

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

**Kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen
mit früh behandelter Phenylketonurie**

Resultate einer klinischen Studie und
Vergleich mit Ergebnissen einer Erststudie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Stapper, Tom
aus Viersen
2014

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Josef Weglage
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Roth

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Heymut Omran -
Referent: Prof. Dr. Dr. J. Weglage
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Johannes Roth

Zusammenfassung

Kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen mit früh behandelter Phenylketonurie

Resultate einer klinischen Studie und Vergleich mit Ergebnissen einer Erststudie

Tom Stapper

Die hier vorliegende klinische Studie untersucht, ob und inwiefern sich die Phenylketonurie auf die kognitive Leistungsfähigkeit früh behandelte erwachsener Patienten auswirkt.

Dies wird zunächst durch eine von 2009 bis 2011 in Münster und München durchgeführte klinische Studie anhand von 58 erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie und 46 Kontrollpersonen überprüft.

In einem zweiten Schritt werden dann diese Ergebnisse mit denen einer in den Jahren 2005 und 2006 durchgeführten Erststudie verglichen, um nicht nur die aktuellen kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe zu betrachten, sondern auch zu untersuchen, wie sich diese in diesem Zeitraum entwickelt haben.

In der aktuellen Studie erreichen die erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie zwar einen Intelligenzquotienten im Normbereich, dieser ist jedoch signifikant niedriger als der Intelligenzquotient des gesunden Kontrollkollektivs.

Die Ergebnisse legen weiterhin nahe, dass insbesondere ältere PKU-Patienten eine signifikant niedrigere Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen; sie zeigen also eine qualitativ normale Leistung auf einem niedrigeren Geschwindigkeitsniveau im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der Verlaufsbeobachtung zeigen die Patienten mit Phenylketonurie im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Verschlechterung.

Sowohl die Diättdauer als auch die Phenylalaninwerte im Jugendalter scheinen einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter zu haben.

Abschließend werden praxisrelevante Folgerungen diskutiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 2014

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit gebe ich die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**„Kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen
mit früh behandelter Phenylketonurie“**

Resultate einer klinischen Studie und Vergleich mit Ergebnissen einer Erststudie

in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

unter Anleitung von Dr. Reinhold Feldmann und Prof. Dr. Dr. J. Weglage

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Anschrift: Tom Stapper

Hamerweg 357c

41068 Mönchengladbach

Name: Tom Stapper

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
2 Theoretische Grundlagen	10
2.1 Definition	10
2.2 Klassifikation	10
2.2.1 Klassische PKU	10
2.2.2 Moderate PKU	11
2.2.3 Milde PKU	11
2.2.4 Milde Hyperphenylalaninämie	11
2.2.5 Defekte der Tetrahydrobiopterinbildung (BH4)	12
2.2.6 Maternale Phenylketonurie	13
2.3 Epidemiologie	15
2.4 Diagnostik	16
2.4.1 Differentialdiagnose	17
2.5 Pathogenese	17
2.5.1 Molekulare Krankheitsentstehung	17
2.5.2 Hypothesen zur Pathogenese der zerebralen Schädigung	18
2.5.3 Genetik der Erkrankung	20
2.6 Klinik der unbehandelten Phenylketonurie	21
2.7 Klinik der behandelten Phenylketonurie	22
2.7.1 Psychosoziale Auffälligkeiten	22
2.7.2 EEG-Veränderungen	25
2.7.3 Neurologische Auffälligkeiten	25
2.7.4 MRT-Veränderungen	26
2.7.5 Sonstige Auffälligkeiten	28
2.8 Therapie	28
2.8.1 Therapieprinzipien	29
2.8.2 Diätrichtlinien in Deutschland	30
2.8.3 Dauer und Strenge der Diät	31

2.8.4 Alternative Behandlungsmöglichkeiten	34
2.9 Prognose und Verlauf	34
3 Kognitive Leistungsfähigkeit bei früh behandelter Phenylketonurie	35
3.1 Auswirkungen der diätetischen Einstellung	35
3.2 Entwicklung der Intelligenz bei Kindern und Jugendlichen	38
3.3 Weitere Dimensionen kognitiver Leistungsfähigkeit	41
3.4 Schulische Leistungen	47
3.5 Kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen	48
4 Methodik der klinischen Studie	50
4.1 Fragestellungen der klinischen Studie	50
4.2 Studiendesign	51
4.3 Stichprobe	51
4.4 Messinstrumente	54
4.4.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)	55
4.4.2 Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE)	57
4.4.3 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)	60
4.4.4 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2-Test)	61
4.4.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	63
4.4.6 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)	65
4.4.7 Symptom-Checkliste von Derogatis (SLC-90-R)	66
4.4.8 Young Adult Self-Report (YASR)	68
4.4.9 Körperliche Untersuchung	69
4.4.10 Labordiagnostik	70
4.4.11 MRT-Untersuchung	70
4.4.12 Standardisiertes Interview für PKU-Patienten	70
4.4.13 Standardisiertes Interview für Kontrollpersonen	71
5 Ergebnisse	72
5.1 Allgemeine Intelligenztests	72
5.1.1 WIE/HAWIE-R	72
5.1.2 WIE/HAWIE-R jüngere Probanden	77

5.1.3 WIE/HAWIE-R ältere Probanden	81
5.2 Spezielle Leistungstests	84
5.2.1 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)	84
5.2.2 ZVT jüngere Probanden	86
5.2.3 ZVT ältere Probanden	87
5.2.4 d2-Test	88
5.2.5 d2-Test jüngere Probanden	89
5.2.6 d2-Test ältere Probanden	90
5.2.7 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	92
5.2.8 VLMT jüngere Probanden	94
5.2.9 VLMT ältere Probanden	95
5.2.10 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)	97
5.2.11 FWIT jüngere Probanden	99
5.2.12 FWIT ältere Probanden	100
5.3 Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Phenylalaninwert	102
5.4 Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Diätstatus	104
5.5 Kognitive Leistungsfähigkeit und Alter bei Diätabbruch	107
5.6 Korrelationen	109
5.6.1 Kognitive Leistungsfähigkeit, Alter und Diätparameter	109
5.6.2 Kognitive Leistungsfähigkeit und Phenylalaninwerte	111
5.6.3 Kognitive Leistungsfähigkeit und ‚socio economic status‘	113
6 Diskussion	116
6.1 Allgemeine Intelligenzleistungen	116
6.2 Dimensionen kognitiver Leistungsfähigkeit	117
6.3 Kognitive Leistungen und aktueller Phenylalaninwert	121
6.4 Kognitive Leistungen und aktueller Diätstatus	121
6.5 Kognitive Leistungen, Alter bei Diätabbruch und Phenylalaninwerte	122
6.6 Kognitive Leistungen und ‚socio economic status‘	123
7 Fazit und Ausblick	123
8 Tabellenverzeichnis	126

9	Literaturverzeichnis	127
10	Lebenslauf	137
11	Danksagung	138
12	Anhang	I

1 Einleitung

Ziel der hier vorliegenden Dissertation ist es zu untersuchen, ob und inwiefern sich die Phenylketonurie auf die kognitive Leistungsfähigkeit früh behandelter erwachsener Patienten auswirkt.

Dies wird zunächst durch eine von 2009 bis 2011 in Münster und München durchgeführte klinische Studie anhand von 58 erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie und 46 Kontrollpersonen überprüft.

In einem zweiten Schritt werden dann diese Ergebnisse mit denen einer von Feldmann und Garmann in den Jahren 2005 und 2006 mit den gleichen PKU-Patienten durchgeführten Studie verglichen, um nicht nur die aktuellen kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe zu betrachten, sondern auch zu untersuchen, wie sich diese in diesem Zeitraum entwickelt haben [41,45].

Die Relevanz einer solchen Arbeit ergibt sich schon aus ihrer Bedeutung für die zukünftige Behandlung von Patienten mit Phenylketonurie. Das Erkenntnisinteresse der hier vorliegenden Untersuchung liegt also darin, zur Beantwortung der Frage beizutragen, ob und wie die Therapie und die Begleitung von PKU-Patienten weiterhin verbessert werden kann, um eventuell auftretenden kognitiven Defiziten vorzubeugen bzw. diese zumindest zu reduzieren.

Vor der eigentlichen empirischen Untersuchung werden das Krankheitsbild der Phenylketonurie und ihrer Behandlungsmöglichkeiten eingehend dargestellt.

In einem nächsten Schritt wird der aktuelle Forschungsstand dazu wiedergegeben, wie sich die Phenylketonurie auf die kognitive Leistungsfähigkeit der betroffenen Patienten auswirkt und von welchen Faktoren diese abhängig ist.

Die dann folgende empirische Studie wird vor dem Hintergrund des dargelegten aktuellen Forschungsstands entwickelt. Dazu werden zunächst das Studiendesign vorgestellt, die Stichprobe und das methodische Vorgehen erläutert und die zentralen Fragestellungen der klinischen Studie entwickelt.

Einen breiten Raum nehmen dann die Darstellung und die Diskussion der Untersuchungsergebnisse unter Einbezug früherer Studien ein, die am Ende durch ein Fazit und einen Ausblick auf künftige und mögliche weitere Forschungsansätze abgerundet werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Definition

„Die Phenylketonurie ist die häufigste angeborene Anomalie des Aminosäurestoffwechsels“ [95,S 32]. Sie wird durch einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt des hepatischen Enzyms Phenylalaninhydroxylase hervorgerufen. Unbehandelt führt die Phenylketonurie zu schwersten neurologischen Symptomen, während bei frühzeitig beginnender und konsequent durchgeführter diätetischer Behandlung eine annähernd normale Entwicklung des Kindes gewährleistet werden kann [77].

2.2 Klassifikation

Eine Einteilung der Hyperphenylalaninämien ist anhand der Höhe der Phenylalaninkonzentration im Blut vor Therapiebeginn und der Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase möglich. Hinsichtlich der Definition der verschiedenen Formen der Hyperphenylalaninämien gibt es sowohl zwischen verschiedenen Ländern als auch innerhalb eines Landes zwischen verschiedenen Behandlungszentren einige Unterschiede. Die durch einen Defekt der Phenylalaninhydroxylase hervorgerufenen Hyperphenylalaninämien lassen sich in die klassische Phenylketonurie, die moderate PKU, welche aber nicht in allen Ländern abgegrenzt wird, die milde PKU und die milde Hyperphenylalaninämie differenzieren [15]. Hiervon abzugrenzen sind Hyperphenylalaninämien, die durch einen genetischen Defekt der Tetrahydrobiopterinbildung (BH4) hervorgerufen werden. Tetrahydrobiopterin fungiert als Kofaktor der Phenylalaninhydroxylase. Als weitere Entität ist die maternale Phenylketonurie abzugrenzen, die durch erhöhte Phenylalaninspiegel während der Schwangerschaft zu einer Schädigung des Fötus führt [77]. Die verschiedenen genannten Formen der Hyperphenylalaninämien sollen im Folgenden näher dargestellt werden.

2.2.1 Klassische PKU

Die klassische PKU ist in den meisten Ländern als Phenylalaninspiegel $>1200 \mu\text{mol/l}$ bei uneingeschränkter Nahrungszufuhr definiert. Die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase ist deutlich vermindert, sie liegt bei weniger als einem Prozent [77]. Kinder, die mit fünf Jahren höchstens 250 mg bis 350 mg Phenylalanin pro Tag tolerieren, um ihren Phenylalaninspiegel im Blut unter $300 \mu\text{mol/L}$ zu halten, leiden an klassischer Phenylketonurie [47].

2.2.2 Moderate PKU

Die moderate PKU taucht nicht in den Klassifikationen aller Länder auf und wird darüber hinaus in den verschiedenen Ländern unterschiedlich definiert. So liegt in Dänemark eine moderate PKU vor, wenn der Phenylalaninspiegel unter normaler Nahrungszufuhr zwischen 900 $\mu\text{mol/L}$ und 1200 $\mu\text{mol/L}$ liegt, während dies in Spanien zwischen 600 $\mu\text{mol/L}$ und 1200 $\mu\text{mol/L}$ der Fall ist [29]. Kinder, die mit fünf Jahren zwischen 350 mg und 400 mg Phenylalanin pro Tag tolerieren, um ihren Phenylalaninspiegel im Blut unter 300 $\mu\text{mol/L}$ zu halten, leiden an moderater Phenylketonurie [29].

2.2.3 Milde PKU

Auch für die milde PKU bestehen in den Ländern erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Phenylalaningrenzwerte. In Deutschland liegt eine milde PKU vor, wenn die Phenylalaninwerte bei unbeschränkter Nahrungszufuhr Werte zwischen 600 $\mu\text{mol/l}$ und 1200 $\mu\text{mol/L}$ aufweisen. Die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase liegt hier zwischen ein und drei Prozent [77] und der Toleranzspiegel für Phenylalanin bei 400-600 mg / Tag [47].

2.2.4 Milde Hyperphenylalaninämie

Wie bereits für einige der anderen Formen der Hyperphenylalaninämien aufgeführt, besteht auch für die milde Hyperphenylalaninämie (bzw. Non-PKU Hyperphenylalaninämie) keine einheitliche Definition der Phenylalaningrenzwerte. Diese reichen von $<360 \mu\text{mol}$ in Spanien und Großbritannien bis zu $<600 \mu\text{mol}$ in Deutschland und den USA [29]. Die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase beträgt hier zwischen drei und zehn Prozent [77]. Bezüglich einer notwendigen Behandlung der Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie existieren etwas widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. So konnten Weglage et al. in drei Studien zeigen, dass unbehandelte Patienten mit Phenylalaninwerten zwischen 360 $\mu\text{mol/L}$ und 600 $\mu\text{mol/L}$ eine normale neuropsychologische Entwicklung vorwiesen. Darüber hinaus zeigten sich auch keine Veränderungen der weißen Substanz. Die Schlussfolgerung war, dass keine diätetische Behandlung für Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie und Phenylalaninwerten unter 600 $\mu\text{mol/l}$ notwendig sei [122]. Dem widersprechen Studien von Diamond et al. und Gassió et al. Diamond et al. zeigten, dass die Ergebnisse unbehandelter Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie und Phenylalaninwerten zwischen 360 $\mu\text{mol/L}$ und 600

$\mu\text{mol/L}$ zwischen den Ergebnissen gesunder Kontrollpersonen und Patienten mit PKU lagen. Der Intelligenzquotient z. B. lag bei diesen Patienten bei durchschnittlich 100, während Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie und Phenylalaninwerten unter $360 \mu\text{mol/L}$ einen durchschnittlichen IQ von 109 hatten [39]. Gassió et al. fanden sogar Auffälligkeiten bei spezifischen exekutiven Funktionen trotz eines Phenylalaninwertes unter $360 \mu\text{mol/L}$ bei Patienten mit milder Hyperphenylalaninämie [46]. Campistol et al. kommen in ihrem Review von 2010 zu der Auffassung, dass die „milde Hyperphenylalaninämie als ein Phenylalaninwert zwischen $120 \mu\text{mol/L}$ und $360 \mu\text{mol/L}$ ohne Therapie definiert werden sollte. Wenn der Phenylalaninwert über $360 \mu\text{mol/L}$ liegt, muss die Behandlung begonnen werden“ [29]. Van Spronsen schließt schließlich in seinem Review von 2011, dass es bisher nicht genug Daten gibt, um zu entscheiden, ob Patienten mit Phenylalaninwerten zwischen $360 \mu\text{mol/L}$ und $600 \mu\text{mol/L}$ ohne Behandlung bleiben können [111].

2.2.5 Defekte der Tetrahydrobiopterinbildung (BH4)

Etwa „1-3% der Kinder mit erhöhtem Phenylalaninspiegel im Blut leiden an einer genetischen Störung im Biopterinstoffwechsel“ [72,S 365], wegen der Tetrahydrobiopterin nicht in ausreichendem Maße gebildet werden kann. Tetrahydrobiopterin fungiert nicht nur als Kofaktor für die Phenylalaninhydroxylase, sondern auch als Cofaktor für die Tyrosin- und die Tryptophanhydroxylase im Gehirn. In der Folge des Defektes kommt es also neben einer Hyperphenylalaninämie noch zu einem Mangel der Neurotransmitter L-Dopamin, Adrenalin, Serotonin und Noradrenalin, welche aus den Vorstufen Tyrosin und Tryptophan gebildet werden. Ursächlich sind Defekte in Enzymen der Biosynthese oder der Regeneration von BH4. Bezüglich der De-novo-Synthese sind hier der GTP-Cyclohydrolase-Mangel und der 6-Pyrovoyltetrahydrobiopterin-Synthase-Mangel zu nennen. Beim Dihydropteridin-Reduktase-Mangel führt der Enzymdefekt zu einer verminderten Regenerierung von BH4 aus seiner oxidierten Chinonform. Ein weiterer Enzymdefekt, der die Regeneration des BH4 betrifft, ist der Defekt der Pterin-Carbinolamin-Dehydratase. Anhand unterschiedlicher Pterinprofile im Urin unterscheiden sich die verschiedenen BH4-Synthese-Störungen. Der Neurotransmittermangel führt zu einigen schwerwiegenden Symptomen: Es kommt zu infantilem Parkinsonismus mit Hypokinesie, Hypomimie, Stammhypotonie, Extremitätenhypotonie, Schluckbeschwerden mit Hypersalivation, Myoklonien, okulogyren Krisen und choreatatischen Bewegungsstörungen. Ohne adäquate Therapie führt die Erkrankung zu einer hochgradigen mentalen und motorischen Entwicklungsverzögerung [72,77]. Da die normale

PKU-Diät bei BH4-Defekten nicht ausreichend ist, muss ein solcher unbedingt ausgeschlossen werden. Hierzu gehört ein oraler BH4-Belastungstest mit der Bestimmung von Neopterin und Biopterin und der Neopterin/Biopterin-Ratio im Urin. Liegt ein Defekt im BH4-Stoffwechsel vor, fällt der Phenylalaninspiegel nach BH4-Gabe. Die Aktivität der Dihydropterinreduktase wird in roten Blutkörperchen oder einer Fibroblastenkultur gemessen. Außerdem werden die biogenen Amine und Pterine im Liquor bestimmt. Die Therapie besteht aus der Gabe von BH4 zusammen mit Neurotransmittervorstufen (L-DOPA, Carbidopa, 5-OH-Tryptophan), da für das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke zu hohe BH4-Konzentrationen benötigt werden. Ist die Dihydropteridinreduktase defekt, ist BH4 wirkungslos; hier erfolgt die Therapie mit Neurotransmittervorstufen und einer phenylalaninarmen Diät. Die Therapie ist lebenslang erforderlich und kann über die Bestimmung von Phenylalanin sowie Homovanillinsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor gesteuert werden. Die Prognose ist sehr stark abhängig von einem frühen Therapiebeginn, gleichzeitig aber wegen der verschiedenen Defekte deutlich heterogener als bei Defekten der Phenylalaninhydroxylase. Trotz Therapie kommt es speziell bei den BH4-Synthese-Defekten häufig zu neurologischen Residualsymptomen [22,71,77,103].

2.2.6 Maternale Phenylketonurie

Bei der maternalen Phenylketonurie handelt es sich um eine durch die Hyperphenylalaninämie der Schwangeren hervorgerufene Embryofetopathie [71]. Dabei ähnelt das Krankheitsbild dem der Alkoholembryopathie. Es kommt vermehrt zu Schwangerschaftskomplikationen wie intrauteriner Dystrophie, erhöhten Abortraten und Totgeburten. Die betroffenen Kinder fallen durch Minderwuchs, Mikrozephalie und geistige Retardierung auf. Darüber hinaus treten häufiger Fehlbildungen auf, in erster Linie Herzfehler. Aber auch Katarakte, Meningomyelozenen, Ösophagusatresien, intestinale Malrotationen, Hiatushernien, Gaumenspalten, Syndaktilien und Hämangiome werden bei betroffenen Kindern öfter beobachtet [103]. Dabei sind das Risiko und die Schwere der maternalen PKU abhängig vom Grad der Phenylalaninerhöhung im mütterlichen Blut [22]. So ist beispielsweise „der IQ-Wert umgekehrt proportional zur mütterlichen Plasmaphenylalaninkonzentration“ [77,S 93]. Eine Studie von Maillot et al. bestätigte diese negative Korrelation zwischen mütterlichen Phenylalaninwerten und dem IQ-Wert und zeigte darüber hinaus, dass Schwankungen der mütterlichen Phenylalaninkonzentration sogar, wenn sie im vorgegebenen Zielbereich stattfinden, negativ mit dem IQ korreliert sind [70]. Darüber hinaus ist das kognitive Outcome negativ mit der Anzahl der

Schwangerschaftswochen korreliert, bis zu der die Mutter eine metabolische Kontrolle erreicht hat [21]. Speziell das Gehirn und das Herz sind in ihrer Entwicklung verletzlich durch hohe Phenylalaninspiegel. So haben Nachkommen von unbehandelten PKU-Müttern ein Risiko von 92% eine mentale Retardierung, ein Risiko von 73% eine Mikrozephalie, und ein Risiko von 12% eine Entwicklung von angeborenen Herzfehlern zu erleiden. Eine Reduktion des Phenylalaninspiegels im Blut auf unter 600 $\mu\text{mol/L}$ reduziert die Häufigkeit von Mikrozephalien schon auf 8%. Hier zeigt sich wieder die Abhängigkeit der Krankheitsausprägung vom Grad der Phenylalaninerhöhung im mütterlichen Blut [89]. Rouse et al. führten in einer Studie aus, dass jeder teratogene Effekt eng verbunden mit dem Zeitpunkt und Grad der Exposition ist. So fanden sie signifikante Beziehungen zwischen dem durchschnittlichen Plasmaphenylalaninspiegel in den ersten acht Schwangerschaftswochen und kongenitalen Herzfehlern. Außerdem fanden sie signifikante Korrelationen zwischen dem Plasmaphenylalaninspiegel zwischen der achten und zwölften Woche und fetaler-, postnataler Wachstumsverzögerung sowie Wachstumsverzögerung des Gehirns [89]. Auch bezüglich der Häufigkeitsausprägung von angeborenen Herzfehlern besteht eine Korrelation zum Plasmaphenylalaninspiegel der Mutter. So beobachteten Levy et al. in ihrer Studie, dass bis auf einen Fall die Mütter aller Kinder mit kongenitalen Herzfehlern Plasmaphenylalaninspiegel über 900 $\mu\text{mol/L}$ und keine metabolische Kontrolle bis zur achten Schwangerschaftswoche hatten [65]. Eine weitere interessante Erkenntnis dieser Studie ist, dass die Aortenisthmusstenose und das hypoplastische Linksherzsyndrom überdurchschnittlich häufig zu finden waren [3].

Die Phenylalaninspiegel im fetalen Blut sind höher, als man aufgrund der mütterlichen Phenylalaninspiegel erwarten würde. Das liegt daran, dass Phenylalanin die Placenta mittels eines aktiven Transportes überschreitet [3]. Aufgrund dessen sind die Phenylalaninspiegel im fetalen Blut 1,5 - 2 mal höher als im mütterlichen Blut. Hinsichtlich der Pathogenese der Schädigungen durch die maternale PKU gibt es bisher nur einige in Tiermodellen überprüfte Hypothesen. Während der frühen Embryogenese können die erhöhten Phenylalaninwerte schädliche Einflüsse auf die Zellmigration der Neuralleiste haben. Dies könnte die Gesichtsfehlbildungen und Herzfehler erklären. Während der Fetogenese könnten sich die erhöhten Phenylalaninwerte auf die neuronale Vermehrung und Myelinisierung auswirken. Die exakten Mechanismen bleiben aber weiter unklar; man muss von einer multifaktoriellen Genese ausgehen [51]. Bei der Autopsie des Gehirns eines vier Monate alten Jungen einer Mutter mit unzureichend eingestellter PKU fanden Koch et al. vergrößerte Ventrikel, hypoplastische weiße Substanz und ei-

ne verzögerte Myelinisation in spät myelinisierenden Bahnen wie der Sehstrahlung. Außerdem hatte das Gehirn ein vermindertes Gewicht. Diese Veränderungen könnten die Ursache für die neurologischen Auffälligkeiten von Kindern mit maternaler PKU sein [61].

Um eine fetale Schädigung zu verhindern bzw. zu minimieren, ist eine präkonzeptionell begonnene und während der ganzen Schwangerschaft beibehaltene Diät von essentieller Bedeutung. Um dies zu erreichen, sollten PKU-Patientinnen zunächst eine konsequente Schwangerschaftsverhütung durchführen. Wenn dann ein Kinderwunsch besteht, muss die Diät stark intensiviert werden, bis die Phenylalaninwerte konstant im Bereich zwischen 120 $\mu\text{mol/L}$ und 240 $\mu\text{mol/L}$ liegen. Ist dies der Fall, können die Kontrazeptiva abgesetzt werden [77]. Deshalb ist es wichtig, dass alle Frauen mit PKU oder Hyperphenylalaninämie hinsichtlich der Familienplanung und des Verhaltens vor der Konzeption beraten werden. Außerdem sollten schwangere PKU-Patientinnen von Ärzten aus erfahrenen PKU-Zentren betreut werden [3]. Die niederländischen Leitlinien empfehlen auch einen Phenylalaninwert zwischen 120 $\mu\text{mol/L}$ und 240 $\mu\text{mol/L}$ sowie Phenylalaninkontrollen ein bis zweimal pro Woche. Nach drei Monaten sollte Tyrosin zusätzlich ergänzt werden [51]. Auch Maillot et al. zeigen in ihrer Studie von 2008 noch einmal die Wichtigkeit einer präkonzeptionell begonnenen Diät. In der Gruppe mit präkonzeptionellem Diätbeginn befindet sich ein höherer Teil der Phenylalaninwerte im Zielbereich von 100 $\mu\text{mol/L}$ und 240 $\mu\text{mol/L}$ und die Phenylalaninwerte in jedem Trimenon sind niedriger als in der Gruppe mit postkonzeptionell begonnener Diät. In der Folge ist auch der IQ der Kinder in der ersten Gruppe signifikant höher. Vor der Konzeption werden die Phenylalaninwerte hier zweimal wöchentlich gemessen, danach sogar dreimal wöchentlich. Das postnatale Management umfasst eine neurologische Untersuchung mit 4-8 Wochen und psychometrische Tests mit 1, 4, 8 und 14 Jahren [70].

2.3 Epidemiologie

Bei der klassischen PKU und der milden Hyperphenylalaninämie handelt es sich um die häufigsten genetischen Störungen des Aminosäurestoffwechsels. Die Erkrankung tritt auf der ganzen Welt auf. Ein gehäuftes Auftreten ist bei Menschen irischer, schottischer, belgischer und deutscher Abstammung zu finden, während farbige Menschen seltener erkranken. Eine Geschlechtspräferenz liegt nicht vor. Die Inzidenz in Westeuropa beträgt etwa 1:6000 bis 1:16000 [77]. „Die Heterozygotenfrequenz liegt bei 1:50 in

der Gesamtbevölkerung“ [77,S 364]. In Deutschland beträgt die Inzidenz des Phenylalaninhydroxylasemangels etwa 1:6000 bis 1:7000 [71].

2.4 Diagnostik

Die frühe Diagnose einer Phenylalaninstoffwechselstörung ist von großer Bedeutung, da nur so frühzeitig mit der Therapie begonnen und einer irreversiblen Hirnschädigung vorgebeugt werden kann [72]. Deshalb handelt es sich bei der Phenylketonurie um eine der schon beim Neugeborenenenscreening erfassten Krankheiten. Früher diente der mikrobiologische Test nach Guthrie zur Diagnose einer Hyperphenylalaninämie. Da dieser aber erst ab dem 5. Lebenstag sichere Ergebnisse aufweist und die meisten Neugeborenen aktuell schon früher aus dem Krankenhaus entlassen werden, ist die Tandem-Massenspektromie das neue Standardverfahren für das Neugeborenenenscreening. Mit diesem Verfahren kann die Phenylketonurie bereits am ersten Lebenstag sicher diagnostiziert werden. Darüber hinaus können mit dieser Methode in einem Arbeitsschritt eine Vielzahl weiterer Stoffwechselstörungen festgestellt werden. Um den Vorteil der umfangreicheren Diagnostik durch die Tandem-Massenspektroskopie bestmöglich zu nutzen, wurde der Regelzeitpunkt für das Neugeborenenenscreening auf den 3. Lebenstag festgelegt. Der normale Phenylalaninanspiegel liegt bei etwa 1-2 mg/dl [62]. Bei erhöhten Werten im Neugeborenenenscreening sollte das Kind umgehend in ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum verlegt werden. Nach Bestätigung der Diagnose durch eine Aminosäureanalyse ist es wichtig, sekundäre Formen (durch Leberfunktionsdiagnostik) auszuschließen [77]. Zur weiteren Klassifikation der Hyperphenylalaninämie und zum Ausschluss eines Defekts des BH₄-Stoffwechsels ist die Testung auf BH₄-Sensitivität essentiell. Hierzu findet ein oraler Belastungstest mit 20 mg BH₄/kg Körpergewicht statt. Die Plasmaphenylalaninkonzentration wird daraufhin vor der Gabe und 2, 4, 8 und 24 Stunden nach der Gabe gemessen. Bei einem Abfall von mehr als 30% liegt eine BH₄-sensitive Hyperphenylalaninämie vor. Handelt es sich hierbei um einen starken Abfall, liegt meist ein Defekt der Synthese oder Regeneration von BH₄ vor, bei einem langsameren und schwächeren Abfall ist es eher ein BH₄-responsiver Defekt der Phenylalaninhydroxylase [71]. Außerdem können zum Ausschluss eines Biopterinstoffwechseldefekts die Pterine im Urin und die Aktivität der Dihydropteridinreduktase im Guthrie-Kärtchen bestimmt werden [103]. Die Phenylketonurie kann auch schon mittels pränataler Diagnostik erkannt werden. Obwohl die Bestimmung der Enzymaktivität in Amnionzellen nicht möglich ist, kann die Diagnose schon in der Frühschwangerschaft aus Chorionzotten erfolgen, indem durch eine mo-

lekulargenetische Untersuchung des Gens der Phenylalaninhydroxylase eine der zahlreichen bekannten Mutationen erkannt wird. Angesichts der guten Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung ist die pränatale Diagnostik bei PKU allerdings sehr umstritten [62]. Auch eine postnatale „Mutationsanalyse kann diagnostisch hilfreich sein und Hinweise auf den zu erwartenden Schweregrad der PKU bzw. Hyperphenylalaninämie geben“ [103,S 104]. Man muss aber beachten, dass die Korrelation zum Phänotyp nicht immer konsistent ist [77]. Wenn die Kinder sechs Monate alt sind, wird mittels oralem Phenylalaninbelastungstest erneut entschieden, ob eine Behandlungsbedürftigkeit vorliegt. Es erfolgt eine dreitägige Belastung mit 180 mg Phenylalanin/kg Körpergewicht und in der Folge werden die Höhe des Phenylalaninwerts und die Dauer bis zum Abfall der Phenylalaninwerte gemessen. Einen exakten Grenzwert für die Behandlungsbedürftigkeit zu diesem Zeitpunkt gibt es aber nicht [72].

2.4.1 Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss natürlich immer an einen genetischen Defekt des Biopferinstoffwechsels gedacht werden. Weiterhin sind die sekundären Phenylalaninerhöhungen auszuschließen. Diese können durch Frühgeburtlichkeit, Leber- oder Nierenversagen, die Einnahme von Trimethoprim, eine Zytostatikatherapie oder durch Tyrosinämien hervorgerufen werden [103].

2.5 Pathogenese

„In ca. 98 der Fälle liegt die Ursache für die erhöhten Phenylalaninkonzentrationen in einer autosomal-rezessiv vererbten Funktionseinschränkung des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH). Es sind mehr als 400 Mutationen im PAH-Gen bekannt“ [71,S 208]. In etwa 2 % der Fälle ist die Biosynthese bzw. die Regeneration des Tetrahydrobiopterins als Cofaktor der Phenylalaninhydroxylase gestört [77].

2.5.1 Molekulare Krankheitsentstehung

Beim Phenylalanin handelt es sich um eine essentielle Aminosäure, die durch die Phenylalaninhydroxylase in Tyrosin umgewandelt wird. Dabei werden etwa $\frac{3}{4}$ des aufgenommenen Phenylalanins in Tyrosin umgewandelt, der Rest wird in erster Linie in Proteine eingebaut. Die Phenylalaninhydroxylase ist eine fast ausschließlich in der Leber vorkommende eisenhaltige Monooxygenase. Sie benötigt molekularen Sauerstoff und als Kofaktor Tetrahydrobiopterin (BH₄) für die Reaktion. Während das eine Sauerstoffatom als Hydroxylgruppe im Biopterin erscheint und dann als Wassermolekül ab-

gespalten wird, wird das zweite Sauerstoffatom in Phenylalanin eingebaut, was zur Bildung von Tyrosin führt. Das oxidierte Biopterin wird daraufhin durch Hilfsenzyme wieder zu BH₄ reduziert [6]. Ist die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase vermindert, so kommt es zur Akkumulation von Phenylalanin in Zellen und Körperflüssigkeiten [77]. Die Plasmaphenylalaninkonzentration kann bis auf das 50-fache der Norm erhöht sein. Tyrosin wird zu einer essentiellen Aminosäure. Da Tyrosin direkt an der Bildung der Neurotransmitter Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und auch an der von Melanin beteiligt ist, kann es in der Folge zu einem Mangel der genannten Stoffe kommen [71]. Da der übliche Stoffwechselweg nicht genutzt werden kann, wird das Phenylalanin über alternative Wege abgebaut. So entsteht durch Transaminierung die α -Ketosäure Phenylpyruvat, die im Urin und Blut nachweisbar ist. Diese wird dann entweder zu Phenyllactat reduziert oder in Phenylacetyl-CoA überführt. Letzteres kann nach Konjugation mit Glutamin als Phenylacetylglutamin wiederum im Urin nachgewiesen werden. Darüber hinaus wird ein Teil des Phenylalanins zu Phenylethylamin decarboxyliert und dann weiter zu Phenylacetat dehydriert und desaminiert [67].

6.2 Hypothesen zur Pathogenese der zerebralen Schädigung

Zum einen wird der Transport anderer Aminosäuren über die Blut-Hirn-Schranke durch hohe Plasmaphenylalaninkonzentrationen gehemmt, was zu einer Störung der intrazerebralen Proteinsynthese und Myelinisierung führt. Weiterhin hemmt Phenylalanin die ATP-Sulfurylase; dies bewirkt einen vermehrten Myelinabbau. Außerdem führt der Defekt der Phenylalaninhydroxylase zu einer Beeinträchtigung der Neurotransmittersynthese [77]. De Groot et al. unterstützten in ihrem Review von 2010 die Hypothese eines gestörten Aminosäuretransports über die Blut-Hirn-Schranke. Demnach gibt es an der Blut-Hirn-Schranke einen Transporter (LAT1), der selektiv die großen neutralen Aminosäuren (Valin, Leuzin, Isoleuzin, Methionin, Threonin, Tryptophan, Histidin, Tyrosin und Phenylalanin) transportiert. Bei diesem Transporter handelt es sich um einen kompetitiven Transporter, der für eine ins Gehirn aufgenommene Aminosäure eine Aminosäure ausschleust. Phenylalanin hat eine besonders starke Bindungsaffinität an diesen Transporter. Liegen nun erhöhte Phenylalaninwerte im Plasma vor, so führt dies zu einer verminderten Aufnahme und einer vermehrten Abgabe der neutralen Aminosäuren durch das Gehirn [36]. Diese Theorie wird auch durch eine Studie von Landvogt et al. unterstützt, in der sich eine deutlich verminderte Aufnahme von FDOPA in das Gehirn bei PKU-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigte [63]. Reduzierte Gehirn-Konzentrationen der neutralen Aminosäuren (LNAA) konnten auch im

PKU-Maus-Modell sichtbar gemacht werden. Außerdem fand man in autopsierten Gehirnen von PKU-Patienten erniedrigte Tyrosin- und Tryptophan-Werte. Es konnte gezeigt werden, dass der LAT1-Transporter schon bei physiologischen Konzentrationen der neutralen Aminosäuren zu etwa 95% gesättigt ist. Demnach führen schon milde Plasmaphenylalaninerhöhungen zu einem reduzierten Tryptophantransport durch die Blut-Hirn-Schranke. Daraus kann man schließen, dass auch bei behandelten PKU-Patienten mit im empfohlenen Bereich liegenden Plasmaphenylalaninwerten Störungen im Transport der neutralen Aminosäuren über die Blut-Hirn-Schranke vorliegen können. Bis auf Tyrosin handelt es sich bei allen anderen neutralen Aminosäuren (LNAA) um essentielle Aminosäuren. Da bei PKU-Patienten aufgrund des Phenylalaninhydroxylasedefekts auch Tyrosin zur essentiellen Aminosäure wird, resultiert die Hyperphenylalaninämie möglicherweise aus einem zerebralen Defizit essentieller Aminosäuren, was wiederum zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Neurotransmitter- und Proteinsynthese führen kann. Dies könnte letztendlich eine Ursache der neurologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit PKU sein [36]. Lykkelund et al. konnten schon 1988 die Abhängigkeit der Konzentration der Neurotransmittermetabolite Homovanillinsäure und 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor von der Diäteeinstellung und der Supplementation von Tyrosin zeigen. So fand man unter strenger Diät bzw. unter Tyrosin-Supplementation signifikant höhere Konzentrationen der Neurotransmittermetabolite im Liquor [69]. Burlina et al. konnten in einer Studie zeigen, dass sogar bei erwachsenen PKU-Patienten, die immer noch eine Diät durchführten, die Metaboliten von Dopamin und Serotonin im Liquor deutlich erniedrigt waren [27]. Eine weitere interessante Beobachtung ist, dass einige wenige Patienten mit PKU trotz deutlich erhöhter Plasmaphenylalaninwerte ohne Therapie keine neuropsychologischen Auffälligkeiten zeigen. Dies könnte durch eine zweite Stoffwechselstörung, z.B. im LAT1-Transporter, erklärt werden [107]. Weglage et al. konnten in einer Studie mit vier Zwillingspaaren zeigen, dass sich, obwohl die Phenylalaninspiegel im Blut jeweils gleich waren, die Phenylalaninkonzentrationen im Gehirn unterschieden. Hier sieht man, dass sogar bei Zwillingen mit gleichem Genotyp interindividuelle Unterschiede beim Phenylalanintransport ins Gehirn vorliegen müssen [127]. Möller et al. konnten zeigen, dass Phenylalaninkonzentrationen im Gehirn nicht strikt mit Phenylalaninkonzentrationen im Serum korreliert sind. Sie führen dies auf eine Sättigungskinetik des Transporters zurück [74]. Für die erniedrigten Gehirn-Konzentrationen von Dopamin, Katecholaminen und Serotonin bei PKU-Patienten gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Reduzierte Dopamin- und Katecholaminkonzentrationen ließen sich durch eine verminderte Synthese

der Tyrosinhydroxylase, durch eine reduzierte Aufnahme von Tyrosin über die Blut-Hirn-Schranke oder durch Konkurrenz von Phenylalanin und Tyrosin um die Tyrosinhydroxylase erklären. Die reduzierte Serotoninsynthese kann in verminderter Tryptophanaufnahme über die Blut-Hirn-Schranke oder verminderter Aktivität der Tryptophan-Hydroxylase durch hohe Phenylalaninwerte begründet sein [36]. Der zerebrale Mangel an Dopamin ist eine weit verbreitete Erklärung für die neuropsychologischen Defizite bei Kindern mit früh behandelter PKU. Hiernach reagieren die dopaminergen Neurone im präfrontalen Kortex besonders sensibel auf einen Dopamin-Mangel, was zu einer exekutiven Funktionsstörung führt [6]. Die reduzierte zerebrale Proteinsynthese könnte eine Erklärung für die Auffälligkeiten der weißen Substanz sein. Als eine weitere Erklärung für die verminderte Myelinisierung bei PKU-Patienten ist eine beeinträchtigte Cholesterin-Synthese zu nennen. Probleme bei der zerebralen Proteinsynthese können eine Ursache der mentalen Retardierung bei PKU-Patienten sein [36].

