der einzelnen Studienergebnisse hinsichtlich Verhaltensauffälligkeiten und sozialen und emotionalen Störungen unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstandes erörtert. Zunächst werden die Stichprobencharakteristika thematisiert. Daran anschließend erfolgt die Diskussion der psychopathologischen Ergebnisse, der magnetresonanztomographischen Befunde, der laborchemischen Resultate und abschließend der Beobachtungen im Interview.

6.1. Stichprobencharakteristika

6.1.1. Allgemeines zur Stichprobe

Da es sich bei dieser Studie um eine klinische Studie handelt, ist eine zufällige Zuordnung der Probanden auf die einzelnen Untersuchungsgruppen (Patientengruppe-Kontrollgruppe) nicht möglich, so dass eine kontrollierte Querschnittsstudie vorliegt.

Die Größe der Stichprobe der vorliegenden Arbeit ist verglichen mit anderen Studien als ausreichend groß und gut zu betrachten (vgl. u. a. Brumm et al. [2004]; Burgard et al. [1996] a, Pietz et al. [1997]; Ris et al. [1997]). Daneben zeichnet sich diese Studie durch ein umfangreiches Testprogramm aus, welches in dieser Größe in Kombination mit dem Stichprobenumfang aktuell einmalig zu sein scheint.

Die von der Universitätsklinik Münster (UKM) in diesem Zusammenhang untersuchten PKU-Patienten sind dort zumeist seit mehreren Jahren bekannt und werden z. T. seit der Diagnosestellung durch die Universitätsklinik betreut. Sie wurden unabhängig von aktuell vorliegenden Auffälligkeiten zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Ein Auswahlverfahren hat somit nicht stattgefunden, so dass die Stichprobenzusammensetzung hinsichtlich des Vorliegens jeglicher Symptome als zufällig anzusehen ist.

6.1.2. Geschlechtsverteilung

Es fällt auf, dass im Patientenkollektiv mehr weibliche als männliche PKU-Patienten vertreten sind. In der Kontrollgruppe ist das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen. Der

Überhang an weiblichen PKU-Patienten im Vergleich zur ausgewogenen Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe ist jedoch nicht signifikant. Anders als zunächst erwartet, haben die Patienten nicht ganz überwiegend ihre Partner mitgebracht, was eine in etwa umgekehrte Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe zur Folge gehabt hätte. Vielmehr wurden die vornehmlich weiblichen PKU-Patienten neben ihren Ehepartnern und Lebensabschnittsgefährten auch von Eltern, Geschwistern und Freunden als Kontrollpersonen begleitet.

Das unausgewogene Geschlechtsverhältnis innerhalb des Patientenkollektiv lässt sich häufig in diesem Forschungsbereich finden (Bosch et al. [2007]). Dieses kann auf allgemein geschlechtstypische, nicht nur für PKU-Patienten geltende Ursachen zurückgeführt werden: Frauen nehmen tendenziell häufiger das Angebot von Vorsorgeuntersuchungen wahr und suchen öfter einen Arzt auf als Männer. Sie zeigen somit mehr aktives Interesse an ihrer Gesundheit (TK-Gesundheitsreport [2007]), was auch auf die vorliegende Studie zutreffen könnte. Ein geschlechtsspezifisches Auftreten der PKU ist nicht bekannt. Da die Phenylketonurie autosomal-rezessiv vererbt wird, sind beide Geschlechter mit gleicher Häufigkeit betroffen.

6.1.3. Altersdurchschnitt

Hinsichtlich des Alters ist festzustellen, dass die Kontrollpersonen im Durchschnitt älter als die Patienten sind. Zugleich ist die Standardabweichung beim Alter der Kontrollpersonen größer als bei den Patienten. Diese Beobachtung ist signifikant und vor allem damit erklärbar, dass einige Patienten ihre Eltern als Kontrollpersonen mitgebracht haben. Zum anderen trug auch das Übergewicht an weiblichen PKU-Patienten dazu bei, dass vermehrt männliche Lebensabschnittgefährten von ihren Partnerinnen mitgebracht wurden. Auch diese waren zum Teil älter als die Patientinnen. Somit ist das höhere Alter der Eltern und auch der Partner für die Altersdifferenz und die erhöhte Standardabweichung verantwortlich. Bezüglich des sozioökonomischen Status lassen sich keine signifikanten Differenzen ermitteln, so dass beide Probandengruppen hinsichtlich dieser Variable miteinander verglichen werden können.

6.1.4. Bildungsgrad

Zur Erfassung des Bildungshintergrundes der Probanden, wurden beide Vergleichsgruppen zu den Bereichen „Alter bei Einschulung“, „besuchte Schulform“

sowie „Art der Ausbildung“ (dieser Unterpunkt spiegelt sich im SES wieder) befragt. Hierdurch sollte festgestellt werden, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich ihres Bildungsgrades besteht. Verschiedene deutsche, schweizerische und französische Studien zeigten das Ergebnis, dass grundsätzlich keine Unterschiede zwischen der Schulbildung von PKU-Patienten und der Allgemeinheit bestehen (Tiefenthaler [2000]). Eine Studie von Schmidt et al. ergab, dass die Verteilung der von früh-behandelten PKU-Patienten erzielten Schulabschlüssen derjenigen der allgemeinen Bevölkerung entspricht. Bei dem Vergleich der schulischen Ausbildung dieser Patienten mit der ihrer Väter war ein besseres Abschneiden der Patienten in diesem Bereich festzustellen. Auch das deckt sich mit den Beobachtungen in der allgemeinen Bevölkerung (Schmidt et al. [1996]a). Weglage et al. konnten darüber hinaus in einer Studie zeigen, dass bezüglich des Einschulungsalters, der besuchten Schulform und der Anzahl der wiederholten Schuljahre keine Unterschiede zwischen PKU-Patienten und ihren gesunden Geschwistern bestehen (Weglage et al [1993]a).

Die vorliegenden Studienergebnisse stehen mit diesen Beobachtungen ganz überwiegend in Einklang. Hier konnten ebenfalls keine deutlichen Unterschiede zwischen der schulischen Ausbildung der PKU-Patienten und der Kontrollgruppe (als Repräsentant für die allgemeine Bevölkerung) nachgewiesen werden. Die Untersuchung ergab, dass im Vergleich zu den PKU-Patienten ein nur unwesentlich größerer Anteil der Kontrollpersonen mit einem Alter von sechs Jahren eingeschult wurde und annähernd hundert Prozent der Kontrollpersonen eine Regelschule besuchten, gegenüber 93 % bei den PKU-Patienten. Die beschriebenen Differenzen sind jedoch sehr gering und nicht signifikant. Wird anhand der Auskünfte hinsichtlich der beruflichen Ausbildung der von Schmidt et al. (Schmidt et al.[1996]a) untersuchten Patienten der sozioökonomische Status dieser PKU-Patienten entsprechend unserer Kriterien gebildet, so ähneln die geformten SES-Gruppen dieses Patientenkollektivs prozentual den SES-Gruppen unserer PKU-Patienten.

6.2. Psychopathologische Befunde

Das Hauptaugenmerk dieses Unterkapitels liegt auf der Diskussion der Ergebnisse der psychologischen Untersuchungen der Probanden, die anhand der Selbsteinschätzungstests YASR und SCL-90-R erhoben wurden. Zunächst vergleicht

man die Resultate des gesamten PKU-Patientenkollektivs mit denen der gesunden Kontrollpersonen. Anschließend werden die Ergebnisse der Patienten- und Kontrollkohorte getrennt nach dem Alter diskutiert.

In verschiedenen Studien wurde auf das Vorliegen bzw. auf die Gefahr der Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten sowie sozialen und emotionalen Störungen bei erwachsenen PKU-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hingewiesen (Waisbren et al. [1991], [1994], Pietz et al [1997], Ris et al. [1997]). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können diese Beobachtungen in einigen Bereichen bestätigen, lassen daneben aber auch altersabhängige Unterschiede in den einzelnen Vergleichsgruppen erkennen.

6.2.1. Young Adult Self Report (YASR)

6.2.1.1. Selbsteinschätzung der PKU-Patienten und gesunden Kontrollpersonen durch den YASR

Vergleicht man die Resultate der PKU-Patienten mit den Ergebnissen der Kontrollpersonen, so sind in verschiedenen Bereichen signifikante Unterschiede erkennbar. In dem Bereich „Friends“ erreichen die PKU-Patienten vergleichsweise einen geringeren Mittelwert. Als mögliche Ursache könnte der nachfolgend noch gesondert zu thematisierende „Soziale Rückzug“ der PKU-Patienten genannt werden, denn Offenheit im zwischenmenschlichen Umgang ist eine Voraussetzung für das Knüpfen von Freundschaften.

In den vier nachfolgenden Kategorien „Angst/Depressivität“, „Sozialer Rückzug“, „Aufmerksamkeitsstörung“ und „Internalisierende Störungen“ erzielen die PKU-Patienten höhere Mittelwerte als ihre Vergleichspartner. Auffälligkeiten bei erwachsenen PKU-Patienten in den Bereichen „Angst/Depressivität“ und „Sozialer Rückzug“ sowie eine tendenziell erhöhte Gefahr für „Internalisierende Störungen“ wurden bereits in der Literatur beschrieben (Waisbren et al. [1991], Pietz et al. [1997]), so dass diese Ergebnisse den aktuellen Stand der Forschung bestätigen. Ein Erklärungsansatz für die größeren Werte im Bereich „Angst/ Depressivität“ könnten die chronische Erkrankung und die damit einhergehenden Belastungen und Sorgen sein. Anders als bei gesunden Menschen sind die chronische Erkrankung und so auch die eigene Verletzlichkeit und Sterblichkeit omnipräsent und schaffen folglich eine

ängstlichere und negativere Grundstimmung. Zugleich führt möglicherweise die hiermit einhergehende vermehrte Auseinandersetzung mit der eigenen Gesundheit zu einer größeren Fokussierung auf die eigene Person und so wird zugleich die Fähigkeit negativ beeinflusst, soziale Kontakte aufzubauen und zu pflegen. Dann wäre der mit der chronischen Erkrankung verbundene Stress zugleich ursächlich für die höheren Werte in der Kategorie „Sozialer Rückzug“. Daneben könnten auch die durch die chronische Erkrankung bedingten Verhaltensmaßnahmen, die den PKU-Probanden von klein auf nahe gebracht wurden, dafür verantwortlich gemacht werden. Für Kinder und Jugendliche wurde bereits eine verminderte Sozialkompetenz beschrieben, die z. T. auf den Erziehungsstil der Eltern zurückzuführen ist. Auch bei erwachsenen Patienten lässt sich hier noch ein Zusammenhang herstellen (Pietz et al. [1997]). Der Umgang mit der Krankheit im Kindes- und Heranwachsendenalter hat demnach ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die soziale Kompetenz als Erwachsener. Demgegenüber ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass es sich nicht um objektive Werte, sondern um eine bloße Selbsteinschätzung handelt. Die ermittelte höhere Depressivität könnte die Einschätzung der eigenen sozialen Aufgeschlossenheit ebenso wie die übrigen Themengebiete negativ beeinflusst haben, obwohl tatsächlich keine oder nur eine geringfügig schlechtere Sozialkompetenz besteht. Da jedoch auch durch die Befragung, beispielsweise der gesunden Begleitperson, keine wirklich objektive Einschätzung erlangt werden kann, ist diese These nur schwer verifizierbar.

Die in dieser Studie ermittelten vermehrten „Aufmerksamkeitsstörungen“ bei PKU-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden, bestätigt die Ergebnisse aus vorausgehenden Studien, die ebenfalls eine verminderte Aufmerksamkeit bei den an PKU erkrankten Probanden feststellen konnten (Brumm et al. [2004]; Smith et al. [1988]b; de Sonnevile et al. [1990]; Weglage et al. [1993]b; Weglage et al. [1996]b). Einige der Autoren begründen diese Beobachtung mit einem erhöhten Blut-Phe-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchung (de Sonnevile et al. [1990]; Weglage et al. [1996]b). Daneben scheint ebenso der Langzeit-Phe-Wert die Aufmerksamkeit nachhaltig zu beeinflussen (de Sonnevile et al. [1990]). Auch eine präfrontale Funktionsstörung ist möglicherweise ursächlich für eine gestörte Aufmerksamkeit (Weglage et al. [1996]b). Zudem muss berücksichtigt werden, dass viele Patienten wissen, dass ein Zusammenhang zwischen der Aufmerksamkeit und den aktuellen Blut-Phe-Spiegeln

besteht. Bei der Ermittlung von Aufmerksamkeitsstörungen mittels eines Selbsteinschätzungstests könnten einige Patienten dieses Wissen unbewusst als Ausrede für eine schlechtere Konzentrationsleistung nutzen. Die in der Dissertation von Frau Garmann veröffentlichten Ergebnisse des d2-Belastungstests sind objektivierbarer und liefern demgemäß verlässlichere Resultate. Auch zum Themengebiet „Internalisierende Störungen“ wurden bereits Daten veröffentlicht, die in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen beweisen, dass PKU-Patienten vermehrt internalisierende Störungen zeigen (vgl. Pietz et al. [1997]; Weglage et al. [2000]a). Diese stehen in Beziehung zur chronischen Erkrankung und dem Erziehungsstil der Eltern (Pietz et al. [1997]; Esser et al. [1990]).

Abweichend von dem zuvor Beschriebenen hat eine Studie von Sullivan et al. ergeben, dass die emotionale Entwicklung bei gesunden Probanden und chronisch kranken Menschen im Allgemeinen und PKU-Patienten im Besonderen keine Unterschiede erkennen lässt. Dennoch ist die Rate der psychologischen Konsultationen bei chronisch kranken Menschen und auch bei PKU-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht, so dass das auf eine Bewältigungsstörung und damit auch auf eine leichte emotionale Imbalance hinweisen könnte (Sullivan et al. [2001]).

6.2.1.2. Altersabhängige Darstellung der Ergebnisse des Selbsteinschätzungsfragebogens YASR der PKU-Patienten und gesunden Kontrollen

Zur Ermittlung eines altersabhängigen Unterschiedes zwischen dem Antwortverhalten der PKU-Patienten und der gesunden Probanden wurden die einzelnen Personen der beiden Vergleichsgruppen einer älteren ($> 33,4$ Jahre) und jüngeren ($\leq 33,4$ Jahre) Probandengruppe zugeordnet und die von ihnen erzielten Mittelwerte miteinander verglichen. In den zehn Bereichen „Friends“, „Angst/Depressivität“, „körperliche Beschwerden“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Aufmerksamkeitsstörungen“, „soziale Probleme“, „Aggressives Verhalten“, „Delinquentes Verhalten“, „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ des YASR lassen sich bei den PKU-Patienten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen feststellen.

