

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

Kognitive Defizite bei Erwachsenen mit frühbehandelter PKU

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Garmann, Kerstin
aus Ibbenbüren
2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Schmitz

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.10

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

ZUSAMMENFASSUNG
Kognitive Defizite bei Erwachsenen
mit frühbehandelter PKU
Kerstin Garmann

Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, deren Manifestation auf eine Funktionseinschränkung der Phenylalaninhydroxylase zurückzuführen ist, welche Phenylalanin zu Tyrosin hydroxyliert. Insgesamt sind mehr als 200 Mutationen bekannt, die zu einer eingeschränkten Funktion der Phenylalaninhydroxylase führen. Ein Aktivitätsmangel dieses Enzyms führt zu einer Anreicherung von Phenylalanin und seinen Metaboliten im Blut, wobei Tyrosin zu einer essentiellen Aminosäure wird. Phenylalanin und seine Metaboliten sind im Urin nachweisbar.

Zur ausgeprägten klinischen Manifestation der klassischen PKU kommt es dann, wenn die Erkrankung nicht innerhalb der ersten Lebensmonate erkannt wird und unbehandelt bleibt. Die Symptomatik äußert sich in mentaler Retardierung, Rigor, Tremor, spastischer Zerebralparese, Tetraplegie, motorischen Stereotypien, aggressivem oder autistischem Verhalten. Um Spätfolgen dieser Art zu vermeiden, wird inzwischen standardmäßig ein Neugeborenen-Screening durchgeführt, bei dem der Phenylalaninblutspiegel des Neugeborenen bestimmt wird. Übersteigt der Wert eine Grenze von 0,9mmol/l wird sofort mit einer phenylalaninarmen Diät behandelt. Bei Einhaltung der Diät bis ins Jugendalter vollzieht der Patient eine „normale“ geistige Entwicklung.

Neuere Studien zeigen, dass es auch bei Patienten mit guter Diätkontrolle zu Spätfolgen kommen kann. Diese Schädigungen betreffen v.a. Funktionen des präfrontalen Kortex wie strategisches Planen, Arbeitsgedächtnis und Flexibilität im Denken und Handeln. Wir führten diese Studie durch, um zu prüfen, ob auch bei frühbehandelten PKU Patienten im Erwachsenenalter kognitive Defizite auftreten.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2010

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Dr. Reinhold Feldmann für die sehr engagierte und ausdauernde Anleitung bei der Untersuchung des Patientenkollektivs sowie bei der Datenauswertung und Anfertigung der Promotionsarbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Josef Weglage für die Beteiligung an seiner Forschungsarbeit und die Ermöglichung meiner Dissertation.

Besonderer Dank gilt weiterhin der Co-Doktorandin und gleichzeitigen Studienfreundin Kristin Feldmann für die besonders gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Ferner gilt mein Dank vor allem auch Herrn Andre Hackmann sowie meinen Eltern Heidrun und Eugen Garmann, die durch ihre Kritik und Anregungen entscheidend an der Entstehung der Dissertation mitgewirkt haben.