2.5.3 Genetik der Erkrankung

Die Phenylketonurie ist ein klassisches Beispiel für eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. Die unterschiedlichen Mutationen im Gen der Phenylalaninhydroxylase führen zu verschiedenen Formen von Hyperphenylalanämien [78]. Das für die Phenylalaninhydroxylase kodierende Gen befindet sich auf dem Chromosom 12q22-24.1 und hat eine Länge von 95 Kilobasen. Es besteht aus 13 Exons und 12 Introns [88]. Mittels molekularbiologischer Analysen des Phenylalaninhydroxylase-Gens konnten bisher schon 500 verschiedene Mutationen identifiziert werden. Dabei sind die meisten Betroffenen compound-heterozygot, was bedeutet, dass die beiden Allele des Phenylalaninhydroxylase-Gens unterschiedliche Mutationen tragen [67]. In den verschiedenen Kontinenten bzw. Ländern bestehen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und des Auftretens bestimmter Mutationen. Die relativ hohe Frequenz einzelner Phenylalaninhydroxylase-Mutationen erklärt sich am ehesten durch einen Heterozygotenvorteil. Das heißt, dass die heterozygoten Träger dieses mutierten Allels einen Überlebensvorteil haben. Der Gründereffekt und der genetische Drift scheinen in diesem Zusammenhang nur eine untergeordnete Rolle zu spielen [99]. In Europa kommen fünf Mutationen am häufigsten vor [67]. Die Mutation R408W ist in Deutschland am meisten verbreitet [10]. Es handelt sich hierbei um eine Missense-Mutation, bei der im Exon 12 die Aminosäure Arginin durch Tryptophan ersetzt wird [99]. Weitere in Europa stark vertretene Mutationen sind die Substitutionen von Arginin durch Glutamin an den Positionen 158 oder 261 (R158Q bzw. R261Q). Auch die Mutationen in den In-

trons 10 und 12 (Int10nt546 bzw. Int12nt1) kommen in Europa häufig vor. Letztere führt dabei zu einer abnormen mRNA-Prozessierung [67]. Bis auf die Mutation R261Q, die eine moderate PKU verursacht, führen alle anderen genannten Mutationen zur klassischen Form der Phenylketonurie [10]. Die Vielzahl der Mutationen und damit der unterschiedlichen Genotypen kann bei einigen Patienten als Erklärung für die Ausprägung der Erkrankung bzw. den Grad der Enzymrestaktivität herangezogen werden [67]. Dennoch gibt es einige Beispiele, in denen die anhand des Genotyps vorhergesagte Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase nicht oder nur schwach mit dem Phänotyp korreliert. Folglich müssen neben den genetischen Faktoren auch Umweltfaktoren, wie z.B. die Ernährung, eine große Rolle spielen [99].

2.6 Klinik der unbehandelten Phenylketonurie

Obwohl das klassische Erscheinungsbild der unbehandelten Phenylketonurie aufgrund des Neugeborenen Screenings und der früh eingeleiteten Therapie weitestgehend der Vergangenheit angehört, soll hier der Vollständigkeit halber kurz die Symptomatik der unbehandelten Phenylketonurie dargestellt werden. Die Neugeborenen mit klassischer Phenylketonurie sind bei Geburt zunächst klinisch unauffällig. Unbehandelte Kleinkinder fallen häufig durch blonde Haare, helle Haut und blaue Augen auf. Dies ist eine Folge der Melaninsynthesestörung. Außerdem leiden sie oft an ekzematösen Hautveränderungen. Ein weiteres Merkmal ist der für die Phenylketonurie typische mäusekot- oder pferdestallähnliche Uringeruch nach Phenyllessigsäure. Diese Symptome treten aber nicht konstant bei allen betroffenen Kindern auf [77]. So wird z.B. der charakteristische Geruch des Urins höchstens von der Hälfte der Eltern registriert [95]. Etwa ab dem 4. bis 6. Lebensmonat zeigen unbehandelte Kinder neurologische Auffälligkeiten und eine progrediente mentale Retardierung. So verlieren sie schon im ersten Lebensjahr einen großen Teil ihrer Intelligenz (bis zu 50 IQ-Punkte). Findet weiterhin keine Therapie statt, schreitet der irreversible Hirnschaden fort und führt zu einer schweren Oligophrenie mit einem IQ, der selten über 60 liegt. Darüber hinaus zeigen die Kinder eine Vielfalt neurologischer Symptome [72]. Schon im Säuglingsalter manifestiert sich bei einem Teil der Kinder eine epileptische Enzephalopathie mit generalisierten und/oder BNS-Anfällen. Diese kann in eine Grand-Mal-Epilepsie übergehen. Außerdem haben betroffene Kinder häufig extrapyramidale Symptome (erhöhter Muskeltonus) und Pyramidenbahnzeichen (gesteigerte Muskeleigenreflexe). Ihr Bewegungsmuster ist hyperkinetisch [77,103]. Darüber hinaus können unbehandelte Kinder mit PKU durch Rigor, Tremor, spastische Zerebralparese, Tetraplegie, motorische Stereotypien,

athetoide Bewegungen, Haltungs- und Ganganomalien auffällig werden [72]. „Typisch sind zudem Verhaltensauffälligkeiten mit Hyperaktivität, Destruktivität und Autoaggression sowie psychotische Störungen mit Episoden von Erregung und Depression“ [71, S 208]. So zeigen unbehandelte Patienten mit PKU hauptsächlich extravertierte psychiatrische Auffälligkeiten wie Hyperaktivität, Aggression und unvorhersehbares Verhalten. Gleichzeitig findet man bei ihnen aber auch Ängstlichkeit, depressive Stimmung und sozialen Rückzug. Diese Symptome werden dabei in erster Linie als biochemische Konsequenz der erhöhten Phenylalaninspiegel aufgefasst [125]. Kinder mit unbehandelter Phenylketonurie zeigen auch häufig ein beeinträchtigtes Kopfwachstum, welches zu einer Mikrozephalie führt. So konnte in vielen Studien eine moderate Reduktion des Gehirngewichts bei Patienten mit unbehandelter PKU nachgewiesen werden [18]. Autopsiebefunde weisen außerdem auf eine reduzierte Myelinisierung und einen gestörten Myelinaufbau hin [72]. Bezüglich der Ausprägung der beschriebenen klinischen Symptomatik gibt es eine hohe interindividuelle Variabilität [85]. Bei der Mehrheit der unbehandelten PKU-Patienten konnten pathologische EEG-Kurven abgeleitet werden. Während sich bei jungen Patienten meist eine Hypsarrhythmie zeigt, findet man bei älteren Erkrankten fokale oder auch generalisierte Krampfspitzen (Multifoci) und Spike-Wave-Komplexe. Darüber hinaus liegt meist noch eine Allgemeinveränderung im EEG vor. Bei jüngeren Patienten sind die EEG-Veränderungen oft ausgeprägter als bei älteren [95]. Mehr als die Hälfte der unbehandelten Patienten entwickelt eine schwere geistige Behinderung. In einigen seltenen Fällen aber kommt es trotz fehlender Therapie bzw. hohen Phenylalaninspiegeln zu einer weitgehend bis komplett normalen Gehirnentwicklung [62]. Bevor die Diät eingeführt wurde, war der größte Teil der Patienten mit PKU in einer geschlossenen Behinderteneinrichtung untergebracht [77].

2.7 Klinik der behandelten Phenylketonurie

Trotz des großen Erfolges des Neugeborenenenscreenings und der frühen diätetischen Behandlung der Phenylketonurie, ist das Outcome der behandelten Patienten in einigen Bereichen immer noch etwas schlechter als das ihrer Geschwister bzw. der gesunden Bevölkerung [28].

2.7.1 Psychosoziale Auffälligkeiten

In der German Collaborative Study of Children zeigte sich, dass früh behandelte Patienten mit PKU doppelt so viele moderate psychiatrische Auffälligkeiten zeigten wie die Vergleichsgruppe. Es konnte aber keine für die PKU spezifische psychiatrische Dia-

gnose herausgestellt werden. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die beobachteten Störungen eher aus dem durch die Diät hervorgerufenen Stress als aus den erhöhten Phenylalaninspiegeln resultieren [23]. Weglage et al. konnten bei 58 früh behandelten zehnjährigen Patienten zeigen, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe kein erhöhtes Risiko für ernste Verhaltensstörungen vorliegt. Die einzige Auffälligkeit bestand in einem weniger männlichen Verhalten. Sie interpretierten diese beobachtete Charaktereigenschaft als eine psychosoziale Folge der chronischen Erkrankung [117]. In einer weiteren Studie von Weglage et al. artikulierten Heranwachsende (mittleres Alter 14,6 Jahre) mit früh behandelter PKU Einschränkungen in ihrem sozialen Leben und in ihrer emotionalen Entwicklung. Sie zeigten weniger Autonomie, eine negativere Sicht ihrer schulischen Fähigkeiten, eine niedrigere Frustrationstoleranz, eine negativere Selbstbeschreibung, mehr Abhängigkeit von der Familie, weniger Extraversion und Impulsivität. Darüber hinaus war ihr Wissen bezüglich der Krankheit und der Diät sehr gering und die Mehrheit hatte große Probleme bei der Umsetzung der Diät ohne elterliche Hilfe. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine überprotektive und restriktive Erziehung und ein sehr rigides Diätregime kontraproduktiv sind [115]. Pietz et al. konnten in einer Studie mit erwachsenen PKU-Patienten zeigen, dass Häufigkeit und Schweregrad von psychiatrischen Störungen nicht signifikant erhöht waren, obwohl die Patienten zu etwa 50% ein erhöhtes Risiko für moderate oder ernste psychiatrische Auffälligkeiten aufwiesen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die introversiven Symptome erhöht, während die extraversiven erniedrigt waren. So zeigten die PKU-Patienten mehr soziale Ängste, eine soziale Überanpassung, öfter depressive Stimmungen und vermehrt Ängstlichkeit. Eine weitere interessante Beobachtung war, dass vermehrt Frauen diese Auffälligkeiten aufwiesen. Die beobachteten Abweichungen bei PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten keine Korrelationen zu biochemischen Parametern [83]. Weglage kam im Jahre 2000 zu der Schlussfolgerung, dass sogar früh behandelte PKU-Patienten ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Fehlanpassung haben könnten. Dabei schienen internalisierende Störungen, wie z.B. depressive Stimmungen, vermehrt vorzukommen. Es existiere aber kein für die PKU spezifisches psychopathologisches Profil. Die meisten Studien zeigten kein Verhältnis zwischen der Schwere der psychiatrischen Störung und dem Phenylalaninwerten. Eine restriktiv-kontrollierende Erziehung der Eltern schein ein Risikofaktor für die Entwicklung von psychosozialer Fehlanpassung zu sein [125]. Smith et al. kamen in ihrem Review von 2001 zu dem Ergebnis, dass die bisherige Literatur keine definitive Schlussfolgerung hinsichtlich der Ursachen der psychologischen Auffälligkeiten bei früh be-

handelten PKU-Patienten erlaube. Es wird vermutet, dass die neurobiologische Beeinträchtigung, aber auch die belastende diätetische Therapie eine Rolle spielten. Darüber hinaus wurde in einigen Studien ein vermehrtes Auftreten von ADHS bei früh behandelten Patienten mit PKU gefunden [102]. Feldmann konnte in Ihrer Studie aus dem Jahre 2008 zeigen, dass erwachsene Patienten mit Phenylketonurie ein höheres Risiko hätten, soziale und emotionale Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen zu entwickeln. Dabei zeigten die erwachsenen PKU-Patienten speziell in den Bereichen ‚Sozialer Rückzug‘, ‚Angst/Depressivität‘, ‚Unsicherheit im Sozialkontakt‘, ‚Aufmerksamkeitsstörung‘ und ‚internalisierende Störungen‘ Auffälligkeiten. Darüber hinaus konnten in dieser Studie auch alters- und geschlechtsabhängige Auffälligkeiten nachgewiesen werden. So neigten die jüngeren PKU-Patienten vermehrt zu Störungen im sozio-emotionalen Bereich und zu Verhaltensauffälligkeiten. Frauen mit Phenylketonurie gaben in dieser Untersuchung in höherem Maße ‚körperliche Beschwerden‘, ‚Depressivität‘ und ‚Angst‘ an [41]. Brumm et al. fassen in ihrem Review von 2010 die verschiedenen emotionalen und psychiatrischen Erscheinungsformen sowie die Verhaltensauffälligkeiten bei früh behandelten Kindern und Erwachsenen mit PKU zusammen. Dabei zeigten Kinder und Heranwachsende ein vermehrtes Auftreten von Aufmerksamkeitsproblemen, Schulschwierigkeiten, eine verminderte soziale Kompetenz, eine verminderte Autonomie, weniger Selbstachtung und weniger Leistungsmotivation. Erwachsene Patienten mit früh behandelter PKU fielen durch ein im Vergleich zur Normalbevölkerung häufigeres Vorkommen von depressiver Stimmung, generalisierter Angststörung, Phobien, weniger Selbstachtung und einem Mangel an Autonomie auf. Darüber hinaus zeigten sie soziale Isolation/Rückzug, Defizite in der sozialen Entwicklung und weniger positive Gefühle. Brumm et al. kommen anhand ihrer Literaturrecherche zu dem Schluss, dass Häufigkeit und Schwere der beschriebenen Symptome generell mit dem Zeitpunkt und dem Grad korrelierten, ab dem die Patienten erhöhten Phenylalaninwerten ausgesetzt sind. Dabei bestehe speziell bei Kindern mit schlechter Stoffwechselkontrolle in den ersten Lebensjahren die größte Gefahr, ernstere Symptome auszubilden. Diese Korrelation lege nahe, dass der psychiatrischen Funktionsstörung eine biologische Ursache zugrunde liege. Darüber hinaus könne aber auch die Belastung durch die chronische Erkrankung das psychologische und psychiatrische Outcome beeinflussen [21].

2.7.2 EEG-Veränderungen

Es gibt widersprüchliche Literatur hinsichtlich der Entwicklung von EEG-Veränderungen bei früh behandelten Patienten mit PKU. So konnten Blascovics et al. zeigen, dass, während bei Diagnosestellung EEG-Auffälligkeiten bestanden, diese mit einem Jahr nicht mehr nachzuweisen waren [14]. Pietz et al. hingegen konnten bei früh behandelten Kindern mit PKU pathologische EEG-Veränderungen wie eine Allgemeinverlangsamung, fokale und generalisierte paroxysmale Aktivitäten, Herdbefunde und Spikeaktivität in höherem Maße als in der gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Die EEG-Auffälligkeiten nahmen mit fortschreitendem Alter zu. Es zeigten sich aber keine Korrelationen zum Alter des Therapiebeginns oder zur Diätkontrolle [81]. In einer weiteren Studie von Pietz et al. sieht man, dass sich die EEG-Hintergrundaktivität bei hohen Phenylalaninspiegeln in ein langsames Frequenzspektrum verschiebt. Außerdem zeigten die Patienten gleichzeitig Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen. Die Häufigkeit von EEG-Auffälligkeiten nahm hier bis zum zwölften Lebensjahr zu, von diesem Zeitpunkt an zeigten sich aber deutliche EEG-Verbesserungen bei den Patienten mit PKU [82]. Cerone et al. konnten eine positive Korrelation zwischen EEG-Auffälligkeiten und längerfristig erhöhten Phenylalaninwerten nachweisen [30]. Ob den nachgewiesenen EEG-Veränderungen ein Krankheitswert zukommt oder ob es sich um subklinische Dysfunktionen des ZNS handelt, ist bisher unklar [82].

2.7.3 Neurologische Auffälligkeiten

Weglage et al. konnten auch bei früh und relativ strikt behandelten Patienten mit PKU milde neurologische Beeinträchtigungen nachweisen. So fand man in der klinisch neurologischen Untersuchung zwar keine Auffälligkeiten, die Patienten schnitten aber schlechter in Tests, die die feinmotorischen Fähigkeiten betrafen, ab. Speziell bei Aufgaben, die Geschwindigkeit und Präzision von Arm-Hand-Finger-Bewegungen benötigen, hatten die Patienten Probleme. Dabei zeigten hohe Phenylalaninwerte eine signifikante Korrelation zu diesen Schwächen [118]. Auch Pietz et al. konnten neurologische Auffälligkeiten bei früh behandelten PKU-Patienten nachweisen. So zeigten diese wiederum signifikant schlechtere feinmotorische Fähigkeiten. Darüber hinaus fand man bei Ihnen ein erhöhtes Auftreten von Tremor im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die genannten Auffälligkeiten hatten aber keinen Bezug zu behandlungsbezogenen Variablen, wie z.B. dem Diätbeginn, der Strenge der biochemischen Kontrolle oder der Ausprägung von MRT-Veränderungen [84]. Auch Huijbregts et al. konnten schlechtere motorische Fähigkeiten bei Patienten mit früh behandelter PKU nachweisen. Diese Defizi-

te zeigten sich insbesondere bei jüngeren Patienten und betrafen in erster Linie Tests, die einen höheren Grad von kontrollierter Verarbeitung erfordern [57]. Cerone et al. untersuchten in einer Studie früh behandelte Patienten mit PKU, die die Diät mit elf Jahren beendet hatten. Diese zeigten milde neurologische Auffälligkeiten wie Intentionstremor, lebhafte Sehnenreflexe, einen milden Fußklonus und eine beeinträchtigte Koordination [30]. Diese subtilen neurologischen Defizite konnten auch in anderen Studien bei Erwachsenen, die keine Diät mehr machten, nachgewiesen werden. In einigen seltenen Fällen zeigte sich sogar eine deutliche neurologische Verschlechterung nach Beendigung der Diät [84]. So konnten Thompson et al. bei vier früh behandelten PKU-Patienten im jungen Erwachsenenalter schwerwiegende neurologische Defizite, wie Querschnittslähmung und Epilepsie, nachweisen. Diese ähnelten neurologischen Auffälligkeiten bei unbehandelter Phenylketonurie. Bei einem Teil der Patienten besserten sich die Symptome nach Wiedereinführung einer strengen Diät. Man muss aber kritisch anmerken, dass drei der vier früh behandelten Patienten eine Sonderschule besuchten, was darauf schließen lässt, dass schon in früher Kindheit ein neurologischer Schaden entstanden sein muss [105]. In diesen Zusammenhang gehört auch Pietz' Bemerkung, dass „fast alle Patienten mit einer ernsten neurologischen Erkrankung entweder spät behandelt wurden, in der frühen Kindheit eine schlechte Diätkontrolle hatten, Zeichen eines milden Gehirnschadens zeigten oder einen niedrigen IQ vor dem Beginn der neurologischen Verschlechterung hatten“ [84,S. 681]. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass im späteren Leben eine weitere neurologische Verschlechterung auch bei früh behandelten PKU-Patienten entstehen kann [84].

2.7.4 MRT-Veränderungen

Auch bei Patienten, bei denen die Krankheit im Neugeborenenenscreening erkannt und frühzeitig therapiert wurde, konnten in vielen Studien Auffälligkeiten im zerebralen MRT nachgewiesen werden. Bei der Mehrzahl der Patienten zeigen sich in den T2-gewichteten Bildern symmetrische Bereiche erhöhter Signalintensität, die in erster Linie die parieto-occipitale periventriculäre weiße Substanz betreffen. Bei stärker betroffenen Patienten lässt sich aber auch eine Ausdehnung in frontale und subkortikale Bereiche beobachten. Obwohl diese Veränderungen der weißen Substanz bei der Mehrheit der PKU-Patienten nachgewiesen werden können, gibt es große interindividuelle Unterschiede bezüglich ihres Ausmaßes. Die klinische Bedeutung der MRT-Befunde ist noch nicht abschließend geklärt. So korrelieren die beschriebenen Veränderungen nicht mit dem Zeitpunkt des Diätbeginns. Dies impliziert, dass die Veränderungen nicht

das morphologische Korrelat eines permanenten Gehirnschadens, sondern eines kurzfristigen toxischen Effekts des erhöhten Phenylalanins sein könnten [13]. So konnten Thompson et al. nachweisen, dass die Veränderungen der weißen Substanz eng mit der Höhe des Phenylalaninwertes zum Zeitpunkt der Untersuchung und der Zeitspanne seit dem Diätende assoziiert sind, wobei der aktuelle Phenylalaninwert der etwas wichtigere Faktor zu sein scheint. Sie fanden Veränderungen der weißen Substanz in gleichem Maße bei früh als auch bei spät behandelten Patienten [106]. Auch Ullrich et al. konnten zeigen, dass Anomalien der weißen Substanz bei Patienten mit guter Diätkontrolle seltener sind. Sie konnten die beschriebenen Veränderungen schon bei Phenylalaninwerten über 300 $\mu\text{mol/L}$ nachweisen. Die Resultate reichten aber nicht aus, um eine allgemeingültige Schwelle für Phenylalaninwerte zu definieren, ab der es zu MRT-Veränderungen kommt. Dies ließe sich durch eine individuell unterschiedliche Vulnerabilität der weißen Substanz gegenüber der Toxizität von Phenylalanin erklären [101]. Bick et al. konnten einen unauffälligen MRT-Befund nur bei Patienten finden, deren Phenylalaninwerte kontinuierlich unter 360 $\mu\text{mol/L}$ lagen [13]. Die beschriebenen Veränderungen der weißen Substanz zeigten keine signifikante Beziehung zum IQ oder zu neurophysiologischen und klinischen Auffälligkeiten [34]. Wurden Patienten mit Veränderungen der weißen Substanz wieder strikt diätetisch behandelt, zeigte sich eine partielle Reversibilität der Veränderungen. Diese Verbesserung wurde in erster Linie beobachtet, wenn die Phenylalaninspiegel unter 900 $\mu\text{mol/L}$ gesenkt wurden. Sie war am größten, wenn die Patienten ihre Phenylalaninspiegel unter 400 $\mu\text{mol/L}$ senkten. Neben den Phenylalaninwerten müssen aber noch andere Parameter Einfluss auf die MRT-Veränderungen haben, da sich die MRT-Bilder bei einigen Patienten trotz ähnlicher Ausgangs- und Endphenylalaninwerte unterscheiden [35]. Die MRT-Anomalien brauchen aber Zeit, um sich zu verbessern. So sind zwei Monate der kürzeste Zeitraum, in dem eine Verminderung der MRT-Veränderung erreicht werden konnte [105]. Nach Wiederabsetzen der Diät kommt es dann erneut zu einer Verschlechterung des MRT-Befundes [13]. Die Ursache der Veränderungen der weißen Substanz konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Thompson et al. führen als mögliche Erklärung das Vorliegen von unreifem oder vakuolisiertem Myelin, eine Demyelinisierung, ein Ödem oder eine Vergrößerung des extrazellulären Raumes an [106]. Da die Veränderungen der weißen Substanz reversibel sind, scheinen sie aber eher ein durch die toxische Wirkung des Phenylalanins hervorgerufenen Ödem als eine permanente Demyelinisierung darzustellen [30]. Anderson und Leuzzi kamen in ihrem Review von 2010 zu dem Schluss, dass die Pathologie der weißen Substanz bei un-

behandelten Patienten wahrscheinlich durch einen Mangel an Myelinbildung hervorgerufen wird, während diese Pathologie bei früh behandelten Patienten wohl ein Ödem im Myelin widerspiegelt. Dabei ist diese Pathologie mit der metabolischen Kontrolle assoziiert und durch eine strikte phenylalaninarme Diät reversibel. Bezüglich der funktionalen Bedeutung der Veränderungen der weißen Substanz gibt es unterschiedliche Meinungen. Es scheint aber, dass die beobachteten Anomalien dann mit einer funktionellen Beeinträchtigung assoziiert sind, wenn sie sich in subcorticale und frontale Regionen erstrecken [7].

2.7.5 Sonstige Auffälligkeiten

Bei Kindern und Jugendlichen, die eine strikte phenylalaninarme Diät durchführten, konnte eine Wachstumsretardierung nachgewiesen werden. Außerdem hatten sie oftmals einen erhöhten Body-Mass-Index. Weiterhin wiesen diese Kinder einen Mangel verschiedener Nähr- und Mineralstoffe, wie z.B. Calcium, Zink, Eisen, Vitamin A und langkettiger ungesättigter Fettsäuren, auf. Letztere spielen eine wichtige Rolle bei der Gehirn- und Retinaentwicklung, ihr Fehlen kann zu visuellen und kognitiven Beeinträchtigungen führen [40]. Die Gefahr eines Vitamin B12-Mangels besteht insbesondere, wenn die Patienten ihre Diät im Erwachsenenalter lockern und sich bevorzugt von Produkten, die wenig tierisches Protein enthalten, ernähren. Der Vitamin B12-Mangel kann sich in vielen Symptomen manifestieren, wie z.B. einer Neuropathie, einer Degeneration des Rückenmarks, einer Demenz oder psychiatrischen Auffälligkeiten. Deswegen muss, wenn Patienten mit PKU neurologische Auffälligkeiten zeigen, immer ein Vitamin B12-Mangel ausgeschlossen werden [51]. Als weitere Pathologie sind bei früh behandelten Patienten mit PKU ein Missverhältnis zwischen Knochenbildung und Knochenresorption und eine verminderte Knochendichte zu beobachten. In der Folge konnten bei erwachsenen PKU-Patienten vermehrt Osteopenie und Osteoporose nachgewiesen werden [40]. Die genaue Ursache dieser Veränderungen ist bisher unklar. Mögliche Erklärungen sind entweder eine längerfristige Mangelernährung mit Proteinen, Vitamin D und Calcium oder ein primärer Defekt des Knochenstoffwechsels durch die Krankheit selbst [51].

2.8 Therapie

Wie bei anderen Störungen des Aminosäurestoffwechsels ist auch bei der Phenylketonurie eine spezielle Diät die Grundlage der Therapie. Um die schwerwiegenden Komplikationen der PKU zu verhindern, wird die Zufuhr der nicht ausreichend abbaubaren

und deshalb toxischen Aminosäure Phenylalanin auf ein Minimum reduziert [103]. Da es sich beim Phenylalanin jedoch um eine essentielle Aminosäure handelt, darf es nicht vollständig in der Nahrung fehlen [62]. Dabei basiert die Ernährungsbehandlung der Phenylketonurie analog zu anderen Störungen des Aminosäurestoffwechsels auf folgenden allgemeinen Prinzipien: Auf eiweißreiche Nahrungsmittel muss verzichtet werden, während eiweißarme Nahrungsmittel in begrenztem Maße aufgenommen werden dürfen. Die nicht im Abbau gestörten Aminosäuren werden mittels einer semi-synthetischen Mischung, die durch Mineralien, Vitamine und Spurenelemente angereichert ist, zugeführt. Der Energiebedarf muss durch eiweißarme Spezialprodukte sowie reine Fette und phenylalaninarme Kohlenhydrate gedeckt werden. Darüber hinaus ist die regelmäßige Kontrolle des Phenylalaninspiegels von großer Bedeutung. Außergewöhnliche Ereignisse, wie z.B. Operationen oder Erkrankungen, können zum Anstieg des Phenylalaninspiegels führen und müssen deswegen im Diätplan berücksichtigt werden [103]. So sollte im Falle einer Krankheit (Infekt) die Zufuhr von Kalorien und Aminosäurepulver erhöht werden, während Phenylalanin gegebenenfalls weniger zugeführt werden sollte [125].

2.8.1 Therapieprinzipien

Die Behandlung sollte so früh wie möglich beginnen, sollte aber spätestens bis zur zweiten Lebenswoche erfolgt sein [71]. Die Säuglinge erhalten in den ersten Tagen nach Diagnosestellung eine phenylalaninfreie Nahrung (P-AM Analog oder PKU-Mix), um die stark erhöhten Phenylalaninspiegel zu senken [77]. Unterschreitet der Phenylalaninspiegel dann $360 \mu\text{mol/L}$, wird zusätzlich zur phenylalaninfreien Milch die Phenylalaninmenge in Form von Muttermilch oder einer Anfangsmilch hinzugefügt, die dem durchschnittlichen Bedarf der Altersgruppe entspricht. Dabei handelt es sich um etwa $35\text{-}45 \text{ mg/kg KG/Tag}$ bei jungen Säuglingen und $20\text{-}30 \text{ mg/kg KG/Tag}$ bei Kleinkindern. Abhängig von der individuellen Phenylalanintoleranz kann der Phenylalaninwert dann oberhalb oder unterhalb der vorgegebenen Zielwerte liegen, woraus eine Erniedrigung bzw. eine Erhöhung der Phenylalaninzufuhr folgt. Der anzustrebende Konzentrationsbereich liegt zu diesem Zeitpunkt zwischen $120 \mu\text{mol/l}$ und $240 \mu\text{mol/l}$ [85]. Ab welchem Phenylalaninspiegel eine diätetische Behandlung initiiert wird, variiert etwas in den verschiedenen Ländern. In Großbritannien und einigen anderen europäischen Ländern soll die diätetische Behandlung begonnen werden, wenn die Phenylalaninspiegel bei normaler Ernährung mehrere Tage über $400\text{-}600 \mu\text{mol/l}$ liegen. In Deutschland hingegen wird ein Diätbeginn erst bei Werten über $600 \mu\text{mol/l}$ empfohlen

[97]. An Phenylketonurie erkrankte Kinder müssen eine weitestgehend vegetarische Diät einhalten, wobei speziell auf eiweißreiche Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch oder Milchprodukte vollständig verzichtet werden muss. Stattdessen werden eiweißarme Spezialprodukte und Back- und Teigwaren aus speziellem, eiweißarmem Mehl eingesetzt [77]. Weitere eiweißarme Produkte sind Obst, einige Gemüsesorten sowie Stärke und seine Produkte [103]. Da bei den PKU-Patienten aufgrund ihrer Diät ein Mangel an natürlichem Protein vorliegt, muss eine Eiweißsubstitution mit einem phenylalaninfreien Aminosäuregemisch erfolgen. Diesem sind Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente und Tyrosin zugesetzt (P-AM oder PKU). Die erwähnten Gemische haben einen sehr unangenehmen Geschmack [77]. Um eine physiologische Verwertbarkeit des Eiweißes zu gewährleisten, sollte das Aminosäuregemisch in mindestens drei Einzeldosen pro Tag und zusammen mit anderer Nahrung verabreicht werden [125]. Die Patienten sollten in einem PKU-Zentrum durch ein möglichst vollständiges Behandlungsteam behandelt werden. Zu diesem sollten ein Stoffwechselfacharzt, ein Ernährungsberater, ein klinischer Biochemiker, ein Psychologe, Krankenschwestern und ein Sozialarbeiter gehören [15].

2.8.2 Diätrichtlinien in Deutschland

Hinsichtlich der diätetischen Therapie der Phenylketonurie richtet man sich im Moment in Deutschland nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen von 1997 [9]. Vom ersten bis zum zehnten Lebensjahr sollen die Serum-Phenylalaninwerte zwischen 42 $\mu\text{mol/l}$ und 240 $\mu\text{mol/l}$ liegen. Längerfristig niedrigere Werte sind aufgrund möglicher negativer Auswirkungen auf die intellektuelle Entwicklung zu vermeiden. Vom elften bis zum sechzehnten Lebensjahr sollten Werte unter 900 $\mu\text{mol/l}$ eingehalten werden. Ab dem sechzehnten Lebensjahr sollten die Werte dann unter 1200 $\mu\text{mol/l}$ liegen. Sollten sich neurologische Symptome und/oder Verhaltensauffälligkeiten entwickeln, sollte wieder eine striktere Diät zur Rückbildung der Symptome versucht werden. Patienten, die an persistierender Hyperphenylalaninämie leiden (hier definiert als Phenylalaninspiegel unter 600 $\mu\text{mol/l}$ unter freier Kost) benötigen keine diätetische Behandlung. Die Empfehlungen zur Häufigkeit laborchemischer und klinischer Kontrollen variiert je nach Alter (siehe Tabelle 1). Ist die diätetische Einstellung aber inadäquat, besteht die Notwendigkeit häufigerer klinischer Kontrollen [9]. Die Blutentnahme kann dabei von den Eltern selbst durchgeführt werden. Sie erfolgt als Kapillarblutentnahme auf eine Trockenblutkarte und wird dann per Post an das zuständige Labor geschickt [71,77]. Es ist sehr wichtig, die Eltern ausführlich über die

Krankheit aufzuklären und sie mit den Grundlagen der diätetischen Therapie vertraut zu machen, damit sie in der Lage sind, ihre Kinder nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eigenständig zu versorgen. Da sich die Ernährung der Kinder in bestimmten Phasen der Entwicklung als schwierig darstellen kann, sind auch weiterhin regelmäßige fachkundige diätetische Beratungen und Schulungen erforderlich [85].

Alter (Jahre)	Laboruntersuchung	Klinische Untersuchung
jünger als 1	alle 1-2 Wochen	alle 3 Monate
1-9	alle 2-4 Wochen	alle 3-6 Monate
10-15	alle 4 Wochen	alle 6 Monate
älter als 16	alle 2-3 Monate	alle 6-12 Monate

Tabelle 1: Empfehlungen der AG für Pädiatrische Stoffwechselstörungen [9]

2.8.3 Dauer und Strenge der Diät

Es ist auch aktuell noch ziemlich unklar, wie strikt die diätetische Therapie während der Jugend und des Erwachsenenalters eingehalten werden soll [15]. Diesen Eindruck bestätigen auch die unterschiedlichen Diättempfehlungen in verschiedenen Ländern. So lauten z. B. die Empfehlungen in Frankreich aus dem Jahre 1998, dass bis zum zehnten Lebensjahr eine Phenylalaninkonzentration zwischen 120 $\mu\text{mol/l}$ und 420 $\mu\text{mol/l}$ eingehalten werden soll. Danach sollte der Phenylalaninspiegel 1200-1500 $\mu\text{mol/l}$ nicht überschreiten. Das Aminosäuregemisch wird zu diesem Zeitpunkt in Frankreich gewöhnlich nicht mehr verabreicht [97]. Aktuellere Richtlinien aus Frankreich empfehlen bis zum zehnten Lebensjahr eine Phenylalaninkonzentration zwischen 120 $\mu\text{mol/l}$ und 300 $\mu\text{mol/l}$, bis zum Ende der Jugend Werte unter 900 $\mu\text{mol/L}$ und dann im Erwachsenenalter Phenylalaninspiegel, die unter 1200-1500 $\mu\text{mol/L}$ liegen [2]. In Großbritannien und den USA hingegen sind die Diättempfehlungen etwas strenger. So besagen die Empfehlungen in Großbritannien von 1993, dass die Phenylalaninspiegel bis zum fünften Lebensjahr zwischen 120 $\mu\text{mol/l}$ und 360 $\mu\text{mol/l}$ liegen sollen, bis zum 16. Lebensjahr 480 $\mu\text{mol/L}$ nicht überschreiten dürfen und dann lebenslang niedriger als 700

$\mu\text{mol/l}$ sein sollen. Das Aminosäuregemisch wird hier weiter verabreicht. In den Diät-richtlinien der USA von 1996 wird in der Kindheit eine Phenylalaninkonzentration zwischen $140 \mu\text{mol/l}$ und $480 \mu\text{mol/l}$ empfohlen, im Jugend- und Erwachsenenalter sollte diese $720 \mu\text{mol/l}$ nicht überschreiten. Das Aminosäuregemisch wird auch hier weiter verabreicht [97]. Die NIH Consensus Conference kommt 2000 sogar zu dem Schluss, dass in den meisten US-Kliniken ein Phenylalaninspiegel von $120\text{-}360 \mu\text{mol/l}$ bis zum zwölften Lebensjahr und ab dann ein Phenylalaninspiegel von $120\text{-}600 \mu\text{mol/l}$ empfohlen wird. Diese Empfehlung wird aber in den gesamten USA nicht einheitlich befolgt [79]. Die deutschen Diättempfehlungen sind bereits oben aufgeführt. Es zeigt sich, dass die empfohlenen Zielwerte für den Phenylalaninspiegel bis zum zehnten Lebensjahr relativ ähnlich in den verschiedenen Richtlinien sind. Für die Zielwerte nach dem zehnten bzw. zwölften Lebensjahr gibt es aber erhebliche Unterschiede in den Richtlinien der verschiedenen Länder. Dabei ist die Grundlage dieser empfohlenen Phenylalanin-Zielwerte nach dem zwölften Lebensjahr nicht immer ersichtlich. Folglich sind die existierenden Richtlinien nur von begrenztem Nutzen für Jugendliche und Erwachsene [111]. Albrecht et al. kommen in einer Metaanalyse von 2009 zu dem Resultat, dass zwischen dem siebten und dreizehnten Lebensjahr Phenylalaninwerte unter $320 \mu\text{mol/l}$ und zwischen dem dreizehnten und achtzehnten Lebensjahr Phenylalaninspiegel unter $570 \mu\text{mol/l}$ eingehalten werden sollten. Während ihre Resultate alle Richtlinien bis zum neunten Lebensjahr bestätigen, korrespondieren vom zehnten bis zum zwölften Lebensjahr nur die US-amerikanischen Empfehlungen mit ihren Resultaten. Mit Ausnahme der niederländischen und der US-amerikanischen Empfehlungen sind nach der Analyse von Albrecht et al. alle Richtlinien für den Zeitraum von 13-15 Jahren zu liberal [4]. Die hier dargestellten Unterschiede bezüglich der Phenylalaningrenzwerte machen noch einmal deutlich, dass noch immer unklar ist, wie streng die Behandlung während der Adoleszenz und dem Erwachsensein sein sollte [15]. Wie lange eine diätetische Behandlung der Phenylketonurie notwendig ist, war in den letzten drei Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungen. Die ursprüngliche Übereinkunft, dass eine phenylalaninarme Diät nur während der Kindheit notwendig sei, konnte durch viele Studien widerlegt werden. So konnten z.B. Holtzman et al. zeigen, dass Patienten, die die Diät vor dem sechsten Lebensjahr beendeten, einen deutlich niedrigeren IQ hatten als solche, die die Diät über das achte Lebensjahr hinaus beibehielten [52]. Michals et al. konnten signifikante Beziehungen zwischen dem Phenylalaninspiegel im Alter von sechs bis zehn Jahren und dem kognitiven Outcome nachweisen [73]. Auf diesen Ergebnissen aufbauend kamen Burgard et al. zu dem Schluss, dass es sicherer sei, min-

destens bis zum zehnten Lebensjahr Phenylalanin Spiegel unter $360 \mu\text{mol/l}$ beizubehalten [25]. Koch et al. konnten darüber hinaus nachweisen, dass ein frühzeitiger Diätabbruch mit etwa sechs Jahren nicht nur zu schlechteren intellektuellen Fähigkeiten, sondern auch zu einer höheren Rate an medizinischen Problemen und Verhaltensauffälligkeiten führe [60]. Neuropsychologische Studien zeigten, dass die Diät zumindest bis zum zwölften Lebensjahr weitergeführt werden sollte [55,57]. Wann bzw. ob die Therapie nach dem zwölften Lebensjahr beendet werden soll, ist bisher noch nicht abschließend geklärt [111]. Dennoch wird aktuell überwiegend eine lebenslange Diät empfohlen [110]. Auch Cerone et al. sprechen sich für eine solche aus. In Ihrer Untersuchung zeigten die PKU-Patienten, welche die Diät nach dem 11. Lebensjahr abgebrochen hatten, vermehrt neurologische Auffälligkeiten [30]. Brenton et al. stellten in einer Veröffentlichung die Vor- und Nachteile einer lebenslangen Diät gegenüber. Als positive Argumente nennen sie ein besseres Abschneiden in psychologischen Tests, einen Rückgang der MRT-Veränderungen unter niedrigen Phenylalanin Spiegeln und möglicherweise weniger Spätfolgen wie Epilepsie oder spastische Paraparese. Nachteile seien hingegen die hohen Kosten der Diät, die große Disziplin, die zur korrekten Durchführung benötigt werde und die soziale Einengung der Patienten [17]. Obwohl alle Richtlinien die Wichtigkeit einer lebenslangen Diät unterstreichen, wird der Betreuung von erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie relativ wenig Beachtung geschenkt, denn die meisten Richtlinien für die Behandlung der Phenylketonurie beziehen sich auf Kinder. Deshalb wird eine einheitliche verbesserte Richtlinie, insbesondere auch für die Behandlung nach der Kindheit, benötigt. Eine solche Richtlinie soll die Behandlung von Patienten mit Phenylketonurie verbessern. Dabei sollen nicht nur Phenylalanin Grenzwerte, sondern auch neuropsychologische, psychologische und ernährungsspezifische Fragen berücksichtigt werden [110]. Auch Enns et al. sprechen sich in ihrem Review von 2010 für das Formulieren einer neuen Richtlinie aus. Sie begründen dies unter anderem damit, dass bei PKU-Patienten trotz der aktuell durchgeführten diätetischen Therapie signifikant suboptimale Outcomes nachgewiesen werden können. Die neue Richtlinie könnte z.B. individuell zugeschnittene Phenylalanin Zielwerte, den Gebrauch neuer Medikamente, Strategien zur Verbesserung der Therapietreue, häufigere Kontrollen der Phenylalaninwerte und eine detailliertere Ernährungsbegutachtung beinhalten [40].