Hierbei erreichen die PKU-Patienten, die $\leq 33,4$ Jahre alt sind, stets die höheren Mittelwerte.

Für den Bereich „Friends“ könnte das darin begründet sein, dass jüngere PKU-Patienten z. T. noch in ihrer Ausbildung sind und noch keine eigene Familie gegründet haben, also mehr Zeit mit ihren Freunden verbringen können. Daneben treten sie aufgrund ihrer aktuellen beruflichen Situation (Ausbildung, Berufseinstieg, Weiterbildung) häufiger mit fremden Menschen in Kontakt und bilden neue Kontakte. Ihr Bekannten- und Freundeskreis ist noch nicht so gefestigt. Die jüngere Patientengruppe hat folglich in diesem Bereich erwartungsgemäß mit einem höheren Mittelwert abgeschnitten.

Die Differenzen innerhalb der Bereiche „Aggressives Verhalten“ und „Delinquentes Verhalten“ sind potentiell mit der mit fortschreitendem Alter regelmäßig zunehmenden Lebenserfahrung und geistigen Reife zu erklären. So geht diese zumeist mit einer besonneneren, ruhigeren und weniger impulsiven Lebenseinstellung einher, die für den Rückgang des „Aggressiven Verhaltens“ und des „Delinquenten Verhaltens“ verantwortlich sein mag.

Die erhöhte „Angst/Depressivität“ in der jüngeren Patientengruppe könnte durch den Berufseinstieg und die hiermit assoziierten Sorgen, wie z. B. Jobsicherheit, finanzielle Absicherung, oder auf mangelnde Berufserfahrung zurückzuführende Unsicherheiten verursacht werden. Hinzu treten Zukunftsängste etwa in Bezug auf Partnerschaft und Familienplanung. Daneben sind möglicherweise die mit der Erkrankung assoziierten Ängste und Sorgen für die höheren Mittelwerte verantwortlich. Da eine strenge, Phe- arme Diät (bisher) insbesondere während der Kindheit und Jugend empfohlen wurde, ist das Diät- und Krankheitsempfinden bei den jüngeren Erwachsenen noch präsenter. Der besondere Einfluss der Krankheit wird dadurch bestätigt, dass die jüngeren Probanden der Kontrollgruppe zwar ebenfalls höhere Werte im Bereich „Angst/Depressivität“ aufweisen, jedoch nicht in einem signifikanten Umfang. Das erlaubt die Schlussfolgerung, dass die allgemein an die berufliche und persönliche Situation der jungen Erwachsenen anknüpfenden Ursachemöglichkeiten jedenfalls nicht allein für die gesteigerten Mittelwerte ursächlich sein können, da diese sonst auch bei den gesunden Probanden feststellbar sein müssten.

Gleiches gilt für die signifikant höheren Ergebnisse in punkto „Körperliche Beschwerden“. Die jüngeren PKU-Patienten haben noch stärkere Erinnerungen an ihre

– nach damaliger Lehrmeinung insbesondere während der Kindheit streng zu beachtende – Diät und damit auch an die Unannehmlichkeiten der chronischen Erkrankung. Das Bewusstsein, mit einem „Defekt“ geboren zu sein, beeinflusst die Selbsteinschätzung stärker als bei älteren Patienten, deren Alltag weniger durch ihre PKU bestimmt wird. Zugleich könnte hierdurch die Sensibilität für körperliche Beschwerden gesteigert sein. Gestützt wird dies auch durch den horizontalen Vergleich von gesunden und kranken Kindern. In der Literatur ist beschrieben, dass PKU-kranken Kinder und Jugendlichen im Vergleich zu gesunden Kontrollen häufiger von körperlichen Beschwerden berichten (u. a. Weglage et al [1996]a). Dies ließ sich auch in der vorliegenden Studie zeigen. Die Auswertung des standardisierten Interviews zum Thema „Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit“ ergab ebenfalls, dass jüngere PKU-Patienten mit ihrer Gesundheit in signifikantem Umfang weniger zufrieden sind als der jüngere Teil der Kontrollpersonen. Die PKU-Erkrankung hat also einen bedeutsamen Einfluss auf die Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes. Das im YASR beobachtete Gefälle zwischen jüngeren und älteren PKU-Patienten ist somit zwar erklärbar, war jedoch nicht zwingend zu erwarten. Auch das umgekehrte Ergebnis wäre nachvollziehbar, nämlich dass die körperlichen Beschwerden bei den älteren erwachsenen PKU-Patienten überwogen hätten. Denn mit zunehmendem Alter geht gewöhnlich auch eine allmählich beginnende, allgemeine Leistungsminderung einher. Zugleich nehmen (altersbedingte) Erkrankungen zu, wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Verschleißerscheinungen an den Gelenken. Diese gegenteilige These scheint zunächst auch durch das standardisierte Interview gestützt zu werden, wenn man die Ergebnisse nicht wie zuvor horizontal innerhalb einer Altersgruppe vergleicht, sondern vertikal die Ergebnisse der jüngeren mit den älteren Gruppen in Beziehung setzt. Sowohl bei den PKU-Patienten als auch bei den Kontrollpersonen geben mehr ältere als jüngere Probanden an, mit ihrer Gesundheit unzufrieden zu sein (15,8 % zu 21,2 % der PKU-Patienten und 17,2 % zu 0 % der Kontrollpersonen).

Auch die größeren Mittelwerte der jüngeren PKU-Patienten in den Kategorien „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ sind möglicherweise krankheitsassoziiert. Als Begründungen wären die chronische Erkrankung als solche, der damit assoziierte Stress sowie erhöhte Blut-Phe-Werte und eine potentielle präfrontale Dysfunktion denkbar. Die hier festgestellten Zusammenhänge wurden auch

in anderen Studien aufgezeigt (Weglage et al. [2000]a, in Bezug auf die internalisierende Ebene; Smith et al. [1988]b, in Bezug auf die externalisierende Ebene). Der Altersvergleich der Kontrollpersonen liefert hinsichtlich des Punktes „Education“ mit einem Wert von 0,005 ein signifikantes Ergebnis. Die jüngeren Probanden erreichen hier im Vergleich zu den älteren einen höheren Mittelwert. Ein Grund ist darin zu suchen, dass in der Gruppe $\leq 33,4$ Jahre mehr Schüler, Auszubildende und Studenten vorkommen als in der älteren Patientengruppe, da die Frage zur Ausbildung im YASR auf den Zeitraum der letzten sechs Monate vor dem Test beschränkt ist. Auch in der Kategorie „Job“ erreichen die jüngeren Probanden ein höheres Ergebnis als die älteren. Als mögliche Ursache kommt in Betracht, dass einige der Befragten bereits länger als sechs Monate verrentet waren und die Frage nach der Berufstätigkeit so entsprechend der Vorgaben nicht mehr beantwortet haben. Da der ermittelte Unterschied jedoch nicht die Kriterien der Signifikanz erfüllt, ist eine weitere Bewertung entbehrlich.

6.2.1.3. Geschlechtsabhängige Darstellung der Ergebnisse des Selbsteinschätzungsfragebogens YASR der PKU-Patienten und gesunden Kontrollen

Bei der geschlechtsabhängigen Betrachtung der Ergebnisse des YASR lassen sich für die Patienten signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in den Kategorien „Körperliche Beschwerden“ und „Delinquentes Verhalten“ feststellen. Weitere auffällige Differenzen sind in den Bereichen „Spouse“, „Angst/Depressivität“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Aggressives Verhalten“, „Internalisierende Störungen“ und „Externalisierende Störungen“ zu erkennen, in denen, mit Ausnahme des Punktes „Internalisierende Störungen“, die weiblichen Patienten höhere Mittelwerte erreichen. Da diese Kategorien jedoch nicht signifikant sind, bleiben sie im Folgenden außer Betracht. Vor einer näheren Betrachtung der signifikanten Unterschiede soll jedoch auf das deutliche Übergewicht an weiblichen Testpersonen (72 Frauen zu 35 Männern) hingewiesen werden. Ein Einfluss dieses Missverhältnisses auf signifikante Testergebnisse ist jedoch auszuschließen, da die Berechnungsmethode die Verhältniszahlen mit berücksichtigt und so eine objektivierte Betrachtung ermöglichen sollte. Allenfalls bei nicht signifikanten Ergebnissen kann die ungleiche geschlechtliche Verteilung als Ursache für die Zufälligkeit von divergierenden Mittelwerten angesehen

werden. In der Kategorie „Körperliche Beschwerden“ erreichen die Frauen einen größeren Mittelwert als die Männer (3,44 [Frauen] zu 2,06 [Männer]). Als Erklärungsansatz könnte zunächst eine unterschiedliche Wahrnehmung von körperlichen Symptomen bei Männern und Frauen in Betracht kommen. Diese generalisierende Sichtweise ist jedoch insofern fraglich, als dass bei der Kontrollgruppe nur ein deutlich geringerer und nicht signifikanter Unterschied ermittelt wurde (2,51 [Frauen] zu 2,23 [Männer]). Wahrscheinlicher ist demnach, dass die Ursache für die Abweichung nur beim Patientenkollektiv in der PKU-Erkrankung zu suchen ist. Hier scheint es, dass die PKU-Patientinnen eine größere Sensibilität für die chronische Erkrankung aufweisen. Da Männer und Frauen grundsätzlich den gleichen diätetischen Regeln unterworfen sind, kann hieraus kein Begründungsansatz gewonnen werden. Speziell bei der PKU könnte dies jedoch auf den Problembereich der maternalen PKU zurückzuführen sein, denn diese betrifft unmittelbar nur PKU-Patientinnen. Hinzu kommt der zeitliche Aspekt, dass die maternale PKU während der gesamten fertilen Phase bei den weiblichen PKU-Patienten zu beachten ist und somit nicht nur Kindheit und Jugend betrifft, wie es – nach damaligem Therapieansatz – für männlich PKU-Patienten bezüglich der diätetischen Einstellung galt. Unterstützt wird diese These durch das obige Ergebnis, dass junge Erwachsene mit PKU weniger mit Ihrer Gesundheit zufrieden sind, denn die Kinderplanung ist überwiegend bei Angehörigen der jüngeren Patientengruppe ($\leq 33,4$ Jahre) relevant. In einer weiterführenden Studie wäre zur Verifikation dieses Ansatzes danach zu differenzieren, ob gerade PKU-Patientinnen mit Kindern oder mit Kinderwunsch vermehrt über körperliche Beschwerden klagen. Ein gänzlich anderer Begründungsansatz wäre, dass Frauen in Bezug auf ihr körperliches Wohlbefinden ehrlicher auf die Fragen des YASR antworten. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass es Männern möglicherweise nach wie vor schwerer fällt, ihre körperliche Schwäche sich selbst und Dritten gegenüber einzugestehen. Schließlich haben potentiell die beiden vorstehenden Begründungsansätze auch kumulativ zu den höheren Mittelwerten bei Frauen beigetragen.

In dem Punkt „Delinquentes Verhalten“ kann bei den Männern ein größerer Mittelwert festgestellt werden. Das delinquente Verhalten zählt im Allgemeinen zum Oberbegriff

„Externalisierende Störung“. In diesem Bereich sind männliche Personen generell auffälliger als weibliche, so dass diese Beobachtung einer allgemeingültigen Feststellung entspricht (Ris et al. [1997]). Im Widerspruch dazu steht aber, dass die Frauen der vorliegenden Studie in dieser Kategorie einen größeren Mittelwert erreichen. Da der jedoch vorliegend nicht signifikant ist, kann er auf das zahlenmäßige Übergewicht der weiblichen Patienten zurückgeführt und somit als zufällig betrachtet werden. Bedeutsamer ist, dass auch in der Kontrollgruppe die Männer signifikant mehr „Delinquentes Verhalten“ zeigen, was die von Ris et al. beschriebenen Beobachtungen stützt. Ein spezifischer Zusammenhang zur PKU-Erkrankung ist demgegenüber nicht ersichtlich.

Bei den Kontrollpersonen lassen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern in den Kategorien „Family“, „Angst/Depressivität“, „Aufmerksamkeitsstörung“ und „Delinquentes Verhalten“ feststellen.

In den Bereichen „Angst/Depressivität“ und „Aufmerksamkeitsstörungen“ schneiden die weiblichen Kontrollpersonen mit höheren Mittelwerten ab. Als Erklärung für den signifikanten Unterschied hinsichtlich „Angst/Depressivität“ ist die Tatsache zu nennen, dass das weibliche Geschlecht einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Depressionen und Angststörungen ausgesetzt ist (Gleixner et al. [2005], Rist et al. [1997]). Auch bei den PKU-Patientinnen ist diese Tendenz – wenn auch (mit $p = 0,074$ noch) nicht signifikant – feststellbar. Das Ergebnis bezüglich der „Aufmerksamkeit“ ist überraschend, da gewöhnlich männliche Personen an einer gestörten Aufmerksamkeit leiden (Gleixner et al. [2005]). Die Beobachtung der vorliegenden Studie könnte durch die ehrlichere Beantwortung der weiblichen Kontrollpersonen erklärt werden. Zudem fehlt ein entsprechendes signifikantes Ergebnis bei den PKU-Patienten, ohne dass die Erkrankung als Ansatz für diesen Unterschied herangezogen werden kann. Das stützt die Vermutung, dass die Ursache für diese überraschende Abweichung bei den Kontrollpersonen, auch von den Daten von Gleixner et al., in der Fehleranfälligkeit des Selbsteinschätzungstests der vorliegenden Studie zu suchen ist und nicht die Realität widerspiegelt.

Zusammenfassend gilt, dass sich mit Hilfe des YASRs keine deutlichen krankheitsspezifischen Auffälligkeiten im Hinblick auf das Geschlecht treffen lassen. Eine Ausnahme bildet nur der Bereich „Körperliche Beschwerden“, insb. da hier kein entsprechender Unterschied bei den weiblichen Kontrollpersonen besteht. Diese Beobachtung kann also, mit der obigen Begründung, auf die Phenylketonurie zurückgeführt werden.