Ibbenbüren, August 2009

Kerstin Garmann

<u>1. Einleitung</u>	3
<u>2. Formen der Hyperphenylalaninämien</u>	4
<u>2.1 Klassische PKU</u>	4
<u>2.2 Hyperphenylalaninämie</u>	4
<u>2.3 Tetrahydrobiopterin-Synthese-Defekte</u>	4
<u>2.4 Maternale PKU</u>	5
<u>3. Epidemiologie</u>	5
<u>4. Symptome und Erscheinungsbild</u>	6
<u>4.1 Symptome der klassischen PKU</u>	6
<u>4.2 Symptome bei Tetrahydrobiopterin-Synthese-Defekten</u>	6
<u>4.3 Symptome bei maternaler PKU</u>	7
<u>5. Diagnostik</u>	7
<u>5.1 Der Guthrie-Test</u>	7
<u>5.2 Alternative Messtechniken</u>	7
<u>5.2.1 Pränatale Diagnostik</u>	8
<u>5.2.2 Magnetresonanztomographie</u>	8
<u>6. Genetik</u>	8
<u>6.1 Das PAH-Gen</u>	8
<u>6.2 Evolutionäre Aspekte</u>	9
<u>6.3 Polymorphische Allele</u>	9
<u>6.4 Bestimmte Haplotypen werden mit PKU-verursachenden Mutationen assoziiert</u>	10
<u>6.5 Verschiedene Typen von Mutationen</u>	10
<u>6.6 Effekte der PAH-Mutationen auf Enzymbildung und Enzymfunktion</u>	12
<u>7. Molekulare Krankheitsentstehung</u>	13
<u>7.1 Phenylalanin im Stoffwechsel</u>	13
<u>7.2 Die Rolle der Phenylalaninhydroxylase und ihres Cofaktors</u>	14
<u>7.3 Aktivierung und Inhibition der PAH</u>	14
<u>8. Behandlung</u>	15
<u>8.1 Die Behandlung erfolgt mit Hilfe einer phenylalaninarmen Diät</u>	15
<u>8.2 Was ist für eine erfolgreiche Diätführung notwendig?</u>	16
<u>8.3 Internationale Richtlinien zur Behandlung der Phenylketonurie</u>	17
<u>8.4 Praktische Durchführung der Diätbehandlung</u>	18
<u>9. Kognitive Defizite bei Patienten mit PKU</u>	21
<u>9.1 Beeinflussung der Leistungen von PKU Patienten durch verschiedene Diätparameter</u>	21
<u>9.2 Betreuung von Patienten mit spät behandelter PKU</u>	24
<u>9.3 Beeinträchtigung der Intelligenz bei Patienten mit PKU</u>	26
<u>9.4 Störungen der Frontallappenfunktionen bei Patienten mit PKU</u>	32
<u>9.5 Motorische Leistungen bei Patienten mit PKU</u>	40
<u>9.6 Kognitive Defizite bei Jugendlichen mit PKU und deren Verlauf</u>	40
<u>9.7 Erwachsene mit PKU</u>	45
<u>9.8 Neurologische Spätschäden</u>	54
<u>10. Psychische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten</u>	60
<u>11. Fragestellungen für die empirische Untersuchung</u>	67
<u>12. Methodik</u>	71
<u>12.1 Young Adult Self-Report (YASR)</u>	71
<u>12.2 Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R)</u>	73
<u>12.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R)</u>	78
<u>12.6 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)</u>	83
<u>12.7 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)</u>	85
<u>12.8 Motorische Leistungsserie (MLS)</u>	86
<u>13. Ergebnisse</u>	88
<u>13.1 Beschreibung der Studie</u>	88
<u>13.2 Beschreibung der Intelligenzmessung</u>	90
<u>13.2.1 Vergleich zwischen PKU Patienten und Kontrollpersonen</u>	90
<u>13.2.2 Vergleich zwischen jüngeren Patienten und jüngeren Kontrollpersonen</u>	91
<u>13.2.3 Vergleich zwischen älteren Patienten und älteren Kontrollpersonen</u>	93
<u>13.2.4 Vergleich zwischen jüngeren Patienten und älteren Patienten</u>	95