2.8.4 Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Die einzige definitive Therapie der Phenylketonurie ist eine Lebertransplantation. Diese ist aber zu riskant und kompliziert, um eine angemessene Alternative zur diätetischen Therapie darzustellen. Neben der diätetischen Behandlung der Phenylketonurie sind in den letzten zehn Jahren aber einige neue Therapieansätze entdeckt worden. Hier sind in erster Linie die Therapie mit BH4 bzw. Sapropterin und die Therapie mit großen neutralen Aminosäuren (LNAA) zu nennen [51]. Dabei zeigen in erster Linie Patienten mit milderer Formen der Phenylketonurie ein Ansprechen auf die Therapie mit Tetrahydrobiopterin (BH4), während Patienten mit klassischer PKU sehr selten auf diese Therapie reagieren [77]. Es konnte gezeigt werden, dass Sapropterin, eine synthetische Form des Tetrahydrobiopterins, bei Patienten, die auf BH4 ansprechen, zu einer signifikanten Senkung des Phenylalaninspiegels führt. Sapropterin kann also bei responsiblen Patienten als Zusatz zur diätetischen Behandlung genutzt werden und diese möglicherweise in einigen Fällen sogar ersetzen [66]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Sapropterin neben der Senkung des mittleren Phenylalaninspiegels auch zu einer Senkung der Phenylalaninwert-Schwankungen bei responsiblen Patienten führt. Dabei verbessern beide genannten Effekte wahrscheinlich das kognitive Outcome [28]. Ein Vorteil der oralen Therapie mit LNAA im Gegensatz zur BH4-Therapie ist, dass sie nicht nur bei milderer Formen der Phenylketonurie, sondern bei allen PKU-Patienten zu einer Senkung der Phenylalaninwerte führt [51]. So konnten Schindeler et al. zeigen, dass die LNAA-Gabe tendenziell zu einer Erniedrigung des Plasmaphenylalaninwertes und einer Verbesserung der geistigen Flexibilität führt [92]. Da zwischen den Phenylalaninspiegeln im Gehirn und im Blut nicht unbedingt eine lineare Beziehung vorliegt, ist es wichtig, nichtinvasive Möglichkeiten zu entwickeln, um den Phenylalaninspiegel im Gehirn zu bestimmen. Gegenstand aktueller Forschung ist außerdem die Entwicklung einer somatischen Gentherapie und einer Enzymtherapie. Doch diese Bemühungen haben bisher noch nicht zu einer effektiven Behandlungsoption geführt. Abschließend muss man sagen, dass, obwohl alle beschriebenen Ansätze in der Zukunft hilfreich sein können, die diätetische Behandlung der Phenylketonurie weiterhin den größten Stellenwert hat [51].

2.9 Prognose und Verlauf

Bei unbehandelten Patienten mit Phenylketonurie ist die Lebenserwartung eingeschränkt. So führte Schreier 1979 aus, dass nur etwa die Hälfte der Erkrankten das 20. Lebensjahr erreicht. Dabei nennt er als häufigste Todesursache schwere, nicht be-

herrschaftbare Infektionen [95]. Dagegen kommt es bei Patienten, die ab dem ersten Lebensmonat konsequent mit einer strikten phenylalaninarmen Diät behandelt werden, zu einer annähernd normalen körperlichen und geistigen Entwicklung und einer normalen Lebenserwartung [77,103]. Bei Patienten, die z.B. durch eine späte Diagnosestellung neurologisch vorgeschädigt sind, kann eine diätetische Therapie die neurologische Symptomatik zumindest verbessern [71].

3 Kognitive Leistungsfähigkeit bei früh behandelter Phenylketonurie

Trotz des bemerkenswerten Erfolges durch das Neugeborenen-Screening und den frühzeitigen Beginn der diätetischen Therapie gibt es eine wachsende Zahl an Hinweisen, die dafür sprechen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten mit Phenylketonurie in einigen umschriebenen Bereichen eingeschränkt ist [40].

3.1 Auswirkungen der diätetischen Einstellung

Waisbren et al. zeigten in ihrer Übersichtsarbeit von 2007, dass bei früh behandelten Patienten mit Phenylketonurie ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Phenylalanin-Spiegel und dem Intelligenzquotienten vorliegt. Denn sowohl der Phenylalaninwert während kritischer Zeiträume (von null bis zwölf Jahren) als auch der mittlere Lebenszeit-Phenylalanin-Spiegel korrelieren signifikant mit dem IQ. So führt jede Phenylalaninerhöhung um 100 $\mu\text{mol/l}$ im genannten kritischen Zeitraum zu einem durchschnittlichen IQ-Verlust von 1,3-3,1 Punkten. Jede Erhöhung des mittleren Lebenszeit-Phenylalanin-Spiegels um 100 $\mu\text{mol/l}$ führt sogar zu einem IQ-Verlust von durchschnittlich 1,9-4,1 Punkten. Zwischen dem aktuellen Phenylalaninwert und dem Intelligenzquotienten konnten nur moderate Korrelationen nachgewiesen werden. Pro 100 $\mu\text{mol/L}$ Erhöhung des aktuellen Phenylalaninwertes kommt es zu einem IQ-Verlust von 0,5 bis 1,4 Punkten [114].

Neben der Gesamtexposition gegenüber Phenylalanin scheinen jedoch auch die langfristigen Schwankungen des Phenylalaninwertes Einfluss auf den Intelligenzquotienten zu haben [5]. Schon Waisbren et al. konnten 1987 nachweisen, dass eine gute diätetische Kontrolle des Blut-Phenylalanin-Spiegels der beste Prädiktor des Intelligenzquotienten ist [113]. Schmidt et al. kamen 1996 zu ähnlichen Ergebnissen. Der IQ der erwachsenen Patienten korrelierte signifikant mit der Kontrolle des Phenylalaninwertes, speziell innerhalb der ersten zehn Lebensjahre. So hatten Patienten aus der Gruppe

mit schlechter Diätkontrolle einen deutlich niedrigeren mittleren IQ als die nach den Richtlinien behandelten Patienten. Dabei konnte ab der frühen Adoleszenz kein Einfluss des Phenylalaninwertes auf den IQ mehr nachgewiesen werden [94]. Auch Pietz et al. konnten aufzeigen, dass der wichtigste Prädiktor für den späteren Intelligenzquotienten die Strenge der diätetischen Behandlung bis zum zwölften Lebensjahr ist. Nach dem zwölften Lebensjahr blieb der IQ unabhängig von der biochemischen Kontrolle stabil [84].

Neben dem Intelligenzquotienten können aber auch noch andere Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Strenge der Diätkontrolle beeinflusst werden. So konnten Schmidt et al. 1996 nachweisen, dass die Rechengeschwindigkeit und die Daueraufmerksamkeit bei Kindern mit früh behandelter Phenylketonurie sowohl von der Langzeit-Phenylalaninkontrolle als auch vom aktuellen Phenylalaninwert abhängig sind. Wenn die Langzeitdiätkontrolle gut ist, schneiden die Kinder mit niedrigem aktuellem Phenylalaninwert deutlich besser ab als die Kinder mit hohem aktuellem Phenylalaninwert. Ist die Langzeit-Diätkontrolle jedoch schlecht, spielt der aktuelle Phenylalaninwert keine Rolle [93]. Schmidt et al konnten weiterhin in einer zweiten Studie von 1996 aufzeigen, dass erwachsene Patienten mit hohen Phenylalaninwerten während der Testung signifikant längere Reaktionszeiten und eine langsamere Rechengeschwindigkeit als die gesunde Kontrollgruppe hatten. Diese Defizite waren durch die Senkung des Phenylalaninspiegels zum Teil reversibel, die PKU-Patienten erreichten aber nicht das Leistungsniveau der Kontrollgruppe. Anhand der Ergebnisse dieser zwei Studien werden die Auswirkungen des aktuellen Phenylalaninspiegels auf die neuropsychologischen Funktionen sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter deutlich [94]. Auch de Sonnevile et al. konnten 1990 die Abhängigkeit neuropsychologischer Funktionen vom aktuellen Phenylalaninwert nachweisen. Früh behandelte Kinder, die während der Testung hohe Phenylalaninwerte hatten, schnitten hinsichtlich der Daueraufmerksamkeit und der Rechengeschwindigkeit deutlich schlechter ab als diejenigen mit niedrigen Werten. Dabei erreichten Letztere sogar das Niveau der Kontrollgruppe. Je höher die Testschwierigkeit war, desto stärker wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen sichtbar. Bezüglich der Daueraufmerksamkeit war der in den zwei vorangehenden Jahren gemessene Phenylalaninwert sogar ein besserer Prädiktor als der aktuelle Phenylalaninwert. Insgesamt sind die Autoren der Ansicht, dass erhöhte Phenylalaninwerte einen unmittelbaren und relativ kurzfristigen Effekt auf diese Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit haben [37].

Weglage et al. konnten 1995 bei früh behandelten Kindern mit Phenylketonurie schlechtere Resultate in Tests, die die Konzentration (d2-Test) und die Geschwindigkeit sowie Präzision von Arm-Hand-Finger-Bewegungen betreffen, nachweisen. Dabei waren die Defizite sowohl mit hohen Phenylalaninwerten während der Testung als auch mit hohen langfristigen Phenylalaninwerten korreliert [118]. Pietz et al. konnten in einer Studie von 1998 mit erwachsenen, früh behandelten PKU-Patienten ein schlechteres Abschneiden in einem Test, der die Aufmerksamkeit betrifft, nachweisen. Das Abschneiden war dabei abhängig vom Plasmaphenylalaninwert während der Testung [84]. Huijbregts et al. konnten in einer Studie mit 7-14-jährigen, früh behandelten Kindern mit PKU zeigen, dass sowohl der Phenylalaninwert während der Testung als auch die Phenylalaninwerte während kritischer Phasen der Entwicklung Auswirkungen auf die Testergebnisse haben. So schnitten Kinder mit Phenylalaninwerten über 360 $\mu\text{mol/l}$ während der Untersuchung hinsichtlich der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, der Leistungsstabilität und der relativen Anzahl von Hemmungsfehlern deutlich schlechter ab als Kinder mit niedrigeren Phenylalaninwerten. Letztere unterschieden sich dabei bezüglich der Testergebnisse nicht von der Kontrollgruppe. Noch stärkere Beziehungen zeigten sich zwischen den Phenylalaninspiegeln während des Vorschulalters sowie des Alters zwischen 5 und 7 Jahren und den Testleistungen. Die neuropsychologischen Ergebnisse waren in dieser Studie unabhängig vom Intelligenzquotienten. Huijbregts et al. schlussfolgerten, dass die Phenylalaninwerte bis zum 12. Lebensjahr unter 360 $\mu\text{mol/l}$ liegen sollten [55]. Leuzzi et al. konnten bei früh behandelten Kindern mit Phenylketonurie vom IQ unabhängige Defizite bei ausführenden Funktionen (,planning and problem solving, set shifting, selective and sustained attention, sorting category') nachweisen. Diese waren abhängig von der diätetischen Kontrolle während des Beobachtungszeitraums. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Huijbregts et al. zeigten hier jedoch auch Kinder mit guter diätetischer Kontrolle bzw. Phenylalaninwerten unter 400 $\mu\text{mol/L}$ milde Beeinträchtigungen der ausführenden Funktionen [64]. In einer weiteren Studie von Huijbregts et al. zeigten sich bei früh behandelten Kindern mit PKU schlechtere Ergebnisse in Tests, die ,attentional flexibility' und ,inhibition of prepotent responding' betreffen. Dabei war die ,attentional flexibility' abhängig vom aktuellen Phenylalaninwert, während die ,inhibition of prepotent responding' keine Beziehung zum aktuellen Phenylalaninwert zeigte. Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie ist, dass der Phenylalaninwert während der Testung bei jüngeren Patienten einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse zu haben scheint als bei älteren Patienten [53].

De Sonneville et al. kommen in einer aktuellen Studie von 2011 über das ‚pre-attentive processing‘ bei früh behandelten Kindern mit PKU zu dem Schluss, dass die Phenylalaninwerte während vulnerabler Phasen der frühen Kindheit eine größere Rolle spielen als die Phenylalaninwerte während der Testung. So beeinflusst die Qualität der diätetischen Kontrolle möglicherweise die Entwicklung und Reifung neuronaler Schaltkreise. Dies scheint insbesondere während kritischer Perioden erhöhter Vulnerabilität zu geschehen [38].

Anhand der dargestellten Literatur ist ersichtlich, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der früh behandelten PKU-Patienten sowohl durch die Phenylalaninwerte während kritischer Perioden der Gehirnentwicklung als auch durch den Lebenszeit-Phenylalaninwert und durch die während der Testung vorliegenden Phenylalaninwerte beeinflusst wird. Dabei unterschätzen klinische Studien, die nur den Intelligenzquotienten berücksichtigen, möglicherweise die Defizite anderer Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit.

Zukünftige Forschungen könnten darüber hinaus den Einfluss von Schwankungen der metabolischen Kontrolle auf die kognitive Leistungsfähigkeit der PKU-Patienten näher untersuchen [21].

3.2 Entwicklung der Intelligenz bei Kindern und Jugendlichen

Es gibt eine Vielzahl von Studien, in denen die Intelligenz von Patienten mit Phenylketonurie und ihre Abhängigkeit von Diätdauer und Diätstrenge untersucht werden. So wurden in der US Collaborative Study von 1984 früh behandelte PKU-Patienten mit verschieden langer Diätdauer hinsichtlich ihrer Intelligenzleistungen verglichen. Im Rahmen dieser großen Studie konnten Koch et. al bei achtjährigen Patienten nachweisen, dass Kinder mit PKU im Durchschnitt einen Intelligenzquotienten im Normbereich erreichen, dieser aber unter dem ihrer Geschwister liegt. Dabei entsprach der IQ der Kinder, die die Diät zum Zeitpunkt der Untersuchung noch einhielten, dem ihrer Geschwister, während Kinder, die die Diät früher beendet hatten, in den Intelligenztests deutlich schlechter abschnitten [58].

Michals et al. konnten 1988 bei zehnjährigen Patienten mit Phenylketonurie signifikante negative Korrelationen zwischen den Phenylalaninwerten zwischen 3,5 und 5,5 Jahren als auch zwischen den Phenylalaninwerten vom sechsten bis zum zehnten Lebensjahr und den Ergebnissen bei Intelligenztests nachweisen [73]. Holtzman et al. kamen 1986 zu ähnlichen Ergebnissen. Das Alter, in dem keine Diätkontrolle (hier de-

finiert als anhaltende Phenylalaninerhöhung über 900 $\mu\text{mol/l}$) mehr bestand, war der wichtigste Prädiktor für den IQ mit acht und zehn Jahren bzw. für die IQ-Defizite im Vergleich zu Geschwistern und Eltern. Während Kinder mit anhaltenden Phenylalaninwerten über 900 $\mu\text{mol/l}$ vor dem sechsten Lebensjahr die größten IQ-Defizite aufwiesen, zeigten Kindern, die mit acht Jahren noch die Diät einhielten, ähnliche Intelligenzquotienten wie ihre Eltern [52]. Azen et al. konnten diese Ergebnisse 1991 bei zwölfjährigen PKU-Patienten bestätigen. Die Ergebnisse der Intelligenztests waren negativ mit dem Alter des Diätbeginns und den Blut-Phenylalaninspiegeln vom vierten bis zum zehnten Lebensjahr korreliert, während eine positive Beziehung zum IQ der Eltern bestand [11]. Smith et al. stellten 1990 die Intelligenzleistung von 808 Kindern aus dem britischen PKU-Register im Alter von vier Jahren dar. Dabei lag der durchschnittliche Intelligenzquotient dieser Patienten eine halbe bis eine Standardabweichung unter der Norm. Die Intelligenzleistung verminderte sich progressiv um etwa vier Punkte für jede Verzögerung des Diätbeginns um vier Wochen und um etwa acht Punkte für jede Erhöhung des mittleren Phenylalaninwertes während der Therapie um 300 $\mu\text{mol/l}$. Die Intelligenz war dabei umgekehrt und linear mit der durchschnittlichen Phenylalaninkontrolle von der Geburt bis zum vierten Lebensjahr korreliert [101]. In einer weiteren Studie berichteten Smith et al. über die Intelligenzleistungen von 599 britischen PKU-Patienten vom vierten bis zum zehnten Lebensjahr. Die inverse Beziehung zwischen durchschnittlichen Phenylalaninwerten und Intelligenzleistung konnte bis zum zehnten Lebensjahr nachgewiesen werden, obwohl der Zusammenhang mit zunehmendem Alter nicht mehr so auffällig war [100].

Saudubray et al. hingegen konnten bei 11-jährigen früh behandelten PKU-Patienten aus Frankreich, deren Diät mit fünf Jahren beendet worden war, keinen Verlust der durchschnittlichen IQ-Werte im Vergleich zu Kindern, die bis zum achten Lebensjahr diätetisch behandelt wurden, beobachten [90]. Auch Abadie et al. und Rey et al. untersuchten französische Kinder, deren Diät nach dem fünften Lebensjahr gelockert worden war. Diese Kinder zeigten schon im Alter von fünf Jahren im Vergleich zu ihren Geschwistern einen niedrigeren durchschnittlichen Intelligenzquotienten. Trotz früher Diätlockerung und hohen Phenylalaninwerten kam es bis zum Alter von 16 Jahren aber nicht mehr zu weiteren signifikanten IQ-Verlusten [2,86].

In der Deutschen PKU-Verbundstudie aus dem Jahre 1996 erreichten die Patienten einen normalen IQ, der aber etwa eine halbe Standardabweichung unter dem IQ ihrer Eltern und Geschwister lag. Dabei waren neben erhöhten Phenylalaninwerten soziale

Risikofaktoren ein mitbestimmender Faktor dieser Entwicklung. Es konnten aber keine spezifischen Defizite bestimmter kognitiver Fähigkeiten aufgezeigt werden. Außerdem konnte in dieser Studie nach dem sechsten Lebensjahr kein Einfluss der Phenylalanin-spiegel mehr auf die IQ-Entwicklung nachgewiesen werden. [24].

Weglage et al. untersuchten 1993 Jugendliche (Altersschnitt 14,6) mit früh behandelter Phenylketonurie hinsichtlich ihrer Intelligenzleistungen. Die Jugendlichen erreichten mit einem IQ von 93,6 eine mittlere intellektuelle Leistung im Normbereich. Doch dieser IQ lag signifikant unter dem mittleren IQ der Allgemeinbevölkerung sowie dem IQ ihrer Mütter, ihrer Väter und ihrer Geschwister. Dabei korrelierte der IQ der Patienten signifikant mit dem IQ ihrer Mütter, dem sozioökonomischen Status ihrer Familien, der Qualität der Diätkontrolle seit der Geburt und dem Phenylalaninwert während der Testung [109]. In einer weiteren Studie von 1999 untersuchten Weglage et al. jugendliche früh behandelte PKU-Patienten im Alter von 11 Jahren und dann im Verlauf im Alter von 14 Jahren. Trotz schlechter Diätkontrolle und signifikant erhöhten aktuellen Phenylalaninwerten bei der zweiten Messung ließ sich in dieser Studie bei den PKU-Patienten im Verlauf ein signifikanter Anstieg des Intelligenzquotienten nachweisen. Dies lässt vermuten, dass der Blut-Phenylalaninwert nach dem zehnten Lebensjahr keinen Einfluss mehr auf den IQ zu haben scheint [124].

Burgard veröffentlichte im Jahr 2000 eine Übersicht über die bisherige Literatur zur Intelligenzentwicklung bei früh behandelter Phenylketonurie. Dabei zeigt sich, dass alle Studien darin übereinstimmen, dass eine frühe und strenge Diät in den Jahren vor der Einschulung von äußerster Wichtigkeit für die IQ-Entwicklung ist. Bezüglich des spätesten Zeitpunktes, an dem der Blut-Phenylalaninwert den IQ beeinträchtigen kann, herrschen zum Teil unterschiedliche Sichtweisen. Doch zumindest ab einem Alter von zehn Jahren scheint der IQ stabil zu sein [26].

Pietz et al. untersuchten erwachsene (mittleres Alter 23,6 J.) früh behandelte Patienten mit PKU. Bei Ihnen zeigte sich ein im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigerer durchschnittlicher Intelligenzquotient. Dabei korrelierte der IQ hier mit der biochemischen Kontrolle von der Geburt bis zum zwölften Lebensjahr. Nach dem zwölften Lebensjahr blieb der IQ dann unabhängig von der Höhe der Phenylalaninwerte bis ins Erwachsenenalter stabil [84]. Gassio et al. konnten in einer aktuelleren Studie von 2005 bei Kindern mit PKU einen signifikant niedrigeren IQ im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Dieser war lediglich mit der Diätkontrolle während der ersten sechs Lebensjahre assoziiert, was erneut darauf hindeutet, dass eine gute metabolische Kontrolle in

den ersten Lebensjahren entscheidend für die Intelligenzentwicklung bei PKU-Patienten zu sein scheint [46]. Lundstedt et al. untersuchten schwedische Kinder und Jugendliche, deren Phenylalaninspiegel mit den Behandlungsrichtlinien in Schweden übereinstimmten. Die Patienten zeigten eine normale Intelligenz und es bestand eine signifikante Beziehung zwischen dem IQ der Patienten und dem sozioökonomischen Status der Eltern. Darüber hinaus konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem IQ und der Diät-Compliance nachgewiesen werden, wobei berücksichtigt werden muss, dass sich die Phenylalaninwerte im hier untersuchten Patientenkollektiv in einem begrenzten Bereich befinden (im Mittel unter 600 $\mu\text{mol/l}$), der den Diätrichtlinien in Schweden entspricht [68]. In einem Review von 2008 zur neurokognitiven Entwicklung kommen DeRoche et al. zu dem Ergebnis, dass früh behandelte Patienten mit PKU einen etwas niedrigeren Intelligenzquotienten als die Kontrollgruppe aufweisen. Es ist aber keine besondere Beeinträchtigung des Handlungs-IQs im Vergleich zum Verbal-IQ nachzuweisen [36]. Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten mit Phenylketonurie einen Intelligenzquotienten im Normbereich haben, dieser aber niedriger ist als der IQ der Allgemeinbevölkerung und der IQ ihrer Geschwister. Dabei ist der IQ sehr stark abhängig von der metabolischen Kontrolle in der Kindheit, speziell bis zum zehnten Lebensjahr [40]. Bezüglich des genauen Zeitpunktes, an dem die Höhe des Phenylalaninspiegels keinen Einfluss mehr auf den Intelligenzquotienten hat, liegen verschiedene Ergebnisse vor.

3.3 Weitere Dimensionen kognitiver Leistungsfähigkeit

Neben den beschriebenen Beeinträchtigungen der Intelligenz wurden bei PKU-Patienten häufig auch andere spezifische kognitive Defizite beobachtet. So konnten Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und in den ‚executive functions‘ wie dem Arbeitsgedächtnis, der ‚inhibitory control‘, der Problemlösung, der geistigen Flexibilität, der Planung und der Organisation nachgewiesen werden. Diese Fähigkeiten werden als ‚executive‘ betrachtet, da sie die Integration und Verarbeitung von Informationen durch eine Reihe von kognitiven Domänen, Sinnesmodalitäten und Antwortmodalitäten erfordern [21]. So berichteten Welsh et al. darüber, dass Kinder mit früh behandelter PKU (mittleres Alter 4,6 J.) Defizite im Bereich der ‚executive functions‘ aufweisen, während sie bei einem Test, der das ‚recognition memory‘ als Unterkategorie des deklarativen Gedächtnisses beansprucht, durchschnittliche Ergebnisse erreichen. Die beschriebenen Defizite waren mit dem aktuellen Phenylalaninwert korreliert. Die Autoren führten diese Defizite auf eine dopaminabhän-

gige Dysfunktion des Frontalhirns zurück. Schon leicht erhöhte Phenylalaninwerte führten demnach zu erniedrigten Dopaminspiegeln im Gehirn und das Frontalhirn weise eine ausgeprägte dopaminerge Innervation auf [128].

Weglage et al. kamen in einer Studie von 1996 zu ähnlichen Ergebnissen. Sie konnten nachweisen, dass Jugendliche mit früh behandelter PKU in Tests, die die Daueraufmerksamkeit (d2-Test) und die gezielte Aufmerksamkeit (Farbe-Wort-Interferenz-Test) betreffen, deutlich schlechtere Resultate zeigen als die gesunde Kontrollgruppe. Die Ergebnisse waren signifikant mit dem Phenylalaninwert während der Testung assoziiert. Da während des FWIT-Tests im PET bereits eine Aktivität des Frontalhirns nachgewiesen werden konnte und da die Defizite im d2-Test mit den Ergebnissen des FWIT-Tests korrelierten, unterstützen die Ergebnisse von Weglage et al. die Hypothese einer Dysfunktion des Frontalhirns [120].

Auch Leuzzi et al. konnten bei früh behandelten Kindern mit PKU (mittleres Alter 10,8 Jahre) Defizite der ‚executive functions‘ nachweisen. Während milde Beeinträchtigungen von Planung und Daueraufmerksamkeit bei allen PKU-Patienten zu finden sind, scheinen sich Beeinträchtigungen der gezielten Aufmerksamkeit, der Verhaltenssteuerung, des Arbeitsgedächtnisses und des zielgerichteten Verhaltens deutlicher bei PKU-Patienten mit schlechter diätetischer Kontrolle (Phenylalaninwert größer 400 $\mu\text{mol/L}$) während des Beobachtungszeitraums zu zeigen. Eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses konnte schließlich nur bei PKU-Patienten mit höheren Phenylalaninwerten während des Beobachtungszeitraums nachgewiesen werden. Die Autoren schlossen daraus, dass auch früh, kontinuierlich und konsequent behandelte Patienten mit PKU eine Beeinträchtigung der Frontallappenfunktion aufweisen. Dabei scheinen bei Patienten mit schlechter Diätkontrolle alle Bereiche des Frontalhirns beteiligt zu sein, während Patienten mit guter diätetischer Kontrolle eine selektivere frontale Störung zu haben scheinen. Darüber hinaus kann eine längere Exposition gegenüber moderat erhöhten Phenylalaninwerten die Frontallappenfunktion unabhängig von einem möglichen Effekt auf den IQ beeinträchtigen [64].

Van Zutphen et al. konnten 2007 Defizite verschiedener ‚executive functions‘ bei Kindern und Jugendlichen mit Phenylketonurie nachweisen. Die Patienten zeigten Beeinträchtigungen der Initiation der Problemlösung, der ‚concept formation‘, der Fähigkeit zum logischen Denken und der geistigen Flexibilität. Darüber hinaus beobachteten die Autoren, dass die Leistung in ‚executive function‘-Tests, die kognitive Flexibilität, ‚inhibitory control‘ und ‚set shifting‘ erfordern, sowohl durch chronisch hohe als auch

durch aktuell hohe Phenylalaninspiegel negativ beeinflusst werden. Sie vermuten, dass sich die Defizite im Bereich der ‚executive functions‘ entwickeln, wenn die Diätkontrolle der Heranwachsenden schlechter wird [112].

Huijbregts et al. konnten bei 7-14 jährigen Kindern mit PKU in Tests, die die ‚inhibition of prepotent responding‘ und die Flexibilität der Aufmerksamkeit erfordern, schlechtere Ergebnisse als in der Kontrollgruppe nachweisen. Dabei waren die Testergebnisse der ‚inhibition of prepotent responding‘ unabhängig vom aktuellen Phenylalaninwert, während ein schlechteres Abschneiden hinsichtlich der Aufmerksamkeitsflexibilität hauptsächlich bei jüngeren Patienten mit aktuellen Phenylalaninwerten über 360 $\mu\text{mol/L}$ zu finden war. Darüber hinaus waren die Leistungen der PKU-Patienten stark mit den Phenylalaninspiegeln in bestimmten Zeiträumen der ersten 10 Jahre (im Alter von 2-7 Jahren und im Alter von 9 Jahren) assoziiert. Generell zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass der Einfluss der aktuellen Phenylalaninwerte bei jüngeren Patienten größer ist als bei älteren Patienten [56].

In einem Review von 2002 kamen Huijbregts et al. noch einmal zu ähnlichen Ergebnissen. PKU-Patienten zeigten Beeinträchtigungen der Vigilanz/Aufmerksamkeitsdauer, der ‚inhibition of prepotent responding‘ und der ‚top-down controlled visual search‘ [54].

Weglage et al. konnten 1995 bei früh behandelten PKU-Patienten (mittleres Alter 10 Jahre) mit normalem IQ und einer normalen neurologischen Entwicklung Defizite in der Konzentrationsfähigkeit (d2-Test) und in feinmotorischen Leistungen nachweisen. Dabei zeigten die Patienten insbesondere Schwierigkeiten bei Aufgaben, die sowohl Geschwindigkeit als auch Präzision von Arm-Hand-Finger-Bewegungen erfordern. Die Leistung in beiden Bereichen war abhängig von der aktuellen und der langfristigen Kontrolle des Phenylalaninspiegels. Zwischen den Testergebnissen und Auffälligkeiten im MRT gab es keine Zusammenhänge [118].

Brumm et al. hingegen konnten in einer Studie aus dem Jahre 2004 eine Beziehung zwischen diesen beiden Variablen nachweisen. Sie untersuchten erwachsene PKU-Patienten, die einen durchschnittlichen IQ hatten, und konnten bei diesen spezifische kognitive Defizite aufzeigen. Diese Defizite betrafen die Aufmerksamkeit, die Wortflüssigkeit und das Wortgedächtnis, das ‚expressive naming‘ und die ‚executive functions‘. Dabei war die Leistung in diesen Bereichen oftmals mit der Diätkontrolle in der Kindheit korreliert. Diejenigen Patienten, die MRT-Auffälligkeiten aufwiesen, zeigten schlechtere Leistungen in kognitiven Tests, die ‚incidental learning‘ und ‚recognition memory‘ bzw.

die gezielte Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit beurteilen. Anhand ihrer Ergebnisse stellten die Autoren die Hypothese auf, dass erwachsene Patienten mit PKU anfälliger für Defizite der ‚executive functions‘ sind. Ursächlich scheinen dabei mögliche Auswirkungen der PKU auf die Entwicklung des Frontalhirns zu sein, die sich in Adoleszenz und frühem Erwachsenenalter fortsetzen [20].

Dagegen konnten Weglage et al. in einer longitudinalen Studie von 1999 mit jugendlichen PKU-Patienten nachweisen, dass Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit und der Feinmotorik im Alter von 14 Jahren deutlich geringer ausgeprägt waren als mit elf Jahren. Obwohl sowohl die Patienten als auch die Kontrollgruppe sich in diesem Zeitraum verbesserten, taten die Patienten dies in einem signifikant größeren Ausmaß. Die Leistungen korrelierten beim ersten Testzeitpunkt signifikant mit dem aktuellen Phenylalaninwert, während die Patienten drei Jahre später trotz signifikant erhöhter Phenylalaninspiegel die beschriebene Verbesserung der neuropsychologischen Defizite zeigten. Als mögliche Erklärung für ihre Ergebnisse führten die Autoren die Reifung des Frontalhirns während der Adoleszenz an [124].

Gassió et al. konnten bei früh behandelten Patienten (mittleres Alter 10 J.) mit PKU schlechtere Leistungen hinsichtlich der visuell-räumlichen Funktionen, der Feinmotorik, der Aufmerksamkeit und der ‚executive function‘ im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Dabei zeigten Patienten mit PKU insbesondere Schwierigkeiten der ‚response inhibition‘. Darüber hinaus waren die PKU-Patienten in den drei Subtests des Farbe-Wort-Interferenz-Testes langsamer, während bezüglich der Störfestigkeit (‚interference resistance‘) keine Unterschiede zur Kontrollgruppe bestanden. Diese Beobachtung legt die Auffassung von einer langsameren Informationsverarbeitung bei PKU-Patienten nahe. Es zeigte sich weiterhin, dass die Phenylalaninwerte während der ersten sechs Lebensjahre negativ mit dem Intelligenzquotienten und weiteren kognitiven Funktionen korrelierten. Gassió et al. schlussfolgerten, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht vermindert ist. [46].

Um einen Zusammenhang zwischen den Beeinträchtigungen der ‚executive functions‘ und den Störungen im präfrontalen Kortex bei PKU-Patienten darzustellen, führten Christ et al. bei früh behandelten PKU-Patienten eine funktionelle Magnetresonanztomographie durch, während diese eine Aufgabe lösen mussten, die das Arbeitsgedächtnis beansprucht. Es zeigte sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe sowohl eine atypische neuronale Aktivität im präfrontalen Kortex als auch eine verminderte

Konnektivität innerhalb des präfrontalen Kortex und zwischen dem präfrontalen Kortex und anderen Hirnregionen. Diese Störung der Konnektivität zwischen Hirnregionen könnte möglicherweise durch eine Verletzung der weißen Substanz bei Patienten mit früh behandelter PKU erklärt werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass sowohl die präfrontale Funktionsstörung als auch die Störungen der funktionellen Konnektivität zwischen Hirnarealen mit der ‚executive dysfunction‘ zusammenhängen [33].

Feldmann et al. kamen in einer Studie im Jahre 2002 mit jugendlichen PKU-Patienten zu anderen Ergebnissen. Die schlechten Testergebnisse der PKU-Patienten waren hier nicht Ausdruck von Defiziten spezifischer Funktionen, sondern in einer verminderten Leistungsgeschwindigkeit begründet. So zeigten die PKU-Patienten sowohl bei der gezielten Aufmerksamkeit als auch bei der Daueraufmerksamkeit keine Beeinträchtigungen. Auch in den Bereichen Verständnis und Erlernen von Sachverhalten ließen sich keine Defizite nachweisen. Im d2-Test zum Beispiel schafften die Patienten mit PKU weniger Elemente, was ein Zeichen für eine langsamere Arbeitsgeschwindigkeit ist, während die Fehlerzahl nicht erhöht war. Dabei waren Leistungsgeschwindigkeit und Blut-Phenylalaninwert während der Testung negativ korreliert. Diese Ergebnisse deuten eher darauf hin, dass erhöhte Phenylalaninwerte zu einem globalen neurotoxischen Effekt führen, als dass eine spezifische Beeinträchtigung des dopaminergen Systems vorliegt, die sich in einer Dysfunktion des Frontalhirns manifestiert. Patienten mit früh behandelter PKU sollten also eher durch eine qualitativ normale Leistung bei einem reduziertem Geschwindigkeitsniveau als durch eine qualitativ verschiedene Leistung im Vergleich zu Diabetikern bzw. Gesunden charakterisiert werden. Diabetepatienten wurden als Kontrollgruppe einbezogen, da sie auch an einer chronischen Erkrankung leiden, die für die Betroffenen eine ähnliche Belastung darstellt [42]. Nach einem Zeitraum von drei Jahren untersuchten Feldmann et al. die Patienten erneut und konnten ihre Ergebnisse bestätigen. Es zeigte sich bei den PKU-Patienten weiterhin eine reduzierte Leistungsgeschwindigkeit, während keine Defizite im Bereich der vom Frontalhirn abhängigen Funktionen nachgewiesen werden konnten. Obwohl sich die kognitive Arbeitsgeschwindigkeit bei den PKU-Patienten mit zunehmendem Alter etwas verbesserte, zeigten die PKU-Patienten auch im Verlauf signifikant schlechtere Testergebnisse in diesem Bereich als die Gruppe der Diabetiker [42].

Burgard et al. kamen in einer Studie zu dem Ergebnis, dass die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit PKU meistens durch längere Reaktionszeiten und nicht durch eine hohe Fehleranzahl beeinträchtigt wird. Auch sie charakterisierten die kognitive

Leistungsfähigkeit von PKU-Patienten als qualitativ normal bei einem reduzierten Geschwindigkeitsniveau. [25].