6.2.1.4. Zusammenhang zwischen dem IQ und den Ergebnissen des YASR der PKU-Patienten und gesunden Kontrollen

Um zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des YASR und dem IQ besteht, wurden die Ergebnisse beider Verfahren miteinander korreliert. Bei den PKU-Patienten lassen sich signifikante Korrelationsergebnisse für die „Mean adaptive sum“ sowie den „Mean adaptive T-value“ für den Verbal- und Gesamt-IQ erkennen. Hinsichtlich des Handlungs-IQs lässt sich ein signifikantes Ergebnis für den „Mean adaptive T-value“ feststellen. Auch bei den Kontrollpersonen konnten signifikante Korrelationsergebnisse bezüglich des Verbal- und Gesamt-IQs in den Bereichen „Mean adaptive sum“ und „Mean adaptive T-value“ ermittelt werden. Insofern stimmen die Ergebnisse also mit denjenigen der PKU-Patienten überein. Beim Handlungs-IQ ist das Korrelationsergebnis für die Kontrollgruppe zudem und im Unterschied zu den PKU-Patienten bei der „Mean adaptive sum“ signifikant. Jedoch beziehen sich sowohl die „Mean adaptive sum“ als auch der „Mean adaptive T-value“ auf den ersten Testbereich des YASR, in dem die Themen Freunde, Familie, Partnerschaft sowie Bildung und Beruf behandelt werden, um Informationen zu zwischenmenschlichen Beziehungen und zur eigenen Leistung zu gewinnen. Die unterschiedlichen Ergebnisse im Handlungs-IQ können somit vernachlässigt werden. Aufgrund der nahezu identischen Resultate bei den PKU-Patienten und der Kontrollgruppe, kann ein Ursachenzusammenhang zu der PKU-Erkrankung ausgeschlossen werden.

Bei der Beurteilung der Resultate des YASR in Abhängigkeit vom Intelligenzquotient lässt sich feststellen, dass PKU-Patienten mit einem $IQ > 100$ in den Kategorie „Friends“ und dem „Mean adaptive t-value“ signifikant höhere Mittelwerte erreichen als die Patienten mit einem geringeren IQ. Ein höherer IQ kann mit besseren

kommunikativen und sozialen Fähigkeiten assoziiert werden. Durch einen geringeren IQ kann demgegenüber eine bestehende zwischenmenschliche Distanzierung verstärkt werden (Ris et al. [1997]). Dies ist demnach als Erklärungsansatz für die erläuterten positiven Auffälligkeiten bei Patienten mit einem IQ > 100 plausibel. Hinsichtlich der Problem-Items lassen sich keine signifikanten Ergebnisse ermitteln.

In der Gruppe der Kontrollpersonen liegen in keinem Bereich des YASR signifikante Ergebnisse vor. Da bei den Kontrollpersonen somit keine IQ-abhängigen Unterschiede festzustellen sind, könnten die bei den Patienten beobachteten Differenzen im Umkehrschluss auf die Phenylketonurie zurückzuführen sein. Dieses Ergebnis verwundert nicht, da das Hauptrisiko der PKU gerade in der Hemmung der geistigen Entwicklung liegt.

Im Hinblick auf die Problem-Items haben weder Patienten noch gesunde Probanden mit einem niedrigeren IQ mehr Probleme als Patienten und Kontrollpersonen mit einem größeren IQ. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen von Pietz et al., die in ihrer Studie feststellen konnten, dass PKU-Patienten mit einem IQ unter 85 einem identischen Risiko für das Auftreten von psychiatrischen Störungen ausgesetzt sind wie Patienten mit einem IQ über 85 (Pietz et al. [1997]).

6.2.1.5. Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus bzw. dem Zeitpunkt des Diätabbruchs und den Ergebnissen des YASR der PKU-Patienten

Um zu ermitteln, ob der aktuelle Diätstatus bzw. der Zeitpunkt des Diätabbruchs einen Einfluss auf die Beantwortung der Fragen des YASR hat, wurden die Ergebnisse der Patienten, die aktuell keine Diät halten, mit denen der aktuell Diät haltenden Patienten verglichen. Auch das Alter bei Diätabbruch („Diätabbruch bis zu einem Alter von 15 Jahren“ oder „Diätabbruch mit 16 Jahren oder später“) wurde mit berücksichtigt. Es lassen sich in beiden Kategorien keine signifikante Unterschiede feststellen. Somit haben die diätätisch lebenden Patienten keinen signifikanten Vor- oder Nachteil aus dem Einhalten der Phe-armen Diät und umgekehrt. Es fällt jedoch auf, dass die Patienten, die momentan diätetisch eingestellt sind, etwas größere Mittelwerte in den Bereichen „soziale Probleme“, „internalisierende Störungen“ und „Summe der

Belastungstendenzen“ zeigen. Dieses wäre mit der Belastung, die mit der Diät einhergeht, zu erklären (so in einer vergleichbaren Studie von Weglage et al. [1996]a). Aufgrund der fehlenden Signifikanz können diese Tendenzen jedoch auch zufällig sein. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der aktuelle Diätstatus keinen signifikanten Einfluss auf das Antwortverhalten im YASR hat, was den Beobachtung von Pietz et al. entspricht (Pietz et al. [1997]).

Auch das Alter bei Diätabbruch scheint sich nicht vorteilhaft oder nachteilig auf die Patienten auszuwirken. Jedoch fallen auch hier kleine Differenzen zwischen den Untergruppen auf. So zeigen die Patienten, die ihre Diät bis zu einem Alter von 15 Jahren abgebrochen haben, etwas größere Mittelwerte bezüglich der Punkte „Körperliche Beschwerden“ und „internalisierende Störungen“. Dahingegen weisen die PKU-Patienten, die ihre Diät über das 16. Lebensjahr hinaus fortgesetzt haben, erhöhte Mittelwerte in den Bereichen „Aufmerksamkeitsstörungen“, „aggressives Verhalten“ und „externalisierende Störungen“ auf. Das Fazit daraus ist, dass der Zeitpunkt des Diätabbruchs die Ergebnisse des YASR der vorliegenden Studie nicht (nachweisbar) beeinflusst hat. Hier findet sich ein Widerspruch zu Ergebnissen von Koch et al., die zeigen konnten, dass Patienten, die früh ihre Diät beendeten vermehrt unter medizinischen und Verhaltensproblemen litten (Koch et al. [2002]). Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Koch et al. und der vorliegenden Arbeit können damit erklärt werden, dass der in dieser Arbeit gewählte Altersbereich sehr groß ist und bei einer präziseren Ermittlung des Zeitpunkts des Diätabbruchs, beispielsweise in Fünf-Jahres-Schritten, möglicherweise signifikante Unterschiede gezeigt hätte. Insbesondere eine weitere Spezifizierung des Diätabbruchs in den ersten 15 Lebensjahren wäre wegen der grundlegenden Bedeutung der Diät für die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen besonders interessant gewesen. Da aber viele der Patienten das genaue Alter bei der Beendigung ihrer Diät nicht benennen konnten, musste in der vorliegenden Studie auf eine detailliertere Datenerhebung bzw. Darstellung und Auswertung verzichtet werden, um verzerrte Ergebnisse aus Fehleinschätzungen oder den nur sporadisch vorhandenen präziseren Daten zu vermeiden.

6.2.2. Symptom-Checklist (SCL-90-R)

6.2.2.1. Selbsteinschätzung der PKU-Patienten und gesunden Probanden durch die SCL-90-R

Bezüglich der Kategorie „Unsicherheit im Sozialkontakt“ lässt sich eine signifikante Differenz zwischen den beiden Vergleichsgruppen ermitteln. Hierbei erzielen die PKU-Patienten einen größeren Mittelwert. Diese Feststellung entspricht den Beobachtungen von Ris et al. sowie Waisbren et al. (Ris et al. [1997], Waisbren et al. [1991]) und kann u. a. auf eine geringere kognitive Funktion der Patienten zurückzuführen sein (Ris et al.).

6.2.2.2. Altersabhängige Darstellung der Ergebnisse in der SCL-90-R

In den Bereichen „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Aggressivität/Feindseligkeit“, „Psychotizismus“ und der „SCL-Summe der Belastungstendenzen“ schneiden die PKU-Patienten $\leq 33,4$ Jahre mit signifikant größeren Mittelwerten im Vergleich zu den älteren Patienten ab. Die Beobachtung ist dahingehend zu interpretieren, dass jüngere PKU-Patienten zu Auffälligkeiten in diesen Kategorien neigen. Da sich die Feststellungen bei den gesunden Kontrollpersonen nicht wiederholen, kann hier ein Zusammenhang mit der chronischen Erkrankung bestehen. Zugleich werden hierdurch die insoweit übereinstimmenden Ergebnisse des YASR bestätigt. Hinsichtlich der Bereiche „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Aggressivität/ Feindseligkeit“ ist auf die Begründungsansätze zu den korrespondierenden Themenkomplexen des YASR zu verweisen (s. o. 6.2.1.3., S.187). Die Fragen der SCL-90-R, die unter dem Stichwort „Psychotizismus“ zusammengefasst werden, kommen im YASR in ähnlicher Form in den Kategorien „Schizoid/Zwanghaft“, „Aggressives Verhalten“ und „Externalisierende Störungen“ ebenfalls vor. Auch insoweit gelten also die obigen Ausführungen entsprechend.

6.2.2.3. Geschlechtsabhängige Darstellung der Ergebnisse in der SCL-90-R

In den Bereichen „Somatisierung“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Phobische Angst“, „Psychotizismus“ und „Summe der Belastungstendenzen“ lassen sich signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten ermitteln. Die Frauen erreichen stets größere Mittelwerte als die Männer. Bezüglich der Kategorie

„Somatisierung“ entsprechen die Ergebnisse der SCL-90-R denen des YASR. Auch hier kann die erhöhte Ehrlichkeit bzw. die nur die Frauen betreffende maternale PKU als Erklärung genannt werden. Daneben zeigen Frauen allgemein ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Angststörungen (Gleixner et al. [2005]), so dass diese Feststellungen einer gängigen Meinung entsprechen. Ferner wurden ähnliche Beobachtungen durch Ris et al. (Ris et al. [1997]) gemacht. Die psychiatrischen Auffälligkeiten wurden u.a. dadurch erklärt, dass die Frauen dieser Studie im gebärfähigen Alter waren und ihnen das Risiko einer maternalen PKU-Problematik sowie die mit einer Wiederaufnahme einer Phe-armen Diät assoziierten Komplikationen bewusst waren. Die erwähnte Begründung von Ris et al. stützt zugleich den zuvor zum YASR entwickelten, entsprechenden Argumentationsansatz, zumal auch hier bei den Kontrollpersonen keine geschlechtsspezifischen Differenzen ermitteln werden konnten, so dass die vorliegenden Beobachtungen mit der Phenylketonurie assoziiert sind.

6.2.2.4. Zusammenhang zwischen dem IQ und den Ergebnissen der SCL-90-R

Signifikante Korrelationsergebnisse liegen bei den PKU-Patienten im Hinblick auf den Gesamt-IQ in allen Bereichen mit Ausnahme der Kategorie „Unsicherheit im Sozialkontakt“ vor. Bei den Kontrollpersonen ist dies anders. Hier wird lediglich ein signifikantes Korrelationsergebnis im Bereich „Somatisierung“ erzielt. Demzufolge scheint der Einfluss des IQs bei den Patienten größer als bei den Kontrollpersonen. Daneben sind PKU-Patienten mit einem $IQ \leq 100$ einer größeren Gefahr für psychiatrische Auffälligkeiten ausgesetzt als Patienten mit einem Intelligenzquotienten > 100 . Das lässt sich daran erkennen, dass alle Kategorien außer „Unsicherheit im Sozialkontakt“ und „Depressivität“ ein signifikantes Ergebnis zeigen. Bei den Kontrollpersonen wurde indes, wie bereits auch schon bei den Korrelationsergebnissen beschrieben, nur bei dem Thema „Somatisierung“ ein signifikantes Ergebnis erzielt. Die Beobachtung hinsichtlich der PKU-Patienten entsprechen denen von Ris et al. Ris et al. erklären diese Feststellung damit, dass gering entwickelte kognitive Fähigkeiten einen negativen Einfluss auf die Fähigkeiten einer Person haben, ihr Verhalten zu kontrollieren, Ziele zu verfolgen und zu erreichen sowie den wechselnden Anforderungen eines Erwachsenen gerecht zu werden (Ris et al. [1997]). Die höheren Mittelwerte bei den Kontrollpersonen mit einem $IQ \leq 114$ für dem Bereich

„Somatisierung“ könnten durch eine stärkere körperliche Arbeit, schlechtere Lebensgewohnheiten sowie einem geringeren Gesundheitsbewußtsein bei diesen Personen erklärt werden.

6.2.2.5. Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus bzw. dem Zeitpunkt des Diätabbruchs und den Ergebnissen der Selbsteinschätzungsfragebogens der PKU-Patienten

In Bezug auf den Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus bzw. dem Zeitpunkt des Diätabbruchs und den Ergebnissen der Selbsteinschätzungsfragebögen lassen sich keine signifikanten Resultate feststellen. Somit haben der „aktuelle Diätstatus“ sowie das „Alter bei Diätabbruch“ keinen Einfluss auf das Antwortverhalten in der Symptomcheckliste. Dies ist mit den Resultaten von Pietz et al. und Ris et al. vereinbar. Auch in diesen beiden Studien konnte keine Beziehung zwischen dem aktuellen Diätstatus bzw. dem Alter seit Beendigung einer Phe-armen Diät und dem Vorliegen psychiatrischer Erkrankungen ermittelt werden (Pietz et al. [1997]; Ris et al. [1997]). Dennoch fällt auf, dass die PKU-Patienten, die aktuell Diät halten, etwas größere Mittelwerte in sämtlichen Bereichen der SCL-90-R außer der Kategorie „Unsicherheit im Sozialkontakt“ aufweisen. Die Beobachtung könnte durch die Diät-assoziierte Belastung erklärt werden (Weglage et al. [1996]a). Auch in Bezug auf das „Alter bei Diätabbruch“ lassen sich Differenzen zwischen den beiden Vergleichsgruppen („Diätabbruch bis zu einem Alter von 15 Jahren“ und „Diätabbruch mit 16 Jahren oder später“) feststellen, die aber keine Tendenz in eine bestimmte Richtung erkennen lassen.