<i>13.2.5 Vergleich zwischen jüngeren und älteren Kontrollpersonen</i>	96
<i>13.2.6 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und den MRT Befunden</i>	98
<i>13.2.7 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und den aktuellen Phe Werten</i>	100
<i>13.2.8 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und dem aktuellen Diätstatus</i>	102
<i>13.2.9 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und dem Alter des Diätabbruches</i>	104
<i>13.2.10 Vergleich zwischen verschiedenen Diätparametern und den Ergebnissen des IQ Tests</i>	106
<i>13.3 Beschreibung der übrigen Testergebnisse</i>	107
<i>13.3.1 Vergleich zwischen PKU Patienten und Kontrollpersonen</i>	107
<i>13.3.2 Vergleich zwischen jüngeren und älteren Patienten</i>	110
<i>13.3.3 Vergleich zwischen jüngeren und älteren Kontrollpersonen</i>	113
<i>13.3.4 Vergleich zwischen jüngeren Patienten und jüngeren Kontrollen</i>	116
<i>13.3.5 Vergleich zwischen älteren Patienten und älteren Kontrollen</i>	119
<i>13.3.6 Vergleich zwischen den MRT Befunden der Patienten und den Testergebnissen</i>	121
<i>13.3.7 Vergleich zwischen den aktuellen Phe Werten der Patienten und den Testergebnissen</i>	124
<i>13.3.8 Vergleich zwischen dem aktuellen Diätstatus der Patienten und den Testergebnissen</i>	126
<i>13.3.9 Vergleich zwischen dem Alter des Diätabbruches der älteren Patienten und den Testergebnissen</i>	129
<i>13.3.10 Vergleich zwischen dem Alter des Diätabbruches der jüngeren Patienten und den Testergebnissen</i>	133
<i>13.4 Korrelationstabellen</i>	137
<i>13.4.1 Korrelationen verschiedener Diätparameter mit den Testergebnissen</i>	137
<i>13.4.2 Korrelationen der einzelnen Diätparameter</i>	147
<i>13.4.3 Einfluss des sozioökonomischen Status bzw. des SES des Patienten auf dessen Diätführung</i>	150
<i>13.4.4 Korrelationen des sozioökonomischen Status bzw. des SES des Patienten mit den Testergebnissen</i>	154
<i>13.4.5 Korrelationen der Leistungen in der MLS mit der neurologischen Prüfung</i>	158
<i>14. Diskussionsteil</i>	161
<i>14.1. IQ bei Patienten und Kontrollen-Veränderungen der Intelligenz mit zunehmendem Alter</i>	161
<i>14.2 IQ und Veränderungen im MRT</i>	163
<i>14.3 IQ und aktueller Phe-Wert</i>	163
<i>14.4 IQ und aktueller Diätstatus</i>	164
<i>14.5 IQ und Alter des Diätabbruches</i>	165
<i>14.6 Korrelationen des IQ mit weiteren Diätparametern</i>	166
<i>14.7 Motorik und Funktionen des präfrontalen Kortex</i>	166
<i>14.7.1 Veränderungen mit zunehmendem Alter</i>	169
<i>14.7.2 Vergleich mit MRT Befunden</i>	170
<i>14.7.3 Vergleich mit aktuellen Phe -Werten</i>	171
<i>14.7.4 Einfluss des aktuellen Diätstatus</i>	173
<i>14.7.5 Vergleich Alter Diätabbruch</i>	173
<i>14.7.6 Korrelationen der Testergebnisse mit weiteren Diätparametern</i>	175
<i>14.8 Korrelationen der Diätparameter untereinander</i>	176
<i>14.9 Einfluss sozioökonomischer Status/ SES auf Diätführung</i>	176
<i>14.10 Zusammenhang SES/ sozioökonomischer Status und IQ</i>	177
<i>14.11 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der MLS und der neurologischen Untersuchung</i>	178
<i>15 Ausblick</i>	178
<i>16. Literaturverzeichnis::</i>	180

1.Einleitung

Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, deren Manifestation auf eine Funktionseinschränkung der Phenylalaninhydroxylase zurückzuführen ist, welche Phenylalanin zu Tyrosin hydroxyliert. Insgesamt sind mehr als 200 Mutationen bekannt, die zu einer eingeschränkten Funktion der Phenylalaninhydroxylase führen. Ein Aktivitätsmangel dieses Enzyms führt zu einer Anreicherung von Phenylalanin und seinen Metaboliten im Blut, wobei Tyrosin zu einer essentiellen Aminosäure wird. Phenylalanin und seine Metaboliten sind im Urin nachweisbar.