In der Zusammenschau zeigt sich, dass es eine überraschende Anzahl von Diskrepanzen zwischen den Studien zur ‚executive function‘ bei früh behandelten Patienten mit Phenylketonurie gibt und auch nicht alle Studien eine Beeinträchtigung der ‚executive functions‘ nachweisen konnten. Die größte Übereinstimmung herrscht noch darüber, dass PKU-Patienten Beeinträchtigungen in den Dimensionen ‚executive working memory‘ und ‚prepotent response inhibition‘ aufweisen. Dabei zeigten sich Defizite im Bereich des ‚executive working memory‘ meistens in Studien mit erwachsenen PKU-Patienten, während ein intaktes ‚executive working memory‘ in erster Linie in Studien mit Kindern nachgewiesen werden konnte. Beeinträchtigungen in diesem Bereich scheinen also mit zunehmendem Alter stärker hervorzutreten. Die Ergebnisse zur kognitiven Flexibilität und anderen komplexeren Aspekten der ‚executive function‘ sind hingegen überraschenderweise uneindeutig. Verschiedene Studien konnten eine Beziehung zwischen Phenylalaninspiegeln und ‚executive functions‘ nachweisen; welcher Wert (aktueller Phenylalaninwert, Lebenszeit-Phenylalaninwert, Phenylalaninwert-Schwankungen) den größten Einfluss hat, variierte aber von Studie zu Studie. Als ursächlich für die Beeinträchtigung der ‚executive function‘ werden Dopamindefizienz im Bereich des Frontalhirns, Auffälligkeiten der weißen Substanz und Störungen der funktionellen Konnektivität zwischen Gehirnregionen diskutiert. Welche dieser Mechanismen oder welche Kombinationen dieser Mechanismen dabei den größten Anteil hat, ist noch nicht abschließend geklärt [32]. Andere Studien hingegen geben Hinweise darauf, dass keine spezifische Beeinträchtigung des dopaminergen Systems vorliegt, sondern die Defizite in den kognitiven Tests in erster Linie durch eine verminderte Leistungsgeschwindigkeit hervorgerufen werden könnten [25,42,43].

Die Uneinheitlichkeit der beobachteten kognitiven Defizite ließe sich zum Teil auch durch die Schwierigkeit, die kognitiven Konstrukte sauber zu messen, erklären. Denn die vorhandenen Tests zur Messung der ‚executive function‘ beanspruchen oft auch die Aufmerksamkeit und die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Umgekehrt kann auch der Nachweis von Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit durch die von den Testaufgaben an die ‚executive function‘ gestellten Anforderungen beeinflusst werden. Es stellt sich also die Frage, wie man das Konstrukt ‚executive function‘ definieren soll und wie man es am besten messen kann. Außerdem besteht eine gewisse Uneinigkeit darüber, ob die Aufmerksamkeit ein Teil des

Konstruktes ‚executive function‘ ist oder ob sie getrennt davon gesehen werden sollte [36].

3.4 Schulische Leistungen

Koch et al. konnten bei achtjährigen PKU-Patienten zeigen, dass die Mittelwerte für Lesen und Rechtschreibung innerhalb der nationalen Normen lagen, während die Patienten mit Phenylketonurie im Rechnen schlechtere Leistungen zeigten. Dabei waren die Leistungen in allen beschriebenen Bereichen etwas schlechter als in der gesunden Kontrollgruppe. Weitere Analysen zeigten noch, dass PKU-Patienten, die mit acht Jahren ihre Diät noch einhielten, in allen Bereichen genauso gute Leistungen wie ihre Geschwister zeigten, während Patienten mit einem früheren Diätende deutlich schlechter abschnitten [58]. Saudubray et al. untersuchten elfjährige französische PKU-Patienten hinsichtlich ihrer schulischen Leistungsfähigkeit. Sie beobachteten, dass im Vergleich zum nationalen Durchschnitt mehr Kinder mit PKU ein oder zwei Schuljahre wiederholen mussten. Dies war aber unabhängig davon, ob die Diät mit fünf oder mit acht Jahren beendet worden war. Den größten Einfluss auf die schulischen Leistungen zeigte dabei der sozioökonomische Status der Eltern [90]. Abadie et al. konnten bei französischen PKU-Patienten, die ihre Diät mit fünf Jahren beendet hatten, doppelt so häufig schlechte schulische Leistungen wie in der gesunden Allgemeinbevölkerung nachweisen [1]. Weglage et al. hingegen konnten bei jugendlichen PKU-Patienten trotz eines niedrigeren mittleren Intelligenzquotienten keine signifikante Beeinträchtigung ihrer Schullaufbahn erkennen. Die Patienten begannen nicht später mit der Schule, mussten nicht öfter ein Schuljahr wiederholen und besuchten die gleichen Schularten wie ihre gesunden Geschwister. Wichtige Determinanten der Schullaufbahn waren hier der IQ der Patienten, der sozioökonomische Status der Familie und die Qualität der diätetischen Behandlung. Nach Einschätzung der Lehrer hatte jedoch fast ein Drittel der Patienten größere Schwierigkeiten bei der Rechtschreibung und der Mathematik als ihre Klassenkameraden. Dass die PKU-Patienten dennoch zufriedenstellende Leistungen in der Schule zeigen, kann als Ergebnis harter Arbeit der Patienten und intensiver Betreuung durch Eltern und Lehrer interpretiert werden. Detailliertere Analysen könnten also möglicherweise Unterschiede hinsichtlich des schulischen Erfolges zwischen PKU-Patienten und ihren Geschwistern aufdecken [116]. Antshel kommt in einem Review von 2010 zu dem Schluss, dass schulische Schwierigkeiten relativ häufig bei Kindern und Jugendlichen mit PKU sind. PKU-Patienten könnten zwar möglicherweise in den üblichen psychoedukativen Tests, die nur den IQ und den Schulerfolg beurteilen,

befriedigende Leistungen erbringen, doch dennoch zeigten sie schulische Defizite, insbesondere in der Mathematik. Die beschriebenen Beeinträchtigungen der schulischen Leistungsfähigkeit könnten in Defiziten der Aufmerksamkeit, der ‚executive function‘, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und/oder neuroanatomischen Anomalien begründet sein. Eine weitere Ursache der Defizite könnten die Belastungen durch die chronische Erkrankung sein [8].

3.5 Kognitive Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen

In einer Studie von Ris et al. aus dem Jahre 1994 hatten die untersuchten erwachsenen PKU-Patienten zwar eine Intelligenz im Normbereich, doch die Messwerte für Intelligenz, Aufmerksamkeit und ‚complex visuocstructional ability‘ lagen deutlich unter denen ihrer gesunden Geschwister. Dabei zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem aktuellen Phenylalaninwert und den Leistungen in Tests, die kognitive Flexibilität und das Lösen komplexer Probleme erfordern, während der ‚global intellectual status‘ eine größere Beziehung zur Diätkontrolle in der Kindheit/Jugend aufwies. Diejenigen Patienten, die ihre Diät am längsten beibehalten hatten, zeigten die besten Ergebnisse. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass auch im Erwachsenenalter eine fortgesetzte Diät möglicherweise positive Effekte für die PKU-Patienten hat. Dabei können diese Effekte unter Umständen durch die üblichen psychometrischen Instrumente (z.B. IQ-Tests) nicht vollständig erfasst werden. Die Untersuchung verschiedener neuropsychologischer Dimensionen (z.B. ‚executive functions‘) ist dafür erforderlich [87]. Auch Koch et al. konnten bei Erwachsenen, die die Diät beibehalten hatten, deutlich bessere akademische Leistungen im Vergleich zu Patienten mit frühem Diätende (im Mittel mit 7,8 Jahren) beobachten [59]. In einer weiteren Studie von Koch et al. aus dem Jahre 2002 wurde deutlich, dass eine geringere Phenylalaninexposition auch nach der Adoleszenz noch positive Effekte auf die kognitive Entwicklung haben kann [60]. Pietz et al. konnten im Jahre 1998 bei erwachsenen PKU-Patienten einen im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigeren IQ nachweisen. Dieser war aber ab dem zwölften Lebensjahr unabhängig von der diätetischen Einstellung stabil geblieben. Der bedeutendste Vorhersagewert des Intelligenzquotienten war dabei die Strenge der diätetischen Behandlung bis zum zwölften Lebensjahr. Darüber hinaus beobachteten die Autoren Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, die von der aktuellen biochemischen Kontrolle abhängig waren. Weiterhin zeigte sich bei den erwachsenen Patienten ein häufigeres Vorkommen eines Tremors und eine schlechtere Feinmotorik [84]. Brumm et al. konnten bei erwachsenen früh behandelten PKU-Patienten, die einen Intelligenz-

quotienten im Normalbereich hatten, spezifische kognitive Defizite in verschiedenen Bereichen nachweisen. Diese Defizite betreffen die ‚executive functions‘, die Aufmerksamkeit, das ‚expressive naming‘, das Wortgedächtnis und die Wortflüssigkeit. Dabei waren diese Defizite oftmals mit der Diätkontrolle während der Kindheit und nicht mit dem Phenylalaninwert während der Untersuchung assoziiert.[20]. Channon et al. haben in einer Studie von 2007 erwachsene PKU-Patienten, die ihre Diät in der Adoleszenz abgebrochen hatten, mit erwachsenen PKU-Patienten, die ihre Diät weiter fortsetzten, und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigte sich, dass sich die kognitive Leistung der Patienten, die ihre Diät in der Adoleszenz abgesetzt hatten, nur auf relativ subtile Art und Weise von der Leistung der beiden anderen Gruppen unterschied [31]. In ihrer Metaanalyse aus dem Jahre 2007 kommen Moyle et al. zu dem Ergebnis, dass jugendliche und erwachsene Patienten mit PKU im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren IQ, eine langsamere Verarbeitungsgeschwindigkeit, eine Verminderung ihrer ‚inhibitory abilities‘, eine Reduktion ihrer Feinmotorik und schlechtere Leistungen in Aufmerksamkeitstests zeigten. Bei Tests des Arbeitsgedächtnisses scheinen erwachsene PKU-Patienten hingegen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzuweisen. Die Autoren bemerken noch kritisch, dass die hier dargestellten Ergebnisse auch hätten anders ausfallen können, wenn die Mehrheit der Patienten anstelle einer gelockerten Diät eine strikte diätetische Behandlung eingehalten hätte [76]. Enns et al. kommen in ihrem Review von 2010 zu dem Schluss, dass Studien, die die Beziehung zwischen Behandlungsvariablen und der kognitiven Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter untersuchen, kognitive Defizite trotz früher Behandlung und durchschnittlichem IQ aufzeigen. Erwachsene mit PKU können Defizite der ‚executive functions‘, Probleme der Aufmerksamkeit und Beeinträchtigungen des ‚expressive naming‘, des Wortgedächtnisses und der Wortflüssigkeit aufweisen. Früh und kontinuierlich behandelte erwachsene Patienten mit PKU unterscheiden sich von gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der intellektuellen Fähigkeiten, der Verarbeitungsgeschwindigkeit, der ‚inhibition‘ und der ‚motor control‘. Dabei legen die kognitiven Defizite bei Erwachsenen nahe, dass die Funktionen durch erhöhte Phenylalaninspiegel in der frühen Gehirnentwicklung beeinträchtigt wurden oder dass spezielle Bereiche der kognitiven Funktionen möglicherweise anfälliger für nur leichte Erhöhungen oder Schwankungen der Phenylalaninspiegel sind [40].

4 Methodik der klinischen Studie

Die vorliegende Studie dient dazu, das Krankheitsbild der Phenylketonurie bei erwachsenen Patienten näher zu erforschen. Dazu wurden die Patienten medizinisch, psychologisch und neuropsychologisch untersucht. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt dabei auf der Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit der erwachsenen PKU-Patienten. Sie stützt sich dabei auf die Ergebnisse kognitiver Leistungstests. Dabei ist sich der Verfasser im Klaren darüber, dass sich durch eine ausschließliche Testdiagnostik die kognitiven Fähigkeiten von Menschen möglicherweise nicht vollständig erfassen lassen. Ein anderes Vorgehen wäre aber im Rahmen dieser Dissertation nicht möglich. Im Folgenden werden zuerst das Studiendesign und die Stichprobe beschrieben. Anschließend werden die neuropsychologischen und die psychologischen Testverfahren dargestellt sowie die klinische und magnetresonanztomographische Untersuchung erläutert.

4.1 Fragestellungen der klinischen Studie

Frage 1:

Unterscheiden sich Patienten mit Phenylketonurie hinsichtlich ihrer allgemeinen Intelligenzleistungen von gesunden Kontrollpersonen? In welchem Ausmaß treten diese auf, sind sie signifikant? Liegen altersabhängige Differenzen vor? Welche Entwicklung zeigt sich im Verlauf von fünf Jahren?

Frage 2:

Unterscheiden sich Patienten mit Phenylketonurie hinsichtlich spezifischer kognitiver Teilfunktionen von gesunden Kontrollpersonen? In welchen kognitiven Dimensionen treten Unterschiede auf? In welchem Ausmaß treten sie auf, sind sie signifikant? Liegen altersabhängige Differenzen vor? Welche Entwicklung zeigt sich im Verlauf von fünf Jahren?

Frage 3:

Gibt es Hinweise darauf, dass kognitive Defizite im Vergleich zu gesunden Probanden mit dem Alter zunehmen?

Frage 4:

Besteht ein Zusammenhang zwischen den aktuellen Phenylalaninwerten der Patienten und den Testergebnissen zur kognitiven Leistungsfähigkeit?

Frage 5:

Existiert ein Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus der Patienten und den Testergebnissen zur kognitiven Leistungsfähigkeit?

Frage 6:

Korrelieren die Testergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit mit den folgenden Parametern: Alter, aktueller Phenylalaninwert, Phenylalaninjahresmediane, Diätbeginn, Diätabbruch, Beginn der Diätlockerung?

Frage 7:

Bestehen Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der kognitiven Tests und dem familienbezogenen sozioökonomischen Status („socio economic status“)?

4.2 Studiendesign

Bei der hier durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine klinische Längsschnittstudie. Eine Kohorte, bestehend aus Patienten mit Phenylketonurie und einer Kontrollgruppe, wird nach einem Zeitraum von ungefähr fünf Jahren erneut untersucht.

Bereits in den Jahren 2005 bis 2006 waren von Feldmann und Garmann 116 PKU-Patienten und 92 Kontrollpersonen in Münster und München hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit und hinsichtlich sozialer Störungen, emotionaler Störungen und Verhaltensauffälligkeiten untersucht worden [41,45].

Ziel der aktuellen Studie ist es, die Entwicklungen auf der neuropsychologischen, psychologischen und medizinischen Ebene im Verlauf zu betrachten und die aktuellen Ergebnisse mit den Ergebnissen von vor fünf Jahren zu vergleichen. Während alle Probanden neuropsychologisch, psychologisch und klinisch untersucht wurden, erhielten die PKU-Patienten zusätzlich eine Blutentnahme und eine magnetresonanztomographische Untersuchung. Die Untersuchung der Probanden fand jeweils an einem Tag statt und nahm je nach Proband zwischen drei und vier Stunden in Anspruch.

4.3 Stichprobe

Es nahmen insgesamt 104 Personen an der vorliegenden Studie teil. Dieses Untersuchungskollektiv setzt sich aus 73 Probanden (46 PKU-Patienten und 27 gesunden Kontrollpersonen), die in Münster getestet wurden, und 31 Probanden (12 PKU-Patienten und 19 gesunden Kontrollpersonen), die in einer Vergleichsstudie in München untersucht wurden, zusammen. Dabei waren beide Studien nach dem gleichen

Design aufgebaut und es fand eine enge Zusammenarbeit statt. In Münster wurde die Untersuchung der Probanden im Zeitraum von September 2009 bis Februar 2011 durchgeführt. Zuvor hatte schon die Patientenrekrutierung stattgefunden. Die 81 PKU-Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2006 schon einmal in Münster untersucht worden waren, wurden zunächst erneut schriftlich eingeladen und im Anschluss einige Zeit später angerufen. Dass von den 81 PKU-Patienten der Ausgangsstudie schließlich nur 46 Patienten an der vorliegenden Studie teilnahmen, hat verschiedene Gründe. 17 Patienten waren aus unterschiedlichen Gründen nicht bereit, erneut an der Untersuchung teilzunehmen. Acht Patienten hatten ihren Wohnort geändert und ihre neue Adresse bzw. ihre neue Telefonnummer waren nicht zu ermitteln. Ein Patient war ins Ausland verzogen. Vier Patienten hatten die vereinbarten Termine wiederholt nicht wahrgenommen und mit fünf Patienten konnte kein gemeinsamer Termin gefunden werden. Die PKU-Patienten, die mit der Teilnahme einverstanden waren, wurden gebeten, eine gesunde Kontrollperson mitzubringen. Zur besseren Vergleichbarkeit sollte dies möglichst die gleiche Kontrollperson wie in der Ausgangsstudie sein. Da es aber nicht allen Patienten möglich war, eine Kontrollperson mitzubringen, bestand das in Münster untersuchte Kollektiv aus 46 PKU-Patienten und 27 gesunden Kontrollpersonen. Zusammen mit den in München getesteten Personen wurden in der vorliegenden Studie insgesamt 58 Patienten mit Phenylketonurie und 46 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Dabei hatten die Patienten mit Phenylketonurie ein Durchschnittsalter von 31,83 Jahren, während die gesunde Kontrollgruppe mit 38,81 Jahren im Durchschnitt etwa 7 Jahre älter war. An Phenylketonurie erkrankte Männer waren im Mittel 31,45 Jahre alt, bei Frauen mit Phenylketonurie betrug das Durchschnittsalter 32,03 Jahre. In der Kontrollgruppe waren die Männer im Durchschnitt 37,13 Jahre alt, die Frauen im Mittel 40,30 Jahre. Betrachtet man die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv und der Kontrollgruppe, fällt auf, dass deutlich mehr weibliche PKU-Patienten untersucht wurden, während in der Kontrollgruppe die Frauen nur leicht in der Überzahl waren. Dies veranschaulicht Tabelle 2.

Anhand eines strukturierten Interviews konnten weitere Informationen über die Probanden gesammelt werden, von denen einige nun dargestellt werden sollen, um die Stichprobe genauer zu beschreiben.

	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>	<u>gesamt</u>
PKU-Patienten			
-Anzahl	20	38	58
-Anteil in Prozent	34,5%	65,5%	
Kontrollgruppe			
-Anzahl	21	25	46
-Anteil in Prozent	45,6%	54,4%	
Gesamt			
-Anzahl	41	63	104
-Anteil in Prozent	39,4%	60,6%	

Tabelle 2: Geschlechterverteilung

	<u>6 Jahre</u>	<u>7 Jahre</u>	<u>8 Jahre</u>	<u>gesamt</u>
PKU-Patienten				
-Anzahl	32	25	0	57
-Anteil in Prozent	56,1%	43,9%	0%	
Kontrollgruppe				
-Anzahl	29	16	1	46
-Anteil in Prozent	63%	34,8%	2,2%	
gesamt				
-Anzahl	61	41	1	103
-Anteil in Prozent	59,2%	39,8%	1%	

Tabelle 3: Alter bei Einschulung

Betrachtet man das Alter der Einschulung, so zeigt sich, dass die Mehrzahl der PKU-Patienten und auch die Mehrzahl der Kontrollpersonen im Alter von sechs Jahren ein-

geschult wurden. Während dies bei den PKU-Patienten etwas mehr als die Hälfte ist, waren über 60 % der Kontrollpersonen mit sechs Jahren eingeschult worden (siehe Tabelle 3). Es ist zu beobachten, dass mehr Kontrollpersonen als PKU-Patienten der Ziffer 1 (abgeschlossene Lehre oder schulische Ausbildung) zuzuordnen sind. Gleichzeitig zeigt sich, dass mehr PKU-Patienten ohne Schulabschluss bleiben. Hinsichtlich einer akademischen Ausbildung besteht ein leichtes Übergewicht bei den PKU-Patienten.

	<u>Ziffer 0</u>	<u>Ziffer 1</u>	<u>Ziffer 2</u>	<u>ge- samt</u>
PKU-Patienten				
-Anzahl	6	41	10	57
-Anteil in Pro- zent	10,5%	71,9%	17,5%	
Kontrollgruppe				
-Anzahl	1	38	7	46
-Anteil in Pro- zent	2,2%	82,6%	15,2%	
gesamt				
-Anzahl	7	79	17	103
-Anteil in Pro- zent	6,8%	76,7%	16,5%	

Tabelle 4: Sozioökonomischer Status

4.4 Messinstrumente

Im Folgenden werden die verschiedenen Verfahren beschrieben, die bei der neuropsychologischen und psychischen Untersuchung der Probanden verwendet wurden. Bei den in Münster untersuchten Probanden wurde der Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE) aus dem Jahre 2006 durchgeführt, bei den in München untersuchten Probanden der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R) als Vorgängerversion des WIE.

4.4.1 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R)

Beim Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R) handelt es sich um die deutschsprachige Version des Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R). Wie auch allen anderen Wechsler-Tests liegt dem HAWIE-R das Konzept der allgemeinen Intelligenz zugrunde. Wechsler definiert Intelligenz als „die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ [16,S 142]. Der HAWIE-R besteht aus einem Verbalteil, der sich aus sechs Untertests zusammensetzt, und einem Handlungsteil, der aus fünf Untertests besteht. So können sowohl die verbal-theoretischen als auch die praktischen Fähigkeiten des Probanden gemessen werden. Das resultierende Gesamtergebnis des HAWIE-R dient zur Einschätzung des allgemeinen geistigen Leistungsvermögens des Probanden [16]. Im Folgenden werden die Untertests kurz beschrieben. Zum Verbalteil des HAWIE-R gehören folgende Tests:

Allgemeines Wissen: Es werden die Breite des Allgemeinwissens und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt geprüft.

Zahlennachsprechen: Dieser Untertest soll die akustische Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und die Selbstkontrolle prüfen.

Wortschatztest: Hier werden die allgemeine Sprachentwicklung und der Bestand an sprachlichen Kenntnissen gemessen.

Rechnerisches Denken: Dieser Test erfordert die Fähigkeit, rechnerische Operationen leichter Art im Kopf durchzuführen.

Allgemeines Verständnis: Hier sollen die praktische Urteilsfähigkeit, die Fähigkeit, aus Erfahrung zu lernen und in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken, geprüft werden.

Gemeinsamkeitenfinden: Dieser Untertest erfordert logisches und abstraktes Denken in Kategorien.

Der Handlungsteil des HAWIE-R besteht aus folgenden Tests:

Bilderergänzen: Die Fähigkeit, bekannte Formen, Gegenstände und Figuren zu erkennen und dabei wesentliche von unwesentlichen Details zu unterscheiden, wird geprüft.

Bilderordnen:	Dieser Untertest erfordert die Fähigkeit, auf visuellem Wege soziale Handlungsabläufe zu erfassen.
Mosaik-Test:	Hiermit sollen das räumliche Vorstellungsvermögen, die psychomotorische Koordination, die Kombinationsfähigkeit und die Flexibilität des Denkens erfasst werden.
Figurenlegen:	Es wird die Fähigkeit zur Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren gemessen.
Zahlen-Symbol-Test:	Dieser Untertest dient dazu, die allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, die visuellmotorische Koordination und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben zu erfassen [16].

Die verschiedenen Untertests können darüber hinaus in Power-Tests und Aufgaben mit Speed-Komponente unterteilt werden. Bei den Power-Tests, zu denen die Verballeistungen zählen, werden die Aufgaben innerhalb eines Untertests sukzessive schwieriger. Bei den Aufgaben mit Speed-Komponente erhalten die Patienten mehr Punkte für eine Aufgabe, je schneller sie diese lösen. Hierzu zählen die fünf Handlungstests und der Verbaltest ‚Rechnerisches Denken‘.

Durchführung: Der HAWIE-R ist ein Einzeltest. Er ist für Probanden von 16-74 Jahren geeignet. Die gesamte Testdurchführung nimmt etwa 60-90 Minuten in Anspruch [104].

Objektivität: Aufgrund der detaillierten Hinweise in der Handanweisung kann die Durchführungsobjektivität als gewährleistet angesehen werden. Die Auswertungsobjektivität hingegen ist durch den Ermessensspielraum bei einigen Untertests des Verbalteils vermindert.

Reliabilität: Die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) beträgt im gesamten Verbalteil je nach Altersgruppe zwischen 0,93 und 0,97. Im gesamten Handlungsteil liegt sie zwischen 0,89 und 0,93. Die innere Konsistenz des Gesamttests bewegt sich zwischen 0,95 und 0,97. Zur Stabilität werden keine Angaben gemacht.

Validität: Durch eine Faktorenanalyse zeigten sich im Verbal- und Handlungsteil folgende Ergebnisse: Die Untertests des Verbalteils haben ihre höchsten Ladungen auf dem ersten Faktor, während die Untertests des Handlungsteils am höchsten auf dem

zweiten Faktor laden. Außerdem wurde in einer Varianzanalyse deutlich, dass die Leistungen in den einzelnen Untertests mit höherer Schulbildung besser ausfallen.

Normen: Der HAWIE-R wurde an einer Stichprobe von 2000 Personen, die in neun Altersgruppen unterteilt war, geeicht. Dabei orientierte sich die Stichprobe hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schulbildung an repräsentativen Angaben des Statistischen Bundesamtes [16].

4.4.2 Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE)

Es handelt sich beim Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE) um die deutschsprachige Version der Wechsler Adult Intelligence Scale WAIS-III. Diese Testversion wurde 2006 als Revision des HAWIE-R veröffentlicht. Ein Grund für die Revision war, dass der HAWIE-R auch in den neuen Bundesländern benutzt wurde, obwohl er nur für die alten Bundesländer normiert worden war. Es handelt sich beim WIE um einen Individualtest, mit dem die kognitiven Fähigkeiten von Erwachsenen zwischen 16 und 89 Jahren untersucht werden können. Während das Grundkonzept Wechslers beibehalten wurde, unterscheidet sich der WIE jedoch in einigen Bereichen von seinen Vorgängern [102]. Die wesentlichen Veränderungen beziehen sich auf die Testanweisungen, auf neue Aufgabeninhalte in den meisten Untertests, auf klarere Auswertungsanweisungen und auf neue Untertests. Darüber hinaus können neben der Berechnung von Gesamt-IQ, Verbal-IQ und Handlungs-IQ zusätzliche Indexwerte für Teilleistungsbereiche berechnet werden [109]. Bei den Indexwerten handelt es sich um sprachliches Verständnis, Wahrnehmungsorganisation, Arbeitsgedächtnis und Arbeitsgeschwindigkeit. Der WIE besteht aus 14 Untertests, je sieben Verbaltests und Handlungstests. Zur Bestimmung der IQ-Werte reicht es jedoch aus, elf dieser vierzehn Untertests durchzuführen. Dies sind im Verbalteil der ‚Wortschatz-Test‘, das ‚Gemeinsamkeitenfinden‘, das ‚Rechnerische Denken‘, das ‚Zahlennachsprechen‘, das ‚Allgemeine Wissen‘ und das ‚Allgemeine Verständnis‘ sowie im Handlungsteil das ‚Bilderergänzen‘, der ‚Zahlen-Symbol-Test‘, der ‚Mosaik-Test‘, der ‚Matrizen-Test‘ und das ‚Bilderordnen‘. Die Untertests ‚Symbolsuche‘, ‚Buchstaben-Zahlen-Folge‘ und ‚Figurenlegen‘ können ersatzweise zur Berechnung der IQ-Werte herangezogen werden, wenn bestimmte Untertests nicht eingesetzt oder verwertet werden können. Darüber hinaus werden sie benötigt, wenn sowohl IQ-Werte als auch Index-Werte bestimmt werden sollen [109]. Im Vergleich zum HAWIE-R beinhaltet der WIE also drei neue Untertests:

- Matrizen-Test:** Dem Probanden liegt eine unvollständige Serie geometrischer Muster vor. Er muss das Konstruktionsprinzip erkennen und die Serie durch Auswahl eines von fünf zusätzlich vorgegebenen Mustern vervollständigen.
- Symbolsuche:** Der Proband muss gepaarte Gruppen von abstrakten Formen und Symbolen vergleichen und herausfinden, ob beide Gruppen ein gemeinsames Symbol enthalten.
- Buchstaben-Zahlen-Folgen:** Dem Probanden werden Folgen von Zahlen und Buchstaben unterschiedlicher Länge vorgelesen. Dieser muss daraufhin zunächst die Zahlen in aufsteigender Folge und anschließend die Buchstaben in alphabetischer Folge wiederholen [102].

In unserer empirischen Untersuchung haben wir zur Bestimmung der IQ-Werte, wie oben beschrieben, nur die ersten elf Untertests des WIE verwandt. Im Vergleich zum HAWIE-R wurde im Handlungsteil also nur das ‚Figurenlegen‘ durch den ‚Matrizen-Test‘ ersetzt.

Durchführung: Es ist wichtig, die Leistung der Testpersonen unter den im Testmanual beschriebenen standardisierten Bedingungen zu prüfen. Die Untersuchung sollte in einem ruhigen, angemessen beleuchteten und angenehm temperierten Raum stattfinden. Um einen reibungslosen Testverlauf zu gewährleisten, sollte der Testleiter die Testvorgabe gut beherrschen. Die im Testmanual enthaltenen Anweisungen zu den Untertests und zur Auswertung müssen genauestens eingehalten werden. Die Durchführung der für die Berechnung der IQ-Werte erforderlichen elf Untertests dauert etwa 60-90 Minuten [109].

Objektivität: Das Manual des WIE beinhaltet ausführliche und genaue Vorgaben zur Testdurchführung und den Rahmenbedingungen. Bei einzelnen Untertests erfordert die Testvorgabe jedoch eine intensive Interaktion mit dem Testanden. Einbußen der Durchführungsobjektivität sind hier nicht auszuschließen [75]. „Die Auswertungsobjektivität wird insbesondere durch detaillierte Anweisungen bei der Punktvergabe auf Itemebene sehr unterstützt“ [75,S 369]. Bei einzelnen Aufgaben, bei denen der Reaktionsraum der Testanden nicht beschränkt ist, kann die Auswertungsobjektivität jedoch nicht vollständig gesichert werden. Durch die weitgehende Standardisierung der Befunde ist die Interpretationsobjektivität gegeben [75].

Reliabilität: Die Reliabilitäten für die einzelnen Untertests wurden mit der nach Spearman-Brown korrigierten Testhalbierungsmethode geschätzt. Die Reliabilitäten der IQ- und Index-Werte wurden dann aus den Interkorrelationen und Reliabilitäten der Untertests berechnet, die in die jeweiligen IQ- und Index-Werte eingehen [109]. Es liegen für den WIE keine Testwiederholungsreliabilitäten vor. Hierfür wird auf Werte der Originalfassung verwiesen. Die über die Altersgruppen hinweg bestimmten mittleren Reliabilitäten liegen für die Subtests zwischen 0,70 und 0,92. Die mittleren Reliabilitäten der IQ-Werte variieren zwischen 0,94 (Handlungs-IQ) und 0,97 (Gesamt-IQ), der Verbal-IQ hat eine mittlere Reliabilität von 0,96 [75].

Validität: Dem WIE wird eine durch Experten abgesicherte inhaltliche Validität attestiert. Bei der Beurteilung der Validität liegt der Focus aber auf wenigen zentralen Fragestellungen. Ansonsten wird auf die Befundlage anderer Sprachversionen des WIE verwiesen. Diese sind jedoch nicht ohne Weiteres auf die deutsche Fassung übertragbar [75]. „Die vorgelegte Validitätsevidenz besteht in umfangreichen Hauptkomponenten- und konfirmatorischen Faktorenanalysen. Letztere zeigen, dass ein Modell mit vier den Indexwerten entsprechenden Faktoren am besten die den Untertests zugrunde liegende faktorielle Struktur repräsentiert [75,S 370] “. Belege für konvergente und divergente Validität fehlen. Auch Befunde für die Hochbegabungsdiagnostik liegen nicht vor [75].

Normierung: Die Normierungsstichprobe wurde von 1999 bis 2005 in Deutschland, Österreich und der Schweiz erhoben und bestand aus 1897 Probandinnen und Probanden. Es wird kein Repräsentativanspruch erhoben. Dabei umfasst die Normierungsstichprobe eine Altersspanne von fast 75 Jahren, in der es erhebliche Veränderungen im Bildungssystem und im Anteil höherer Schulabschlüsse gegeben hat [75,109]. „Die wenigen soziodemographischen Angaben deuten keine extremen Verzerrungen hinsichtlich der Allgemeinbevölkerung an [75,S 369] “.

Bewertung: Der Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene zeichnet sich durch „eine breite, abwechslungsreiche Erhebung mehrerer kognitiver Fähigkeiten aus. Die Übersetzung in viele Sprachen und die jahrzehntelange Verwendung sprechen für eine hohe Verfahrensakzeptanz [75,S 370] “. Insbesondere für die klinische Einzelfalldiagnostik ist er sicherlich ein nützlicher Test. Durch das teiladaptive Vorgehen erlaubt der WIE die zuverlässige Messung relevanter Intelligenzkomponenten in einem breiten Spektrum. Negativ zu bewerten ist die „Diskrepanz zwischen der konzeptionellen Einteilung Wechslers in verbale und handlungsbezogene Intelligenzaspekte einerseits und

neueren Forschungserkenntnissen sowie methodischen Weiterentwicklungen andererseits. So wird durch die Einführung der Komponenten Arbeitsgedächtnis und Arbeitsgeschwindigkeit eine Anbindung an die moderne kognitive Psychologie angestrebt. Dennoch wird an der theoretisch und empirisch unhaltbaren Unterscheidung zwischen Verbal- und Handlungs-IQ festgehalten“ [75,S 370]. Dieses Konzept ist in der amerikanischen Neuauflage (WAIS 4) zugunsten der faktoriellen Auswertung aufgegeben worden. Dies wäre auch für die deutschsprachige Variante eine wünschenswerte Entwicklung [75].

4.4.3 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Mit dem Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) von Oswald und Roth soll die kognitive Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst werden. Er wurde in Anlehnung an den Trail-Making-Test entwickelt und sollte eine Alternative zu den gängigen Intelligenztests darstellen. Denn diese sind in der Regel sprach-, motivations- und milieuabhängig. Der ZVT soll die basale kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit als spezifische Intelligenzfunktion messen [16].

Durchführung: Der ZVT ist im Alter von acht bis 16 Jahren als Gruppentest und im Alter von acht bis 60 Jahren als Einzeltest durchführbar. Der Proband bekommt vier Zahlen-Matrizen vorgelegt, auf denen sich jeweils die Zahlen von 1 bis 90 in unterschiedlicher Reihenfolge befinden. Nach der Bearbeitung des Übungsbogens erhalten die Probanden die Matrizen in beliebiger Reihenfolge und müssen diese beim Einzeltest jeweils schnellstmöglich ausfüllen. Je nach Leistung und Alter schwankt die Gesamtdauer des Tests zwischen fünf und zehn Minuten [16]. In unserer empirischen Untersuchung führten wir bei den Probanden den Einzeltest durch.

Objektivität: Durch die vollständige Standardisierung kann die Objektivität des Verfahrens hinsichtlich Durchführung, Auswertung und Interpretation als gegeben angesehen werden.

Reliabilität: Die Retestreliabilität des Einzeltests variiert je nach Altersgruppe zwischen 0,84 und 0,97. Die Konsistenzkoeffizienten beim Einzeltest liegen zwischen 0,89 und 0,97 [16]. Es kann also von einer hohen Zuverlässigkeit des ZVT ausgegangen werden.

Validität: Der ZVT wurde mit verschiedenen Intelligenztests korreliert (PSB, IST, HAWIE, RAVEN, CFT 3, FAKT, BIS). Es ergaben sich Korrelationen zwischen $r=-0,40$

und $r=-0,83$. Das negative Vorzeichen bedeutet hier, dass schnelle Bearbeitungszeiten im ZVT mit guten Ergebnissen in den anderen Tests kovariieren [16].

Normierung: Der ZVT wurde an einer Gesamtstichprobe von 2109 Personen normiert. Dabei wurden Alter, Schulart und Gemeindegröße berücksichtigt. Da die Normen jedoch aus den 70er Jahren stammen, sollte bei ihrer Benutzung beachtet werden, dass sie eventuell veraltet sind [16].

Bewertung: „Der ZVT kann als brauchbares Verfahren zur Abschätzung eines besonderen Aspekts der intellektuellen Leistungsfähigkeit im Sinne eines Screenings empfohlen werden. Er ist relativ fair gegenüber kulturellen Einflüssen, theoretisch begründet und bezüglich aller Gütekriterien ausreichend.“ [48,S.52].

4.4.4 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2-Test)

Beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2-Test) handelt es sich um einen allgemeinen Leistungstest. Er soll die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung erfassen. Brickenkamp konzipierte ihn als standardisierte Weiterentwicklung der Durchstreichtests [19]. Unter Aufmerksamkeit versteht er Selektion. Das Konstrukt Konzentration definiert Brickenkamp als „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“ [19,S 7]. Die Konzentrationsleistung ergibt sich beim d2-Test aus der individuellen Koordination von drei Verhaltenskomponenten. Dies sind das Tempo bzw. die Quantität (Antrieb), die Qualität (Kontrolle) und der zeitliche Verlauf der Leistung (Kontrolle) [19].

Durchführung: Der d2-Test kann bei Probanden im Alter von neun bis 60 Jahren durchgeführt werden. Er liegt als Einzel- und als Gruppentest vor. Es gibt in der Handanweisung standardisierte Instruktionen für Kinder und Erwachsene [16]. Da wir in unserer empirischen Untersuchung den Einzeltest bei erwachsenen Probanden durchführten, beziehen sich die weiteren Durchführungshinweise auf diesen Umstand. Vor Testbeginn wird anhand einer Übungszeile geprüft, ob der Teilnehmer die Aufgabenstellung erfasst hat. Es geht beim d2-Test darum, dass die Probanden in einer Reihe ähnlicher Zeichen jedes d, das mit insgesamt zwei Strichen versehen ist, durchstreichen. Dabei sind sowohl Schnelligkeit als auch Fehlerfreiheit von Bedeutung. Die Probanden haben pro Testzeile 20 Sekunden Zeit. Bei 14 Testzeilen dauert der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test ohne Testinstruktion 4 Minuten und 40 Sekunden [16].

Objektivität: Die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität wird durch standardisierte Instruktionen und klare Auswertungsrichtlinien gewährleistet. Darüber hinaus dienen ein Interpretationsschema sowie ein Klassifikationsschema des Testverhaltens der Interpretationsobjektivität [16].

Reliabilität: Die Messwerte für die Mengenleistung bzw. das Bearbeitungstempo (GZ), die einfach korrigierte Mengenleistung (GZ-F) und den Konzentrationsleistungswert (KL) des Aufmerksamkeits-Belastungs-Tests zeigten sich unabhängig von der angewandten Technik und der geprüften Stichprobe bezüglich der inneren Konsistenz als hoch reliabel ($r > 0,90$). Auch für die Fehlerwerte (F, F%) konnten in klinischen Stichproben sehr hohe Konsistenzen ermittelt werden. Die Stabilität wurde durch Testwiederholungen nach verschiedenen Zeiträumen (fünf Stunden bis vierzig Monate) geschätzt. Die Testwerte GZ, GZ-F und KL erfüllen dabei die Anforderungen an die Messwertstabilität recht gut. Weniger zeitstabil hingegen sind F, F% und SB. Sie besitzen also eher eine diagnostische als eine prognostische Aussagekraft [19].