6.3. Magnetresonanztomographische Befunde

In verschiedenen Studien wurde über magnetresonanztomographische Veränderungen bei PKU-Patienten berichtet (u. a. Pietz et al. [1996]; Thompson et al. [1993]; Möller et al. [2003]), die unabhängig vom Behandlungsbeginn (früh- vs. spät-behandelte Patienten) auftreten können (Thompson et al. [1993]). Der Großteil der Patienten der vorliegenden Arbeit zeigen ebenfalls diese Auffälligkeiten. Die betroffenen Patienten wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht, um zu ermitteln, welche Parameter die morphologischen Veränderungen der MRT beeinflusst haben.

In Abhängigkeit vom Alter lassen sich bei den PKU-Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schweregrade der MRT-Befunde feststellen. Die gemachte Beobachtung ergänzt die Meinung der aktuellen Literatur (Möller et al. [2003]) Das Alter ist somit nicht mit ursächlich für die MRT-Veränderungen.

Im Hinblick auf eine mögliche Beziehung zwischen dem Schweregrade der MRT-Veränderungen und den Ergebnissen der beiden Selbsteinschätzungsfragebögen YASR und SCL-90-R lassen sich ebenfalls keine signifikanten Resultate finden. Hieraus kann gefolgert werden, dass die MRT-Auffälligkeiten der untersuchten Patienten derzeit keine Auswirkungen auf die Psyche und das Verhalten der Patienten haben.

Daneben konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der morphologischen MRT-Veränderungen und dem aktuellen Diätstatus herausgefunden werden. Trotz Diät zeigen einige der Patienten deutliche Auffälligkeiten in der MRT. Dieses Ergebnis sollte überprüft werden, da man annehmen könnte, dass eine Phe-arme Diät als protektiver Faktor fungiert. Es gilt kritisch zu hinterfragen, wie streng diese Patienten die Vorgaben einer Phe-armen Diät nicht nur zu beachten meinen, sondern auch tatsächlich umsetzen. Die Ergebnisse zum aktuellen Diätstatus basieren auf der Selbsteinschätzung der befragten Patienten und können somit durch die subjektive Wahrnehmung der Betroffenen verfälscht sein. Insofern spielen hier die aktuellen Phe-Werte der Patienten als objektives Korrektiv eine bedeutende Rolle. Zum einen ist der Phe-Wert ein verlässlicherer Parameter als die Aussage der Patienten zum aktuellen Diätstatus, da er genau bestimmt werden kann und Rückschlüsse auf die Effektivität der Diät erlaubt. Zum anderen treten magnetresonanztomographisch sichtbare Strukturstörungen z. T. bereits bei Phe-Werten ab etwa $> 400 \mu\text{mol/l}$ ($> 6,67 \text{ mg/dl}$) auf, so dass erhöhte Phe-Werte ursächlich für die Auffälligkeiten sein dürften (u. a. Möller et al. [2003]). Betrachtet man nun den Schweregrad der MRT-Veränderungen in Abhängigkeit vom aktuellen Phe-Werten der Probanden, so lässt sich eine signifikante Beobachtung machen. Über zwei Drittel der Patienten mit einem Phe-Wert $\leq 1064,4 \mu\text{mol/l}$ ($17,74 \text{ g/dl}$) zeigen keine oder nur geringe MRT-Veränderungen, wohingegen bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Phe-Werten $> 1064,4 \mu\text{mol/l}$ ($17,74 \text{ mg/dl}$) deutliche MRT-Störungen festzustellen waren. Dies bestätigt das Ergebnis von vergleichbaren Studien, dass der aktuelle Phe-Wert einen Einfluss auf die magnetresonanztomographischen Auffälligkeiten hat (u. a. Möller et al. [2003]). Die

Beobachtung spricht zugleich für den mittlerweile anerkannten Therapieansatz, den Patienten zu einer lebenslangen Phe-armen Diätführung zu raten, da niedrigere Phe-Werte tendenziell zu geringeren Veränderungen im MRT führen. Ferner können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit aber auch die Beobachtung stützen, dass individuelle Unterschiede hinsichtlich der Phe-Aufnahme bestehen (Möller et al. [2003]), da mehr als 40 Prozent der Patienten mit Phe-Werten $> 1064,4$ ($17,74$ mg/ dl) nur geringe MRT-Veränderungen zeigen.

Zur Feststellung, ob das Alter bei Diätabbruch einen Einfluss auf die Stärke der MRT-Veränderungen hat, wurden die Ergebnisse beider Untersuchungen miteinander in Beziehung gebracht. Hierbei zeigte sich, dass der Großteil der Patienten, die ihre Diät mit 16 Jahren oder später abbrachen, gravierendere Auffälligkeiten zeigen als die Patienten, die ihre Diät früher beendeten. Dieses überraschende Resultat ist mit $p = 0,008$ auch signifikant. Demzufolge scheint eine Diät, die ein Alter von 15 Jahren überschreitet, keinen positiven sondern ungewöhnlicherweise einen eher negativen Einfluss auf die Struktur des Gehirns zu haben. Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu den vorausgehenden, auch in anderen Studien ermittelten Zusammenhängen zwischen Diätstatus und MRT-Veränderungen. Das hier hinsichtlich des Alters bei Diätabbruch gefundene Ergebnis ist somit in Zweifel zu ziehen. So ist schon fraglich, ob die durch die PKU-Patienten getroffene Aussagen bezüglich Ihres Alters bei dem Diätabbruch wirklich verlässlich sind, oder ob einige der Betroffenen sich mit dem Alter beim Abbruch der Diät geirrt und diese tatsächlich etwas eher oder später beendet haben. Insofern kann auf die bereits oben (s. unter 6.2.1.5., S. 191) geäußerten Probleme bei der diesbezüglichen Datenerhebung verwiesen werden. Neben dem Alter bei Diätabbruch scheinen noch weitere Faktoren einen Einfluss auf die strukturellen Veränderungen im Gehirn zu haben. Da bekannt ist, dass die Aufnahme des Phenylalanins ins Gehirn bei den einzelnen Individuen unterschiedlich ist (u. a. Möller et al. [2003]), könnte die Tatsache mitverantwortlich für die beschriebenen Auffälligkeiten sein.

Zwischen der Schwere der MRT-Veränderungen und dem Vorliegen von neurologischen Auffälligkeiten besteht bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen kein Zusammenhang. Generell ist die genaue Bedeutung der morphologischen MRT-Störungen für die Klinik der betroffenen Patienten nicht sicher, da bisher kein deutlicher

Zusammenhang zwischen den Auffälligkeiten in der weißen Substanz und den Ergebnissen verschiedener neuropsychologischer und elektropsychologischer Tests ermittelt werden konnte (Möller et al. [2003]).

6.4. Laborchemische Befunde

Der aktuelle Phe-Wert spielt bei der Phenylketonurie eine wichtige Rolle. Von frühester Kindheit an wird den Patienten in regelmäßigen Abständen Blut abgenommen, um die Höhe des aktuellen Blut-Phe-Spiegels zu bestimmen. Die Höhe des Phe-Wertes ist für die geistige Entwicklung der Betroffenen von größter Bedeutung und dient der Verlaufsbeurteilung der Phe-armen Diät. Wie in der Literatur in verschiedenen Studien beschrieben, beeinflusst der aktuelle Phe-Wert verschiedene Funktionen und Bereiche des Patienten. Hierzu zählen neben strukturellen Veränderungen des Hirns (u. a. Cleary et al. [1995]; Möller et al. [2003]) beispielsweise auch der IQ, die Aufmerksamkeit (Schmidt et al. [1996]b) und das Verhalten (Arnold et al. [1998]) der Patienten.

Da sich in den letzten Jahren die Diätempfehlungen geändert haben und an die aktuelle Forschungslage angepasst wurden, stellt sich die Frage, ob bei jüngeren und älteren Patienten aufgrund unterschiedlicher Diätempfehlungen Differenzen bezüglich des aktuellen Phe-Wertes festzustellen sind. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der aktuellen Phe-Werte in Abhängigkeit der Alterszugehörigkeit zu jüngeren und älteren Patienten ermitteln. Daneben beeinflusst das Alter bei Diätabbruch den aktuellen Phe-Wert – zumindest sofern die Angaben der Patienten hier als verlässlich unterstellt werden können (s. o. unter 6.2.1.5., S. 191) – nicht. Demnach kumuliert der Phe-Wert unabhängig von der Zeitspanne seit Beendigung der Diät bis zu einem bestimmten Wert. Ferner kann in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen den aktuellen Blut-Phe-Werten und psychopathologischen Symptomen aufgedeckt werden, was im Einklang mit den Beobachtungen von Pietz et al. und Ris et al. steht (Pietz et al. [1997]; Ris et al. [1997]). Das Gleiche gilt auch für die Jahres-Blut-Phe-Mediane. Zudem besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kindheits-Blut-Phe-Werten und den psychopathologischen Befunden der beiden Selbsteinschätzungsverfahren. Demzufolge zeigen die Kindheits-Blut-Phe-Werte keinen nachhaltigen Einfluss auf die spätere psychopathologische Entwicklung der jetzt erwachsenen PKU-Patienten. Man hätte annehmen können, dass erhöhte Kindheits-Phe-Werte zu einer Beeinträchtigung der, während der Kindheit besonders empfindlichen

strukturellen Entwicklung verschiedener Funktionsbereiche des Hirns führen kann, wie beispielsweise im Präfrontal-Dysfunktions-Model von Welsh beschrieben (Welsh [1996]). Dem Präfrontalhirn des Menschen werden verschiedene Funktionen, wie z. B. eine Beteiligung an psychischen und geistigen Leistungen zugeordnet, die bei einer Störung u. a. mit einer Persönlichkeitsstörung einhergehen kann (Trepel [1999]). Eine negative Beeinflussung dieser Hirnareale durch erhöhte Kindheits-Phe-Werte kann durch die vorliegenden Studienergebnisse nicht bestätigt werden.

6.5. Ergebnisse des standardisierten Interviews

Einige der Resultate des standardisierten Interviews wurden bereits bei der Diskussion der Stichprobencharakteristika behandelt (s. o. 6.1., S.179). Die verbleibenden Ergebnisse werden an dieser Stelle thematisiert.

Bei der Auswertung des Interviews zeigt sich, dass hinsichtlich der Art der Tätigkeit keine signifikante Differenz zwischen den PKU-Patienten und gesunden Kontrollen festzustellen ist. Demzufolge wird durch die Phenylketonurie die Art der Tätigkeit nicht signifikant beeinflusst, wobei aber auffällt, dass weniger Patienten einer Arbeit als Selbständiger nachgehen als gesunde Kontrollpersonen. Diese Tatsache könnte auf den von Weglage et al. für Heranwachsende beschriebenen Umstand zurückzuführen sein, dass einige PKU-Patienten ein geringes Bedürfnis nach Autonomie zeigen und daneben auch weniger erfolgsorientiert sind (vgl. Weglage et al. [1996] a).

Um zu ermitteln, ob sich die erwachsenen PKU-Patienten hinsichtlich ihrer Lebenszufriedenheit von den gesunden Studienteilnehmer unterscheiden, wurden beide Vergleichsgruppen zu den Gesichtspunkten „Lebenszufriedenheit im Beruf“, „Lebenszufriedenheit in der Partnerschaft“ und „Lebenszufriedenheit im Bereich Gesundheit“ befragt. Die beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf das gesamte Patienten- und Kontrollkollektiv. Mit ihrem Beruf sind beide Gruppen überwiegend zufrieden. Bezüglich ihrer Partnerschaft zeigen sich über 95 % der Patienten mit ihrem Partner zufrieden. Bei den Kontrollpersonen liegt diese Rate mit 90 % nur unwesentlich niedriger. Ursächlich für die sehr hohen Prozentwerte in beiden Gruppen könnte die Tatsache sein, dass es den Befragten im direkten Interview unangenehm ist, sich über ihre Partnerschaft kritisch und ehrlich zu äußern, v. a. dann wenn sie ihren Lebensgefährten als Kontrollpersonen mitgebracht haben. In Bezug auf ihre Gesundheit sind etwa doppelt so viele PKU-Patienten (18, 4 %) unzufrieden mit ihrer Gesundheit

wie Kontrollpersonen (8,9 %). Da die PKU-Patienten an einer chronischen Erkrankung leiden, war dieser Unterschied zu erwarten. Es ist bekannt, dass chronisch kranke Patienten häufiger körperliche Beschwerden beklagen (Weglage et al. [2000]a). Die beschriebenen Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Dies ist v. a. bezüglich des letzten Punktes überraschend, da aufgrund des Vorliegens einer chronischen Erkrankung bei den PKU-Patienten zu erwarten wäre, dass sich diese Tatsache in einer signifikanten Differenz widerspiegeln würde, zumal dies – wie nachfolgend näher zu erläutern – für den jüngeren Teil der Probanden zutrifft. Ein Einfluss der PKU-Erkrankung auf die Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes scheint also auf jüngere PKU-Patienten beschränkt zu sein. Die fehlende Signifikanz trotz subjektiver Abweichungen (im Vergleich zu den Kontrollpersonen [8,9] sind etwa doppelt so viele PKU-Patienten [18,4] unzufrieden mit ihrer Gesundheit) könnte damit erklärt werden, dass die PKU-Patienten im Erwachsenenalter im Gegensatz zu ihrer Kindheit zumeist keine strenge Diät mehr einhalten, sich ihrer Krankheit im Alltag also, anders als z. B. bei heranwachsende PKU-Patienten oder Diabetes-Patienten, nicht spürbar und regelmäßig wiederkehrend bewusst sind. PKU-Patienten leiden demnach nicht unter einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der Gesundheit.