Zur ausgeprägten klinischen Manifestation der klassischen PKU kommt es dann, wenn die Erkrankung nicht innerhalb der ersten Lebensmonate erkannt wird und unbehandelt bleibt. Die Symptomatik äußert sich in mentaler Retardierung, Rigor, Tremor, spastischer Zerebralparese, Tetraplegie, motorischen Stereotypien, aggressivem oder autistischem Verhalten. Um Spätfolgen dieser Art zu vermeiden, wird inzwischen standardmäßig ein Neugeborenen-Screening durchgeführt, bei dem der Phenylalanin-Spiegel des Neugeborenen bestimmt wird. Übersteigt der Wert eine Grenze von 0,9mmol/l wird sofort mit einer phenylalaninarmen Diät behandelt. Bei Einhaltung der Diät bis ins Jugendalter vollzieht der Patient eine „normale“ geistige Entwicklung.

Neuere Studien zeigen, dass es auch bei Patienten mit guter Diätkontrolle zu Spätfolgen kommen kann. Diese Schädigungen betreffen v.a. Funktionen des präfrontalen Kortex wie strategisches Planen, Arbeitsgedächtnis und Flexibilität im Denken und Handeln. Wir führten diese Studie durch, um zu prüfen, ob auch bei frühbehandelten PKU Patienten im Erwachsenenalter kognitive Defizite auftreten.

2. Formen der Hyperphenylalaninämien

2.1 Klassische PKU

Zu Grunde liegen verschiedene Mutationen am PAH-Gen, die dazu führen, dass die Phenylalaninhydroxylase keine Aktivität aufweist. Bei deutschen Patienten zeigt sich nur in ungefähr 25% der Fälle eine Homozygotie. Bei den restlichen 75% findet sich eine "Compound"-Heterozygotie. Da das Phenylalanin nicht in Tyrosin umgewandelt werden kann, reichert es sich in Abhängigkeit von der Menge, die mit der Nahrung aufgenommen wird, im Blut an. Ein Teil des Phenylalanins wird in Protein umgesetzt. Alternative Stoffwechselwege wie der Abbau zu Phenylbrenztraubensäure sowie die Ausscheidung mit dem Urin spielen eine untergeordnete Rolle. Charakteristisch ist ein Anstieg des Phenylalanin-Spiegels über 20 mg/dl unter normaler Eiweißzufuhr. Es finden sich Störungen der Gehirnentwicklung, insbesondere der Myelinisierung, die in ihrem Schweregrad von der Höhe des Phenylalanin-Spiegels abhängig sind. Daneben ist sowohl die Katecholaminsynthese wie auch die Melaninsynthese beeinträchtigt, da beides auf der Umsetzung von Tyrosin als Substrat basiert.

2.2 Hyperphenylalaninämie

Bei der HPA zeigen sich Phenylalanin-Spiegel unterhalb 20 mg/dl unter normaler Kost. Die Ursache sind Mutationen im PAH-Gen oder Tetrahydrobiopterin-Synthesedefekte. Die Phenylalaninhydroxylase weist eine Restaktivität auf. Ab einem Phenylalanin-Spiegel über 10 mg/dl wird therapiert.

2.3 Tetrahydrobiopterin-Synthese-Defekte

Der Phenylalanin-Spiegel liegt unterhalb 20 mg/dl unter normaler Kost. Tetrahydrobiopterin ist als Cofaktor der PAH bei der Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin erforderlich. Tetrahydrobiopterin wird dabei zu einem Carbinolamin umgewandelt. Mit Hilfe von zwei weiteren Enzymen wird aus dem Carbinolamin das

Tetrahydrobiopterin wiederhergestellt. Ein Defekt in diesem Syntheseweg führt ebenfalls zu einer eingeschränkten Funktion der PAH.