Validität: Sowohl Konstruktvalidität als auch faktorielle und empirische Validität können durch eine Vielzahl von Studien belegt werden. Mit den diversen Intelligenztests zeigten sich in zahlreichen Untersuchungen meist nur geringe Korrelationen. Ausnahmen davon sind die Korrelationen mit der Merkfähigkeit (IST) und dem Zahlensymboltest des HAWIE [16].

Normierung: In der Handanweisung liegen geschlechts-, altersgruppen- und schulspezifische Normen für Kinder und Jugendliche im Alter von 9-19 Jahren (N=3132) und Normen für Erwachsene bis 59 Jahre (N=3000) vor. Die gesamte Standardisierungsstichprobe beträgt also mehr als 6000 Personen. Da die Normen allerdings aus dem Jahre 1969 stammen, ist ihre Aktualität zumindest fraglich [16,19].

Bewertung: Es handelt sich beim Aufmerksamkeits-Belastungs-Test um ein „bewährtes und wissenschaftlich gesichertes Verfahren zur Erfassung kurzfristiger Aufmerksamkeit und Konzentration im Zusammenhang unterschiedlichster Fragestellungen. Der Test wird seitens der Testpersonen gut angenommen, ist ökonomisch durchzuführen und dank des Protokollblattes mit integrierten Normwerten gut zu interpretieren - allerdings sind die Normen überaltert“ [19,S 88]. Außerdem ist kritisch zu bewerten, dass im Testhandbuch wichtige Theorien der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsforschung keine Erwähnung finden [16]. „In welcher Art und Weise sich Konzentration von Aufmerksamkeit abgrenzen lässt, wird genauso wenig diskutiert wie eine Abgrenzung zu

verschiedenen anderen Aufmerksamkeitskonzepten (selektive Aufmerksamkeit als geteilte und fokussierte Aufmerksamkeit, Alertness, Daueraufmerksamkeit, Vigilanz) [16,S 303]. In der hier benutzten 8. Auflage des d2-Tests wurde ein neuer Konzentrationsleistungswert (KL-Wert) eingeführt. Der Vorteil dieses Wertes im Gegensatz zum GZ-F Wert soll darin liegen, dass er gegenüber dem Überspringen von Testteilen und dem wahllosen Durchstreichen aller Zeichen als verfälschungsresistent beschrieben wird [16].

4.4.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Es handelt sich beim ‚Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest‘ (VLMT) von Helmstaedter und Durwen um die deutsche Adaption des ‚auditory verbal learning tests‘ (AVLT) von Rey [49]. Mit dem VLMT können verschiedene Aspekte der verbalen Lern- und Merkfähigkeit erfasst werden [96]. Dies sind im Einzelnen die ‚unmittelbare Gedächtnisspanne‘, die ‚Lernleistung‘, die ‚Wiedergewinnungsleistung‘, der ‚Verlust durch Interferenz‘ und die ‚Wiedererkennungslleistung‘. Zugrunde liegen dem Test dabei die experimentellen Paradigmen der ‚Reproduktionsmethode‘ und der ‚Wiedererkennungsmethode‘ [49]. „Über die Reproduktionsmethode untersucht man die Fähigkeit, neu erworbene Gedächtnisinhalte durch freien Abruf zu reproduzieren. Bei der Wiedererkennungsmethode kann über die Vorlage von Hinweisreizen die Behaltensleistung von Gedächtnisinhalten, die nach längerer Zeit spontan nicht mehr reproduziert werden können, geprüft werden“ [49,S 23-24]. Während die ‚unmittelbare Gedächtnisspanne‘ in erster Linie ein Maß für das Kurzzeitgedächtnis ist, sind an der ‚Lernleistung‘ bereits stärkere Aspekte des Langzeitgedächtnisses beteiligt. Viele Hirngeschädigte unterscheiden sich bezüglich der ‚unmittelbaren Gedächtnisspanne‘ nicht von Gesunden. Hinsichtlich des Lernens und Einprägens zeigen sie jedoch nicht selten eine reduzierte Leistungsfähigkeit [49].

Durchführung und Auswertung: Dem Probanden wird zunächst eine Wortliste mit 15 Substantiven vorgelesen. Der Proband wird daraufhin aufgefordert, möglichst viele dieser Wörter zu reproduzieren. Die Reihenfolge ist dabei beliebig. Die Reproduktionsleistung in diesem ersten Durchgang ist als ‚unmittelbare Gedächtnisspanne‘ definiert. Das beschriebene Vorgehen wird dann noch viermal wiederholt. Die erreichte Erinnerungsleistung nach dem fünften Vorlesen der Substantivliste abzüglich der ‚unmittelbaren Gedächtnisspanne‘ wird als ‚Lernleistung‘ definiert. Anschließend wird dem Probanden eine zweite Liste mit 15 neuen Substantiven als Interferenzliste präsentiert und abgefragt. Direkt danach muss die Testperson alle aus der ersten Wortli-

ste erinnerlichen Substantive nennen. Die Reproduktionsleistung bei diesem sechsten Abruf der ersten Substantivliste ist als ‚Wiedergewinnungsleistung‘ definiert. Die Differenz der Reproduktionsleistung beim fünften und sechsten Abfragen der ersten Substantivliste stellt den ‚Verlust durch Interferenz‘ dar [49]. Man spricht auch von retroaktiver Hemmung, „da sich die Neuaufnahme von Lerninhalten negativ auf die Reproduktion bereits etablierten Gedächtnismaterials auswirkt“ [49,S 28]. Nach einer Pause von 30 Minuten erfolgt dann die auditorische Präsentation einer aus 50 Substantiven bestehenden dritten Wortliste, die sowohl die Wörter aus der ersten und zweiten Wortliste als auch phonetisch und semantisch ähnliche Wörter enthält. Die Testperson soll die Substantive aus der ersten Liste benennen. Dabei wird die Anzahl der erkannten Wörter als ‚Wiedererkennungslleistung‘ definiert [49].

Objektivität: Im Manual werden keine Angaben zur Objektivität gemacht. Die Durchführungsobjektivität ist eingeschränkt, da keine Festlegung der möglichen Rückmeldungen an den Patienten vorliegt.

Reliabilität: Die Reliabilität ist bisher noch kaum untersucht. Es liegen keine Angaben zu interner Konsistenz und weiteren Reliabilitätsmaßnahmen vor.

Validität: Dass sich die VLMT-Daten der 25- bis 34jährigen nicht signifikant von einer amerikanischen AVLNT-Normierungsstudie unterscheiden, zeigt die Vergleichbarkeit von VLMT und AVLNT. Außerdem ist die diskriminante Validität zwischen dem CVLT (California Verbal Learning Test) und AVLNT und damit auch zum VLMT gegeben. Bezüglich der Kriteriumsvalidität ist zu sagen, dass der VLMT als sensitiv für linksseitige mesio-temporale Funktionsstörungen, insbesondere eine verzögerte Abrufleistung, gilt.

Normierung: Der VLMT wurde an einer Stichprobe von 515 hirngesunden Probanden im Alter von 6-79 Jahren (317 männlich, 198 weiblich) normiert. Es liegen Prozentränge und T-Werte für fünf Altersgruppen vor [91].

Bewertung: Der VLMT scheint insgesamt ein sensitives Instrument zur Erfassung und Differenzierung von verbalen Lern- und Merkfähigkeitsstörungen zu sein. Er ist in seiner Anwendung kurz und einfach und ermöglicht die Erhebung einer Vielzahl von Gedächtnisparametern [49]. Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest hat eine lange neuropsychologische Anwendungstradition und ist in den internationalen neuropsychologischen Testhandbüchern vertreten. Kritisch zu bewerten ist in erster Linie die bisher mangelhaft untersuchte Reliabilität des VLMT [91].

4.4.6 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Der Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) wurde 1985 von Bäumler auf der Basis des ‚Stroop-Testes‘ entwickelt [12,91]. Es handelt sich beim Farbe-Wort-Interferenztest um einen leicht anwendbaren sensumotorischen Speed-Leistungstest, der die kognitiven Grundfunktionen des Lesens, Benennens und der Selektivität erfassen soll. Der FWIT besteht aus drei verschiedenen Aufgabenarten. Diese sind das Lesen von Farbwörtern, das Benennen der Farbe von Farbstrichen und das Benennen von Farben bei der ‚Farbe-Wort-Inkongruenz‘ (sog. Interferenzversuch). Die verschiedenen Untertests sollen dazu dienen, Fähigkeiten der Informationsverarbeitung (Auswahl, Codierung, Decodierung) im optisch-verbale Funktionsbereich zu messen. Mit dem FWIT werden also folgende kognitive Leistungsfunktionen untersucht: „Lesegeschwindigkeit, Benennungsgeschwindigkeit (Nomination), konzentrativer Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen (sog. Selektivität bzw. Interferenzneigung) und sensumotorische Aktionsgeschwindigkeit (allgemeiner Speedfaktor oder Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung“ [12,S 7].

Durchführung und Auswertung: Der FWIT wird als Einzelversuch durchgeführt. Zuerst wird dem Probanden eine Übungstafel vorgelegt, um sicherzustellen, dass die Aufgabenstellung erfasst wurde. Danach muss der Proband die beschriebenen Untertests nacheinander bearbeiten. Dabei gibt es je drei Testtafeln zum Farbwörterlesen, Farbstrichebenennen und zum Interferenzversuch. Die Zeit, die der Proband für die einzelnen Testtafeln benötigt, ist das hauptsächliche Leistungskriterium. Nur bei den Interferenztafeln werden auch die Fehler registriert, gehen aber nicht in die Testscores ein. Für jeden der Untertests wird dann der Median aus den Lese- bzw. Benennungszeiten gebildet. Dieser wird anhand von Tabellen in T-Werte transformiert. So entstehen die Grundvariablen FWL für das Farbwörterlesen, FSB für das Farbstrichebenennen und INT für den Interferenzversuch [12]. Das Gesamtniveau der Leistungen in diesen drei Grundvariablen ist als guter Indikator der Arbeitsgeschwindigkeit anzusehen. Darüber hinaus „werden mit den Variablen NOM und SEL noch zwei regressionsbereinigte Residualwerte als Kenngrößen berechnet“ [12,S 9]. NOM stellt dabei das sogenannte ‚bereinigte Farbenbenennen‘ dar, ist jedoch weniger zuverlässig als FSB und daher nur mit Vorbehalt zu interpretieren. SEL hingegen beschreibt nur die ‚bereinigte oder spezifische Interferenzvariable‘, ohne die Arbeitsgeschwindigkeit zu berücksichtigen. Schlussendlich bilden die drei Variablen FWL, NOM und SEL dann das sogenannte ‚Drei-Faktoren-Profil‘. Durch dieses Profil sollen die im Farbe-Wort-Interferenztest ent-

haltenen kognitiven Grundfunktionen des ‚sensumotorischen Aktionstempos‘ (AKT), der ‚Nomination‘ (NOM) und der ‚Selektivität‘ (SEL) repräsentiert werden [12]. Die Durchführung des FWIT dauert im Regelfall etwa zehn Minuten.

Objektivität: Sowohl die Durchführung als auch die Auswertung sind als hoch objektiv anzusehen. Dadurch, dass mehrere Fähigkeiten in einen einzelnen Kennwert einfließen können, wird eine einheitliche Interpretation jedoch erschwert [16].

Reliabilität: Die Konsistenzen für die Variablen FWL, FSK und INT liegen zwischen 0,95 und 0,98. Die Wiederholungsreliabilitäten bewegen sich zwischen $r=0,90$ und $r=0,96$ [12]. Es fehlen Angaben zum Stichprobenumfang [16].

Validität: Es werden recht hohe Interkorrelation ($r=0,62-0,74$) für die drei Untertests berichtet. Besonders beim Interferenztest wurde eine starke Altersabhängigkeit beobachtet. Dabei nehmen die Leistungen im Erwachsenenalter ab. Weiterhin konnten beim FWIT starke Übungseffekte (speziell beim Interferenzwert) nachgewiesen werden. Die Untertests korrelieren positiv mit bekannten Konzentrations- und Aufmerksamkeits-tests. Dabei liegen die Korrelationen im Mittel bei $r=0,45$. Verschiedene Schulnoten korrelieren von $r=0,20$ bis $r=0,40$ mit dem Gesamtwert [16].

Normierung: Die Normierung des Tests fand an verschiedenen Stichproben statt. So liegt eine heterogene Gruppe von 480 Erwachsenen im Alter von 16-84 Jahren den „allgemeinen Leistungsnormen“ für sämtliche Kennwerte zugrunde. Darüber hinaus gibt es noch altersspezifische Normen für die drei Untertests. Außerdem sind noch altersunspezifische Normen zu den fünf Kennwerten für Angestellte sowie Studenten und Akademiker vorhanden [16].

Bewertung: „Der FWIT eignet sich sehr gut zur raschen Orientierung über das allgemeine kognitive Leistungsvermögen (kognitive Grundfähigkeit, psychische Fitness)“ [12, S 33]. Er wird sowohl in der Forschung als auch in der vorklinischen und klinischen Diagnostik eingesetzt. [98].

4.4.7 Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R)

Es handelt sich bei der Symptom-Checkliste (SCL-90-R, Deutsche Version) von Derogatis um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der psychischen Belastung innerhalb der letzten sieben Tage. Der Fragebogen besteht aus 90 Fragen und lässt sich in verschiedene Skalen unterteilen. Dies sind Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, phobische

Angst, paranoides Denken und Psychotizismus. Dabei wurden sieben Fragen keiner dieser Skalen zugeordnet und können bei Bedarf getrennt ausgewertet werden [16]. Bei der Testkonstruktion gingen Derogatis et al. „von psychologisch-psychiatrischen Konstrukten aus, die ihnen aufgrund ihrer klinischen Erfahrung relevant erschienen“ [16,S 1071].

Durchführung: Die Testperson wird angewiesen, den Test selbstständig auszufüllen und keine Fragen auszulassen. Sie muss bei jeder Frage beantworten, ob sie ‚überhaupt nicht‘, ‚ein wenig‘, ‚ziemlich‘, ‚stark‘ oder ‚sehr stark‘ unter den aufgeführten Symptomen gelitten hat. Dabei eignet sich der SCL-90-R-Fragebogen für Probanden ab 14 Jahren. Die Durchführung des Tests dauert zwischen 10 und 15 Minuten [16].

Objektivität: Sowohl die Durchführung als auch die Auswertung und die Interpretation sind als objektiv anzusehen.

Reliabilität: Die Reliabilität für die einzelnen Skalen des SCL-90-R ist zufriedenstellend, während die Reliabilität für den globalen Kennwert GSI als gut bezeichnet werden kann. So liegt die interne Konsistenz der einzelnen Skalen (Cronbachs Alpha) für klinische Stichproben zwischen 0,79 und 0,89 und für nichtklinische Stichproben zwischen 0,51 und 0,83. Die Konsistenzkoeffizienten für den globalen Kennwert GSI erreichen sogar Werte zwischen 0,94 und 0,98. Die im Abstand von einer Woche an einer studentischen Stichprobe untersuchte Retestrelabilität liegt je nach Skala zwischen 0,69 und 0,92 [16].

Validität: Im Testmanual werden zur Validitätsprüfung verschiedene Untersuchungen zur faktoriellen, konvergenten und diskriminanten Validität aufgeführt. „Die relativ hohen Interkorrelationen der einzelnen Skalen weisen darauf hin, dass mit der SCL-90-R vor allem ein allgemeiner psychischer Stressfaktor gemessen wird“ [16, S 1073].

Normierung: Anhand einer Stichprobe von 1006 ‚normal Gesunden‘ erfolgte 1992 die Normierung. Dabei wurde die Eichstichprobe noch in männliche und weibliche Probanden unterteilt. Diese wurden dann nochmals hinsichtlich ihres Bildungsstands differenziert [16].

Bewertung: Der SCL-90-R kann sowohl im ambulanten psychiatrischen als auch im psychosozialen Bereich eingesetzt werden. Darüber hinaus eignet er sich in allgemeinmedizinischen, chirurgischen oder internistischen Einrichtungen als Forschungs-

instrument. Auch eine Verlaufsbeurteilung ist mit dem SCL-90-R möglich [16]. Hessel et al. bemerken aber kritisch, dass mit dem SCL-90-R eine „valide Erfassung voneinander abgrenzbarer Symptombereiche mittels verschiedener Subskalen“ [46, S] nicht möglich zu sein scheint. Deshalb sollten zukünftig lediglich die drei globalen Kennwerte des SCL-R-90 berechnet werden. Es kann aber trotz dieser kritischen Bemerkung davon ausgegangen werden, dass der SCL-90-R als Gesamtskala die globale Symptombelastung einer Person zuverlässig und valide erfasst [49].

4.4.8 Young Adult Self-Report (YASR)

Mit dem Young Adult Self-Report (YASR) können Verhaltensauffälligkeiten sowie soziale und emotionale Störungen bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 30 Jahren erfasst werden. Der YASR bezieht sich dabei auf Auffälligkeiten während der letzten sechs Monate. Der Young Adult Self-Report ist in zwei Abschnitte unterteilt. Im ersten Testteil geht es um die Themenbereiche Ausbildung, Arbeit und Partnerschaft. Außerdem wird das Verhältnis zu Freunden und zur Familie erfragt. Am Ende dieses ersten Testabschnitts hat der Proband noch die Möglichkeit, vorliegende Krankheiten, Beeinträchtigungen und Behinderungen, Sorgen und Probleme, aber auch Eigenschaften, die er an sich schätzt, zu beschreiben. Der zweite Testteil besteht aus 128 Fragen. Diese setzen sich aus 110 Fragen zu spezifischen Problemen, einer Frage zu körperlichen Beschwerden, 14 Fragen zu gesellschaftlich erwünschten Eigenschaften und schließlich drei Fragen zum Drogenmissbrauch (Alkohol, Tabak, illegale Drogen) zusammen. Dabei werden die erfragten spezifischen Probleme verschiedenen Syndrom-Skalen zugeordnet. Dies sind die acht Skalen ‚Angst/Depression‘, ‚sozialer Rückzug‘, ‚körperliche Beschwerden‘, ‚schizoid/zwanghaft‘, ‚Aufmerksamkeitsstörung‘, ‚Aufdringlichkeit‘, ‚aggressives Verhalten‘ und ‚delinquentes Verhalten‘. Die drei erstgenannten Skalen können unter dem Begriff ‚internalisierende Störungen‘, die anderen fünf Skalen unter dem Begriff ‚externalisierende Störungen‘ zusammengefasst werden. Als Antwortmöglichkeit hat der Proband jeweils 0 für nicht zutreffend, 1 für manchmal oder etwas zutreffend und 2 für genau oder häufig zutreffend [41].

Durchführung: Der YASR kann von der Testperson eigenständig bearbeitet werden. Der Proband hat für die Bearbeitung 15-20 Minuten Zeit.

Objektivität: Da ein standardisierter Fragebogen und genaue Anweisungen bezüglich der Auswertung vorliegen, scheint die Objektivität des Testverfahrens gewährleistet zu sein.

Reliabilität: Die Test-Re-Test-Reliabilität nach einer Woche liegt bei 0,84. Dies ist als gut zu bewerten. Die Test-Stabilität beträgt nach acht Monaten 0,77-0,79 und nach 39 Monaten 0,58.

Validität: Der YASR kann hinsichtlich der Inhaltsvalidität, der Konstruktvalidität und der Kriteriumsvalidität als ein valides Testverfahren angesehen werden.

Normierung. Der Young Adult Self-Report wurde an einer Stichprobe von 1059 Personen, die aus 575 Frauen und 484 Männern bestand, normiert. Es muss berücksichtigt werden, dass die Normwerte für die Altersspanne von 18-30 Jahren ermittelt wurden. Für Probanden, die diese Altersgrenze überschreiten, haben die Testergebnisse eine geringere Aussagekraft.

Bewertung: Sowohl in der Klinik als auch in der Wissenschaft ist der YASR in Gebrauch. Er ist auch zur Verlaufsbeurteilung geeignet. Kritisch zu bewerten ist, dass der YASR nur für Erwachsene bis 30 Jahre normiert ist und für ältere Probanden eine geringere Aussagekraft hat [41].

4.4.9 Körperliche Untersuchung

Bei den PKU-Patienten und bei den Kontrollpersonen wurde eine körperliche Untersuchung, deren Schwerpunkt auf dem neurologischen Status lag, durchgeführt. Im Einzelnen wurden folgende Bereiche untersucht:

Muskeleigenreflexe: An der oberen Extremität untersuchten wir den Bizepssehnenreflex und den Radiusperiostreflex, an der unteren Extremität wurden Patellasehnenreflex und Achillessehnenreflex überprüft. Dabei erfolgte die Überprüfung der Reflexe im Seitenvergleich. Es erfolgte eine Unterscheidung zwischen fehlenden (0), normalen (+), lebhaften (++) und sehr lebhaften (+++) Reflexen.

Tremor: Zur Untersuchung eines möglichen Tremors wurden die Testpersonen angehalten, ihre Hände frei schwebend vor sich zu halten. Es wurde darauf geachtet, ob unwillkürliche rhythmische Bewegungen der Hände zu beobachten waren.

Ataxie: Um grob orientierend beurteilen zu können, ob eine Ataxie vorliegt, beobachteten wir das Gangbild der Testpersonen. Dabei sind eine Gangunsicherheit durch Schwanken oder Abweichungstendenzen bzw. ein vollständiger Verlust des Gleichgewichts beim Gehen als pathologisch anzusehen.

Sprachauffälligkeiten: Es wurde beim Untersuchungsgespräch auf Sprachauffälligkeiten der Spontansprache geachtet. Dabei beurteilten wir den Sprechrhythmus, die Sprechgeschwindigkeit, die Sprechmelodie sowie die Artikulation und die Satzstruktur.

4.4.10 Labordiagnostik

Bei allen PKU-Patienten wurde eine EDTA-Monovette Blut abgenommen. Aus dem Blut wurde dann der aktuelle Phenylalaninwert bestimmt.

4.4.11 MRT-Untersuchung

Wie im theoretischen Teil dieser Dissertation beschrieben, können bei einem Teil der Patienten mit Phenylketonurie im MRT Veränderungen der Hirnstruktur nachgewiesen werden. Deshalb wurden alle PKU-Patienten gebeten, ein MRT durchführen zu lassen und dieses zur Untersuchung mitzubringen. Das MRT wurde dann durch einen Mitarbeiter des radiologischen Instituts der Universitätsklinik Münster befundet. Dabei wurden die magnetresonanztomographischen Auffälligkeiten anhand ihrer Lokalisation bewertet. Dazu diente ein Evaluationsbogen, mit dem Veränderungen im MRT in verschiedene Schweregrade unterteilt werden können (Kloskadenscore). In diesem Evaluationsbogen wird zwischen sechs Lokalisationen der Läsion unterschieden. Dies sind Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen sowie Cerebellum und Hirnstamm. Abhängig von der Tiefenausdehnung bzw. dem Vorliegen einer Läsion in einer bestimmten Lokalisation werden dann Punktwerte verteilt. Veränderungen, die nur bis ins tiefe Marklager reichen, erhalten einen Punkt, während für Läsionen, die sich bis nach subkortikal ausdehnen oder im Cerebellum oder Hirnstamm auftreten, zwei Punkte vergeben werden. So kann der Gesamtscore Werte zwischen 0 und 12 Punkten erreichen.

4.4.12 Standardisiertes Interview für PKU-Patienten

Das von Feldmann und Garmann im Rahmen der Erststudie von 2008 entwickelte standardisierte Interview zur Entwicklung erwachsener Patienten mit PKU lässt sich grob in sechs Abschnitte unterteilen. Im ersten Teil (A) des Fragebogens geht es um ‚Angaben zum Patienten‘ [41,45]. Es werden Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Telefonnummer und krankheitsbezogene Daten erfragt. Außerdem werden Daten zum aktuellen Familienstand und zu leiblichen/angenommenen Kindern erhoben. Weibliche PKU-Patienten mit leiblichen Kindern werden darüber hinaus zur maternalen Phenylketonurie befragt. Der zweite Abschnitt (B) des Interviews betrifft die ‚Wohnsituation des

Patienten'. Es geht darum, bei wem er aufgewachsen ist, wie sein aktuelles Wohnumfeld aussieht und mit wie vielen Personen er aktuell zusammenlebt. Im dritten Teil (C) werden Angaben zu ‚Ausbildung und Beruf‘ erhoben. Hier werden das Alter bei der Einschulung, die besuchte Schulform, Wiederholungen einzelner Schulklassen und der höchste erreichte Schulabschluss erfragt. Daneben geht es um abgebrochene/abgeschlossene Berufsausbildungen, die derzeitige Tätigkeit, die Arbeitsfähigkeit im letzten halben Jahr und die Selbsteinschätzung der beruflichen Leistungsfähigkeit. Der folgende vierte Abschnitt (D) betrifft die Gesundheit des PKU-Patienten und einige diätspezifische Gesichtspunkte. Hier wird zunächst die Lebenszufriedenheit in Beruf, Partnerschaft und Gesundheit erfragt. Es folgen Fragen zu Erkrankungen, gesundheitlichen Beschwerden, Medikamentengebrauch und psychotherapeutischen/psychiatrischen Behandlungen. Danach wird speziell auf die Diät des PKU-Patienten eingegangen. Es werden Beginn und Dauer der Diät, Diätänderungen und Beginn sowie Dauer und Abbruch der Einnahme der Aminosäure-Mischungen erfragt. Zusätzlich werden Daten zur ärztlichen Betreuung und zum letzten Phenylalaninspiegel erhoben. Außerdem wird der Proband aufgefordert, Angaben zu machen, wie stark ihn die Diät belastet, wie sehr er die Diät beenden möchte, wie er seinen bisherigen Diätverlauf einschätzt und wie sehr seine Lebensgestaltung durch die Diät eingeschränkt wird. Im fünften Interviewteil (E) soll der Proband in erster Linie Angaben zu seinem altersmäßig nächstliegenden Geschwister machen, sofern er Geschwister hat. Dabei entsprechen die Fragen in diesem Abschnitt größtenteils den Fragen aus den vorausgegangenen Interviewteilen. Im letzten Abschnitt (F) des Fragebogens werden Angaben über die Eltern des Probanden erhoben. Dabei werden der höchste Schulabschluss und die Berufsausbildung der Eltern erfragt [41,45].

4.4.13 Standardisiertes Interview für die Kontrollpersonen

Das standardisierte Interview für die Kontrollpersonen entspricht weitgehend dem zuvor beschriebenen Interview für die PKU-Patienten [41,45]. Es ist natürlich weniger umfangreich, da beispielsweise Fragen zur Diät oder zur maternalen PKU entfallen. Dafür werden Kontrollpersonen jedoch nach sozialen Störungen, Gesetzeskonflikten und einem Hilfesuch in einer Beratungsstelle gefragt.

5 Ergebnisse

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der zwischen 2009 und 2011 durchgeführten Studie dargestellt werden. Dabei sollen die Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Teilnehmer in dieser Dissertation im Vordergrund stehen. Mit den Ergebnissen der magnetresonanztomographischen Untersuchungen und den psychosozialen Beeinträchtigungen haben sich die Dissertationen von Birte Paulsen und Xuan Vinh Nguyen beschäftigt.

Bei der Analyse der Daten werden die Ergebnisse zum Konzept der allgemeinen Intelligenz und auch einzelner spezieller kognitiver Funktionen berücksichtigt werden. Dabei sollen nicht nur die absoluten Ergebnisse der Patienten mit Phenylketonurie im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden, sondern auch ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung von der zwischen 2005 und 2006 durchgeführten Erststudie bis hin zu der hier vorliegenden Nachfolgeuntersuchung gelegt werden.

Leider konnte nur ein Teil der PKU-Patienten für die Folgestudie erneut erreicht werden. Auch muss darauf hingewiesen werden, dass die Kontrollgruppe von 2009-2011 nicht komplett identisch mit der von 2005/2006 ist, was bei der Bewertung der Entwicklung zwischen den beiden Studien berücksichtigt werden muss.

5.1 Allgemeine Intelligenztests

5.1.1 WIE/ HAWIE-R

In der vorliegenden Untersuchung von 2009 bis 2011 nahmen 56 PKU-Patienten und 45 Kontrollpersonen am Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene/HAWIE-R teil. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass die 73 Probanden (46 PKU-Patienten, 27 Kontrollpersonen) aus Münster den Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE) von 2006 und die 31 Probanden aus München den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) von 1991 als Vorläufer des WIE bearbeitet haben.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Allg. Wissen MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,0222	3,041	0,004
	PKU-Patient	56	8,1607	3,178	
Allg. Wissen MZP 1	Kontrollgruppe	45	11,000	3,038	0,017
	PKU-Patient	56	9,5536	2,904	
Zahlennach- spr. MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,4222	3,237	0,064
	PKU-Patient	56	9,1429	3,539	
Zahlennach- spr. MZP 1	Kontrollgruppe	45	11,0667	2,864	0,677
	PKU-Patient	56	10,8036	3,349	
Wortschatz- test MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,1333	3,245	0,006
	PKU-Patient	56	8,3214	3,225	
Wortschatz- test MZP 1	Kontrollgruppe	45	10,4222	3,237	0,010
	PKU-Patient	56	9,1429	3,539	
Rechn. Den- ken MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,1556	3,060	0,000
	PKU-Patient	56	7,8750	3,191	
Rechn. Den- ken MZP 1	Kontrollgruppe	45	10,6889	2,906	0,000
	PKU-Patient	56	8,3750	2,963	
Allg. Verständ- nis MZP 2	Kontrollgruppe	45	11,5556	3,584	0,001
	PKU-Patient	56	9,0000	3,927	
Allg. Verständ- nis MZP 1	Kontrollgruppe	45	13,7333	3,683	0,001
	PKU-Patient	56	10,8929	4,575	
Gemeinsam- keiten finden MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,8889	3,601	0,004
	PKU-Patient	56	8,6259	4,039	
Gemeinsam- keiten finden MZP 1	Kontrollgruppe	45	13,1333	3,181	0,004
	PKU-Patient	56	11,0536	3,749	

Bilder ergänzen MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,5556	3,130	0,006
	PKU-Patient	56	8,6429	3,569	
Bilder ergänzen MZP 1	Kontrollgruppe	45	11,5556	3,678	0,036
	PKU-Patient	56	9,9821	3,710	
Bilder ordnen MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,4000	3,326	0,001
	PKU-Patient	56	8,1964	2,907	
Bilder ordnen MZP 1	Kontrollgruppe	45	10,8222	3,106	0,076
	PKU-Patient	56	9,1743	3,3079	
Mosaiktest MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,4000	3,158	0,000
	PKU-Patient	56	7,6071	3,114	
Mosaiktest MZP 1	Kontrollgruppe	45	10,8444	3,183	0,019
	PKU-Patient	56	9,3393	3,135	
Zahlen-Symbol-Test MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,5556	3,152	0,001
	PKU-Patient	56	8,2143	3,540	
Zahlen-Symbol-Test MZP 1	Kontrollgruppe	45	10,4222	3,159	0,649
	PKU-Patient	56	9,9464	6,377	
Figuren legen MZP 1	Kontrollgruppe	45	12,1333	2,719	0,013
	PKU-Patient	56	10,7143	2,846	
Matrizentest MZP 2	Kontrollgruppe	45	10,6923	2,015	0,19
	PKU-Patient	56	9,2500	2,651	
Wertpunkte Verbaltests MZP 2	Kontrollgruppe	45	62,9778	15,860	0,001
	PKU-Patient	56	51,2679	17,891	
Wertpunkte Verbaltests MZP 1	Kontrollgruppe	45	71,2444	14,187	0,001
	PKU-Patient	56	60,8036	17,032	
Wertpunkte Handlungstests MZP 2	Kontrollgruppe	45	53,2273	12,031	0,000
	PKU-Patient	56	42,4286	13,694	

Wertpunkte	Kontrollgruppe	45	55,4889	11,188	0,007
Handlungs- tests MZP 1	PKU-Patient	56	48,8036	12,986	
Gesamt- Wertpunkt MZP 2	Kontrollgruppe	45	116,43222	25,148	0,000
	PKU-Patient	56	93,6786	30,114	
Gesamt- Wertpunkt MZP 1	Kontrollgruppe	45	126,8889	22,908	0,001
	PKU-Patient	56	109,6071	28,478	
Verbaler IQ MZP 2	Kontrollgruppe	45	102,4444	16,857	0,001
	PKU-Patient	56	89,9821	18,520	
Verbaler IQ MZP 1	Kontrollgruppe	45	109,8444	16,010	0,002
	PKU-Patient	56	98,5179	19,391	
Handlungs- IQ MZP 2	Kontrollgruppe	45	105,8667	18,071	0,000
	PKU-Patient	56	90,5893	18,028	
Handlungs- IQ MZP 1	Kontrollgruppe	45	111,9333	15,315	0,000
	PKU-Patient	56	98,2500	18,326	
Gesamt-IQ MZP 2	Kontrollgruppe	45	105,3111	17,081	0,000
	PKU-Patient	56	89,6429	19,625	
Gesamt-IQ MZP 1	Kontrollgruppe	45	113,6889	16,569	0,000
	PKU-Patient	56	99,6964	20,946	

Tabelle 5: WIE/HAWIE-R gesamt

Es zeigt sich, dass die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung bei allen Untertests des WIE bzw. des HAWIE-R schlechtere Ergebnisse (siehe Mittelwerte, Tabelle 5) erreichen als die Kontrollgruppe. Dabei ist die Differenz der Mittelwerte in allen Subtests bis auf den Test ‚Zahlennachsprechen‘ signifikant (0,05 % Signifikanzniveau, 2-seitig, T-Test für Mittelwertgleichheit). Auch hinsichtlich des Verbal-IQs, des Handlungs-IQs und des Gesamt-IQs erreichen die PKU-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen, die die gleichen PKU-Patienten ca. 5 Jahre zuvor in der Erststudie erzielten, so waren auch dort ihre Resultate in allen Untertests schlechter als die der Kontrollgruppe. Damals jedoch waren diese Unter-

schiede nicht nur im Subtest ‚Zahlennachsprechen‘, sondern auch in den Tests ‚Bilderordnen‘ und ‚Zahlen-Symbol-Test‘ nicht signifikant. In den übrigen Untertests und beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ zeigte das Patientenkollektiv auch schon zu diesem Zeitpunkt signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe.

Weiterhin fällt auf, dass sich die Ergebnisse sowohl der PKU-Patienten als auch der Kontrollgruppe im Verlauf verschlechtert haben. Ein Erklärungsansatz für diese Entwicklung ist die Anwendung des neu normierten Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene bei der Mehrzahl der Probanden in der aktuellen Studie, während in der Erststudie alle Probanden den HAWIE-R von 1991 bearbeiteten. Diese neuen Normierungen wurden notwendig, da James Flynn 1987 festgestellt hatte, dass in den westlichen Gesellschaften seit dem zweiten Weltkrieg ein ständiger Anstieg von ca. 20 IQ-Punkten pro Generation (30 Jahre) hinsichtlich der durchschnittlichen IQ-Werte vorliegt. Um diesem sogenannten Flynn-Effekt Rechnung zu tragen, werden aktuelle IQ-Tests immer so normiert, dass der durchschnittliche Intelligenzquotient weiterhin bei 100 liegt [44]. Bezüglich einer differenzierten Betrachtung der durch die verschiedenen Testauflagen hervorgerufenen Unterschiede des Intelligenzquotienten möchte ich auf die Tabellen im Anhang verweisen.

Da jedoch von der neuen Normierung sowohl PKU-Patienten als auch die Kontrollgruppe betroffen sind, bietet es sich an, Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ der beiden Vergleichsgruppen zu den verschiedenen Testzeitpunkten zu vergleichen. Dabei wird deutlich, dass die PKU-Patienten bei beiden Untersuchungen in allen drei genannten Bereichen niedrigere Mittelwerte erreichen als die Kontrollgruppe. In der aktuellen Untersuchung sind dies beim Verbal-IQ ca. 12,5 IQ-Punkte Differenz, beim Handlungs-IQ ca. 15 IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ ca. 15,5 IQ-Punkte. In der Erststudie zeigten die PKU-Patienten beim Verbal-IQ ca. 11 IQ-Punkte, beim Handlungs-IQ ca. 13,5 IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ ca. 14 IQ-Punkte niedrigere Mittelwerte als die Kontrollgruppe. Setzt man nun die Intelligenzquotienten der PKU-Patienten und der Kontrollgruppe in Relation, zeigt sich im Vergleich der beiden Studien eine leichte Verschlechterung der PKU-Patienten von circa zwei Prozentpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während die PKU-Patienten zum ersten Messzeitpunkt im Mittel 87,7% des Intelligenzquotienten der Kontrollgruppe erreichen, beträgt dieser Wert in der vorliegenden Studie noch 85,1%.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Patienten mit Phenylketonurie zu beiden Messzeitpunkten einen Intelligenzquotienten im Normbereich (85-115) erzielen. Im Vergleich

zur Kontrollgruppe erreichen die PKU-Patienten jedoch zu beiden Messzeitpunkten einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten. Im Vergleich der beiden Studien zeigt sich lediglich eine geringfügige Verschlechterung der PKU-Patienten bezogen auf die Kontrollgruppe. Bei der Beurteilung dieser Entwicklung ist zu berücksichtigen, dass die Kontrollgruppe zu den beiden Messzeitpunkten nicht komplett identisch ist.