Die Entwicklung der PKU-Patienten scheint weder durch die chronische Erkrankung an sich, noch durch die Strapazen der Phe-armen Diät nachhaltig beeinträchtigt zu sein. Dies konnte auch in einer Studie von Bosch et al. gezeigt werden (Bosch et al. [2007]). Um zu ermitteln, ob altersabhängige Unterschiede in den beiden Vergleichsgruppen vorliegen, wurden die Probanden in jüngere ($\leq 33,4$ Jahre) und ältere ($> 33,4$ Jahre) Gruppen geteilt. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, lässt sich feststellen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren PKU-Patienten und gesunden Kontrollpersonen bezüglich der Gesundheit zu ermitteln ist. In den übrigen Bereichen sind die Beobachtungen nicht signifikant. Die jüngeren PKU-Patienten (15,8 %) zeigen sich bezüglich ihrer Gesundheit unzufriedener als die Kontrollen (0%). Vergleichbares beschreiben auch Weglage et al. für Heranwachsende (Weglage et al. [1996] a). Diese Beobachtung wäre mit der chronischen Erkrankung und den damit verbundenen Sorgen, den noch im Gedächtnis präsenten regelmäßigen Arztbesuchen und Gedanken an die Ernährung zu erklären. Bei den älteren Studienteilnehmern lässt sich bei beiden Vergleichsgruppen eine Unzufriedenheit ermitteln, die bei den PKU-Patienten (21,1 %)

etwas größer ist als bei den gesunden Kontrollpersonen (17,2 %). Die Differenz ist nicht signifikant. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit zunehmendem Alter beide Vergleichsgruppen annähernd gleich unzufrieden mit ihrer Gesundheit sind und die oben beschriebenen Beobachtungen das Heranwachsen zunächst überdauern und sich erst zu einem späteren Zeitpunkt zu legen bzw. anzupassen scheinen. Dass mit dem Alter auch Einschränkungen im Bereich der Gesundheit und dem gesundheitlichen Wohlbefinden assoziiert sind, könnte ursächlich für die Zunahme der Unzufriedenheit in Bezug auf die Gesundheit bei den beiden älteren Probandengruppen und zugleich für die Annäherung der Selbsteinschätzung bei den PKU-Patienten und den Kontrollpersonen sein.

Daneben lässt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit bis zum Zeitpunkt der Studie durchgeführter psychologischer oder psychiatrischer Behandlungen feststellen. Entsprechende Beobachtung liegen bei Weglage et al. vor (Weglage [2000]b). Dennoch ist der etwas höhere Prozentsatz an psychotherapeutischen oder psychiatrischen Behandlungen bei den PKU-Patienten durch die Belastungen, die eine chronische Erkrankung mit sich bringt, erklärbar. Es konnte durch Studien belegt werden, dass bei chronisch kranken Patienten die Tendenz für das Auftreten von psychosozialen Problemen erhöht zu sein scheint (Esser et al. [1990]; Weglage et al. [2000]a) und einige PKU-Patienten vor allem im Heranwachsendenalter und während der Pubertät zu psychosoziale Auffälligkeiten neigen (Weglage et al.[1996]a). Eine psychotherapeutische oder psychiatrische Mitbetreuung der Patienten wird daher von verschiedenen Autoren empfohlen (Weglage et al. [1992], [1996]a; Henriks, M.M.T. et al.[1994]; van Teeffelen-Heithoff et al. [1999]).

Bezüglich des aktuellen Diätstatus, der Dauer der Diät und dem Alter bei Diätabbruch lassen sich im standardisierten Interview keine signifikanten geschlechts- oder altersspezifischen Differenzen feststellen. Es halten annähernd gleich viele Frauen wie Männer eine strenge oder gelockerte Phe-arme Diät. Dennoch fällt bei der Betrachtung des Aspektes der Alterszugehörigkeit bei den jüngeren Patienten ($\leq 33,4$ Jahre) auf, dass mehr Männer (70 %) als Frauen (60 %) ihre Diät nicht einhielten. Die Tatsache lässt sich mit einer möglichen Familienplanung der weiblichen Patientinnen erklären, die zur Vermeidung einer maternalen PKU-Problematik Diät halten. Hinsichtlich der Altersverteilung beim aktuellen Diätstatus fällt auf, dass prozentual mehr jüngere

Patienten ($\leq 33,4$ Jahre) Diät halten als Ältere. Ein Grund könnte bei jüngeren Patienten ein etwas häufiger Diätabbruch mit 16 Jahren oder später sein bzw. eine Lockerung derselben. Die älteren PKU-Patienten beendeten ihre Diät häufiger schon vor dem 16. Lebensjahr. Ihnen wurden möglicherweise andere, modernere Diätleitlinien nahe gelegt, die eine längere Diät-Dauer empfehlen. Führt man eine geschlechtsspezifische Betrachtung des Alters bei Diätabbruch durch, so stellt man fest, dass weibliche PKU-Patienten ihre Phe-arme Diät gänzlich in einem jüngeren Alter lockern bzw. abbrechen als die männlichen. Mädchen scheinen etwas früher selbstständig zu sein und somit auch früher eigenmächtig über ihre Diät zu entscheiden. Der zuvor beschriebene Unterschied im jüngeren Patiententeil – mehr Männer als Frauen haben ihre Diät abgebrochen – steht hierzu nicht in Widerspruch. Die männlichen Patienten beendeten zwar in größerer Zahl, aber erst in einem späteren Alter die Diät.

Unter Betrachtung des sozioökonomischen Status der Patienten lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem SES und den aktuellen Blut-Phe-Werten ermitteln. Ebenso wenig zeigt der sozioökonomische Status der Eltern einen Einfluss auf den Blut-Phe-Werten der PKU-Patienten. In Bezug auf die Kindheits-Blut-Phe-Werte widerspricht diese Beobachtung den Ergebnissen von Weglage (Weglage et al. [1992]), die eine signifikante Beziehung zwischen dem sozioökonomischen Status sowie dem IQ der Mutter und den Blut-Phe-Werten der Kinder herausstellen.

Kapitel 7 Schlussfolgerungen

Mit Hilfe der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass erwachsene PKU-Patienten ein erhöhtes Risiko für soziale und emotionale Auffälligkeiten sowie Verhaltensstörungen zeigen. Diese Beobachtungen lassen sich v. a. in den Bereichen „Angst/Depressivität“, „Sozialer Rückzug“, „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Aufmerksamkeitsstörung“ und „Internalisierende Störungen“ ermitteln, was in vielerlei Hinsicht den Ergebnissen der aktuellen wissenschaftlichen Veröffentlichungen entspricht. Daneben konnten altersabhängige Auffälligkeiten festgestellt werden. Betrachtet man das Patientenkollektiv getrennt nach dem Alter, so lassen sich bei den jüngeren Patienten (in der vorliegenden Studie bei Patienten die $\leq 33,4$ Jahre alt sind) vermehrt Störungen im sozio-emotionalen Bereich („Angst/Depressivität“, „körperliche Beschwerden“, „Schizoid/Zwanghaft“, „Aufmerksamkeitsstörungen“, „soziale Probleme“, „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Internalisierende Störungen“) sowie beim Verhalten („Aggressives Verhalten“, „Delinquentes Verhalten“, „Psychotizismus“, „Externalisierende Störungen“) beobachten. Dieser altersbezogene Unterschied bezieht sich auch auf den Gesundheitszustand der jüngeren Patienten. Sie zeigen sich bezüglich ihre Gesundheit weniger zufrieden. Ähnliche altersbezogene Differenzen wurden in diesem Ausmaß bislang in keiner anderen, erwachsene PKU-Patienten betreffenden Studie beschrieben. Ferner konnten geschlechtsspezifische Differenzen ermittelt werden, die sich z. T. nur bei den PKU-Patienten finden lassen, so dass ein Zusammenhang zu der Phenylketonurie-Erkrankung besteht. Zu den geschlechtsspezifischen Differenzen zählen v. a. „Körperliche Beschwerden“, „Angst“ und „Depressivität“. Genannte Auffälligkeiten überwiegen bei den weiblichen PKU-Patienten. Daneben konnte mit dem „Delinquenten Verhalten“ ein allgemeiner geschlechtsspezifischer Unterschied ermittelt werden, der sowohl bei den gesunden als auch bei den chronisch kranken Testpersonen zu finden war.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann eine Beziehung zwischen den aktuellen Blut-Phe-Werten und psychopathologischen Auffälligkeiten ausgeschlossen werden, was auch von Pietz et al. und Ris et al. beschrieben wurde (Pietz et al. [1997]; Ris et al. [1997]). Des Weiteren konnte durch die vorliegende Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einem geringeren IQ (in der vorliegenden Studie ≤ 100) einem größeren Risiko psychologische bzw. psychiatrischer Auffälligkeiten ausgesetzt sind als

Patienten mit einem höheren IQ (in der vorliegenden Studie >100). Auch hierzu finden sich Darstellungen in der Literatur (Ris et al. [1997]). Ein Großteil der Patienten der vorliegenden Studie zeigten Veränderungen in den magnetresonanztomographischen Aufnahmen ihres Gehirns. Dabei handelt es sich um Strukturauffälligkeiten, die sich derzeit nicht auf die Psyche und das Verhalten der Patienten auswirken. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der Schwere der MRT-Veränderungen und neurologischen Auffälligkeiten festgestellt werden. Es ließ sich ebenso wenig eine signifikante Beziehung zwischen dem aktuellen Diätstatus und dem Schweregrad der magnetresonanztomographischen Strukturstörungen ermitteln. Auffällig war, dass einige Patienten auch trotz Diät morphologische Auffälligkeiten in der MRT zeigten. Dieses sollte noch Gegenstand einer Untersuchung sein, da kritisch hinterfragt werden muss, ob die Patienten entsprechend ihrer Angaben tatsächlich eine strenge Phe-arme Diät einhalten. Im Hinblick auf die MRT-Veränderungen wäre es generell interessant herauszufinden, ob durch die Wiederaufnahme einer strengen Phe-armen Diät die strukturellen Auffälligkeiten rückläufig sind oder ob sie sich, wenn sie bestehen bleiben, in naher Zukunft klinisch äußern würden. Hier könnte eine eigenständige Studie Klarheit bringen. Es kann festgehalten werden, dass geringe Phe-Werte zu weniger starken MRT-Veränderungen führen, wobei individuelle Unterschiede hinsichtlich der Phe-Aufnahme in das Gehirn bestehen und berücksichtigt werden müssen. Diese Beobachtung kann zugunsten einer lebenslangen Phe-armen Diätführung genutzt werden. Ob das Ergebnis, dass eine Diät, die ein Alter von 15 Jahren überschreitet, einen negativen Einfluss auf die Struktur des Gehirns zu haben scheint, der Realität entspricht, ist fragwürdig und sollte in weiteren Untersuchungen manifestiert oder widerlegt werden. Es gilt kritisch anzumerken, dass sich die PKU-Patienten hinsichtlich ihrer Altersangaben bei dem Diätabbruch getäuscht haben könnten, dieser Irrtum könnte so zu einem verfälschten Ergebnis geführt haben.

Anhand dieser Ergebnisse kann verdeutlicht werden, dass das Erwachsenenalter der PKU-Patienten zahlreiche z. T. noch wenig ergründete Komplikationen birgt. Daher sollten erwachsene PKU-Patienten in regelmäßigen Abständen zu klinischen Verlaufskontrollen eingeladen werden. So können mögliche Komplikationen rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Die vorliegende Studie zeigt ferner weiteren Forschungsbedarf zur genaueren Ergründung der Phenylketonurie im Erwachsenenalter.

I. Literaturverzeichnis

1. Achenbach, T.M. (1991). Manual for the Youth Self-Report and 1991 Profile. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry.
2. Achenbach, T.M. (1997). Manual for the Young Adult Self-Report and Young Adult Behavior Checklist. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry.
3. Achenbach, T.M., Edelbrock, C. (1987). Manual for the Youth Self-Report and Profile. Burlington: University of Vermont Department of Psychiatry.
4. Amelang, M., Zielinski, W. (1997). Psychologische Diagnostik und Intervention. Springer.
5. Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (2004). Stellungnahme der deutschen Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin DGKJ) zur Behandlung vererbter (angeborener) Stoffwechselstörungen. Online: <http://www.aps-med.de>.
6. Arnold, G. L., Kramer, B.M., Kirby, R.S., Plumeau, P.B., Blakely, E.M., Sanger Cregan, L.S., Davidson, P.W. (1998). Factors affecting cognitive, motor, behavioral and executive functioning in children with phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 87: 565-70.
7. Aulehla-Scholz, C., Heilbronner, H. (2003). Mutational spectrum in German patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Human Mutation* 21: 399-400.
8. Azen, C.G., Koch, R., Friedman, E.G., Berlow, S., Coldwell, J., Krause, W., Matalon, R., McCabe, E., O'Flynn, M., Peterson, R. (1991). Intellectual

- development in 12 year old children treated for phenylketonuria. American Journal of diseases of children 145: 35-39.
9. Bäumlner, G. (1985). Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe Verlag.
 10. Baumeister A.A., Baumeister, A.A. (1999). Dietary treatment of destructive behavior associated with hyperphenylalaninemia. Clinical Neuropharmacology 21:18-27.
 11. Betke, K., Künzer, W., Schaub, J. (1991). Keller; Wiskott. Lehrbuch der Kinderheilkunde. 6. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
 12. Bick, U., Fahrenndorf, G, Ludolph, A.C., Vassallo, P., Weglage, J., Ullrich, K. (1991). Disturbed myelination in patients with hyperphenylalaninemia: evaluation with magnetic resonance imaging. European Journal of Pediatrics 150: 185-189.
 13. Bick, U., Ullrich, K., Stöber, U., Möller, H., Schuierer, G., Ludolph, A.C., Oberwittler, C., Weglage, J., Wendel, U.(1993). White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. European Journal of Pediatrics152:1012-1020.
 14. Bickel, H. (1996). The first treatment of phenylketonuria. European Journal of Pediatrics 155 [Supp 1]: S2-S3
 15. Bosch, A. M., Tybout, W., van Spronsen, F.J., de Valk, H.W., Wijburg, F.A., Grootenhuys, M.A. (2007). The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. Journal of Inherited Metabolic Disease 30: 29-34.

16. Bremer, H. J. (2001). Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie und maternale PKU. Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. München, Jena: Urban & Fischer.
17. Bremer, H.J., Bührdel, P., Burgard, P., Clemens, P.C., Leupold, D., Mönch, E., Przyrembel, H., Trefz, F.K., Ullrich, K. (1997). Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen. Online: <http://www.aps-med.de>.
18. Brenton, D.P., Pietz, J. (2000). Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *European Journal of Pediatrics* 159 [Supp 2]: S114-S120.
19. Brenton, D.P., Tarn, A.C., Cabrera-Abreu, J.C., Lilburn, M. (1996). Phenylketonuria: treatment in adolescence and adult life. *European Journal of Pediatrics* 155 [Supp 1]: S93-S96.
20. Brickenkamp, R. (1994). d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Göttingen: Hogrefe.
21. Brickenkamp, R. (1997). Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. Göttingen: Hogrefe.
22. Burgard, P., Armbruster, M., Schmidt, E., Rupp, A. (1994). Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 407 [Suppl]: 108-110.
23. Burgard, P., Bremer, H.J., Bührdel, P., Clemens, P.C., Mönch, E., Przyrembel, H., Trefz, F.K., Ullrich, K. (1999). Rationale for the German recommendations for phenylalanine level control in phenylketonuria 1997. *European Journal of Pediatrics* 158: 46-54.