Tetrahydrobiopterin ist ebenfalls Cofaktor bei der Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan, welches die Ausgangssubstanz für die Synthese von Serotonin darstellt, sowie bei Umwandlung von Tyrosin zu Dopamin. Ein Tetrahydrobiopterin-Synthese-Defekt führt häufig auch zu einem Mangel an diesen Neurotransmittern.

2.4 Maternale PKU

Vorraussetzung ist eine HPA oder PKU bei einer Schwangeren. Hohe Phenylalanin Spiegel führen zu Hirnschäden, Mikrozephalien, Herzmißbildungen und pränatalen Dystrophien am Feten. Besonders in der frühen Organogenese entstehen Schäden, die durch hohe Phenylalanin-Spiegel verursacht werden.

Daher sollten entsprechende Frauen möglichst vor der Schwangerschaft eine Diät beginnen, die Phenylalanin-Spiegel sollten 5 mg/dl während der Schwangerschaft nicht überschreiten.

3. Epidemiologie

Die Phenylketonurie ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen. Sie tritt in den meisten Bevölkerungen mit einer Häufigkeit von 1:10000 der Neugeborenen auf. In Westeuropa beträgt die Inzidenz etwa 1:6000 bis 1:16000, die Heterozygotenfrequenz liegt bei 1:50 in der Gesamtbevölkerung. Regionale und ethnische Unterschiede bestehen für den jeweiligen Anteil der klassischen PKU und HPA. Während die PKU in Zentraleuropa überwiegt, besteht ein etwa gleiches Verhältnis zwischen PKU und HPA in den westlichen Ländern und in Frankreich.

4. Symptome und Erscheinungsbild

4.1 Symptome der klassischen PKU

Klinisch zeigt sich bereits in den ersten Lebensmonaten eine Entwicklungsverzögerung. Bei nicht behandelten Kindern treten häufig schon im Säuglingsalter epileptische Enzephalopathien auf, die sich generalisiert oder als BNS-Anfälle darstellen. Diese epileptischen Enzephalopathien können später in eine Grand-mal-Epilepsie einmünden. Weiterhin zeigen sich Mikrozephalien und extrapyramidale Symptome wie Muskelhypertonien, gesteigerte Sehnenreflexe, Rigor, Tremor, spastische Zerebralparesen, Tetraplegien, motorische Stereotypien, athetoide Bewegungen, sowie Haltungs- und Ganganomalien.

In extremeren Fällen zeigen sich v.a. bei Kindern psychotische Störungen mit Episoden von Erregung und Depression sowie Verhaltensanomalien wie Ängstlichkeit, Erethismus, Autismus, Hyperaktivität, Destruktivität, Aggressivität und Autoaggression bis hin zur Selbstverstümmelung.

Nebenbefundlich zeigen Säuglinge manchmal stark juckende ekzematoide Dermatiden. Die Patienten haben aufgrund des Melaninmangels häufig hellere Haare und eine hellere Haut als ihre Eltern. Bei hohen Phenylalanin-Werten kommt es zur Bildung von Phenylelessigsäure aus Phenylbrenztraubensäure, die den Geruch nach Mäuseurin verursacht.

4.2 Symptome bei Tetrahydrobiopterin-Synthese-Defekten

Klinisch zeigen sich infantile Parkinsonsyndrome, Opsoklonien, Myoklonien, Tetraplegien, Dystonien, Dyskinesien, vermehrter Speichelfluss und Hyperpyrexien, sowie therapieresistente Epilepsien ab dem frühen Säuglingsalter. Diese Symptome werden mehr durch den Neurotransmittermangel an Dopamin und Serotonin hervorgerufen als durch erhöhte Phenylalanin-Werte und führen ohne Behandlung zum Tod.