5.1.2 WIE/HAWIE-R jüngere Probanden

Zur weiteren Auswertung wurden die Probanden abhängig vom Alter in zwei Gruppen eingeteilt. In der folgenden Tabelle sind die Testergebnisse der bis 32 Jahre alten Probanden dargestellt.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Allg. Wissen MZP 2	Kontrollgruppe	15	10,6667	3,478	0,031
	PKU-Patient	28	8,3571	3,094	
Allg. Wissen MZP 1	Kontrollgruppe	15	11,6000	3,582	0,088
	PKU-Patient	28	9,8929	2,740	
Zahlennachspr. MZP 2	Kontrollgruppe	15	11,0667	3,011	0,184
	PKU-Patient	28	9,6429	3,434	
Zahlennachspr. MZP 1	Kontrollgruppe	15	11,6000	1,919	0,938
	PKU-Patient	28	11,5357	2,861	
Wortschatztest MZP 2	Kontrollgruppe	15	11,3333	3,922	0,044
	PKU-Patient	28	8,8929	2,793	
Wortschatztest MZP 1	Kontrollgruppe	15	12,4667	3,926	0,020
	PKU-Patient	28	9,8929	2,973	
Rechn. Denken MZP 2	Kontrollgruppe	15	9,8667	3,257	0,151
	PKU-Patient	28	8,4286	2,911	
Rechn. Denken MZP 1	Kontrollgruppe	15	10,6000	2,613	0,052
	PKU-Patient	28	8,8571	2,771	
Allg. Verständnis MZP 2	Kontrollgruppe	15	12,8667	3,583	0,003
	PKU-Patient	28	9,3929	3,425	

Allg.Verständnis MZP 1	Kontrollgruppe	15	14,9333	3,615	0,012
	PKU-Patient	28	11,3571	4,540	
Gemeinsamkeiten finden MZP 2	Kontrollgruppe	15	11,6000	3,851	0,019
	PKU-Patient	28	8,6786	3,702	
Gemeinsamkeiten finden MZP 1	Kontrollgruppe	15	11,6000	3,851	0,008
	PKU-Patient	28	8,6786	3,702	
Bilder ergänzen MZP 2	Kontrollgruppe	15	12,0000	3,402	0,026
	PKU-Patient	28	9,3929	3,594	
Bilder ergänzen MZP 1	Kontrollgruppe	15	12,7333	3,058	0,030
	PKU-Patient	28	10,2143	3,715	
Bilder ordnen MZP 2	Kontrollgruppe	15	11,4000	3,869	0,043
	PKU-Patient	28	9,0000	2,653	
Bilder ordnen MZP 1	Kontrollgruppe	15	11,3333	2,160	0,296
	PKU-Patient	28	10,5000	2,603	
Mosaiktest MZP 2	Kontrollgruppe	15	11,5333	3,603	0,001
	PKU-Patient	28	8,0000	2,906	
Mosaiktest MZP 1	Kontrollgruppe	15	12,2000	3,028	0,019
	PKU-Patient	28	9,8571	2,978	
Zahlen-Symbol-Test MZP 2	Kontrollgruppe	15	10,8667	4,190	0,148
	PKU-Patient	28	9,1786	3,221	
Zahlen-Symbol-Test MZP 1	Kontrollgruppe	15	11,6000	3,961	0,790
	PKU-Patient	28	12,1786	7,799	
Figuren legen MZP 1	Kontrollgruppe	15	13,2000	2,883	0,058
	PKU-Patient	28	11,4643	2,728	
Matrizentest MZP 2	Kontrollgruppe	15	11,1429	0,899	0,222
	PKU-Patient	28	9,9565	2,440	

Wertpunkte Verbaltests MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	67,6000 53,75400	18,848 15,385	0,013
Wertpunkte Verbaltests MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	75,2000 62,8214	15,396 14,707	0,013
Wertpunkte Handlungs- tests MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	58,6667 45,8214	13,988 12,523	0,004
Wertpunkte Handlungs- tests MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	61,0667 52,7857	7,860 10,966	0,013
Gesamt- Wertpunkt MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	126,2667 99,5357	28,994 25,8231	0,003
Gesamt- Wertpunkt MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	136,2667 115,6071	21,039 23,902	0,008
Verbaler IQ MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	107,1333 92,6429	20,688 16,155	0,015
Verbaler IQ MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	114,0667 101,5357	17,327 16,451	0,024
Handlungs- IQ MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	111,9333 94,3214	19,638 16,753	0,004
Handlungs- IQ MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	114,9333 102,1786	12,180 15,965	0,010
Gesamt-IQ MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	111,8667 93,3214	19,899 17,474	0,003
Gesamt-IQ MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	15 28	119,7333 103,6429	16,259 18,613	0,007

Tabelle 6: WIE/HAWIE-R jüngere Probanden

Bei den Probanden unter 32 Jahren erreichen auch hier die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung in allen Subtests schlechtere Ergebnisse (siehe Mittelwerte, Tabelle 6) als die Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch nur in den Subtests ‚Allgemeines Wissen‘, ‚Wortschatztest‘, ‚Allgemeines Verständnis‘, ‚Gemeinsamkeiten finden‘, ‚Bilder ordnen‘, ‚Bilder ergänzen‘ und ‚Mosaiktest‘ signifikant. Auch beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ ist das Patientenkollektiv signifikant schlechter als die Kontrollgruppe.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Voruntersuchung, zeigt sich, dass die PKU-Patienten bereits zu diesem Zeitpunkt beim Verbal-, Handlungs-, und Gesamt-IQ signifikant schlechtere Ergebnisse erreichen als die Kontrollgruppe. Bei den Subtests zeigen sich jedoch einige interessante Entwicklungen im Verlauf. So ist die Differenz der Mittelwerte in den Subtests ‚Allgemeines Wissen‘ und ‚Bilder ordnen‘ in der Voruntersuchung nicht signifikant, in der aktuellen Studie wird dagegen das Signifikanzniveau erreicht. Im Gegensatz dazu erreichen die Kontrollpersonen im Subtest ‚Rechnerisches Denken‘ in der Voruntersuchung signifikant bessere Ergebnisse als die PKU-Patienten, im Verlauf ist die Differenz der Mittelwerte nicht mehr signifikant. Im Subtest ‚Zahlennachsprechen‘ erreichen Kontrollgruppe und Patientenkollektiv in der Voruntersuchung annähernd gleiche Mittelwerte. In der hier vorliegenden erzielt die Kontrollgruppe bessere Mittelwerte, ohne dass die Differenz der Mittelwerte signifikant wäre.

Insgesamt zeigt sich also auch bei den jüngeren Probanden, dass die PKU-Patienten zu beiden Testzeitpunkten niedrigere Mittelwerte beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt IQ erreichen als die Kontrollgruppe. Betrachtet man das Ausmaß der Differenzen in der vorliegenden Untersuchung, so betragen diese beim Verbal-IQ ca. 14,5 IQ-Punkte, beim Handlungs-IQ ca. 17,5 IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ ca. 18,5 IQ-Punkte. In der Voruntersuchung zeigten die Patienten mit Phenylketonurie beim Verbal-IQ ca. 12,5 IQ-Punkte, beim Handlungs-IQ ca. 12,5 IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ ca. 16 IQ-Punkte niedrigere Mittelwerte als die Kontrollgruppe. Setzt man nun die Intelligenzquotienten der PKU-Patienten und der Kontrollgruppe in Relation, zeigt sich im Verlauf auch hier eine leichte Verschlechterung der PKU-Patienten von circa drei Prozentpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während die PKU-Patienten zum ersten Messzeitpunkt im Mittel 86,5% des Intelligenzquotienten der Kontrollgruppe erreichten, beträgt dieser Wert in der vorliegenden Studie noch 83,4%.

5.1.3 WIE/HAWIE-R ältere Probanden

Auch bei der Betrachtung der Ergebnisse der älteren Probanden ab 32 Jahren zeigen sich ähnliche Ergebnisse.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Allg. Wissen MZP 2	Kontrollgruppe	30	9,7000	2,806	0,035
	PKU-Patient	28	7,9643	3,305	
Allg. Wissen MZP 1	Kontrollgruppe	30	10,7000	2,744	0,057
	PKU-Patient	28	9,2143	3,071	
Zahlennach- spr. MZP 2	Kontrollgruppe	30	10,1000	3,346	0,117
	PKU-Patient	28	8,6429	3,633	
Zahlennach- spr. MZP 1	Kontrollgruppe	30	10,8000	3,231	0,426
	PKU-Patient	28	10,0714	3,681	
Wortschatz- test MZP 2	Kontrollgruppe	30	9,5333	2,726	0,036
	PKU-Patient	28	7,7500	3,566	
Wortschatz- test MZP 1	Kontrollgruppe	30	11,2667	2,599	0,171
	PKU-Patient	28	10,2143	3,166	
Rechn. Den- ken MZP 2	Kontrollgruppe	30	10,3000	2,949	0,001
	PKU-Patient	28	7,3214	3,411	
Rechn. Den- ken MZP 1	Kontrollgruppe	30	10,7333	3,084	0,001
	PKU-Patient	28	7,8929	3,119	
Allg. Verständ- nis MZP 2	Kontrollgruppe	30	10,9000	3,458	0,031
	PKU-Patient	28	8,6071	4,399	
Allg. Verständ- nis MZP 1	Kontrollgruppe	30	13,1333	3,627	0,016
	PKU-Patient	28	10,4286	4,646	
Gemeinsam- keiten finden MZP 2	Kontrollgruppe	30	10,5333	3,481	0,065
	PKU-Patient	28	8,5714	4,417	

Gemeinsamkeiten finden MZP 1	Kontrollgruppe	30	12,6000	2,955	0,091
	PKU-Patient	28	10,9643	4,123	
Bilder ergänzen MZP 2	Kontrollgruppe	30	9,8333	2,768	0,021
	PKU-Patient	28	7,8929	3,446	
Bilder ergänzen MZP 1	Kontrollgruppe	30	10,9667	3,864	0,230
	PKU-Patient	28	9,7500	3,758	
Bilder ordnen MZP 2	Kontrollgruppe	30	9,9000	2,964	0,002
	PKU-Patient	28	7,3929	2,973	
Bilder ordnen MZP 1	Kontrollgruppe	30	10,5667	3,391	0,074
	PKU-Patient	28	8,9286	3,355	
Mosaiktest MZP 2	Kontrollgruppe	30	9,9833	2,805	0,002
	PKU-Patient	28	7,2143	3,315	
Mosaiktest MZP 1	Kontrollgruppe	30	10,1667	3,086	0,112
	PKU-Patient	28	8,8214	3,255	
Zahlen-Symbol-Test MZP 2	Kontrollgruppe	30	10,4000	2,554	0,000
	PKU-Patient	28	7,2500	3,638	
Zahlen-Symbol-Test MZP 1	Kontrollgruppe	30	9,8333	2,547	0,009
	PKU-Patient	28	7,7143	3,420	
Figuren legen MZP 1	Kontrollgruppe	30	11,6000	2,513	0,023
	PKU-Patient	28	9,9643	2,808	
Matrizentest MZP 2	Kontrollgruppe	30	10,5263	2,294	0,014
	PKU-Patient	28	8,4762	2,713	
Wertpunkte Verbaltests MZP 2	Kontrollgruppe	30	60,6667	13,912	0,011
	PKU-Patient	28	48,7857	19,136	
Wertpunkte Verbaltests MZP 1	Kontrollgruppe	30	69,2667	13,372	0,020
	PKU-Patient	28	58,7857	19,136	

Wertpunkte Handlungs- tests MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	50,4138 39,0357	10,019 14,188	0,001
Wertpunkte Handlungs- tests MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	52,7000 44,8214	11,659 13,798	0,022
Gesamt- Wertpunkt MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	111,5000 87,8214	21,875 33,307	0,003
Gesamt- Wertpunkt MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	122,2000 103,6071	22,678 31,718	0,014
Verbaler IQ MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	100,1000 87,3214	14,404 20,568	0,008
Verbaler IQ MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	107,7333 95,5000	15,170 21,827	0,017
Handlungs- IQ MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	102,8333 86,8571	16,756 18,775	0,001
Handlungs- IQ MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	110,4333 94,3214	16,652 19,929	0,001
Gesamt-IQ MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	102,0333 85,9643	12,771 21,240	0,002
Gesamt-IQ MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 28	110,6667 95,7500	16,143 22,692	0,006

Tabelle 7: WIE/HAWIE-R ältere Probanden

Auch hier erreichen die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung in allen Subtests des WIE niedrigere Mittelwerte als die Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte ist hier in den Subtests ‚Allgemeines Wissen‘, ‚Wortschatztest‘, ‚Rechnerisches Denken‘, ‚Allgemeines Verständnis‘, ‚Bilder ordnen‘, ‚Bilder ergänzen‘, ‚Zahlen-Symbol-Test‘, ‚Mosaiktest‘ und ‚Matrizentest‘ sowie beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ signifikant.

Bereits in der Voruntersuchung zeigte das Patientenkollektiv beim Verbal-, Handlungs-, und Gesamt-IQ signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Damals jedoch wurde in den Subtests ‚Allgemeines Wissen‘, ‚Wortschatztest‘, ‚Bilder ergänzen‘ und ‚Mosaiktest‘ noch kein Signifikanzniveau erreicht.

Auch bei den älteren Probanden erreichen die PKU-Patienten zu beiden Testzeitpunkten signifikant niedrigere Mittelwerte beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt IQ als die Kontrollgruppe. In der aktuellen Untersuchung sind dies beim Verbal-IQ ca. 13 IQ-Punkte, beim Handlungs-IQ ca. 14 IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ ca. 16 IQ-Punkte Differenz. In der Voruntersuchung zeigten die PKU-Patienten beim Verbal-IQ ca. 12 IQ-Punkte, beim Handlungs-IQ ca. 16 IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ ca. 15 IQ-Punkte niedrigere Mittelwerte als die Kontrollgruppe. Setzt man nun die Intelligenzquotienten der PKU-Patienten und der Kontrollgruppe in Relation, zeigt sich im Verlauf wiederum eine leichte Verschlechterung der PKU-Patienten von circa zwei Prozentpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während die PKU-Patienten zum ersten Messzeitpunkt im Mittel 86,5% des Intelligenzquotienten der Kontrollgruppe erreichten, beträgt dieser Wert in der vorliegenden Studie noch 84,25%.

Vergleicht man bei der aktuellen Untersuchung die Intelligenzquotienten der jüngeren und der älteren Probanden, so zeigt sich, dass sowohl die jüngeren PKU-Patienten als auch die jüngeren Kontrollpersonen bessere Ergebnisse erreichen als die älteren Probanden. So beträgt der Mittelwert des Gesamt-IQs bei den jüngeren PKU-Patienten ca. 93 IQ-Punkte und bei den jüngeren Kontrollpersonen ca. 112 IQ-Punkte, während die älteren PKU-Patienten lediglich einen IQ von 86 und die älteren Kontrollpersonen einen von 102 erreichen. Betrachtet man die Relation der IQ-Werte von PKU-Patienten und Kontrollpersonen im Vergleich zwischen den Studien, so zeigt sich bei jüngeren und älteren Patienten eine ähnliche leichte Verschlechterung.

5.2 Spezielle Leistungstests

5.2.1 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Mit dem Zahlen-Verbindungs-Test wird die kognitive Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit erfasst. In der vorliegenden Studie nehmen 55 PKU-Patienten und 46 Kontrollpersonen am Zahlen-Verbindungs-Test teil.

Dabei erreichen die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung in allen Bereichen des Zahlen-Verbindungs-Tests schlechtere Ergebnisse (siehe Mittelwerte, Tabelle 8)

als die Kontrollgruppe. Die PKU-Patienten benötigen zur Bearbeitung der vier Matrizen länger und haben in der Folge ein niedrigeres IQ-Äquivalent als die Kontrollpersonen. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch in keinem Bereich signifikant.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Rohwert Messzeitp. 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 55	71,0293 85,4905	15,999 64,994	0,116
Rohwert Messzeitp. 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 55	76,9620 93,2373	19,674 63,253	0,77
IQ-Äquivalent Messzeitp. 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 55	106,5870 101,9055	14,552 20,291	0,181
IQ-Äquivalent Messzeitp. 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 55	98,9565 93,0000	14,817 18,787	0,084
Standardwert Messzeitp. 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 55	104,3261 99,9818	9,714 19,184	0,146
Standardwert Messzeitp. 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 55	99,5435 95,8909	9,872 12,394	0,109

Tabelle 8: ZVT gesamt

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Erststudie, zeigt sich ein ähnliches Bild. Die Patienten mit Phenylketonurie erreichten in allen Bereichen schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, die Differenz der Mittelwerte war jedoch auch zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Betrachtet man die absoluten Werte des IQ-Äquivalents, so fällt auf, dass sowohl die PKU-Patienten als auch die Kontrollpersonen in der aktuellen Studie bessere Ergebnisse als in der Erststudie aufweisen. Dies könnte auf einen Lerneffekt hindeuten. Vergleicht man die IQ-Äquivalente von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe, so erreicht die Patientengruppe im Durchschnitt 5 Punkte weniger. Setzt man nun das IQ-Äquivalent der PKU-Patienten und der Kontrollgruppe in Relation, zeigt sich im Verlauf keine weitere Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Während die PKU-Patienten zum ersten Messzeitpunkt im Mittel 94% des IQ-Äquivalents der Kontrollgruppe erreichten, beträgt dieser Wert in der vorliegenden Studie 95%.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die PKU-Patienten zu beiden Messzeitpunkten zwar eine schlechtere Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen als die Kontrollgruppe, die Unterschiede jedoch nicht signifikant sind. Betrachtet man die Leistungen im Verlauf, so kommt es zu keiner weiteren Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

5.2.2 ZVT jüngere Probanden

Zur weiteren Auswertung wurden die Probanden wiederum abhängig vom Alter in zwei Gruppen eingeteilt. In der folgenden Tabelle sind die Testergebnisse der bis 32 Jahre alten Probanden dargestellt. Dabei ist bei den jüngeren Probanden auffällig, dass die PKU-Patienten zu beiden Messzeitpunkten bessere Ergebnisse (siehe Tabelle 9) erreichen als die Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch wiederum nicht signifikant. Vergleicht man die IQ-Äquivalente, so zeigt sich, dass die PKU-Patienten zu beiden Messzeitpunkten im Durchschnitt 5 Punkte mehr erreichen. Die hier beobachteten besseren Leistungen der PKU-Patienten bleiben also auch im Vergleich zwischen den Studien konstant. Weiterhin zeigt sich, dass auch bei den jüngeren Probanden beide Vergleichsgruppen in der aktuellen Studie höhere IQ-Äquivalente erzielen.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Rohwert Messzeitp. 2	Kontrollgruppe	16	65,4844	11,790	0,86
	PKU-Patient	25	59,3920	10,145	
Rohwert Messzeitp. 1	Kontrollgruppe	16	72,5000	15,143	0,191
	PKU-Patient	25	66,3220	14,080	
IQ-Äquivalent Messzeitp. 2	Kontrollgruppe	16	108,6250	12,508	0,238
	PKU-Patient	25	113,7320	13,810	
IQ-Äquivalent Messzeitp. 1	Kontrollgruppe	16	96,0313	13,579	0,187
	PKU-Patient	25	101,9200	13,792	
Standardwert Messzeitp. 2	Kontrollgruppe	16	105,8125	8,248	0,177
	PKU-Patient	25	109,6800	9,105	
Standardwert Messzeitp. 1	Kontrollgruppe	16	97,5625	8,771	0,173
	PKU-Patient	25	101,6400	9,433	

Tabelle 9, ZVT jüngere Probanden

5.2.3 ZVT ältere Probanden

Im Gegensatz zu den jüngeren Probanden zeigt sich bei den älteren Teilnehmern deutlich, dass die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung in allen Bereichen deutlich schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe erreichen.

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Rohwert Messzeitp. 2	Kontrollgruppe	30	73,9867	17,300	0,037
	PKU-Patient	30	107,2393	81,879	
Rohwert Messzeitp. 1	Kontrollgruppe	30	79,3417	21,567	0,020
	PKU-Patient	30	115,6667	78,831	
IQ-Äquivalent Messzeitp. 2	Kontrollgruppe	30	105,5000	15,625	0,005
	PKU-Patient	30	92,0500	19,693	
IQ-Äquivalent Messzeitp. 1	Kontrollgruppe	30	100,5167	15,429	0,002
	PKU-Patient	30	85,5667	19,339	
Standardwert Messzeitp. 2	Kontrollgruppe	30	103,5333	10,458	0,010
	PKU-Patient	30	91,9000	21,634	
Standardwert Messzeitp. 1	Kontrollgruppe	30	100,6000	10,401	0,002
	PKU-Patient	30	91,1000	12,655	

Tabelle 10: ZVT ältere Probanden

Dabei sind die Differenzen der Mittelwerte sowohl für den ‚Rohwert‘ als auch für das IQ-Äquivalent und den ‚Standardwert‘ signifikant. Vergleicht man die IQ-Äquivalente beider Gruppen zum aktuellen Messzeitpunkt, so erreichen die PKU-Patienten im Durchschnitt 13 Punkte weniger als die Kontrollgruppe. PKU-Patienten über 32 Jahre erzielen also signifikant schlechtere Ergebnisse im ZVT als die Kontrollgruppe.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Voruntersuchung, so zeigt sich, dass die Differenzen zwischen den Mittelwerten des ‚Rohwerts‘, IQ-Äquivalents und ‚Standardwerts‘ auch schon zu diesem Zeitpunkt signifikant zuungunsten des Patientenkollektivs aufgetreten waren. Dies bedeutet, dass ältere PKU-Patienten bereits in der Voruntersuchung signifikant schlechtere Ergebnisse im ZVT erzielten. Diese Erkenntnis bestätigt sich in der Verlaufsbeobachtung; es kommt jedoch nicht zu einer weiteren Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe im Verlauf. Setzt

man nämlich das IQ-Äquivalent der PKU-Patienten und der Kontrollgruppe in Relation, ergeben sich ähnliche Werte. Während die PKU-Patienten zum ersten Messzeitpunkt im Mittel 85% des IQ-Äquivalents der Kontrollgruppe erreichten, beträgt dieser Wert in der vorliegenden Studie 87,25%.

Betrachtet man die IQ-Äquivalente von jüngeren und älteren PKU-Patienten zum zweiten Messzeitpunkt, so fällt eine Differenz von 21 Leistungspunkten auf, während der Unterschied bei der Kontrollgruppe nur bei 3 IQ-Punkten liegt.

Zusammenfassend wird aus diesen Ergebnissen deutlich, dass ältere PKU-Patienten eine signifikant schlechtere Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen als ältere Kontrollpersonen, während jüngere PKU-Patienten eher bessere Ergebnisse erzielen als die jüngeren Kontrollpersonen, ohne dass hier das Signifikanzniveau erreicht wird. In der Verlaufsbeobachtung kommt es jedoch zu keinen auffälligen Veränderungen zwischen den Vergleichsgruppen, sondern lediglich zu einer generellen Verbesserung aller Probanden im Verlauf.

5.2.4 d2-Test

Mit dem d2-Test wird die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung erfasst. In der aktuellen Untersuchung nehmen 56 PKU-Patienten und 46 Kontrollpersonen am d2-Test teil. Dabei erreichen die PKU-Patienten sowohl hinsichtlich der ‚Gesamtzahl‘ als einem Maß für die grundlegende kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit als auch hinsichtlich der ‚Gesamtzahl minus Fehler‘ als einem Maß für das selektive Konzentrationsvermögen schlechtere Ergebnisse (siehe Mittelwerte Tabelle 11) als die Kontrollgruppe. Die Differenzen der Mittelwerte sind jedoch in beiden Bereichen nicht signifikant.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Standardwert: Gesamtzahl MZP 2	Kontrollgruppe	46	106,1739	10,049	0,205
	PKU-Patient	56	103,1786	13,048	
Standardwert: Gesamtzahl MZP 1	Kontrollgruppe	46	103,2174	9,975	0,080
	PKU-Patient	56	98,8214	15,010	
Standardwert: Gesamtzahl minus Fehler MZP 2	Kontrollgruppe	46	107,7174	10,982	0,134
	PKU-Patient	56	103,9643	13,592	
Standardwert: Gesamtzahl minus Fehler MZP 1	Kontrollgruppe	46	103,6304	10,802	0,079
	PKU-Patient	56	99,1071	14,865	

Tabelle 11: d2-Test gesamt

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Erststudie, so zeigen sich dort ähnliche Ergebnisse. Die PKU-Patienten sind in beiden beschriebenen Bereichen schlechter als die die Kontrollgruppe, die Differenz der Mittelwerte ist jedoch wiederum nicht signifikant.

Betrachtet man die Unterschiede der Mittelwerte zu beiden Messzeitpunkten zwischen PKU-Patienten und der Kontrollgruppe, so tritt im Verlauf keine Zunahme der Differenzen auf.

5.2.5 d2-Test jüngere Probanden

Analysiert man die Mittelwerte der jüngeren Patienten, so fällt auf, dass diese bei PKU-Patienten und Kontrollpersonen zu beiden Messzeitpunkten annähernd gleich sind. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht.

Betrachtet man die Ergebnisse beider Gruppen im Verlauf, so ist zu erkennen, dass alle Probanden in der aktuellen Untersuchung bessere Ergebnisse erzielen.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Standardwert: Gesamtzahl MZP 2	Kontrollgruppe	16	110,2500	10,761	0,757
	PKU-Patient	27	109,2222	10,289	
Standardwert: Gesamtzahl MZP 1	Kontrollgruppe	16	105,8750	9,619	0,707
	PKU-Patient	27	104,3704	14,009	
Standardwert: Gesamtzahl minus Fehler MZP 2	Kontrollgruppe	16	111,7500	11,006	0,547
	PKU-Patient	27	109,5926	11,393	
Standardwert: Gesamtzahl minus Fehler MZP 1	Kontrollgruppe	16	106,4375	9,818	0,768
	PKU-Patient	27	105,2593	13,938	

Tabelle 12: d2-Test jüngere Probanden

5.2.6 d2-Test ältere Probanden

Untersucht man die Probanden über 32 Jahre, so zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass die Patienten mit Phenylketonurie sowohl bei der ‚Gesamtzahl‘ als auch bei der ‚Gesamtzahl minus Fehler‘ des d2 Tests signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe erzielen.

Auch in der Erststudie zeigte die Patientengruppe in beiden Bereichen signifikant schlechtere Resultate als die Kontrollgruppe. Vergleicht man die Mittelwerte zu beiden Testzeitpunkten, so erreichen die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung bei der ‚Gesamtzahl‘ etwa 6,5 Punkte und bei der ‚Gesamtzahl minus Fehler‘ etwa 7 Punkte weniger (siehe Tabelle 13). In der Erststudie sind dies bei der ‚Gesamtzahl‘ etwa 8 Punkte und bei der ‚Gesamtzahl minus Fehler‘ etwa 9 Punkte weniger. Die PKU-

Patienten haben sich folglich im Verlauf im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verschlechtert.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Standardwert: Gesamtzahl MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 29	104,0000 97,5517	9,097 12,966	0,031
Standardwert: Gesamtzahl MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 29	101,8000 93,6552	10,029 14,248	0,015
Standardwert: Gesamtzahl minus Fehler MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 29	105,5667 98,7241	10,523 13,543	0,034
Standardwert: Gesamtzahl minus Fehler MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 29	102,1333 93,3793	11,159 13,534	0,009

Tabelle 13: d2-Test ältere Probanden

Zusammenfassend wird deutlich, dass PKU-Patienten hinsichtlich der grundlegenden kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und dem selektiven Konzentrationsvermögen schlechtere Leistungen erzielen als die Kontrollpersonen. Dabei könnten die erhöhte Fehleranzahl und damit das selektive Konzentrationsvermögen im d2-Test auch auf die verminderte Leistungsgeschwindigkeit und den dadurch entstandenen Leistungsdruck zurückzuführen sein. Hier zeigt sich wiederum die Abhängigkeit der verschiedenen kognitiven Dimensionen voneinander und die Schwierigkeit, die kognitiven Konstrukte sauber zu messen. Während diese Unterschiede bei den älteren PKU-Patienten über 32 Jahren deutlich ausgeprägter sind und das Signifikanzniveau erreichen, zeigen sich bei den jüngeren Probanden kaum Differenzen. Der Vergleich zwischen jüngeren und älteren PKU-Patienten zeigt uns eine deutliche Verschlechterung der Leistungen bei den älteren Patienten. Diese Tendenz ist auch bei der Kontrollgruppe zu beobachten, jedoch bei weitem nicht in diesem Ausmaß. In der Verlaufsbeobachtung kommt es insgesamt nicht zu einer Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe beim d2-Test.

5.2.7 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Mit dem VLMT können verschiedene Aspekte der Lern- und Merkfähigkeit erfasst werden. In der vorliegenden Studie haben 57 PKU-Patienten und 45 Kontrollpersonen den VLMT bearbeitet. Dabei zeigt sich, dass die PKU-Patienten bei der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘, der ‚Wiedergewinnungsleistung‘, dem ‚Verlust durch Interferenz‘ und der ‚Wiedererkennungslleistung‘ in der aktuellen Untersuchung schlechtere Ergebnisse (siehe Mittelwerte Tabelle 14) erreichen als die Kontrollgruppe. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch lediglich bei der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ signifikant, in allen anderen Bereichen wird das Signifikanzniveau nicht annähernd erreicht. Bei der Lernleistung zeigen die PKU-Patienten sogar etwas bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Erststudie, so zeigt sich, dass die Patienten mit Phenylketonurie auch damals in allen Bereichen des VLMT etwas schlechtere Ergebnisse erzielt hat als die die Kontrollgruppe. Die Differenz die Mittelwerte ist jedoch in keinem Bereich signifikant.

Im Verlauf fällt also auf, dass die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse bei der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ als einem Maß für das Kurzzeitgedächtnis zeigen, während die Leistungen von Patientenkollektiv und Kontrollgruppe in diesem Bereich bei der Erststudie annähernd gleich waren.

Betrachtet man die absoluten Werte der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘, so zeigen sowohl PKU-Patienten als auch Kontrollgruppe eine Verbesserung im Verlauf, wobei diese bei den Kontrollpersonen deutlich stärker ausgeprägt ist.

Hinsichtlich der anderen Dimensionen des VLMTs zeigen die PKU-Patienten im Verlauf keine Verschlechterung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 2	Kontrollgruppe	45	7,3111	2,557	0,018
	PKU-Patient	57	6,2105	2,067	
Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 1	Kontrollgruppe	45	5,9333	2,104	0,859
	PKU-Patient	57	5,8596	2,039	
Lernleistung MZP 2	Kontrollgruppe	45	5,6667	2,646	0,232
	PKU-Patient	57	6,2281	1,881	
Lernleistung MZP 1	Kontrollgruppe	45	6,2222	2,315	0,365
	PKU-Patient	57	5,8070	2,263	
Wiedergewinnungsleistung MZP 2	Kontrollgruppe	45	11,2889	3,072	0,332
	PKU-Patient	57	10,7143	2,833	
Wiedergewinnungsleistung MZP 1	Kontrollgruppe	45	11,2000	2,959	0,198
	PKU-Patient	57	10,3860	3,288	
Verlust d. Interferenz MZP 2	Kontrollgruppe	45	1,6889	1,676	0,726
	PKU-Patient	57	1,8214	2,037	
Verlust d. Interferenz MZP 1	Kontrollgruppe	45	0,9556	1,894	0,334
	PKU-Patient	57	1,3158	1,834	
Wiedererkennungsleistung MZP 2	Kontrollgruppe	45	12,4444	2,958	0,933
	PKU-Patient	57	12,3860	3,816	
Wiedererkennungsleistung MZP 1	Kontrollgruppe	45	12,2000	3,375	0,784
	PKU-Patient	57	11,9825	4,365	

Tabelle 14: VLMT gesamt

5.2.8 VLMT jüngere Probanden

Auch bei den jüngeren Probanden zeigt sich in der aktuellen Untersuchung, dass die PKU-Patienten hinsichtlich der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ deutlich schlechtere Ergebnisse erzielen als die Kontrollgruppe. Dabei ist die Differenz der Mittelwerte (siehe Tabelle 15) signifikant ($p=0,012$). Beim ersten Messzeitpunkt trat dieser Unterschied in diesem Untertest nicht auf. Die beiden Gruppen zeigten damals vielmehr nahezu identische Ergebnisse bezüglich des Mittelwertes. Die weiteren Dimensionen des VLMT liefern in der aktuellen Untersuchung keine signifikanten Ergebnisse. Hinsichtlich der ‚Wiedergewinnungsleistung‘ und der ‚Wiedererkennungleistung‘ erreichen die PKU-Patienten etwas schlechtere Ergebnisse, während in den Bereichen ‚Verlust durch Interferenz‘ und ‚Lernleistung‘ die PKU-Patienten etwas bessere Leistungen zeigen.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 2	Kontrollgruppe	16	8,3125	3,071	0,012
	PKU-Patient	27	6,2593	2,030	
Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 1	Kontrollgruppe	16	6,7500	2,295	0,865
	PKU-Patient	27	6,6296	2,186	
Lernleistung MZP 2	Kontrollgruppe	16	6,0000	2,658	0,306
	PKU-Patient	27	6,7037	1,793	
Lernleistung MZP 1	Kontrollgruppe	16	5,8750	2,680	0,524
	PKU-Patient	27	5,4074	2,062	
Wiedergewinnungsleistung MZP 2	Kontrollgruppe	16	12,6250	2,029	0,133
	PKU-Patient	27	11,4074	2,763	
Wiedergewinnungsleistung MZP 1	Kontrollgruppe	16	12,3750	2,125	0,223
	PKU-Patient	27	11,3333	2,935	
Verlust d. Interferenz MZP 2	Kontrollgruppe	16	1,6875	1,599	0,813
	PKU-Patient	27	1,5556	1,847	

Verlust d. Interferenz MZP 1	Kontrollgruppe	16	0,2500	1,342	0,325
	PKU-Patient	27	0,7778	1,847	
Wiedererkennungsleistung MZP 2	Kontrollgruppe	16	13,5625	1,750	0,409
	PKU-Patient	27	12,6667	4,067	
Wiedererkennungsleistung MZP 1	Kontrollgruppe	16	13,3125	2,726	0,691
	PKU-Patient	27	13,6667	2,842	

Tabelle 15: VLMT jüngere Probanden

Auch bei den jüngeren Probanden zeigt sich in der aktuellen Untersuchung, dass die PKU-Patienten hinsichtlich der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ deutlich schlechtere Ergebnisse erzielen als die Kontrollgruppe. Dabei ist die Differenz der Mittelwerte signifikant ($p=0,012$). Beim ersten Messzeitpunkt trat dieser Unterschied in diesem Untertest nicht auf. Die beiden Gruppen zeigten damals vielmehr nahezu identische Ergebnisse bezüglich des Mittelwertes.

Die weiteren Dimensionen des VLMT liefern in der aktuellen Untersuchung keine signifikanten Ergebnisse. Hinsichtlich der ‚Wiedergewinnungsleistung‘ und der ‚Wiedererkennungsleistung‘ erreichen die PKU-Patienten etwas schlechtere Ergebnisse, während in den Bereichen ‚Verlust durch Interferenz‘ und ‚Lernleistung‘ die PKU-Patienten etwas bessere Leistungen zeigen.

5.2.9 VLMT ältere Probanden

Bei den Probanden über 32 Jahre erreichen in der aktuellen Untersuchung die PKU-Patienten bei der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘, ‚Wiedergewinnungsleistung‘ und dem ‚Verlust durch Interferenz‘ etwas schlechtere Ergebnisse (siehe Mittelwerte Tabelle 16), während sie bei der ‚Lernleistung‘ und ‚Wiedererkennungsleistung‘ etwas besser abschneiden. Dabei erreicht die Differenz der Mittelwerte jedoch in keinem Subtest annähernd das Signifikanzniveau.

In der Erststudie zeigten die älteren PKU-Patienten in allen Bereichen des VLMT etwas schlechtere Ergebnisse als die älteren Kontrollpersonen; auch damals war allerdings die Differenz der Mittelwerte nicht signifikant.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 2	Kontrollgruppe	29	6,7586	2,081	0,286
	PKU-Patient	30	6,1667	2,135	
Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 1	Kontrollgruppe	29	5,4828	1,883	0,494
	PKU-Patient	30	5,1667	1,642	
Lernleistung MZP 2	Kontrollgruppe	29	5,4828	2,668	0,601
	PKU-Patient	30	5,8000	1,883	
Lernleistung MZP 1	Kontrollgruppe	29	6,4138	2,113	0,677
	PKU-Patient	30	6,1667	2,408	
Wiedergewinnungsleistung MZP 2	Kontrollgruppe	29	10,5517	3,323	0,551
	PKU-Patient	30	10,0690	2,789	
Wiedergewinnungsleistung MZP 1	Kontrollgruppe	29	10,5517	3,180	0,240
	PKU-Patient	30	9,5333	3,401	
Verlust d. Interferenz MZP 2	Kontrollgruppe	29	1,6897	1,755	0,471
	PKU-Patient	30	2,0690	2,203	
Verlust d. Interferenz MZP 1	Kontrollgruppe	29	1,3448	2,058	0,359
	PKU-Patient	30	1,8000	1,710	
Wiedererkennungseistung MZP 2	Kontrollgruppe	29	11,8276	3,317	0,737
	PKU-Patient	30	12,1333	3,627	
Wiedererkennungseistung MZP 1	Kontrollgruppe	29	11,5862	3,581	0,325
	PKU-Patient	30	10,4667	4,953	

Tabelle 16: VLMT ältere Probanden

In der Verlaufsbeobachtung zeigt sich bei den älteren PKU-Patienten keine Verschlechterung im Vergleich zu den älteren Kontrollpersonen.

Fasst man die Ergebnisse des VLMTs zusammen, so fällt auf, dass insbesondere jüngere Patienten mit Phenylketonurie in der aktuellen Studie schlechtere Leistungen bei der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ als einem Maß für das Kurzzeitgedächtnis aufweisen als die jüngeren Kontrollpersonen.

5.2.10 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)

Mit dem Farbe-Wort-Interferenztest lässt sich die Lesefähigkeit (FWL), die Benennungsfähigkeit für Farben (FSB) und die Benennungsfähigkeit von Farben inkongruenter Farbwörter (INT) erfassen. Am Farbe-Wort-Interferenztest haben in der vorliegenden Untersuchung 58 PKU-Patienten und 46 Kontrollpersonen teilgenommen.

Dabei erreicht das Patientenkollektiv in der aktuellen Untersuchung hinsichtlich der T-Werte FWL, FSB und INT als Maße für die Arbeitsgeschwindigkeit schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe (siehe Mittelwerte Tabelle 17). Die Differenz der Mittelwerte ist für die Benennungsfähigkeit (T-Wert FSB) und den Interferenzversuch (T-Wert INT) signifikant, während das Signifikanzniveau bei der Lesefähigkeit (T-Wert FWL) nicht erreicht wird.

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Erststudie, so zeigen die PKU-Patienten auch zu diesem Messzeitpunkt in den beschriebenen Bereichen schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe. Im Gegensatz zur aktuellen Studie zeigten die Patienten mit Phenylketonurie damals jedoch signifikant schlechtere Ergebnisse bei der Lesefähigkeit (T-Wert FWL), während die Differenz der Mittelwerte beim Interferenzversuch (T-Wert INT) das Signifikanzniveau nicht erreichte. Vergleicht man die absoluten T-Werte FWL, FSB und INT zwischen Kontrollgruppe und Patientenkollektiv zu beiden Messzeitpunkten, verschlechtern sich die Leistungen der PKU-Patienten im Vergleich zur Erststudie nicht.

Betrachtet man den T-Wert SEL, der die bereinigte Selektivität beschreibt, ohne die Arbeitsgeschwindigkeit zu berücksichtigen, so zeigt sich, dass die PKU-Patienten hier zu beiden Messzeitpunkten bessere Leistungen erzielen als die Kontrollpersonen. Dabei ist die Differenz der Mittelwerte in der aktuellen Untersuchung sogar signifikant.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
T-Wert FWL MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	52,6087 50,1034	8,541 9,222	0,158
T-Wert FWL MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	53,6739 48,6207	8,031 9,796	0,006
T-Wert FSB MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	54,9348 47,2586	8,541 9,354	0,000
T-Wert FSB MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	53,9348 46,7586	9,968 10,257	0,001
T-Wert INT MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	56,7391 52,6034	7,747 8,816	0,014
T-Wert INT MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	54,1304 51,1379	6,576 9,467	0,61
T-Wert NOM MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	53,2609 47,6379	9,193 10,023	0,004
T-Wert NOM MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	50,9348 48,1552	10,567 11,823	0,215
T-Wert SEL MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	52,3913 58,2586	9,091 9,656	0,002
T-Wert SEL MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	46 58	53,1739 57,2931	10,554 9,884	0,43

Tabelle 17: FWIT gesamt

Zusammenfassend wird deutlich, dass die PKU-Patienten zu beiden Messzeitpunkten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine niedrigere Arbeitsgeschwindigkeit aufweisen, wohingegen sie hinsichtlich der kognitiven Störanfälligkeit (T-Wert SEL) bessere Ergebnisse als das gesunde Kontrollkollektiv erreichen. Vereinfacht ausgedrückt, bearbeiten Patienten mit Phenylketonurie die Aufgabenstellung deutlich langsamer als die Kontrollpersonen, ohne dabei jedoch mehr Fehler zu machen. In der Verlaufsbeob-

achtung kommt es zu keiner Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe, bezüglich der Lesefähigkeit nähern sich die PKU-Patienten den Leistungen der Kontrollpersonen im Verlauf sogar etwas an.