24. Burgard, P., Clemens, P., Pietz, J., Wendel, U.. Stellungnahmen zum Einsatz von „PreKUnil“ in der Behandlung erwachsener Patienten mit PKU. Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen. Online: <http://www.aps-med.de>.
25. Burgard, P., Schmidt, E., Rupp, A., Schneider, W., Bremer, H.J. (1996 a). Intellectual development of patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S33-S38.
26. Burgard, P., Rupp, A., Konecki, D.S., Trefz, F.K., Schmidt, H., Lichter-Konecki, U. (1996 b). Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and phenotypic parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S11-S15
27. Chase, H.P., O'Brien, D. (1970). Effect of excess phenylalanine and other amino acids on brain development in the infant rat. *Pediatric Research* 4: 96-102.
28. Cleary, M.A., Walter, J.H., Wraith, J.E., Jenkins, J.P., Alani, S.M., Tyler, K., Whittle, D. (1994). Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 344: 87-90.
29. Cleary, M.A., Walter, J.H., Wraith, J.E., Jenkins, J.P. (1995). Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: Reversal of cerebral white matter change. *Journal of Pediatrics* 127: 251-255.
30. Döpfner, M., Berner, W., Lehmkuhl, G. (1994): Handbuch: Fragebogen für Jugendliche. Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung des Youth Self-Report (YSR) der Child Behavior Checklist. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.

31. Dyer, C.A., Kendler, A., Philobotte, T., Gardiner, P., Cruz, J., Levy, H.L. (1996). Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55: 795-814.
32. Esser, G., Schmidt, M.H., Woerner, W. (1990). Epidemiology and course of psychiatric disorders in school-age children-results of a longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 31: 243-263.
33. Finkelson, L., Bailey, I., Waisbren, S.E. (2001). PKU adults and their return to diet: Predicting diet continuation and maintenance. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 24: 515-516.
34. Fisch, R.O., Chang, P.N., Weisberg, S., Guldberg, P., Güttler, F., Tsai, M.Y. (1995). Phenylketonuria patients decades after diet. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (1995)18, 347-353.
35. Fitzgerald, B., Morgan, J., Keene, N., Rollinson, R., Hodgson, A., Dalrymple-Smith, J. (2000). An investigation into diet treatment for adults with previously untreated phenylketonuria and severe intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 44: 53-59.
36. Franke, G.H. (1995). SCL-90-R. Die Symptome-Checklist von Derogatis. Deutsche Version. Beltz-Test.
37. Gassió, R., Campistol, J., Vilaseca, M.A., Lambruschini, N., Cambra, F.J., Fusté, E. (2003). Do adult patients with phenylketonuria improve their quality of life after introduction/ resumption of a phenylalanine-restricted diet?. *Acta Paediatrica* 92: 1474-1478.
38. German Pediatric Society (1990). Limits in serum phenylalanine concentrations of different ages. Convention of the „Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen. *Monatsschreiben Kinderheilkunde*136: 636.

39. Gleixner, C., Müller, M., Wirth, S. (2005). Neurologie und Psychiatrie. 5.Auflage. Breisach : Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
40. Graham, P.J., Rutter, M.L., Yule, W., Pleiss, I.B. (1968). Childhood asthma: a psychosomatic disorder? Some epidemiological considerations. *British Journal of Preventive and Social Medicine* 21: 78-85.
41. Güttler, F., Guldberg, P. (1996). The influence of mutations on enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S6-S10.
42. Güttler, F., Azen, C., Guldberg, P., Romstad, A., Hanley, W.B., Levy, H.L., Matalon, R., Rouse, B.M., Trefz, F., de la Cruz, F., Koch, R. (1999). Relationship among genotype, biochemical phenotype, and cognitive performance in females with phenylalanine hydroxylase deficiency: report from the Maternal Phenylketonuria Collaborative Study. *Pediatrics* 104: 258-262
43. Hamster, W. (1991). Die motorische Leistungsserie. Handanweisungen. Mödling: Schuhfried.
44. Helmstaedter, C., Durwen, H.F. (1990). VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleitungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 141 (1): 21-30.
45. Henriks, M.M.T., van der Schot, L.W.A., Slijper, F.M.E., Huisman, J., Kalverboer, A.F. (1994). Phenylketonuria and some aspects of emotional development. *European Journal of Pediatrics* 153: 832-835.
46. Hewitt, P., Cottle, M., Coleman, C. (2006). The long-term use of a low-phenylalanine diet in late-treated phenylketonuria: A single case report. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 19: 173-178.

47. Holtzman, N.A., Kronmal, R.A., van Doorninck, W., Azen, C., Koch, R. (1986). Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *New England Journal of Medicine* 10: 593-598.
48. Hommes, F.A. (1985). Myelin turnover at later stages of brain development in experimental. In Bickel, H., Wachtel, U.: *Inherited diseases of amino acid metabolism* S. 67-83. Stuttgart: Georg Thieme.
49. Hommes, F.A. (1991). On the mechanism of permanent brain dysfunction in hyperphenylalaninemia. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* 46: 277-287.
50. Hommes, F.A., Eller, A.G., Taylor, E.H. (1982). Turnover of the fast components of myelin and myelin proteins in experimental hyperphenylalaninaemia. Relevance to termination of dietary treatment of human phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 5: 21-27.
51. Hommes, F.A., Moss, L. (1992). Myelin turnover in hyperphenylalaninaemia. A re-evaluation with the HPH-5 mouse. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 15: 243-251.
52. Huether, G., Kaus, R., Neuhoff, V. (1982). Brain development in experimental hyperphenylalaninaemia: myelination. *Neuropediatrics* 13: 177-182.
53. Kasim, S., Moo, L.R., Zschocke, J, Jinnah, H.A. (2001). Phenylketonuria presenting in adulthood as progressive spastic paraparesis with dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 71: 795-797.
54. Kauffmann, G.W., Moser, E., Sauer, R. (2001). *Radiologie*. 2. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer.

55. Knerr, I., Zschocke, J., Schellmoser, S., Topf, H.G., Weigel, C., Dötsch, J., Rascher, W. (2005). An exceptional Albanian family with seven children presenting with dysmorphic features and mental retardation: maternal phenylketonuria. *BMC Pediatrics* 5: 1-4.
56. Koch, R., Azen, C., Friedman, E.G., Fishler, K., Baumann-Frischling, C., Lin, T. (1996). Care of the adult with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S90-S92.
57. Koch, R., Azen, C.G., Friedman, E.G., Williamson, M.L. (1982). Preliminary report on the effects of diet discontinuation in PKU. *Pediatrics* 100: 870-875.
58. Koch, R., Burton, B., Hoganson, G., Peterson, R., Rhead, W., Rouse, B., Scott, R., Wolff, J., Stern, A.M., Guttler, F., Nelson, M., De la Cruz, F., Coldwell, J., Erbe, R., Geraghty, M.T., Shear, C., Thomas, J., Azen, C. (2002). Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25: 333-346.
59. Koch, R., Friedmann, E., Azen, C., Hanley, W., Levy, H., Reuben, M, Rouse, B., Trefz, F., Waisbren, S, Michals-Natalon, K, Acosta, P., Güttler, F., Ullrich, K., Platt, L., de la Cruz, F. (2000). The international collaborative study of maternal phenylketonuria: status report 1998. *European Journal of Pediatrics* 159 [Supp2]: S156-S160.
60. Koch, R., Moats, R., Guttler, F., Guldborg, P., Nelson, M. (2000). Blood-brain phenylalanine relationships in persons with phenylketonuria. *Pediatrics* 106: 1093-1096.
61. Koch, R., Wenz, E. (1987). Phenylketonuria. *Annual Review of Nutrition* 7: 117-135.

62. Koch, R., Yusin, M., Fishler, K. (1985). Successful adjustment to society by adults with phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 8: 209-211.
63. Koecke, H.U., Emschermann, P., Härle, E. (2000). *Biologie*. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag.
64. Kolb, B., Wishaw, I. Q. (1996). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Spektrum.
65. Koletzko, B. (2004). *Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. 12. Auflage. Berlin u. a.: Springer
66. Lasserre, A., Blohm, L. (2003). *Kurzlehrbuch der Radiologie*. 3. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer.
67. Lee, P.J., Lilburn, M., Baudin, J. (2003). Maternal phenylketonuria: Experiences from the United Kingdom. *Pediatrics* 112: 1553-1556.
68. Levy, H.L. (2000). Comments on final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 [Suppl 2]: S149.
69. Levy, H.L., Waisbren, S.E., Lobbregt, D., Allred, E., Leviton, A., Koch, R., Hanley, W.B., Rouse, B., Matalon, R., de la Cruz, F. (1996). Maternal non-phenylketonuric mild hyperphenylalaninemia. *European Journal of Pediatrics* 155[Suppl 1]: S20-S25.
70. Lienert, G. (1969). *Testaufbau und Testanalyse*. 3. Auflage. Weinheim: Beltz.
71. Löffler, G., Petrides, P. E. (2003). *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Auflage. Berlin u. a.: Springer.
72. Luciana, M., Sullivan, J., Nelson, C.A. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological

- function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development* 72: 1637-1652
73. Lundstedt, G., Johansson, A., Melin, L., Alm, J. (2001). Adjustment and intelligence among children with phenylketonuria in Schweden. *Acta Paediatrica* 90: 1147-1152.
74. Maternale PKU-Studie Heidelberg. Was ist maternale Phenylketonurie. Informationsbroschüre über PKU und Schwangerschaft der Kinderklinik der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg. S. 11, 16.
75. McCombe, P.A., McLaughlin, D.B., Chalk, J.B., Brown, N.N., McGill, J.J., Pender, M.P. (1992). Spasticity and white matter abnormalities in adult phenylketonuria. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 55: 359-361.
76. McKean, C.M., Boggs, D.E., Peterson, N.A. (1968). The influence of high phenylalanin and tyrosine on the concentrations of essential amino acids in brain. *Journal of Neurochemistry* 15: 235-241.
77. Medical Research Council (MRC) Working Party on Phenylketonuria (1993). Recommendations on the diet managements of phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood* 68: 426-427.
78. Mehnert, H. (1990). *Stoffwechselkrankheiten. Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme.
79. Merrick, J., Aspler, S., Schwarz, G. (2001). Should adults with phenylketonuria have diet treatment? *Mental Retardation* 3: 215-217.
80. Merrick J., Aspler S., Schwarz G. (2003). Phenylalanine-restricted diet should be life long. A case report on long-term follow-up of an adolescent with

- untreated phenylketonuria. *International Journal of Adolescent Medicine and Health* 2: 165-168.
81. Möller, H.E., Weglage, J., Bick, U., Wiedermann, D., Feldmann, R., Ullrich, K. (2003). Brain imaging and proton magnetic resonance spectroscopy in patients with phenylketonuria. *Pediatrics* 112: 1580-1583.
82. Möller, H.E., Weglage, J., Wiedermann, D., Ullrich, K. (1998). Blood-brain barrier phenylalanine transport and individual vulnerability in phenylketonuria. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 18: 1184-1191.
83. Möller, H.E., Ullrich, K., Weglage, J. (2000). In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 [Suppl 2]: S121-S125.
84. Muntau, A. (2004). *Intensivkurs Pädiatrie*. 3. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer.
85. Murawski, B.J., Chazan, B.I., Balodimos, M.C., Ryan, J.R. (1970). Personality patterns in patients with diabetes mellitus of long duration. *Diabetes* 19: 259-263.
86. Murken, J., Grimm, T., Holinski-Feder, E. (2006). *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 7. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme.
87. Naughton, E.R. (1989). Continuation vs. discontinuation of diet in phenylketonuria. *European Journal of Clinical Nutrition* 43: 7-12.
88. Naughton, E.R., Keily, B., Saul, I., Murphy, D. (1987). Phenylketonuria: outcome and problems in a `diet for life` clinic. *European Journal of Pediatrics* 146 [Suppl 1]: 23-24.
89. Neurath, M., Lohse, A. (2002). *Checklist Anamnese und klinische Untersuchung*. Stuttgart, New York: Thieme.

90. NIH Consensus Statement (2000). Phenylketonuria: Screening and Management. Online: <http://consensus.nih.gov>.
91. Oswald, W.D., Roth, E. (1987). Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Göttingen: Hogrefe.
92. Paine, R.S. (1957). The variability in manifestations of untreated patients with phenylketonuria (phenylpyruvic aciduria). *Pediatrics* 20: 290-302.
93. Pardridge, W.M. (1998). Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical Research* 23: 635-644.
94. Pietz, J., Fatkenheuer, B., Burgard, P., Armbruster, M., Esser, G., Schmidt, H. (1997). Psychiatric disorders in adult patients with early treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99: 345-350.
95. Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C., Bremer, H.J. (1999). Large neutral amino acids block phenylalanine transport into the brain tissue in patients with phenylketonuria. *Journal of Clinical Investigation* 103:1169-1178.
96. Pietz, J., Meyerding-Lamadé, U.K., Schmidt, H. (1996). Magnetic resonance imaging of the brain in adolescents with phenylketonuria and in one case of 6-pyruvoyl tetrahydropteridine synthase deficiency. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S69-S73.
97. Primrose, D.A. (1983). Phenylketonuria with normal intelligence. *Journal of Mental Deficiency Research* 27: 239-246.