4.3 Symptome bei maternaler PKU

Während der Schwangerschaft ist die Rate von Schwangerschaftskomplikationen sowie Aborten und Totgeburten erhöht. Die Kinder zeigen häufig geistige Behinderungen, deren Ausmaß mit der Höhe des Phenylalanin-Spiegels während der Schwangerschaft korreliert. Die Ausprägung der geistigen Behinderung reicht von schweren Intelligenzdefekten bis zu einer erhöhten Inzidenz des hyperkinetischen Syndroms.

Besonders in der frühen Organogenese entstehen Schäden, die durch hohe Phenylalanin Spiegel verursacht werden. Häufig auftretende Fehlbildungen sind Mikrozephalien, Herzmißbildungen und pränatale Dystrophien am Feten. Weiterhin kommt zur Bildung von Meningonmyelozelen, Gaumenspalten, Oesophagusatresien, intestinalen Malrotationen, Hiatushernien, Syndaktylien und Hämangiomen.

5. Diagnostik

5.1 Der Guthrie-Test

Der mikrobiologische Hemmtest nach Guthrie weist eine Phenylalaninämie in einem Blutstropfen ab dem 4. Lebenstag nach. Er dient als Standardverfahren. Der gemessene Phenylalanin-Wert wird mit dem normalen Phenylalanin-Wert verglichen, der bei 1-2 mg/dl liegt. Das Testprinzip beruht auf der Blutzugabe zu einer phenylalaninabhängigen Bakterienkultur. Ein Wachstum der Kultur deutet auf einen erhöhten Phenylalanin-Gehalt des Blutes hin.

5.2 Alternative Messtechniken

Die Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Urin kann mit Hilfe der Ferrichloridprobe oder des Phenistix-Testpapiers nachgewiesen werden. Allerdings ist dieses Verfahren sehr unspezifisch und zeigt erst ab einer 10- bis 15-fach erhöhten Phenylalanin-Konzentration des Blutes und erst 3-4 Wochen nach der Geburt ein positives Ergebnis an.

5.2.1 Pränatale Diagnostik

Von Proben der Chorionzotten läßt sich eine molekulargenetische Untersuchung mit Hilfe der Methode des Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus anfertigen, seit das Gen der PAH bekannt ist. Allerdings bedarf es bei einer solchen Diagnostik einer besonderen Indikationsstellung.

5.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie dient als Verfahren zur Verlaufskontrolle. In einer Studie von J Pietz et. al (1996) stellten die Autoren die wesentlichen Aspekte der PKU typischen Veränderungen, die mit Hilfe der MRT nachgewiesen werden konnten, heraus. Demnach traten die auffälligen Befunde gehäuft in der periventrikularen weißen Masse des Parieto-Okzipital Lappens auf und zeigten Ausdehnungen in subkortikale Bereiche des frontalen Lappens und der temporalen Lappen in schwerwiegenderen Fällen. Diese Läsionen waren nicht raumfordernd. Die Ergebnisse des MRT Scans korrelierten mit dem Diät Status, jedoch nicht mit Outcome-Parametern wie dem IQ oder neurophysiologischen Messungen. Es fanden sich vereinzelt Fälle mit kortikaler Atrophie.

6. Genetik

6.1 Das PAH-Gen

Der PAH-Locus befindet sich auf Chromosom 12 und erstreckt sich von der Bandenregion q22-q24.1. Die komplette Sequenz enthält 90kB. Die cDNA besteht aus 13 Exons und macht insgesamt weniger als 3% der gesamten Länge des PAH-Gens aus. Die 5'-Region oberhalb der Methionin-Translations-Initiationsstelle in Exon 1 hat 5 potentielle Cap-Strukturen. Das PAH-Gen enthält GC-reiche Regionen und eine CCAAT-Sequenz, welche bei der Transkriptionsregulation eine Rolle spielen. Die GRE