5.2.11 FWIT jüngere Probanden

Auch bei den Probanden unter 32 Jahren erreichen die PKU-Patienten in der aktuellen Untersuchung hinsichtlich der Lesefähigkeit, der Benennungsfähigkeit und des Interferenzversuchs schlechtere Ergebnisse als die Kontrollpersonen. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch in keinem Bereich signifikant.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Erststudie, so zeigen die jüngeren PKU-Patienten auch zum ersten Messzeitpunkt in den beschriebenen Bereichen schlechtere Resultate, ohne dass das Signifikanzniveau annähernd erreicht wird.

Betrachtet man die bereinigte Selektivität, so zeigen die PKU-Patienten hier wiederum bessere Leistungen als das Patientenkollektiv, ohne dass signifikante Werte erreicht würden.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
T-Wert FWL MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	55,3500 53,9231	9,291 6,939	0,600
T-Wert FWL MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	54,5625 50,7692	8,181 8,964	0,177
T-Wert FSB MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	54,8125 50,3077	11,101 7,482	0,124
T-Wert FSB MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	53,1875 49,5000	11,889 8,006	0,236
T-Wert INT MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	58,0000 57,0769	8,809 6,387	0,696
T-Wert INT MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	55,1875 55,1538	8,627 7,656	0,990

T-Wert NOM MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	50,1875 46,7308	8,010 9,531	0,233
T-Wert NOM MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	47,2500 48,5385	11,006 9,394	0,688
T-Wert SEL MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	55,2500 58,7692	7,151 10,369	0,301
T-Wert SEL MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	16 26	55,8750 58,7692	13,331 10,801	0,445

Tabelle 18: FWIT jüngere Probanden

Es wird also deutlich, dass auch die jüngeren PKU-Patienten eine niedrigere Arbeitsgeschwindigkeit haben als das Kontrollkollektiv, wobei das Signifikanzniveau allerdings nicht erreicht wird. Auch die jüngeren PKU-Patienten verschlechtern sich im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Verlaufsbeobachtung nicht.

5.2.12 FWIT ältere Probanden

Tabelle 19 beschreibt die Leistungen der über 32 Jahre alten Probanden beim Farbe-Wort-Interferenztest.

Dabei wird deutlich, dass die älteren PKU-Patienten in der vorliegenden Studie deutlich schlechtere Ergebnisse bei der Lesefähigkeit, Benennungsfähigkeit und im Interferenzversuch zeigen als die älteren Kontrollpersonen. Die Differenz der Mittelwerte ist bei der Benennungsfähigkeit (T-Wert FSB) und dem Interferenzversuch (T-Wert INT) signifikant. Vergleicht man nun die absoluten T-Werte FWL, FSB und INT, werden ausgeprägte Unterschiede zwischen PKU-Patienten und Kontrollkollektiv sichtbar. Auffällig ist bei den älteren PKU-Patienten hingegen ein besseres Abschneiden hinsichtlich der bereinigten Selektivität (T-Wert SEL).

Vergleicht man die Leistungen der älteren und jüngeren PKU-Patienten, so erzielen die älteren Patienten hinsichtlich der T-Werte FWL, FSB und INT deutlich schlechtere Leistungen als die jüngeren Patienten. Diese Tendenz zeigt sich zwar auch beim Kontrollkollektiv, aber nicht in diesem Ausmaß.

	Teilnehmer	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
T-Wert FWL MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	51,2000 47,0000	7,915 9,765	0,069
T-Wert FWL MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	53,2000 46,8750	8,049 10,229	0,009
T-Wert FSB MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	55,0000 44,7813	7,032 10,079	0,000
T-Wert FSB MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	54,3333 44,5313	8,976 11,416	0,000
T-Wert INT MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	56,0667 48,9688	7,187 8,921	0,001
T-Wert INT MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	53,5667 47,8750	5,257 9,644	0,005
T-Wert NOM MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	54,9000 48,3750	9,484 10,499	0,013
T-Wert NOM MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	53,9000 47,8438	9,956 13,624	0,102
T-Wert SEL MZP 2	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	50,8667 58,1875	9,741 9,205	0,003
T-Wert SEL MZP 1	Kontrollgruppe PKU-Patient	30 32	51,7333 56,0938	8,646 9,067	0,058

Tabelle 19: FWIT ältere Probanden

Betrachtet man nun die Ergebnisse der Erststudie im Vergleich, so zeigt es sich, dass die Ergebnisse denen der hier vorliegenden Untersuchung ähneln, ohne dass es zu einer Verschlechterung der PKU-Patienten im Verlauf gekommen wäre.

Zusammenfassend machen die Ergebnisse des Farbe-Wort-Interferenztests deutlich, dass sich PKU-Patienten durch eine niedrigere Arbeitsgeschwindigkeit von der gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Dabei zeigen insbesondere ältere PKU-Patienten ei-

ne signifikant langsamere Arbeitsgeschwindigkeit als die älteren Kontrollpersonen. Bezüglich der kognitiven Störanfälligkeit hingegen weisen die PKU-Patienten bessere Leistungen als das Kontrollkollektiv auf. Weiterhin zu bemerken ist, dass es in der Verlaufsbeobachtung nicht zu einer Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe kommt. Hinsichtlich der Lesegeschwindigkeit nähern sich speziell die älteren PKU-Patienten den Leistungen der älteren Kontrollpersonen im Verlauf sogar an.

5.3 Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Phenylalaninwert

Um zu untersuchen, inwiefern die kognitive Leistungsfähigkeit vom aktuellen Phenylalaninwert zum Zeitpunkt der Untersuchung abhängt, wurden die PKU-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit aktuellen Phenylalaninwerten bis 20 mg/dl und Patienten mit aktuellen Phenylalaninwerten über 20 mg/dl zum Zeitpunkt der Untersuchung. Der Phenylalaninwert von 20 mg/dl entspricht dabei dem Phenylalanin-Mittelwert des Patientenkollektivs. Die folgende Tabelle führt die Leistungen in den verschiedenen Tests in Abhängigkeit vom aktuellen Phenylalaninwert auf.

	Phenylalaninwert	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Verbaler IQ	Phe-Wert <20	20	87,7500	15,176	0,597
	Phe-Wert >20	19	84,7895	19,381	
Handlungs-IQ	Phe-Wert <20	20	88,7500	15,920	0,664
	Phe-Wert >20	19	86,3158	18,741	
IQ Gesamt	Phe-Wert <20	20	87,0500	16,346	0,616
	Phe-Wert >20	19	84,1053	19,941	
ZVT T-Wert	Phe-Wert <20	20	51,7500	14,513	0,397
	Phe-Wert >20	19	47,4737	16,560	
ZVT IQ-Äquivalent	Phe-Wert <20	20	102,1000	21,221	0,469
	Phe-Wert >20	19	96,7789	24,139	
Gesamtzahl minus Fehler (Rohwert d2)	Phe-Wert <20	20	389,2000	102,775	0,386
	Phe-Wert >20	19	360,5263	101,171	

Konzentrationsleistung d2	Phe-Wert <20	20	150,4500	51,914	0,494
	Phe-Wert >20	19	138,1875	54,080	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleist.	Phe-Wert <20	20	6,5000	2,013	0,034
	Phe-Wert >20	19	5,0526	2,094	
VLMT Lernleistung	Phe-Wert <20	20	6,0500	2,139	0,489
	Phe-Wert >20	19	6,5263	2,118	
VLMT Wiedergewinnungsleist.	Phe-Wert <20	20	10,5263	2,796	0,465
	Phe-Wert >20	19	9,83333	2,915	
VLMT Verlust d. Interferenz	Phe-Wert <20	20	2,0000	2,380	0,647
	Phe-Wert >20	19	2,3333	1,970	
VLMT Wiedererkennungslleistung	Phe-Wert <20	20	11,6500	3,422	0,853
	Phe-Wert >20	19	11,8947	4,677	
FWIT T-Wert FWL	Phe-Wert <20	20	50,9500	7,797	0,499
	Phe-Wert >20	19	48,8947	10,826	
FWIT T-Wert FSB	Phe-Wert <20	20	49,8000	10,319	0,056
	Phe-Wert >20	19	43,8421	8,381	
FWIT T-Wert INT	Phe-Wert <20	20	53,5500	7,830	0,173
	Phe-Wert >20	19	49,5789	9,940	

Tabelle 20: Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Phenylalaninwert

Dabei zeigt sich, dass die Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalaninwerten in nahezu allen Tests bessere Ergebnisse (siehe Mittelwerte Tabelle 20) erreichen als die Patienten mit höheren Phenylalaninwerten während der Untersuchung. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch nur im Subtest ‚unmittelbare Gedächtnisleistung‘ des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests signifikant, bei der Benennungsfähigkeit des Farbe-Wort-Interferenz-Tests ist die Differenz der Mittelwerte annähernd signifikant. In allen anderen Subtests wird das Signifikanzniveau nicht erreicht. Vergleicht man die Mittelwerte der zwei Gruppen in den verschiedenen kognitiven Tests, so fällt mitunter ein deutlicher Unterschied auf. Im Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene erreichen die Patienten mit

niedrigem Phenylalaninwert während der Untersuchung drei IQ-Punkte mehr, beim Zahlenverbindungstest sind dies beim IQ-Äquivalent sogar fünf Punkte. Bei der Konzentrationsleistung des d2-Tests erzielen PKU-Patienten mit niedrigen aktuellen Phenylalaninwerten zwölf Punkte mehr als PKU-Patienten mit höheren Phenylalaninwerten und auch in den Bereichen ‚Benennen‘ und ‚Selektivität‘ des Farbe-Wort-Interferenz-Tests zeigt die erstgenannte Gruppe deutlich bessere Ergebnisse.

Im Gegensatz dazu erreichen die Patienten mit höheren aktuellen Phenylalaninwerten in den Bereichen ‚Lernleistung‘ und ‚Wiedererkennungslleistung‘ des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest etwas bessere Ergebnisse, ohne dass das Signifikanzniveau annähernd erreicht wird.

Die Gegenüberstellung von PKU-Patienten mit niedrigeren und höheren Phenylalaninspiegeln während der hier vorliegenden Studie macht deutlich, dass PKU-Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalaninspiegeln in einigen Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit bessere Resultate aufweisen. Signifikante Ergebnisse werden jedoch nur vereinzelt erzielt. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Patienten mit aktuell niedrigerem Phenylalaninspiegel vermutlich auch in der Vergangenheit niedrigere Phenylalaninspiegel hatten, so dass nicht sicher differenziert werden kann, ob der geschilderte Effekt durch eine kurz- oder langfristig bestehende gute diätetische Einstellung begründet ist.

5.4 Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Diätstatus

Um die Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit vom aktuellen Diätstatus erfassen zu können, werden die PKU-Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. Die erste Subgruppe hält zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät ein, die zweite Subgruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät mehr. Die Tabelle veranschaulicht die Leistungen in den verschiedenen kognitiven Tests in Abhängigkeit vom aktuellen Diätstatus.

	Aktueller Diätstatus	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Verbaler IQ	(gelockerte) Diät	15	87,8000	15,866	0,883
	keine Diät	26	87,0000	17,093	

Handlungs- IQ	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	88,0000 86,4231	14,491 16,865	0,764
IQ Gesamt	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	86,6667 85,4615	16,002 17,653	0,829
ZVT T-Wert	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	54,0667 47,9615	16,033 14,839	0,225
ZVT IQ- Äquivalent	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	105,3000 97,4346	23,450 21,719	0,285
Gesamtzahl minus Fehler (Rohwert d2)	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	409,2667 367,0769	113,166 91,241	0,199
Konzentri- onsleistung d2	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	160,9333 140,0417	57,709 47,836	0,228
VLMT Unmit- telbare Ge- dächtnisleist.	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	6,5333 5,7692	1,959 2,232	0,277
VLMT Lern- leistung	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	6,4667 6,1154	1,767 2,141	0,594
VLMT Wie- dergewin- nungsleist	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	11,2857 9,8462	2,463 2,866	0,121
VLMT Verlust d. Interferenz	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	1,7143 2,2692	2,335 1,991	0,434
VLMT Wie- dererken- nungsleis- tung	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	12,6000 11,8846	2,823 4,274	0,567
FWIT T-Wert FWL	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	52,5333 48,5000	7,039 10,021	0,178
FWIT T-Wert FSB	(gelockerte) Diät keine Diät	15 26	48,9333 45,6538	7,841 10,209	0,290

FWIT	T-Wert	(gelockerte) Diät	15	52,8000	7,311	0,510
INT		keine Diät	26	50,9231	9,406	

Tabelle 21: Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Diätstatus

Dabei zeigt sich, dass diejenigen PKU-Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt eine strenge oder gelockerte Diät einhalten, in allen kognitiven Tests bessere Ergebnisse (siehe Mittelwerte Tabelle 21) erzielen als PKU-Patienten ohne Diät zum Untersuchungszeitpunkt. Aber die Differenz der Mittelwerte ist in keinem Bereich auch nur annähernd signifikant.

Während die Intelligenzquotienten beim Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene zur Übereinstimmung tendieren, erreichen PKU-Patienten, die ihre Diät noch einhalten, ein deutlich höheres IQ-Äquivalent beim ZVT und eine deutlich höhere Konzentrationsleistung beim d2-Test.

Obwohl die Ergebnisse dieser Gegenüberstellung nicht signifikant sind, wird jedoch deutlich, dass diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung die Diät einhalten, hinsichtlich der Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZVT) sowie der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung (d2-Test) bessere Leistungen zeigen, während der Intelligenzquotient von der diätetischen Einstellung zum Zeitpunkt der Studie nahezu unbeeinträchtigt bleibt.

Diejenigen PKU-Patienten, die während der Untersuchung noch eine strikte bzw. gelockerte Diät einhalten, sollten erwartungsgemäß auch niedrigere aktuelle Phenylalaninwerte vorweisen können. Vergleicht man folglich die Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit vom aktuellen Phenylalaninwert und ihre Abhängigkeit von der aktuellen diätetischen Einstellung, so zeigt sich, dass die Ergebnisse ähnliche Tendenzen aufweisen. PKU-Patienten mit guter diätetischer Einstellung bzw. niedrigerem Phenylalaninwert während der Untersuchung erreichen in annähernd allen kognitiven Tests bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe. Insbesondere hinsichtlich der Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung erzielen PKU-Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalaninwerten bzw. einer guten diätetischen Einstellung während der Untersuchung bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe, während die Unterschiede beim Intelligenzquotienten vernachlässigbar gering sind.

5.5 Kognitive Leistungsfähigkeit und Alter bei Diätabbruch

Zur weiteren Untersuchung der Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der diätetischen Einstellung wurden die Patienten je nach Alter bei Diätabbruch in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten, die ihre Diät bis zu einem Alter von 15 Jahren abgebrochen haben, und Patienten, die ihre Diät mit 16 Jahren oder später abgebrochen haben.

	Alter des Diätabbruchs	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Verbaler IQ	Abbruch bis 15 J	15	81,8000	18,420	0,103
	Abbruch mit 16 J oder später	12	92,5000	13,242	
Handlungs-IQ	Abbruch bis 15 J	15	82,8000	16,959	0,243
	Abbruch mit 16 J oder später	12	90,4167	15,773	
IQ Gesamt	Abbruch bis 15 J	15	80,6000	18,723	0,135
	Abbruch mit 16 J oder später	12	90,7500	14,404	
ZVT T-Wert	Abbruch bis 15 J	15	48,3333	17,414	0,944
	Abbruch mit 16 J oder später	12	48,7500	11,585	
ZVT IQ-Äquivalent	Abbruch bis 15 J	15	97,7200	26,155	0,879
	Abbruch mit 16 J oder später	12	99,0417	15,779	
Gesamtzahl minus Fehler (Rohwert d2)	Abbruch bis 15 J	15	369,3333	95,397	0,980
	Abbruch mit 16 J oder später	12	370,2500	88,263	
Konzentrationsleistung d2	Abbruch bis 15 J	15	137,6000	51,862	0,643
	Abbruch mit 16 J oder später	12	146,8000	41,349	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleist.	Abbruch bis 15 J	15	6,1333	2,386	0,236
	Abbruch mit 16 J oder später	12	5,0833	2,021	

VLMT Lernleistung	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	6,2667 6,2500	2,604 1,765	0,985
VLMT Wiedergewinnungsleistung	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	9,4667 10,4167	3,270 2,151	0,395
VLMT Verlust d. Interferenz	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	3,3333 0,9167	1,839 1,083	0,000
VLMT Wiedererkennungslleistung	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	10,7333 13,4167	4,935 2,503	0,099
FWIT T-Wert FWL	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	48,6667 48,7500	11,380 8,125	0,983
FWIT T-Wert FSB	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	46,9333 44,6667	11,961 7,511	0,573
FWIT T-Wert INT	Abbruch bis 15 J Abbruch mit 16 J oder später	15 12	50,3333 51,9167	11,095 6,612	0,650

Tabelle 22: Kognitive Leistungsfähigkeit und Alter bei Diätabbruch

In der Tabelle wird deutlich, dass PKU-Patienten mit längerer Diätdauer beim Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ im Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene deutlich bessere Ergebnisse als die PKU-Patienten mit frühem Diätende erreichen. Dies sind beim Verbal-IQ elf IQ-Punkte, beim Handlungs-IQ acht IQ-Punkte und beim Gesamt-IQ zehn IQ-Punkte Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Differenz der Mittelwerte ist jedoch nicht signifikant.

Beim Zahlen-Verbindungstest tendieren die Mittelwerte in den Bereichen T-Wert und IQ-Äquivalent in beiden Subgruppen zur Übereinstimmung. Auch beim Rohwert des d2-Tests stimmen die Mittelwerte annähernd überein, wohingegen die PKU-Patienten mit längerer Diätdauer hinsichtlich der Konzentrationsleistung im d2-Test um etwa 10 Punkte bessere Ergebnisse erreichen, ohne dass die Differenz der Mittelwerte signifikant wäre.

In nahezu allen Bereichen des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests zeigen die PKU-Patienten mit längerer Diätdauer bessere Ergebnisse, lediglich bei der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ erzielen die PKU-Patienten mit frühem Diätende entgegen der Erwartung bessere Ergebnisse (siehe Mittelwerte Tabelle 22) Die Differenz der Mittelwerte erreicht nur beim ‚Verlust durch Interferenz‘ das Signifikanzniveau.

Beim Farbe-Wort-Interferenztest tendieren die Mittelwerte zur Übereinstimmung.

Obwohl der Großteil der Ergebnisse nicht signifikant ist, zeigt diese Untersuchung, dass diejenigen Patienten, die ihre Diät länger als 15 Jahre einhalten, in der vorliegenden Studie einen höheren Intelligenzquotienten haben. Weiterhin wird deutlich, dass Patienten mit kürzerer Diätdauer beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest einen signifikant höheren ‚Verlust durch Interferenz‘ aufweisen.

5.6. Korrelationen

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs zweier quantitativer Größen. Ist dabei der Korrelationskoeffizient größer als null, so liegt ein positiver Zusammenhang vor, ist dieser kleiner als null, so ist der Zusammenhang negativ. Der Zusammenhang ist desto stärker, je näher der Korrelationskoeffizient r bei -1 oder $+1$ liegt. Bei den folgenden Korrelationstabellen werde ich nur auf die Ergebnisse eingehen, die signifikant (* entspricht einem 0,05 Signifikanzniveau, 2-seitig) und hochsignifikant (** entspricht einem 0,01 Signifikanzniveau, 2-seitig) sind und stark korrelieren.

5.6.1 Kognitive Leistungsfähigkeit, Alter und Diätparameter

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung
Gesamt-IQ MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,232	,045	,262	-,272
	Signifikanz (2-seitig)	0,82	,830	,346	,326
	Anzahl	57	25	15	15
ZVT IQ-Äquivalent MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,401**	-,338	,087	,338
	Signifikanz (2-seitig)	,002	,099	,757	,218
	Anzahl	57	25	15	15

d2 Gesamtzahl minus Fehler MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,527**	-,217	,264	,293
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,298	,342	,289
	Anzahl	56	25	15	15
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,114	,021	,162	-,184
	Signifikanz (2-seitig)	,397	,922	,565	,511
	Anzahl	57	25	15	15
VLMT Lernleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,154	-,367	-,201	,376
	Signifikanz (2-seitig)	,254	,071	,472	,167
	Anzahl	57	25	15	15
VLMT Wiedergewinnungsleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,246	-,134	,234	,361
	Signifikanz (2-seitig)	,070	,531	,420	,187
	Anzahl	55	24	14	15
VLMT Verlust d. Interferenz MZP 2	Korrelation nach Pearson	,082	-,266	-,445	-,277
	Signifikanz (2-seitig)	,553	,209	,111	,318
	Anzahl	55	24	14	15
VLMT Wiedererkennungsleistung MZP2	Korrelation nach Pearson	-,109	-,427*	,242	,006
	Signifikanz (2-seitig)	,418	,033	,385	,983
	Anzahl	57	25	15	15
FWIT T-Wert FWL MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,288*	,370	,267	,151
	Signifikanz (2-seitig)	,032	,075	,336	,591
	Anzahl	56	24	15	15
FWIT T-Wert FSB MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,186	,419*	-,019	,107
	Signifikanz (2-seitig)	,169	,042	,946	,703
	Anzahl	56	24	15	15
FWIT T-Wert INT MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,416**	,430*	,103	-,074
	Signifikanz (2-seitig)	,001	,036	,714	,793
	Anzahl	56	24	15	15
FWIT T-Wert NOM MZP 2	Korrelation nach Pearson	,044	,074	-,370	,114
	Signifikanz (2-seitig)	,749	,731	,175	,687
	Anzahl	56	24	15	15

FWIT T-Wert	Korrelation nach Pearson	-,157	,067	,033	-,262
SEL MZP 2	Signifikanz (2-seitig)	,248	,754	,906	,346
	Anzahl	56	24	15	15

Tabelle 23: Korrelationen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit, Alter und Diätparametern

Das Alter der PKU-Patienten korreliert signifikant negativ mit dem IQ-Äquivalent des ZVTs ($r=-,401$), der ‚Gesamtzahl-Fehler‘ im d2-Test ($r=-,527$) und mit den T-Werten FWL ($r=-,288$) und INT ($r=-,416$) des Farbe-Wort-Interferenz-Tests. Dies bedeutet, dass die Leistungen bei den PKU-Patienten in den beschriebenen Bereichen mit zunehmendem Alter abnehmen. Dieser Zusammenhang bestätigt die Ergebnisse, dass die älteren PKU-Patienten hinsichtlich der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZVT), der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung (d2-Test) und auch der Arbeitsgeschwindigkeit im Farbe-Wort-Interferenz-Test schlechtere Resultate erzielen als die jüngeren Probanden mit Phenylketonurie.

Der Diätbeginn korreliert signifikant negativ mit der Wiedererkennungsleistung des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests ($r=-,427$). Wider Erwarten korreliert der Diätbeginn signifikant positiv mit T-Wert FSB und T-Wert INT des Farbe-Wort-Interferenz-Tests.

Der Zeitpunkt des Diätabbruchs und der Beginn der Diätlockerung korrelieren in dieser Untersuchung nicht signifikant mit den Ergebnissen der kognitiven Tests.

5.6.2 Kognitive Leistungsfähigkeit und Phenylalaninwerte

		Aktuel- ler Phe- Wert	Median des Phe- Wertes 10.Lj.	Median des Phe- Wertes 14.Lj.	Median des Phe- Wertes 18.Lj.
Gesamt-IQ MZP 2	Korrelation nach Pearson	,108	-,512**	-,501**	-,597**
	Signifikanz (2-seitig)	,517	,009	,008	,002
	Anzahl	38	25	27	24
ZVT IQ-Äqui- valent MZP 2	Korrelation nach Pearson	,065	-,368	-,434**	-,509**
	Signifikanz (2-seitig)	,696	,071	,024	,011
	Anzahl	38	25	27	24

d2 Gesamtzahl minus Fehler MZP 2	Korrelation nach Pearson	,002	-,453**	-,440**	-,430**
	Signifikanz (2-seitig)	,991	,026	,025	,036
	Anzahl	38	24	26	24
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,042	-,343	,014	-,199
	Signifikanz (2-seitig)	,801	,093	,946	,362
	Anzahl	38	25	27	23
VLMT Lernleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,025	,015	-,497**	-,445**
	Signifikanz (2-seitig)	,882	,944	,008	,029
	Anzahl	38	25	27	24
VLMT Wiedergewinnungsleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson	,045	-,229	-,406**	-,352
	Signifikanz (2-seitig)	,793	,282	,040	,109
	Anzahl	36	24	26	22
VLMT Verlust d. Interferenz MZP 2	Korrelation nach Pearson	,257	,056	,134	-,284
	Signifikanz (2-seitig)	,130	,796	,515	,201
	Anzahl	36	24	26	22
VLMT Wiedererkennungslleistung MZP2	Korrelation nach Pearson	,056	-,304	-,201	-,160
	Signifikanz (2-seitig)	,737	,140	,315	,454
	Anzahl	38	25	27	24
FWIT T-Wert FWL MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,016	-,401**	-,309	-,305
	Signifikanz (2-seitig)	,923	,047	,117	,148
	Anzahl	38	25	27	24
FWIT T-Wert FSB MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,120	-,407**	-,444**	-,510*
	Signifikanz (2-seitig)	,472	,044	,020	,011
	Anzahl	38	25	27	24
FWIT T-Wert INT MZP 2	Korrelation nach Pearson	,043	-,523**	-,598**	-,599**
	Signifikanz (2-seitig)	,796	,007	,001	,002
	Anzahl	38	25	27	24
FWIT T-Wert NOM MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,095	-,252	-,204	-,266
	Signifikanz (2-seitig)	,572	,224	,308	,209
	Anzahl	38	25	27	24

FWIT T-Wert	Korrelation nach Pearson	,177	-,103	,082	,107
SEL MZP 2	Signifikanz (2-seitig)	,289	,623	,685	,618
	Anzahl	38	25	27	24

Tabelle 24: Korrelationen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Phenylalaninwerten

Der Phenylalaninwert zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigt keine signifikante Korrelation zu den Ergebnissen der kognitiven Tests.

Der Median des Blut-Phenylalaninwertes im 10. Lebensjahr korreliert hingegen signifikant negativ mit dem Gesamt-IQ ($r=-,512$), der ‚Gesamtzahl-Fehler‘ im d2-Test ($r=-,453$) und dem T-Wert FWL, FSB und INT des Farbe-Wort-Interferenztests ($r=-,401$; $r=-,407$; $r=-,523$).

Der Median des Blut-Phenylalaninwertes im 14. Lebensjahr korreliert signifikant negativ mit dem Gesamt-IQ ($r=-,501$), dem IQ-Äquivalent im Zahlen-Verbindungstest ($r=-,434$), der ‚Gesamtzahl-Fehler‘ im d2-Test ($r=-,440$), der ‚Lernleistung‘ ($r=-,497$) und der ‚Wiedergewinnungsleistung‘ ($r=-,406$) des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests und der T-Werte FSB ($r=-,444$) und INT ($r=-,598$) des Farbe-Wort-Interferenztests.

Auch der Median des Phenylalaninwertes im 18. Lebensjahr korreliert mit einigen Testergebnissen signifikant negativ. So ergeben sich signifikant negative Korrelationen zum Gesamt-IQ ($r=-,597$), dem IQ-Äquivalent des ZVTs ($r=-,509$), der ‚Gesamtzahl-Fehler‘ im d2-Test ($r=-,430$), der ‚Lernleistung‘ des VLMTs ($r=-,445$) und der T-Werte FSB und INT des Farbe-Wort-Interferenz-Testes ($r=-,510$; $r=-,599$).

Zusammenfassend zeigt sich, dass erhöhte Phenylalaninwerte in verschiedenen Phasen der Adoleszenz einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter haben. Der aktuelle Phenylalaninwert zum Zeitpunkt der Untersuchung hingegen scheint die kognitive Leistungsfähigkeit nicht in diesem Maße zu beeinflussen.

5.6.3 Kognitive Leistungsfähigkeit und ‚socio economic status‘

In der folgenden Korrelationstabelle wird der Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem familienbezogenen sozioökonomischen Status (‚socio economic status‘) untersucht. Dabei wird das Patientenkollektiv aufgrund seines sozialen Hintergrundes in drei Gruppen unterteilt: In der ersten Gruppe befinden sich Patienten, deren Eltern der unteren Mittelschicht angehören und keine Ausbildung haben. Die El-

tern der zweiten Patientengruppe gehören der unteren bis mittleren Mittelschicht an und haben eine Ausbildung. Die dritte Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, deren Eltern der mittleren bis oberen Mittelschicht angehören und Akademiker sind.

		Socio economic status
Gesamt-IQ MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,322* ,040 41
ZVT IQ-Äquivalent MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,190 ,235 41
d2 Standardwert Gesamtzahl MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,251 ,119 40
VLMT Wiedergewinnungsleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,323* ,042 40
VLMT Verlust d. Interferenz MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,070 ,666 40
VLMT Wiedererkennungslleistung MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,304 ,054 41
FWIT T-Wert FWL MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,175 ,273 41
FWIT T-Wert FSB MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,175 ,274 41
FWIT T-Wert INT MZP 2	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,327* ,037 41

FWIT T-Wert NOM MZP 2	Korrelation nach Pearson	-,072
	Signifikanz (2-seitig)	,653
	Anzahl	41
FWIT T-Wert SEL MZP 2	Korrelation nach Pearson	,165
	Signifikanz (2-seitig)	,302
	Anzahl	41

Tabelle 25: Korrelationen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und ‚socio economic status‘

In der Tabelle zeigt sich, dass der ‚socio economic status‘ signifikant positiv mit dem Intelligenzquotienten, der Wiedergewinnungsleistung des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests und dem Interferenztest des Farbe-Wort-Interferenztests korreliert. Zu den anderen Testergebnissen bestehen keine signifikanten Korrelationen. Das bedeutet, dass Patienten, deren Eltern einen höheren sozioökonomischen Status aufweisen, in der hier vorliegenden Studie einen besseren Intelligenzquotienten erreichen. Darüber hinaus erzielt diese Gruppe der PKU-Patienten auch bei zwei weiteren Subtests bessere Resultate.

6 Diskussion

6.1 Allgemeine Intelligenzleistungen

Analysiert man nun die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie, so lässt sich feststellen, dass die Patienten mit Phenylketonurie, bezogen auf Intelligenzleistungen, denen das Konzept der allgemeinen Intelligenz zugrunde liegt, insgesamt schlechtere Ergebnisse erzielen als die Kontrollpersonen. Dies zeigt sich im WIE beziehungsweise im HAWIE-R sowohl hinsichtlich nahezu aller Subtests als auch des Handlungs-, Verbal- und Gesamt-IQs auf signifikantem Niveau. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse anderer Studien, die nachwiesen, dass erwachsene PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant niedrigeren Intelligenzquotienten haben [71]. Hinsichtlich des Ausmaßes der Leistungsunterschiede ergibt die hier vorliegende Untersuchung, dass der Gesamt-IQ der Patienten mit Phenylketonurie um 15,5 Punkte schlechter ist als der der Kontrollgruppe, ihr Verbal-IQ um 12,5 und ihr Handlungs-IQ um 15 Punkte schlechter. Jedoch befinden sich die durchschnittlichen Leistungen sowohl für das Kontrollkollektiv als auch für die untersuchten PKU-Patienten im Normbereich. Ähnliche Ergebnisse konnten schon Ris et al., Brumm et al. und Pietz et al. in früheren Studien nachweisen [87,20,84].

Was den Vergleich von Erststudie und aktueller Studie angeht, so kann festgestellt werden, dass sich die Leistungen sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe vom Messzeitpunkt 1 zum Messzeitpunkt 2 verschlechtern, was aber durch die schon angesprochenen neue Normierung des WIE erklärbar ist und deshalb keine weitere Interpretation zulässt.

Betrachtet man jedoch die Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe in ihrer Entwicklung genauer, so erkennt man, dass sich die Leistungen der PKU-Patienten in nur sehr geringem Umfang verschlechtern. Auch dieses Ergebnis darf nicht überinterpretiert werden, da die Kontrollgruppe, wie schon in Kapitel 5 ausgeführt, zu den beiden Messzeitpunkten nicht völlig identisch waren.

Ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtgruppe zeigen sich bei einer getrennten Betrachtung von jüngeren und älteren Teilnehmern der Studie. Auch hier ist die gemessene Intelligenzleistung der PKU-Patienten zu beiden Messzeitpunkten bezüglich des Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQs sowie einiger Subtests signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe. Was das Ausmaß der Differenzen in der aktuellen Untersuchung an-

geht, so sind diese bei den jüngeren PKU-Patienten interessanterweise eher etwas stärker ausgeprägt als bei den älteren.

Bei der Betrachtung der absoluten IQ-Werte im Vergleich zwischen jüngeren und älteren PKU-Patienten zeigt sich, dass die Patienten über 32 Jahren schlechtere Leistungen in den IQ-Tests erbringen als die jüngeren. Dies trifft jedoch in ähnlichem Umfang auch für die Kontrollpersonen und für beide Messzeitpunkte zu. Die Korrelation zwischen Gesamt-IQ und Alter der Probanden ist negativ, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Eine Verschlechterung von allgemeinen Intelligenzleistungen mit dem Alter bei Patienten und Kontrollpersonen konnte von Burgard et al. schon 1996 in einer Studie nachgewiesen werden. Schon damals wurde diese Verschlechterung jedoch als durch unterschiedliche Normierungen der Tests artifiziell hervorgerufene interpretiert [24].

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass deutliche Leistungsunterschiede über alle Altersgruppen hinweg in der allgemeinen Intelligenzmessung zwischen PKU-Patienten und Kontrollpersonen zu erkennen sind. Eine Vergrößerung dieser Tendenz bei PKU-Patienten mit zunehmendem Alter im Vergleich zum Kontrollkollektiv oder eine Verschlimmerung im Verlauf zwischen beiden Messzeitpunkten ließen sich allerdings nicht erkennen.

6.2 Dimensionen kognitiver Leistungsfähigkeit

Nach der Betrachtung von Intelligenzleistungen, die auf dem Konzept der allgemeinen Intelligenz basieren, werden im Folgenden Ergebnisse hinsichtlich der Teilfunktionen von kognitiver Leistungsfähigkeit näher betrachtet.

Hinsichtlich der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit, die mit Hilfe des Zahlen-Verbindungs-Tests (ZVT) gemessen wird, erreicht auch hier die Gruppe der Patienten mit Phenylketonurie schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wird. Beim Vergleich der beiden Messzeitpunkte zeigt sich, dass sowohl die Gruppe der PKU-Patienten als auch die Kontrollpersonen in der aktuellen Studie bessere Ergebnisse erzielen als im Jahre 2005/2006, was unter anderem auch durch einen gewissen Lern- oder Übungseffekt zu erklären ist. Auf jeden Fall zeigt sich in diesem speziellen Bereich keine Verschlechterung der PKU-Patienten gegenüber der Erststudie.

Bei der gesonderten Betrachtung von jüngeren und älteren Teilnehmergruppen gelangt man zu interessanten Ergebnissen. Die älteren PKU-Patienten erbringen zu beiden

Messzeitpunkten signifikant schlechtere Leistungen als die ältere Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu erzielen die jüngeren Patienten durchschnittlich bessere Ergebnisse als die jüngere Kontrollgruppe, die allerdings nicht signifikant sind.

Der Vergleich zwischen jüngeren und älteren PKU-Patienten ergibt erheblich schlechtere Leistungen in diesem Funktionsbereich der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten über 32 Jahren. Sie brauchen deutlich länger, um die Aufgaben zu bearbeiten. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch anhand der signifikant negativen Korrelation zwischen dem Alter der PKU-Patienten und dem IQ-Äquivalent des Zahlen-Verbindungs-Tests. Auch in der Gruppe der Kontrollpersonen zeigt sich dieser Unterschied zwischen jüngeren und älteren Probanden, aber bei weitem nicht in diesem Ausmaß.

Schon Feldmann et al. und Burgard et al. konnten in Studien nachweisen, dass PKU-Patienten eine langsamere Arbeitsgeschwindigkeit aufweisen [42,25]. Dass in der hier vorliegenden Studie die älteren PKU-Patienten eine signifikant verminderte Leistungsgeschwindigkeit im Vergleich zum Kontrollkollektiv zeigen, könnte darin begründet sein, dass in der Kindheit und Adoleszenz dieser Patienten weniger strikte Diätrichtlinien vorlagen und deswegen in vulnerablen Zeiträumen erhöhte Phenylalaninwerte bestanden.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der mit dem Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (d2-Test) nach Brickenkamp ermittelten Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung. Bezogen auf die Gesamtgruppe der Teilnehmer waren die Leistungen der PKU-Patienten zu beiden Messzeitpunkten schlechter als die der Kontrollgruppe, ein signifikantes Ergebnis liegt jedoch nicht vor.

Bei den jüngeren Probanden gibt es kaum Differenzen zwischen den beiden Gruppen und auch keine signifikanten Unterschiede.

Die Unterschiede bei den älteren Teilnehmern jedoch waren deutlich ausgeprägter zu Gunsten der Kontrollgruppe und erreichten sowohl 2005/2006 als auch 2009 – 2011 das Signifikanzniveau.

Die Betrachtung der Leistungen von jüngeren und älteren Teilnehmern zeigt, dass die älteren PKU-Patienten zu beiden Zeitpunkten der Messung wesentlich schlechtere Leistungen erbringen als die jüngeren Patienten. Dieser Zusammenhang bestätigt sich auch in der signifikant negativen Korrelation zwischen dem Alter der PKU-Patienten und ihren Leistungen im d2-Test. Auch bezogen auf die Kontrollgruppe zeigt sich diese Tendenz, aber bei weitem nicht in diesem Ausmaß.

Die älteren PKU-Patienten weisen also eine signifikant niedrigere Verarbeitungsgeschwindigkeit und eine signifikant schlechtere gezielte Aufmerksamkeit auf als die Kontrollgruppe. Weglage et al. kamen in früheren Studien mit Jugendlichen zu ähnlichen Ergebnissen [113]. Sowohl hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit als auch der gezielten Aufmerksamkeit zeigten die jugendlichen PKU-Patienten damals schlechtere Ergebnisse. Dass auch hier die älteren PKU-Patienten eine verminderte Leistungsfähigkeit aufweisen, kann erneut durch eine weniger strenge diätetische Einstellung in der Jugend begründet sein. Da neben der reinen Arbeitsgeschwindigkeit auch die selektive Konzentration der älteren PKU-Patienten vermindert ist, ist neben einem generellen neurotoxischen Effekt des Phenylalanins auch eine dopaminabhängige Dysfunktion des Frontalhirns als Ursache der beschriebenen Auffälligkeiten in Betracht zu ziehen [120, 128].