98. Pueschel, S.M., Yeatman, S., Hum, C. (1977). Discontinuing the phenylalanin-restricted diet in young children with PKU. *Journal of the American Dietetic Association* 70: 506-509.
99. Realmuto, G., Garfinkel, B. D., Tuchmann, M., Tsai, M., Chang, P.N., Fisch, R.O., Sharpio, S. (1986). Psychiatric diagnosis and behavioral characteristics of phenylketonuric children. *Journal of Nervous and Mental Disease* 174: 536-540.
100. Reitan, R. M. (1956). *Trail Making Test: Manual for Administration, scoring and interpretation*. Indianapolis.
101. Rey, A (1964). *L'examen de Clinique en Psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris
102. Ringendahl, H. (1998). Normierung der motorischen Leistungsserie für die Messung feinmotorischer Störungen beim M. Parkinson. *Nervenarzt* 69: 507-515.
103. Ris, D. M., Weber, A. M., Hunt, M. M., Berry, H. K., Williams, S.E., Leslie, N. (1997). Adult psychosocial outcome in early-treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 20: 499-508.
104. Schmidt, H., Burgard, P., Pietz, J., Rupp, A. (1996 a). Intelligence and professional career in young adults treated early for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S97-S100.
105. Schmidt, E., Burgard, P., Rupp, A. (1996 b). Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S82-S86.

106. Schoppe, K.-J. (1974). Das MLS-Gerät: Ein neuer Testapparat zur Messung neuropsychologischer Leistungen. *Diagnostica* 20: 43-47.
107. Schweisthal, B. (1997). Die Leistungen von 7- bis 15jährigen Kindern im Verbalen Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT). *Zeitschrift für Neuropsychologie* 8: 129-136.
108. Shah, S.N., Peterson, N.A., McKean, C.M. (1970). Cerebral lipid metabolism in experimental hyperphenylalaninaemia: incorporation of ¹⁴C labelled glucose into total lipids. *Journal of Neurochemistry* 17: 279-284.
109. Shawn-Smith, C., Hogg, S.L., Reading, R., Calvin, J., Trump, D. (2004). Learning and behavioural difficulties but not microcephaly in three brothers resulting from undiagnosed maternal phenylketonuria. *Child: Care, Health and Development* 5: 551-555.
110. Smith, I. (1993). Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Special Report. *Archives of Disease in Childhood* 68: 426-427.
111. Smith, I., Beasley, M. (1988 a). Intelligence and behaviour in children with early treated phenylketonuria. *European Journal of Clinical Nutrition* 43: 1-5.
112. Smith, I., Beasley, M.G., Ades, A.E. (1990). Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood* 65: 311-316.
113. Smith, I., Beasley, M.G., Wolff, O.H., Ades, A. E. (1988 b). Behaviour disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. *Journal of Pediatrics* 112: 403-408.

114. Smith, I., Knowels, J. (2000). Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *European Journal of Pediatrics* 159 [Suppl 2]: S89-93.
115. Speer, C. P. , Gahr, M. (2001). *Pädiatrie*. Berlin u. a.: Springer.
116. Spreen, O., Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. 2nd edition. New York: Oxford University Press.
117. Steinlein, O. (2008). Autosomal-rezessive Erkrankungen in Migrantenfamilien. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 156: 330-336.
118. Stevenson, J.E., Hawcroft, J., Lobascher, M., Smith, I., Wolff, O.H., Graham, P.J. (1979). Behavioral deviance in children with early treated phenylketonuria. *Archives of Diseases of Childhood* 54: 14-18.
119. Sullivan, J.E. (2001). Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated phenylketonuria. *Journal of Pediatric Psychology* 26: 477-484.
120. Sullivan, J.E., Chang, P. (1999). Review: Emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *Journal of Pediatric Psychology* 24: 281-299.
121. Surtees, R., Blau, N. (2000). The neurochemistry of phenylketonuria“, *European Journal of Pediatrics* 159 [Supp 2]: S109 –S113.
122. Techniker Krankenkasse (2007). *Gesundheitsreport 2007*. Online: www.tk-online.de.
123. Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991. Handbuch und Testanweisung*. Bern: Huber.

124. Tewes, U., Rossmann, P., Schallberger, U. (1999). HAWIK-III. Manual. Bern: Huber.
125. Thompson, A.J., Smith, I., Brenton, D., Youl, B.D., Rylance, G., Davidson, D.C., Kendall, B., Lees, A.J. (1990). Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 336: 602-605.
126. Thompson, A.J., Tillotson, S., Smith, I., Kendall, B., Moore, S.G., Brenton, D.P. (1993). Brain MRI changes in phenylketonuria. *Brain* 116: 811-821.
127. Tiefenthaler, M. (2000). Comments on patterns of academic achievement among early treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 [Suppl 2]: S100-101.
128. Titze, I., Tewes, U. (1994). Messung der Intelligenz bei Kindern mit dem HAWIK-R. Bern: Huber.
129. Trefz, F.K., Cipcic-Schmidt, S., Koch, R. (2000). Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 [Suppl 2] S145-S148.
130. Trepel, M. (1999). Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 2. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer.
131. Ullrich, K., Weglage, J., Schuierer, G., Fünders, B., Pietsch, M., Koch, H.G., Hahn-Ulrich, H. (1994). Cranial MRI in PKU: Evaluation of a critical threshold for blood phenylalanine. *Neuropediatrics* 25: 278-279.
132. Ullrich, K., Wendel, U. (1992). Mit PKU gut leben. Heilbronn: SHS.
133. van Teeffelen-Heithoff, A. (1999). Diätbehandlung bei Phenylketonurie (PKU). *Aktuelle Ernährungsmed.* 123-128.

134. Villasana, D., Butler, I. J., Williams, J.C., Roongrta, S.M. (1989). Neurological deterioration in adult Phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 12: 451-457.
135. Waisbren, S., Azen, C. (2003). Cognitive and Behavioral development in maternal phenylketonuria offspring. *Pediatrics* 112:1544-1547.
136. Waisbren, S.E., Levy, H.L. (1991). Agoraphobia in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 14: 755-764.
137. Waisbren, S.E., Zaff, J. (1994). Personality disorder in young women with treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 17: 584-592.
138. Wechsler, D. (1964). *Die Messung der Intelligenz Erwachsener*. Bern: Huber.
139. Wechsler, D. (1981). The psychometric tradition: Developing the Wechsler Adult Intelligence Scale. *Contemporary Educational Psychology* 6: 82-85.
140. Weglage, J. (2000 a). *Diätbehandlung bei Phenylketonurie: Indikationen, Wirkungen und Nebenwirkungen*. Göttingen: Hogrefe.
141. Weglage, J. (2000 b). Comments on behaviour in early treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 [Suppl 2]: S94-95.
142. Weglage, J., Fünders, B., Ullrich, K., Rupp, A., Schmidt, E. (1996 a). Psychosocial aspects in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S101-S104.
143. Weglage, J., Fünders, B., v. Teeffelen-Heithoff, Ullrich, K. (1993 a). Phenylketonurie: Krankheitserleben und Krankheitsbewältigung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 21: 156-162.

144. Weglage, J., Fünders, B., Wilken, B., Schubert, D., Schmidt, E., Burgard, P., Ullrich, K. (1992). Psychosocial and social findings in adolescents with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 151: 522-525.
145. Weglage, J., Fünders, B., Wilken, B., Schubert, D., Ullrich, K. (1993 b). School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 82: 582-586.
146. Weglage, J., Grenzebach, M., Pietsch, M., Feldmann, R., Linnenbank, R., Denecke, J., Koch, H.G. (2000 a). Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23: 487-496.
147. Weglage, J., Möller, H.E., Wiedermann, D., Cipicic-Schmidt, S., Zschocke, J., Ullrich, K. (1998). In vivo NMR spectroscopy in patients with phenylketonuria: clinical significance of interindividual differences in brain phenylalanine concentrations. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21: 81-82.
148. Weglage, J., Oberwittler, C., Marquardt, T., Schellscheidt, J., von Teefflen-Heithoff, A., Koch, G., Gerding, H. (2000 b). Neurological deterioration in adult phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic disease* 23: 83-84.
149. Weglage, J., Pietsche, M., Fünders, B., Koch, H.G., Ullrich, K. (1996 b). Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria - result of impaired frontal lobe functions? *European Journal of Pediatrics* 155: 200-204.
150. Weglage, J., Rupp, A., Schmidt, E. (1994). Personality characteristics in patients with Phenylketonuria treated early. *Pediatric Research* 35: 611-613.
151. Weglage, J., Schuierer, G., Kurlemann, G., Bick, R., Ullrich, K. (1993 c). Different degrees of white matter abnormalities in untreated phenylketonuric: findings in magnetic resonance imaging. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (1993 b) 16: 1047-1048.

152. Weglage, J., Ullrich, K., Pietsch, M., Fünders, B., Zaß, R., Koch H.G. (1996 c). Untreated non-Phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *European Journal of Pediatrics* 155 [Supp 1]: S26-S28.
153. Weglage, J., Ullrich, K., Pietsch, M., Fünders, B., Güttler, F., Harms, E. (1997). Intellectual, neurologic and neuropsychologic outcome in untreated subjects with non-phenylketonuria hyperphenylalaninemia. *Pediatric Research* 42:378-384.
154. Weglage, J., Wiedermann, D., Denecke, J., Feldmann, R., Koch, H.G., Ullrich, K., Möller, H.E. (2002). Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25:431-436.
155. Welsh, M.C. (1996). A prefrontal dysfunction model of early-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 [Suppl 1]: S87-S89.
156. Wiener Testsystem (1996). Computergestütztes Verfahren zur Leistungs- und Persönlichkeitsdiagnostik. Mödling: Schuhfried
157. Williams, K. (1998). Benefits of normalizing plasma phenylalanine: Impact on behaviour and health. A case report. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21: 785-790.
158. Wood, A. C., Friedmann, C.J., Steisel, I.M. (1967). Psychological factors in phenylketonuria. *American Journal of Orthopsychiatry* 37: 671-679.
159. Zschocke, J. (2003). Phenylketonuria Mutations in Europe. *Human Mutation* 21: 345-356.

II. Abkürzungsverzeichnis

APS	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen
CFT 3	Grundintelligenztest Skala 3
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dl	Deziliter
d2	Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)
EEG	Elektroencephalogramm
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test
F	Fehler
GZ	Gesamtzahl
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
Revision	
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
hn-RNA	heterogenous nuclear Ribonukleinsäure
HPA	Hyperphenylalaninämie
insb.	insbesondere
IQ	Intelligenzquotient
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KL	Konzentrationsleistung
mg	Milligramm
μmol	Mikromol
MLS	Motorische Leistungsserie
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institute of Health
l	Liter
L-DOPA	Levodopa
Phe	Phenylalanin
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PKU	Phenylketonurie
PSB	Prüfsystem für Schul- und Bildungsberatung
SCL-90-R	Symptom-Checklist-90-Revision
SES	Sozioökonomischer Status
TK	Techniker Krankenkasse
s. o.	siehe oben
s. u.	siehe unten
u. a.	unter anderem
UKM	Universitätsklinik Münster
VEP	Visuell Evoziertes Potential
vgl.	vergleiche
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
YASR	Young Adult Self-Report
YSR	Youth Adult Self-Report
z. T.	zum Teil

ZVT

Zahlenverbindungstest

III. Anhang

- Lebenslauf
- Klinischer Untersuchungsbogen
- Standardisierte Interviewbögen
- Evaluationsbogen MRT

LEBENS LAUF

Klinischer Untersuchungsbogen PKU-Erwachsenenstudie

Name:

Datum:

Auffälligkeiten des internen Befundes:

RR:

HF:

Größe:

Gewicht:

Neurologische Untersuchung:

1. MER	normal	lebhaft	sehr lebhaft
2. Tremor	normal	lebhaft	sehr lebhaft
3. Ataxie	keine	lebhaft	sehr lebhaft
4. Muskeltonus	normal	erhöht	sehr erhöht
5. Sensibilität	normal	eingeschränkt	sehr eingeschränkt
6. KK	normal	auffällig	sehr auffällig
7. Sprachauffälligkeiten:	ja	nein	

wenn ja, welche.....

ID-Nr.:

Name:

Datum:

„Entwicklung erwachsener Patienten mit PKU“

Standardisiertes Interview (2005 / 2006)

FRAGEN TEIL 1

<u>A</u>	<u>Angaben zum Patienten</u>	Fragen 1 bis 8
<u>B</u>	<u>Wohnsituation</u>	Fragen 9 bis 11
<u>C</u>	<u>Ausbildung und Beruf</u>	Fragen 12 bis 23
	Schule	Fragen 12 bis 15
	Beruf	Fragen 16 bis 23
<u>D</u>	<u>Gesundheit</u>	Fragen 24 bis 38
	Allgemein	Fragen 24 bis 30
	Diät	Fragen 31 bis 34
	Subjektive Angaben zur Diät	Fragen 35 bis 38
<u>E</u>	<u>Angaben zum Geschwister</u>	Fragen 24 bis 38
	Person des Geschwister	Fragen 39 bis 42
	Wohnsituation des Geschwister	Fragen 43 bis 44
	Schulbesuch des Geschwister	Fragen 45 bis 48
	Beruf des Geschwister	Fragen 49 bis 52
	Gesundheit des Geschwister	Fragen 53 bis 57
<u>F</u>	<u>Eltern des Patienten</u>	Fragen 58 bis 59

FRAGEN TEIL 2

<u>G</u>	<u>Angaben zur Begleitperson</u>	Fragen 62 bis 79
<u>H</u>	<u>Angaben zur Herkunftsfamilie der Begleitperson</u>	Fragen 80 bis 81

A Angaben zum Patienten

1. Geburtsdatum: 19
2. Geschlecht: weiblich
 männlich
3. Telefon:
4. Adresse:
5. Bekannte krankheitsbezogene Daten:
6. Familienstand: ledig
 verheiratet
 mit festem Partner zusammenlebend
 geschieden
 getrennt lebend
 verwitwet
 anders, nämlich
7. Kinder: Nein
 Ja. Wenn ja, wie viele eigene Kinder:
und viele angenommene Kinder:
8. Maternale PKU-Problematik (nur Frauen)
- Kinder: Nein
 Ja. Wenn ja:
- Schwangerschaft ohne Diät
 mit Diät
- Sind die Kinder gesund
 krank (Klartext:)
9. Höchster Schulabschluß bzw. zur Zeit noch besuchte Schulform der Kinder:
- | | Kind1 | Kind2 | Kind3 | Kind4 |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Haupt- (Volksschule) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Realschule | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gymnasium /FOS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonderschule für Lernbehinderte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonderschule für geistig Behinderte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonderschule für Sehbehinderte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonderschule für Schwererziehbare | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sonderschule für Körperbehinderte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ohne Schulabschluß | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anders, und zwar: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

B Wohnsituation des Patienten

9. Wo ist der Patient aufgewachsen?

- Familie, beide Eltern
- Familie, ein Elternteil
- bei Verwandten
- Adoptivfamilie
- Pflegefamilie
- Heim, Name
- anders, nämlich

10. Aktuelles Wohnumfeld des Patienten (mit Zeitangabe, auch Mehrfachangaben)

- Allein
- Mit Partner
- Mit Partner und Kindern
- Wohngemeinschaft
- Familie, beide Eltern
- Familie, ein Elternteil
- bei Verwandten
- Adoptivfamilie
- Pflegefamilie
- Heim, Name
- Betreutes Wohnen
- Psychiatrie, Name
- anders, nämlich

11. Mit wie vielen Personen wohnt der Patient zusammen?

Patient mit eingerechnet:

C Ausbildung und Beruf des Patienten**Schule**

12. Alter bei Einschulung:

Dabei Rückstellung?