Beim Vergleich von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 2 ist insgesamt keine Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in der mit dem d2-Test gemessenen Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung zu erkennen.

Zur Einschätzung verschiedener Gedächtnisleistungen wurde der ‚Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) als Messinstrument herangezogen.

Dabei weisen die Ergebnisse bis auf den Teilaspekt der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ zu beiden Messzeitpunkten weder qualitativ eindeutige noch signifikante Differenzen zwischen Patienten und Kontrollgruppe auf.

Hinsichtlich der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ als einem Maß für das Kurzzeitgedächtnis zeigt sich, dass insbesondere die jüngeren PKU-Patienten in der aktuellen Studie signifikant schlechtere Ergebnisse als die jüngeren Kontrollpersonen aufweisen. In der Erststudie hingegen erreichte das Patientenkollektiv in diesem Teilbereich annähernd gleiche Ergebnisse wie die Kontrollgruppe.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie die hier vorliegende Studie kamen schon Leuzzi et al.. Sie konnten bei jugendlichen Patienten mit Phenylketonurie eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses nachweisen. Diese Störung war jedoch mit erhöhten Phenylalaninwerten während des Beobachtungszeitraumes assoziiert [60]. Auch Brumm et al. konnten Defizite im Bereich des ‚Wortgedächtnisses‘ bei PKU-Patienten aufzeigen. Hier waren die beschriebenen Defizite jedoch mit der Diätkontrolle in der Kindheit assoziiert und wurden auf eine mögliche Beeinträchtigung des Frontalhirns zurückgeführt [20]. Auch Enns

et al. konnten in einer Metaanalyse Probleme des ‚Wortgedächtnisses‘ bei erwachsenen PKU-Patienten nachweisen [40].

Die Aussagekraft der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie hinsichtlich der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ muss jedoch eingeschränkt werden, da in der Verlaufsbeobachtung ersichtlich wird, dass sich die gesamte Kontrollgruppe und speziell die jüngeren Kontrollpersonen deutlich verbessern, während es bei den jüngeren PKU-Patienten nur zu einer geringfügigen Verschlechterung kommt. Die signifikanten Ergebnisse bezüglich der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ könnten folglich auch durch die oben schon beschriebene Inhomogenität der Kontrollgruppe zu den beiden Messzeitpunkten zustande kommen.

Vor diesem Hintergrund ist es fraglich, ob aufgrund der vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der ‚unmittelbaren Gedächtnisleistung‘ eine signifikante Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe geschlussfolgert werden darf.

Beim ‚Farbe-Wort-Interferenz-Test‘ von Bäumler wird in der vorliegenden Untersuchung deutlich, dass sich PKU-Patienten durch eine langsamere Arbeitsgeschwindigkeit von der gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Speziell ältere PKU-Patienten weisen eine signifikant niedrigere Arbeitsgeschwindigkeit auf. Hinsichtlich der kognitiven Störanfälligkeit als qualitativem Maß hingegen zeigen die PKU-Patienten bessere Leistungen als das Kontrollkollektiv. Diese Differenz zugunsten des Patientenkollektivs erreicht bei der Gesamtgruppe der PKU-Patienten und den älteren PKU-Patienten sogar das Signifikanzniveau. Es fällt weiter auf, dass es in beim Vergleich mit der Erststudie nicht zu einer Verschlechterung der PKU-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe kommt. In der Lesegeschwindigkeit nähern sich die PKU-Patienten den Kontrollpersonen sogar an.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen schon Weglage et al. in einer Studie von 1996. Die schlechteren Ergebnisse der PKU-Patienten beim Farbe-Wort-Interferenz-Test wurden, da sich während des Tests im PET eine Aktivität des Frontalhirns nachweisen ließ, damals auf eine Dysfunktion des Frontalhirns zurückgeführt [120]. Da sich die PKU-Patienten in der hier vorliegenden Studie jedoch hinsichtlich der Arbeitsgeschwindigkeit und nicht hinsichtlich der kognitiven Störanfälligkeit von den Kontrollpersonen unterscheiden, deuten die Ergebnisse eher darauf hin, dass die erhöhten Phenylalaninwerte zu einem globalen neurotoxischen Effekt führen, als dass eine spezifische Beeinträchtigung des dopaminergen Systems vorliegt, die sich in einer Dysfunktion des Frontalhirns manifestiert. Diese Resultate werden durch Studien von Feldmann et al. und Burgard et al. ge-

stützt [42,25]. Kritisch zu bemerken ist allerdings, dass der Farbe-Wort-Interferenz-Test wie auch einige andere kognitive Tests sowohl die Verarbeitungsgeschwindigkeit als auch die ‚executive functions‘ beanspruchen und eine klare Trennung dieser kognitiven Konstrukte nicht immer möglich ist [36].

6.3 Kognitive Leistungen und aktueller Phenylalaninwert

Betrachtet man nun die Ergebnisse der allgemeinen Intelligenz und der verschiedenen Dimensionen kognitiver Fähigkeiten in Abhängigkeit vom aktuellen Phenylalaninwert zum Zeitpunkt der Untersuchung, so wird deutlich, dass die Patienten mit einem aktuell niedrigeren Phenylalaninwert in nahezu allen Tests etwas bessere Ergebnisse erzielen als die Patienten mit einem höheren Phenylalaninwert. Dadurch, dass jedoch diese Ergebnisse nur im Subtest ‚unmittelbare Gedächtnisleistung‘ des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests signifikant und im Subtest ‚Benennungsfähigkeit‘ des Farbe-Wort-Interferenz-Tests annähernd signifikant sind, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Sonnevile et al. bei jugendlichen PKU-Patienten und Schmidt et al. bei erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie. Sie konnten jeweils eine schlechtere Daueraufmerksamkeit bzw. eine niedrigere Arbeitsgeschwindigkeit bei PKU-Patienten mit hohen Phenylalaninwerten während der Testung nachweisen [37,93]. Koch et al. konnten aufzeigen, dass eine geringere Phenylalaninexposition auch nach der Adoleszenz noch positive Effekte auf die kognitive Entwicklung haben kann [59]. Wie in der vorliegenden Untersuchung konnte auch in früheren Studien ein signifikanter Einfluss des aktuellen Phenylalaninwertes auf den Intelligenzquotienten bei erwachsenen PKU-Patienten nicht nachgewiesen werden [84].

Zusätzlich muss in der hier vorliegenden Studie berücksichtigt werden, dass die Patienten mit aktuell niedrigeren Phenylalaninspiegeln eventuell auch in der Vergangenheit niedrigere Werte hatten, so dass nicht sicher gefolgert werden kann, ob der geschilderte Effekt nur durch eine kurz- oder auch eine langfristig bestehende gute diätetische Einstellung begründet ist.

6.4 Kognitive Leistungen und aktueller Diätstatus

Die Betrachtung der Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit vom aktuellen Diätstatus zeigt, dass PKU-Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät mehr einhalten, in allen kognitiven Tests schlechtere Ergebnisse erzielen als die Patienten mit gelockerter oder strenger diätetischer Einstellung. Obwohl die Resultate dieser Gegenüberstellung nicht statistisch signifikant sind, zeigt sich doch, dass diejenigen Patienten,

die zum Zeitpunkt der Untersuchung die Diät einhalten, hinsichtlich der Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit (ZVT) sowie der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung (d2-Test) bessere Ergebnisse erzielen, während der Intelligenzquotient von der diätetischen Einstellung zum Zeitpunkt der Studie nahezu unbeeinträchtigt bleibt. Diese Ergebnisse werden auch durch Studien von Koch et al. und Ris et al. gestützt [59,87].

6.5 Kognitive Leistungen, Alter bei Diätabbruch und Phenylalaninwerte

Untersucht man die Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit vom Alter bei Diätabbruch wird deutlich, dass diejenigen Patienten, die ihre Diät länger als bis zum 15. Lebensjahr eingehalten haben, in der vorliegenden Studie in Intelligenztests, denen das Konzept der allgemeinen Intelligenz zugrunde liegt, einen deutlich höheren Intelligenzquotienten erzielen, ohne dass diese Ergebnisse statistisch signifikant wären. Weiterhin zeigt sich, dass Patienten mit kürzerer Diätdauer beim Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest einen signifikant höheren ‚Verlust durch Interferenz‘ haben.

Diese Ergebnisse widersprechen der großen Mehrheit der Studien, die eine Beeinträchtigung des Intelligenzquotienten durch eine schlechte diätetische Kontrolle spätestens nach dem 12. Lebensjahr nicht mehr nachweisen können [26,40,84].

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen einer frühen Diätbeendigung auf die kognitive Leistungsfähigkeit darf jedoch aufgrund der hier vorliegenden kleinen Stichprobe nicht überbewertet werden.

Dennoch zeigt sich auch bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Phenylalaninwerten in der Vergangenheit und der kognitiven Leistungsfähigkeit, dass erhöhte Phenylalaninwerte in verschiedenen Phasen der Adoleszenz einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter haben. Dabei ist auffällig, dass auch die Phenylalaninwerte mit 14 und 18 Jahren signifikant negativ mit dem Intelligenzquotienten als einem Maß für die allgemeine Intelligenzleistung und anderen Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit korrelieren. Der aktuelle Phenylalaninwert zum Zeitpunkt der Untersuchung hingegen scheint die kognitive Leistungsfähigkeit nicht in diesem Maße zu beeinflussen. Negative Auswirkungen erhöhter Phenylalaninwerte in der Adoleszenz auf verschiedene Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit konnten schon von unterschiedlichen Autoren nachgewiesen werden. So haben van Zutphen et al. bei Kindern und Jugendlichen mit Phenylketonurie in verschiedenen Dimensionen der kognitiven Leistungsfähigkeit Defizite aufgezeigt. Sie vermuteten, dass sich die beschriebenen Defizite entwickeln, wenn die Diätkontrolle der Heranwachsenden schlech-

ter wird [112]. Ris et al. machten in einer Studie deutlich, dass diejenigen PKU-Patienten, die ihre Diät am längsten einhielten, die besten Ergebnisse bei den kognitiven Tests erreichten [87]. Dagegen konnte in der bisherigen Literatur kein statistisch signifikanter Einfluss erhöhter Phenylalaninspiegel auf den Intelligenzquotienten als einem Maß für die allgemeine Intelligenzleistung nach dem zwölften Lebensjahr nachgewiesen werden [84,114].

6.6 Kognitive Leistungen und ‚socio economic status‘

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen familienbezogenem sozioökonomischem Status und kognitiver Leistungsfähigkeit wird deutlich, dass PKU-Patienten, deren Eltern einen höheren Ausbildungsgrad aufweisen, signifikant höhere Intelligenzquotienten erreichen. Diese Ergebnisse werden durch Studien von Weglage et al. und Lundstedt et al. unterstützt [116,68].

7 Fazit und Ausblick

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass deutliche Leistungsunterschiede über alle Altersgruppen hinweg in der allgemeinen Intelligenzmessung zwischen PKU-Patienten und Kontrollpersonen zu erkennen sind. Dabei erreichen die erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie zwar einen Intelligenzquotienten im Normbereich, dieser ist jedoch signifikant niedriger als der Intelligenzquotient des gesunden Kontrollkollektivs.

Bei der Betrachtung einzelner spezieller Dimensionen kognitiver Leistungsfähigkeit zeigt sich, dass besonders ältere PKU-Patienten eine signifikant niedrigere Verarbeitungsgeschwindigkeit aufweisen als die älteren Kontrollpersonen. Dass gerade ältere PKU-Patienten eine signifikant niedrigere Leistungsgeschwindigkeit zeigen, könnte auch durch eine schlechtere diätetische Einstellung in deren Adoleszenz begründet sein.

Diese Ergebnisse lassen sich eher darauf zurückführen, dass erhöhte Phenylalaninwerte zu einem globalen neurotoxischen Effekt führen, und nicht darauf, dass eine spezifische Beeinträchtigung des dopaminergen Systems vorliegt, die sich in einer Schädigung des Frontalhirns manifestiert. Früh behandelte Patienten mit Phenylketonurie sollten deshalb besser durch eine qualitativ normale Leistung bei einem reduzierten Geschwindigkeitsniveau als durch eine qualitativ verschiedene Leistung im Vergleich zu Gesunden charakterisiert werden. Kritisch anzumerken ist dabei jedoch, dass weiterhin Schwierigkeiten bestehen, die kognitiven Konstrukte sauber zu messen. Denn die vor-

handenen Tests zur Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit beanspruchen häufig auch die ‚executive functions‘ und umgekehrt.

Legt man das Augenmerk auf die Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit, so wird in der vorliegenden Untersuchung deutlich, dass sich die Patienten mit Phenylketonurie im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Verlaufsbeobachtung nicht verschlechtern.

Bei der Untersuchung des Einflusses des aktuellen Phenylalaninwertes und der Phenylalaninwerte während verschiedener Entwicklungsphasen zeigt sich, dass der aktuelle Phenylalaninwert nur einen geringen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, während der Phenylalaninwert in den beschriebenen Entwicklungsphasen signifikant negativ mit dem Intelligenzquotienten und der Verarbeitungsgeschwindigkeit korreliert. Dabei führen erhöhte aktuelle Phenylalaninwerte lediglich zu einem signifikant schlechteren Wortgedächtnis. Dagegen korrelieren sowohl die Phenylalaninwerte mit zehn Jahren als auch die Werte mit 14 und 18 Jahren signifikant negativ mit dem Intelligenzquotienten und der Verarbeitungsgeschwindigkeit. Dass sich erhöhte Phenylalaninwerte auch noch nach dem zwölften Lebensjahr negativ auf den Intelligenzquotienten auswirken, steht im Widerspruch zu einer Vielzahl früherer Studien auf diesem Gebiet. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass weitere Untersuchungen in diesem Bereich wünschenswert wären.

Der aktuelle Diätstatus hat keinen Einfluss auf den Intelligenzquotienten; lediglich die Verarbeitungsgeschwindigkeit wird negativ durch eine schlechte diätetische Einstellung während der Untersuchung beeinflusst, ohne dass statistisch signifikante Werte erreicht würden. Betrachtet man die Abhängigkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit von der Diätdauer, so erreichen PKU-Patienten, die ihre Diät auch nach dem 16. Lebensjahr weitergeführt haben, deutlich höhere, wenn auch nicht statistisch signifikant höhere Intelligenzquotienten als Patienten mit früherem Diätende.

Die hier vorliegende Studie zeigt weiterhin, dass ein hoher sozioökonomischer Status mit einem höheren Intelligenzquotienten einhergeht.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie machen deutlich, dass sich eine Einhaltung der Diät auch über das 15. Lebensjahr hinaus positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter auswirken kann. Ob eine längerfristige, eventuell auch im Erwachsenenalter durchgeführte Diät empfohlen werden sollte, muss individuell in Abhängigkeit von der kognitiven Beeinträchtigung, der individuellen Phenylalanintoleranz und der psychosozialen Belastung durch die Diät entschieden werden. In diesem Zusam-

menhang ist eine kontinuierliche medizinische, neuropsychologische, psychosoziale und diätetische Betreuung und Begleitung auch erwachsener PKU-Patienten anzuraten.

Diese Studie hat über ihre Ergebnisse hinaus deutlich gemacht, dass es wünschenswert wäre, verschiedene Aspekte dieser Untersuchung auf eine Weise zu vertiefen und zu ergänzen, die den Rahmen der hier vorliegenden Arbeit gesprengt hätten. Dabei könnte z.B. durch eine breiter angelegte Studie untersucht werden, ob sich tatsächlich, wie diese Studie nahe legt, ein möglicher Einfluss erhöhter Phenylalaninwerte auf den Intelligenzquotienten auch nach dem zwölften Lebensjahr vorliegt. Außerdem sollte untersucht werden, ob die kognitiven Einschränkungen, wie es die hier vorliegende Studie andeutet, eher durch eine verminderte Leistungsgeschwindigkeit oder doch durch eine Beeinträchtigung der ‚executive function‘ hervorgerufen wird. Um dies genauer abklären zu können, bedarf es jedoch zum einen einer allgemeingültigen Festlegung, welche kognitiven Funktionen als ‚executive‘ gelten, und zum anderen müssten neue kognitive Tests entwickelt werden, die eine getrennte und gezieltere Betrachtung der verschiedenen kognitiven Dimensionen ermöglichen.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlung der AG für Pädiatrische Stoffwechselstörungen	31
Tabelle 2: Geschlechterverteilung	53
Tabelle 3: Alter bei Einschulung	53
Tabelle 4: Soziökonomischer Status	54
Tabelle 5: WIE/HAWIE-R gesamt	73
Tabelle 6: WIE/HAWIE-R jüngere Probanden	77
Tabelle 7: WIE/HAWIE-R ältere Probanden	81
Tabelle 8: ZVT gesamt	85
Tabelle 9: ZVT jüngere Probanden	86
Tabelle 10: ZVT ältere Probanden	87
Tabelle 11: d2-Test gesamt	89
Tabelle 12: d2-Test jüngere Probanden	90
Tabelle 13: d2-Test ältere Probanden	91
Tabelle 14: VLMT gesamt	93
Tabelle 15: VLMT jüngere Probanden	94
Tabelle 16: VLMT ältere Probanden	96
Tabelle 17: FWIT gesamt	98
Tabelle 18: FWIT jüngere Probanden	99
Tabelle 19: FWIT ältere Probanden	101
Tabelle 20: Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Phenylalaninwert	102
Tabelle 21: Kognitive Leistungsfähigkeit und aktueller Diätstatus	104
Tabelle 22: Kognitive Leistungsfähigkeit und Alter bei Diätabbruch	107
Tabelle 23: Korrelationen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit, Alter und Diätparametern	109
Tabelle 24: Korrelationen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und Phenylalaninwerten	111
Tabelle 25: Korrelationen zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und ,socio economic status'	114

9 Literaturverzeichnis

- [1] **Abadie V, Rey, F, Plainquet F, Rey J** (1992) Intellectual development after relaxing the diet at the age of 5 years in typical phenylketonuria. *Arch Fr Pediatr* 49: 773-778
- [2] **Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H, de Parscau L** (2005) Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the french guidelines. *Arch Pediatr* 12: 594-601
- [3] **ACOG Committee Opinion** (2009) Maternal Phenylketonurie. *Obstet Gynecol* 114 (6): 1432-1433
- [4] **Albrecht J, Garbade SF, Burgard P** (2009) Neuropsychological speed test and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 414-421
- [5] **Anastasoaie V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S** (2008) Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 95: 17-20
- [6] **Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, Coleman L, Warwick L, Casanelia S, Anderson VA, Boneh A** (2004) Neuropsychological functioning in children with early-treated phenylketonuria: impact of white matter abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 46: 230-238
- [7] **Anderson J, Leuzzi V** (2010) White matter pathology in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99: 3-9
- [8] **Antshel KM** (2010) ADHD, learning and academic performance in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99: 52-58
- [9] **Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen** (2008) Therapie von Patienten mit Phenylketonurie
- [10] **Aulehla-Scholz C, Heilbronner H** (2003) Mutational Spectrum in German Patients With Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *Hum Mutat* 587: 1-7
- [11] **Azen C, Koch R, Friedman EG, 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 phenylketonuroa. *Am J of Dis Child* 145 (1): 35-39
- [12] **Bäumler G** (1985) Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop. Hofgreffe, Göttingen
- [13] **Bick U, Ullrich K, Stöber U, Möller H, Schuierer G, Ludolph AC, Oberwittler C, Weglage J, Wendel U** (1993) White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninemia: magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr* 152: 1012-1020

- [14] **Blascovics M, Engel R, Podosin RL, Azen CG, Friedman EG** (1981) EEG pattern in phenylketonuria under early initiated treatment. *Am J of Dis Child* 135 (9): 802-808
- [15] **Blau N, Bélanger-Quintana A, Mübeccel D, Feillet F, Giovanninni M, MacDonald A, Trefz FK, van Spronsen F** (2010) Management of phenylketonuria in Europe: Survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab* 99: 109-115
- [16] **Brähler E, Holling H, Leutner D, Petermann F** (Hrsg.) (2002) *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*, 3.Auflage, Hofgreffe, Göttingen
- [17] **Brenton DP, Tarn AC, Cabrera-Abreu JC, Lilburn M** (1996) Phenylketonuria: treatment in adolescence and adult life. *Eur J Pediatr* 155 (1): 93-96
- [18] **Brenton DP, Pietz J** (2000) Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 159 (2): 114-120
- [19] **Brickenkamp R** (1994) *Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungstest*, 8. Auflage, Hofgreffe, Göttingen
- [20] **Brumm VL, Azen C, Moats RA, Stern AM, Broomand C, Nelson MD, Koch R** (2004) Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU Adult Collaborative Study: A preliminary review. *J Inherit Dis* 27: 549-566
- [21] **Brumm VL, Grant ML** (2010) The role of intelligence in phenylketonuria: A review of research and management. *Mol Genet Metab* 99: 18-21
- [22] **Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER, Polin RA** (1998) In: Gellis & Kagan's *Current Pediatric Therapy*, 16th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia
- [23] **Burgard P, Armbruster M, Schmidt E, Rupp A** (1994) Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. *Acta Paediatr* 407: 108-110
- [24] **Burgard P, Schmidt E, Rupp A, Schneider W, Bremer HJ** (1996) Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 (1): 33-38
- [25] **Burgard P, Rey F, Rupp A, Abadie V, Rey J** (1997) Neuropsychological Functions of Early Treated Patients with Phenylketonuria, on and off Diet: Results of a Cross-National and Cross-Sectional Study. *Pediatr Res* 41: 368-374
- [26] **Burgard P** (2000) Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 (2): 74-79
- [27] **Burlina AB, Bonafe L, Ferrari V, Suppiej A, Zacchello F, Burlina AP** (2000) Measurement of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of phenylketonuric patients under dietary treatment. *J Inherit Metab Dis* 23 (4): 313 – 316

- [28] **Burton B, Bausell H, Katz R, LaDuca H, Sullivan C** (2010) Sapropterin therapie increases stability of blood phenylalanine levels in patents with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab* 101: 110-114
- [29] **Campistol J, Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA** (2011) Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 53 (5): 405-408
- [30] **Cerone R, Schiaffino MC, Di Stefano S, Veneselli E** (1999) Phenylketonurie: diet for life or not?. *Acta Paediatrica* 88: 664-666
- [31] **Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ** (2007) Effects of dietary management of phenylketonuria on longterm cognitive outcome. *Arch Dis Child* 92: 213-218
- [32] **Christ SE, Huijbregts S, Sonnevile L, White DA** (2010a) Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanism. *Mol Genet Metab* 99: 22-33
- [33] **Christ SE, Moffitt AJ, Peck D** (2010b) Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 99: 33-40
- [34] **Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JP, Alani SM, Tyler K, Whittle D,** (1994) Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 344 (8915): 87-90
- [35] **Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JPR** (1995) Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: Reversal of cerebral white matter change. *J Pediatr* 127: 251-255
- [36] **De Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ** (2010) Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: Review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 99: 86-89
- [36] **DeRoche K, Welsh M** (2008) Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 33 (4): 474-504
- [37] **De Sonnevile L, Schmidt E, Michel U, Batzler U** (1990) Preliminary neuropsychological test results. *Eur J Pediatr* 149 (1): 39-44
- [38] **De Sonnevile L, Huijbregts S, Licht R, Sergeant JA, van Spronsen FJ** (2011) Pre-attentive processing in children with early and continuously-treated PKU. Effects of concurrent Phe level and lifetime dietary control. *J Inher Metab Dis* 34: 953-962
- [39] **Diamond A, Prevor MB, Callender G, Druin DP** (1997) Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monogr Soc Res Child Dev* 62 (4): 1-208
- [40] **Enns GM, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E** (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab* 101 (2-3) Epub Jun 22: 99-109

- [41] **Feldmann K**, (2008) 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
- [42] **Feldmann R, Denecke J, Pietsch M, Grenzebach M, Weglage J** (2002) Phenylketonuria: No Specific Frontal Lobe-Dependent Neuropsychological Deficits of Early-Treated Patients in Comparison with Diabetics. *Pediatr Res* 5 (6): 761-765
- [43] **Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Weglage J** (2005) Frontal lobe-dependent functions in treated phenylketonuria: Blood phenylalanine concentrations and long-term deficits in adolescents and young adults. *J Inher Metab Dis* 28: 445-455
- [44] **Flynn JR**, (1987) Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. *Psychological Bulletin* 101 (2): 171-191.
- [45] **Garmann K** (2009) Kognitive Defizite bei Erwachsenen mit frühbehandelter PKU. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae der medizinischen Fakultät der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster
- [46] **Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, Fusté E, Boix C, Sans A, Campistol J** (2005) Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 47: 443-448
- [47] **Güttler F, Guldberg P** (1996) The influence of mutations of enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 155 (1): 6-10
- [48] **Hänsgen K-D** (1997) Testrezension zum Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* 18: 50-52
- [49] **Helmstaedter C, Durwen HF** (1990) VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. *Schweiz Arch Neurol Psychiatri* 141 (1): 21-30
- [50] **Hessel A, Schumacher J, Geyer M, Brähler E** (2001) Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica* 47: 27-39
- [51] **Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH** (2009) Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med* 67 (1): 1-7
- [52] **Holtzman NA, Kronmal RA, 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 Engl J Med* 314: 593-598
- [53] **Huijbregts S, de Sonnevile L, Licht R, van Spronsen FJ, Sergeant JA** (2002a) Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *J Inher Metab Dis* 25: 419-430

- [54] **Huijbregts S, de Sonnevile L, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA** (2002b) The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Revi* 26: 697-712
- [55] **Huijbregts S, de Sonnevile L, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, Sergeant JA** (2002c) Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 40: 7-15
- [56] **Huijbregts S, de Sonnevile L, Licht R, Sergeant J, van Spronsen F** (2002d) Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 22 (2): 481-499
- [57] **Huijbregts S, de Sonnevile L, van Spronsen FJ, Berends IE, Licht R, Verkerk PH, Sergeant JA** (2003) Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology* 17 (3): 369-379
- [58] **Koch R, Azen C, Friedman EG, Williamsen ML** (1984) Paired comparison between early treated PKU children and their matched sibling controls on intelligence and school achievement test results at eight years of age. *J Inherit Metab Dis* 7: 86-90
- [59] **Koch R, Azen C, Friedman EG, Fishler K, Baumann-Frischling C, Lin T** (1996) Care of the adult with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 (1): 90-92
- [60] **Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern AM, Guttler F, Nelson M, de la Cruz F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty MT, Shear C, Thomas J, Azen C** (2002) Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 25 (5): 333-346
- [61] **Koch R, Verma S, Gilles FH** (2008) Neuropathology of a 4-month-old infant born to a woman with phenylketonuria. *Dev Med Child Neurol* 50: 230-233
- [62] **Koletzko B** (Hrsg) (2007) *Kinder- und Jugendmedizin*. 13.Aufl, Springer, München
- [63] **Landvogt C, Mengel E, Bartenstein P, Buchholz HG, Schreckenberger M, Siessmeier T, Scheurich, A, Feldmann R, Weglage J, Cumming P, Zepp F, Ullrich K** (2008) Reduced cerebral fluro-L-dopamine uptake in adult patients suffering from phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 824-831
- [64] **Leuzzi V, Pansini M, Sechi E, Chiarotti F, Carducci CI, Levi G, Antonozzi I** (2004) Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *J Inherit Metab Dis* 27:115-125
- [65] **Levy HL, Guldberg P, Güttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Alfred EN, de la Cruz F, Koch R** (2001) Congenital Haert Disease in Maternal Phenylketonuria: Report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res* 49 (5): 636-642

- [66] **Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, Whitley CB, Feillet F, Feigenbaum AS, Bechuk JD, Christ-Schmidt H, Dorenbaum A** (2007) Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH₄) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 370: 504-510
- [67] **Löffler G, Petrides P, Heinrich P**, (Hrsg) (2007) *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Auflage, Springer, Heidelberg
- [68] **Lundstedt G, Johansson A, Melin L, Alm J** (2001) Adjustment and intelligence among children with phenylketonuria in Sweden. *Acta Paediatr* 90: 1147-1152
- [69] **Lykkelund C, Nielsen JB, Lou HC, Rasmussen V, Gerdes AM, Christensen E, Güttler F** (1988) Increased neurotransmitter biosynthesis in phenylketonuria induced by phenylalanine restriction or by supplementation of unrestricted diet with large amounts of tyrosine. *Eur J Pediatr* 148: 238-245
- [70] **Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ** (2008) Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 88: 700-705
- [71] **Mayatepek E** (2007) *Pädiatrie*. Urban und Fischer, München Jena
- [72] **Mehnert H** (Hrsg) (1990) *Stoffwechselkrankheiten*. 4.Aufl, Thieme, Stuttgart
- [73] **Michals K, Azen C, Acosta P, Koch R, Matalon R**. (1988) Blood phenylalanine levels and intelligence of 10-year-old children with PKU in the National Collaborative Study. *J Am Diet Assoc* 88: 1226-1229
- [74] **Möller HE, Vermathen P, Ullrich K, Weglage J, Koch H-G, Peters PE** (1995) In-Vivo NMR Spectroscopy in Patients with Phenylketonuria: Changes of Cerebral Phenylalanine Levels Under Dietary Treatment. *Neuropediatrics* 26: 199-202
- [75] **Molz G, Schulze R, Schroeders U, Wilhelm O** (2011) Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. *Reportpsychologie* 36 (9): 369-370
- [76] **Moyle JJ, Fox AM, Bynevelt M, Arthur M, Burnett JR** (2007) A neuropsychological profile of off-diet adults with phenylketonuria. *J Clin Exp Neuropsychol* 29 (4): 436-441
- [77] **Muntau A** (2009) *Intensivkurs Pädiatrie*. 5.Aufl, Urban und Fischer, München
- [78] **Murken J, Grimm T, Holinsiki-Feder E, Zerres K** (Hrsg) (2011) *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 8.Aufl, Thieme, Stuttgart New York
- [79] **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement** (2000) Phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatr* 108 (4): 972-982
- [80] **Oswald WD, Hagen B** (1997) Testrezension zu Test d2 – Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. *Zeitschrift für differentielle und diagnostische Psychologie* 18: 87-89

- [81] **Pietz J, Benninger Ch, Schmidt H, Scheffner D, Bickel H** (1988) Long-term development of intelligence (IQ) and EEG in 34 children with phenylketonuria treated early. *Eur J Pediatr* 147: 361-367
- [82] **Pietz J, Schmidt E, Matthis P, Kobialka B, Kutsch A, de Sonnevile L** (1993) EEGs in phenylketonuria. I: Follow-up to adulthood; II: Short-term diet-related changes in EEGs and cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 35: 54-64
- [83] **Pietz J, Fätkenheuer B, Burgard B, Armbruster M, Esser G, Schmidt H** (1997) Psychiatric Disorders in Adult Patients With Earlytreated Phenylketonuria. *Pediatrics* 99: 345-351
- [84] **Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck H-M, Schmidt H, Bremer HJ.** (1998) Neurological outcome in adult patients with early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 157: 824-830
- [85] **Reinhardt D** (Hrsg) (2007) Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8.Aufl, Springer, Berlin Heidelberg
- [86] **Rey F, Abadie V, Planguet F, Rey J** (1996) Long-term follow up of patients with classical phenylketonuria after diet relaxation at 5 years of age. *Eur J Pediatr* 155 (1): 39-44
- [87] **Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N** (1994) Early treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 124: 388-392
- [88] **Rossi E, Gugler E, Vassella F** (1997) Pädiatrie. 3.Aufl, Thieme, Stuttgart New York
- [89] **Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, Trefz F, Friedman E, Shifrin H** (1997) Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUUCS) Offspring: Facial Anomalis, Malformations, and Early Neurological Sequelae. *Am J Med Genet* 69: 89-95
- [90] **Saudubray JM, Rey F, Ogier H, Abadie V, Farrioux JP, Ghisolfi J, Guibaud P, Rey J, Vidailhet M** (1987) Intellectual and school performances in early-treated classical PKU patients. *Eur J Pediatr* 146 (1): A20-A22
- [91] **Schellig D** (Hrsg) (2009) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Hogrefe, Göttingen
- [92] **Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, Rae C, Green K, Wilcken B, Christodoulou** (2007) The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: An MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 91: 48-54
- [93] **Schmidt E, Burgard P, Rupp A** (1996a) Effects on concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 (1): 82-86

- [94] **Schmidt H, Burgard P, Pietz J, Rupp A** (1996b) Intelligence and professional career in young adults treated early for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 (1): 97-100
- [95] **Schreier K** (1979) Die angeborenen Stoffwechselanomalien. 2.Aufl, Thieme, Stuttgart
- [96] **Schweisthal B** (1997) Die Leistungen von 7- bis 15jährigen Kindern im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). *Zeitschrift für Neuropsychologie* 8 (2): 129-136
- [97] **Schweitzer-Krantz S, Burgard P** (2000) Survey of national guidelines for the treatment of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 (2): 70-73
- [98] **Schwenkmezge, P** (1996) Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. *Diagnostika* 32 (2): 171-173
- [99] **Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B** (eds) (2001) *The metabolic and molecular bases of inherited disease* Vol.1. 8th ed, McGraw-Hill, New-York
- [100] **Smith I, Beasley MG, Ades AE** (1990a) Effect on intelligence of relaxing the low phenylalanine diet in phenylketonuria. *Arch Dis in Child* 65: 311-316
- [101] **Smith I, Beasley MG, Ades AE** (1990b) Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 65: 472-478
- [102] **Smith I, Knowles J** (2001) Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 159 (2): 89-93
- [103] **Speer P, Gahr M** (2009) Pädiatrie. 3.Aufl, Springer, Heidelberg
- [104] **Tewes U** (1991) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991. Handbuch und Testanweisung. Huber, Bern
- [105] **Thompson AJ, Smith I, Brenton D, Youl BD, Rylance G, Davidson DC, Kendall B, Lees AJ** (1990) Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 336: 602-605
- [106] **Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP** (1993) Brain MRI changes in phenylketonuria. *Brain* 116: 811-821
- [107] **Trefz FK, Cipcic-Schmidt S, Koch R** (2000) Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 (2) 145-148
- [108] **Ullrich K, Weglage J, Schuierer G, Fünders B, Pietsch M, Koch HG, Hahn-Ullrich H** (1994) Cranial MRI in PKU: Evaluation of a Critical Threshold for Blood Phenylalanine. *Neuropediatr* 25: 278-279.
- [109] **Von Aster M, Neubauer A, Horn R** (Hrsg) (2006) Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene WIE. Harcourt Test Services, Frankfurt

- [110] **Van Spronsen FJ, Burgard P** (2008) The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis* 31: 673-679
- [111] **Van Spronsen FJ** (2011) Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *J Inherit Metab Dis* 34: 651-656
- [112] **Van Zutphen KH, Packman W, Sporri L, Needham MC, Morgan C, Weisinger K, Packman S** (2007) Executive functioning in children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Genet* 72: 13-18
- [113] **Waisbren SE, Mahon BE, Schnell RR, Levy HL** (1987) Predictors of intelligence quotient and intelligence quotient change in persons treated for phenylketonuria early in life. *Pediatr* 79: 351-355
- [114] **Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H** (2007) Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 92: 63-70
- [115] **Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Schmidt E, Burgard P, Ullrich K** (1992) Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 151: 522-525
- [116] **Weglage J, Fünders B, Wilken B, Schubert D, Ullrich K** (1993) School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 82: 582-586
- [117] **Weglage J, Rupp, A, Schmidt E** (1994) Personality characteristics in patients with phenylketonuria treated early. *Pedr Res* 35: 611-613
- [118] **Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch HG, Ullrich K** (1995) Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatr* 84: 411-415
- [119] **Weglage J, Fünders B, Ullrich K, Rupp A, Schmidt E** (1996a) Psychosocial aspects in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 155 (1): 101-104
- [120] **Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch HG, Ullrich K** (1996b) Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria – result of impaired frontal lobe functions? *Eur J Pediatr* 155: 200-204
- [121] **Weglage J, Schmidt E, Fünders B, Pietsch M, Ullrich K**, (1996c) Sustained Attention in Untreated Non-PKU-Hyperphenylalaninemia. *J Clin Exp Neuropsychol* 18 (3): 343-348.
- [122] **Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zaß R, Koch RG** (1996d) Untreated non Phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 155 (1): 26-28
- [123] **Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Güttler F, Harms E** (1997) Intellectual, Neurologic, and Neuropsychologic Outcome in Untreated Subjects with Nonphenylketonuria Hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 42: 378-384

- [124] **Weglage J, Pietsch M, Denecke J, Sprinz A, Feldmann R, Grenzebach M, Ullrich K** (1999) Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *J Inherit Metab Dis* 22: 693-705
- [125] **Weglage J** (2000) Comments on behaviour in early treated phenylketonuria. *Eur J Paediatr* 159 (2): 94-95
- [126] **Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, Koch HG, Hoffmann G, Muntau-Heger A, Denecke J, Guldborg P, Güttler F, Möller H, Wendel U, Ullrich K, Harms E** (2001) Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 49 (4) 532-536
- [127] **Weglage J, Wiedermann D, Denecke J, Feldmann R, Koch HG, Ullrich K, Möller HE** (2002) Individual blood-brain barrier phenylalanine transport in siblings with classical phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 25: 431-436
- [128] **Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER** (1990) Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 61: 1697-1713

11 Danksagung

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. Rheinhold Feldmann für die engagierte und ausdauernde Anleitung bei der Untersuchung des Patientenkollektivs sowie bei der Datenauswertung und Anfertigung dieser Dissertation.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Josef Weglage für die Ermöglichung meiner Promotionsarbeit.

Mönchengladbach, Dezember 2013

Tom Stapper

12 Anhang

Testergebnisse der in Münster untersuchten PKU-Patienten beim HAWIE-R/WIE

	Anzahl Patienten	Mittelwert	Standardabweichung
Verbaler IQ Messzeitp. 2	44	87,156	16,487
Verbaler IQ Messzeitp. 1	44	97,296	18,007
Handlungs- IQ Mess- zeitp. 2	44	87,844	16,237
Handlungs- IQ Mess- zeitp. 1	44	97,887	18,081
Gesamt-IQ Messzeitp. 2	44	86,267	16,924
Gesamt-IQ Messzeitp. 1	44	98,268	19,711

Tabelle I, IQ Münster

Testergebnisse der in München untersuchten PKU-Patienten beim HAWIE-R

	Anzahl Patienten	Mittelwert	Standard- abweichung
Verbaler IQ Messzeitp. 2	12	98,583	23,804
Verbaler IQ Messzeitp. 1	12	103,000	24,177
Handlungs- IQ Mess- zeitp. 2	12	99,167	22,315
Handlungs- IQ Mess- zeitp. 1	12	99,583	19,966
Gesamt-IQ Messzeitp. 2	12	100,333	25,681
Gesamt-IQ Messzeitp. 1	12	103,833	25,516

Tabelle II, IQ München