 Nein Ja, Anzahl Jahre:

13. Wechsel des Schultyp (z.B. Von Gymnasium 6. Klasse nach Realschule 6. Klasse). Alle Wechsel eintragen.

Von (Schultyp)	Klasse	nach (Schultyp)	Klasse

14. Klassen wiederholt?

 Nein Ja. Wenn ja welche:

15. Höchster Schulabschluss bzw. zur Zeit noch besuchte Schulform:

	Abgeschlossen	zur Zeit besucht
Haupt- (Volksschule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnasium /FOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Lernbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für geistig Behinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Sehbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Schwererziehbare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Körperbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ohne Schulabschluß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beruf

16. Name und Art der letzten Berufsausbildung, die bereits abgeschlossen wurde oder der Patient zur Zeit noch absolviert:

Berufsausbildung zum/zur:

Abgeschlossen

zur Zeit besucht

17. Art der Ausbildung:
- schulische Berufsausbildung
 - Lehre
 - Lehre mit Meister
 - Studium
 - ohne abgeschlossene Berufsausbildung
 - Anders, und zwar:
18. Abgebrochene Berufsausbildungen:
- Nein
 - Ja. Wenn ja wie oft:
 - Warum abgebrochen?
19. Derzeitige/r Tätigkeit/Beruf:
- als Angestellter
- als Selbständiger
20. Wann hat der Patient zuletzt gearbeitet, falls derzeit keine Tätigkeit?
21. Dabei wöchentliche Arbeitszeit (in Stunden)
22. Arbeitsfähigkeit im letzten halben Jahr:
- immer arbeitsfähig
 - zeitweise arbeitsunfähig
 - überwiegend arbeitsunfähig
 - immer arbeitsunfähig
 - (Früh-)Rentner
 - Anders, und zwar:
23. Selbsteinschätzung zur beruflichen Leistungsfähigkeit
- Voll
 - Eingeschränkt
 - Gar nicht
 - Anders, nämlich:

D Gesundheit**Allgemein**

24. Lebenszufriedenheit

Beruf

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Wenig zufrieden
- Gar nicht zufrieden

Partnerschaft

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Wenig zufrieden
- Gar nicht zufrieden

Gesundheit

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Wenig zufrieden
- Gar nicht zufrieden

25. Gesundheitliches Befinden (subjektives Gefühl)

- Sehr gesund
- Gesund
- Weniger gesund
- Gar nicht gesund

26. War/ist der Patient *in den letzten 5 Jahren* erkrankt?

Erkrankung	Behandlung	Arzt	Medikation	Erfolg?

27. Aktuelle gesundheitliche Beschwerden (Klartext)

28. Aktuelle Medikation (Klartext)

29. Wurde der Patient psychotherapeutisch oder psychiatrisch behandelt?

Nein Ja. Wenn ja:

Von - bis: Grund: _____ Art der Einrichtung: _____

30. Möchte der Patient sonstige Angaben zu seinem Gesundheitszustand machen?

Diät

31. Beginn der Diät, Dauer der Diät und Angaben zur Diätänderung

<i>Beginn und Dauer</i> Von - bis:	Diät <i>gelockert oder</i> <i>abgebrochen?</i>	Angabe von <i>Gründen:</i> (auch wenn Diät nie abgebrochen: „Warum beibehalten?“)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

32. Einnahme der AS-Mischung

<i>Beginn und Dauer</i> Von - bis:	Einnahme der AS-Mischung <i>abgebrochen?</i>	Angabe von <i>Gründen:</i> (auch wenn Diät nie abgebrochen: „Warum beibehalten?“)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

33. Angaben zur Betreuung (Arzt, Zentrum)

<i>Beginn und Dauer</i> Von - bis:	Warum <i>abgebrochen?</i>	Datum der letzten Vorstellung:	Wo vorgestellt?
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

34. Angaben zum letzten Phe-Spiegel

Datum:

Wie hoch?

Subjektive Angaben zur Diät

35. Wie belastend empfanden oder empfinden Sie die Diät?

Gar nicht belastend Etwas belastend Ziemlich belastend Sehr belastend

36. Wie stark war/ist Ihr Wunsch, die Diät zu beenden?

Gar nicht stark Etwas stark Ziemlich stark Sehr stark

37. Wie schätzen Sie Ihren bisherigen Diätverlauf ein?

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Weniger zufrieden
- Gar nicht zufrieden
- Anders, nämlich:

38. Einschränkungen durch die Diät in

Schule, Beruf

Gar nicht stark Etwas stark Ziemlich stark Sehr stark

Partnerschaft

Gar nicht stark Etwas stark Ziemlich stark Sehr stark

allgemeiner Lebensgestaltung

Gar nicht stark Etwas stark Ziemlich stark Sehr stark

E Angaben zum altersmäßig nächstliegenden Geschwister**Angaben zur Person des Geschwister**

39. Geburtsdatum: 19
40. Geschlecht: weiblich
 männlich
41. Familienstand: ledig
 verheiratet
 mit festem Partner zusammenlebend
 geschieden
 getrennt lebend
 verwitwet
 anders, nämlich
42. Kinder: Nein
 Ja. Wenn ja, wie viele eigene Kinder:
und viele angenommene Kinder:

Wohnsituation des Geschwister

43. Wo ist das leibliche Geschwister aufgewachsen?
- Familie, beide Eltern
 Familie, ein Elternteil
 bei Verwandten
 Adoptivfamilie
 Pflegefamilie
 Heim, Name
- anders, nämlich
44. Aktuelles Wohnumfeld des leiblichen Geschwister:
- Allein
 Mit Partner
 Wohngemeinschaft
 Familie, beide Eltern
 Familie, ein Elternteil
 bei Verwandten
 Adoptivfamilie
 Pflegefamilie
 Heim, Name
- Betreutes Wohnen
 Psychiatrie, Name
- JVA
- anders, nämlich

Schulbesuch des Geschwister

45. Alter bei Einschulung:

46. Wechsel des Schultyp (z.B. Von Gymnasium 6. Klasse nach Realschule 6. Klasse). Alle Wechsel eintragen.

Von (Schultyp)	Klasse	nach (Schultyp)	Klasse

47. Klassen wiederholt? Nein
 Ja. Wenn ja welche:

48. Höchster Schulabschluß bzw. zur Zeit noch besuchte Schulform:

	Abgeschlossen	zur Zeit besucht
Haupt- (Volksschule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnasium /FOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Lernbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für geistig Behinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Sehbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Schwererziehbare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Körperbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ohne Schulabschluß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beruf des Geschwister

49. Name und Art der letzten Berufsausbildung, die bereits abgeschlossen wurde oder der Patient zur Zeit noch absolviert:

Berufsausbildung zum/zur:

Abgeschlossen zur Zeit besucht

50. Art der Ausbildung:

- schulische Berufsausbildung
- Lehre
- Lehre mit Meister
- Studium
- ohne abgeschlossene Berufsausbildung
- Anders, und zwar:

51. Abgebrochene Berufsausbildungen:

- Nein
- Ja. Wenn ja wie oft:

Warum abgebrochen?

52. Derzeitige/r Tätigkeit/Beruf des Geschwister:

..... als Angestellter
 als Selbständiger

Gesundheit des Geschwister

53. War/ist das Geschwister *in den letzten 5 Jahren* erkrankt?

Erkrankung	Behandlung	Arzt	Medikation	Erfolg?

54. Aktuelle gesundheitliche Beschwerden (Klartext)

55. Aktuelle Medikation (Klartext)

56. Wurde das Geschwister psychotherapeutisch oder psychiatrisch behandelt?

Nein Ja. Wenn ja:

Von - bis: Grund: _____ Art der Einrichtung: _____

57. Möchte der Patient sonstige Angaben zu seinem Gesundheitszustand machen?

F Eltern des Patienten

58. Höchster Schulabschluß der biologischen Eltern:

	Vater	Mutter
Haupt- (Volksschule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnasium /FOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ohne Schulabschluß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:		

.....

59. Namen und die Art der Berufsausbildung der Eltern:

Berufsausbildung des Vaters:

Berufsausbildung der Mutter:

Art der Ausbildung:

	Vater	Mutter
schulische Berufsausbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lehre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lehre mit Meister	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Studium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ohne abgeschlossene Berufsausbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:		

.....

ID-Nr.:

Name:

Datum:

„Entwicklung erwachsener **Begleitpersonen** von Patienten mit PKU“

Standardisiertes Interview (2005 / 2006)

G Angaben zur Begleitperson

Angaben zur Person der Begleitperson

- Freund(in) des Patienten**
- (Ehe-)Partner(in) des Patienten**
- Andere, und zwar:.....**

62. Geburtsdatum: 19

63. Geschlecht: weiblich
 männlich64. Familienstand: ledig
 verheiratet
 mit festem Partner zusammenlebend
 geschieden
 getrennt lebend
 verwitwet
 anders, nämlich65. Kinder: Nein
 Ja. Wenn ja, wie viele eigene Kinder:
und viele angenommene Kinder:

Wohnsituation

66. Wo ist die Begleitperson aufgewachsen?

- Familie, beide Eltern
- Familie, ein Elternteil
- bei Verwandten
- Adoptivfamilie
- Pflegefamilie
- Heim, Name
- anders, nämlich

67. Aktuelles Wohnumfeld der Begleitperson:

- Allein
- Mit Partner
- Wohngemeinschaft
- Familie, beide Eltern
- Familie, ein Elternteil
- bei Verwandten
- Adoptivfamilie
- Pflegefamilie
- Heim, Name
- Betreutes Wohnen
- Psychiatrie, Name
- JVA
- anders, nämlich

Schulbesuch der Begleitperson

68. Jahr der Einschulung in die Grundschule: 19

69. Wechsel des Schultyp (z.B. Von Gymnasium 6. Klasse nach Realschule 6. Klasse). Alle Wechsel eintragen.

Von (Schultyp)	Klasse	nach (Schultyp)	Klasse

70. Klassen wiederholt? Nein
 Ja. Wenn ja welche:

71. Höchster Schulabschluss bzw. zur Zeit noch besuchte Schulform:

	Abgeschlossen	zur Zeit besucht
Haupt- (Volksschule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnasium /FOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Lernbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für geistig Behinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Sehbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Schwererziehbare	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule für Körperbehinderte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ohne Schulabschluß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beruf der Begleitperson

72. Name und Art der letzten Berufsausbildung, die bereits abgeschlossen wurde oder der Patient zur Zeit noch absolviert:

Berufsausbildung zum/zur:

Abgeschlossen zur Zeit besucht

73. Art der Ausbildung:

- schulische Berufsausbildung
 Lehre
 Lehre mit Meister
 Studium
 ohne abgeschlossene Berufsausbildung
 Anders, und zwar:

74. Abgebrochene Berufsausbildungen:

- Nein
 Ja. Wenn ja wie oft:
 Warum abgebrochen?

75. Derzeitige/r Tätigkeit/Beruf der Begleitperson:

..... als Angestellter
 als Selbständiger

Soziale Störungen der Begleitperson

76. Soziale Störungen, Gesetzeskonflikte der Begleitperson:

	Ja	Nein
Aggressives Verhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weglaufen aus Heim oder Haus,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herumstreunen		
Schulverweigerung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zündeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sexualdelikte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Warenhausdiebstahl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handtaschenraub	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autodiebstahl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gesundheit

77. Lebenszufriedenheit

Beruf

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Wenig zufrieden
- Gar nicht zufrieden

Partnerschaft

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Wenig zufrieden
- Gar nicht zufrieden

Gesundheit

- Sehr zufrieden
- Zufrieden
- Wenig zufrieden
- Gar nicht zufrieden

Gesundheitliches Befinden (subjektives Gefühl)

- Sehr gesund
- Gesund
- Weniger gesund
- Gar nicht gesund

78. Hat die Begleitperson bei einer Beratungsstelle Hilfe gesucht?

- Nein Ja. Wenn ja:

Wann: Grund: Art der Einrichtung:

79. Wurde die Begleitperson psychotherapeutisch oder psychiatrisch behandelt?

- Nein Ja. Wenn ja:

Wann: Grund: Art der Einrichtung:

H Angaben zur Herkunftsfamilie der Begleitperson

80. Höchster Schulabschluss der biologischen Eltern:

	Vater	Mutter
Haupt- (Volksschule)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gymnasium /FOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonderschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ohne Schulabschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:		

.....

81. Namen und die Art der Berufsausbildung der Eltern:

Berufsausbildung des Vaters:

Berufsausbildung der Mutter:

Art der Ausbildung:

	Vater	Mutter
schulische Berufsausbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lehre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lehre mit Meister	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Studium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ohne abgeschlossene Berufsausbildung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anders, und zwar:		

.....

Evaluationsbogen MRT bei PKU

Name: _____

Geburtsdatum: ____ . ____ . _____

Lokalisation der Läsionen in axialem T2-gewichteten MRT

Frontallappen	nur tiefes Marklager	+1
	Ausdehnung bis subkortikal	+2
Temporallappen	nur tiefes Marklager	+1
	Ausdehnung bis subkortikal	+2
Parietallappen	nur tiefes Marklager	+1
	Ausdehnung bis subkortikal	+2
Okzipitallappen	nur tiefes Marklager	+1
	Ausdehnung bis subkortikal	+2
Beteiligung Zerebellum		+2
Beteiligung Hirnstamm		+2
GESAMTSCORE		<input type="text"/>

MRT-Spezifikation Feldstärke _____ Tesla
 TR _____ ms
 TE _____ ms
 Schichtdicke _____ mm