und CACCC Regionen werden durch Glukokortikoide reguliert. Desweiteren gibt es ein CRE (cAMP response element) und zwei Aktivator Protein Bindungsstellen. 3,5 kB stromaufwärts und jenseits dieses Bereiches befindet sich ein PAH-Gen-Enhancer, der im Mäusexperiment den hepatozytischen Kernfaktor HNF1 bindet. Es gibt noch keinen Beweis, dass HNF1 auch beim Menschen die Expression reguliert. Die Bindung wird durch den Dimerisierungs-Cofaktor des hepatozytischen Kernfaktors DCoH potentierte. Als Cofaktor des hepatischen Kernfaktors HNF1 reguliert er bei Mäusen die Gentranskription. Das humane PAH-Gen ist spezifisch für Gewebe und Entwicklungsstadium.

6.2 Evolutionäre Aspekte

Es gibt Hinweise darauf, dass PAH und die Tyrosin- bzw. Tryptophanhydroxylase gemeinsame frühere Entitäten besitzen und dass die verschiedenen Enzyme durch Duplikation und Divergenz entstanden sind. Die C-terminalen Regionen, welche für die Hydroxylase Aktivität und für die BH4-Bindung verantwortlich sind, sind überwiegend erhalten geblieben.

Die N-terminalen Regionen sind dagegen eher divergent. Diese Bereiche sind verantwortlich für die Substratspezifität und die phosphorylierungsabhängige Aktivität.

6.3 Polymorphische Allele

Allele gelten als polymorphisch, wenn sie in einer Population mit einer höheren Frequenz als 0,01 auftreten. Die cDNA enthält verschiedene Formen polymorphischer Allele:

Zum einen die sog. Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen, die nach den korrespondierenden Restriktionsenzymen benannt sind (BglII, PvuIIa, EcoRI, MspI, XmnI und EcoRV).

Desweiteren gibt es Polymorphismen wie die Short Tandem Repeats, die neun Allele im 3. Exon bilden und die Variable Number of Tandem Repeats, welche Kassetten von bis zu 30 Basenpaaren bilden, die sich unterhalb des letzten PAH-Exons befinden. Zu

erwähnen sind noch die Single-nucleotide Polymorphismen, welches stille (non-RFLP) Allele sind. Variable Number of Tandem Repeats, Short Tandem Repeats und Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen können zu PAH-Haplotypen kombiniert werden.

6.4 Bestimmte Haplotypen werden mit PKU-verursachenden Mutationen assoziiert

Norwegen:	Haplotyp 7	G272X
Ost-Europa:	Haplotyp 2	R408W
eur. Nord-West- Ausläufer:	Haplotyp 1	R408W
Nord Europa:	Haplotyp 3	IVS12nt1
West Europa:	Haplotyp 9	I65T
Anatolien/ Süd-Ost-Europa/ mediterranean Raum:	Haplotyp 6	IVS10nt-11

Verschiedene Kombinationen können neutrale Veränderungen verursachen, aber es gibt viele, die verdächtigt werden, krankheitsverursachend zu sein, weil sie zum Beispiel Null-Mutationen hervorrufen.

6.5 Verschiedene Typen von Mutationen

Eine der häufigsten Mutationen ist der Basenaustausch. Er führt entweder zur Entstehung einer veränderten Aminosäure an der betroffenen Stelle oder zur Entstehung eines Terminationscodons, was einem vorzeitigem Kettenabbruch gleichzusetzen ist. In der westlichen Welt findet ein Basenaustausch am häufigsten an Position 408 statt, was eine veränderte Aminosäure (Tryptophan anstelle von Arginin) bewirkt. Diese Mutation trägt die Bezeichnung: „R408W“. Eine ähnliche Mutation mit der Bezeichnung „R408Q“ bewirkt an derselben Stelle den Austausch von Arginin gegen Glutamin.

Ebenfalls sehr häufig sind Rastermutationen. Sie entstehen durch zusätzliche Addition oder Deletion von Basen und verändern gänzlich das Triplettcodonmuster der m-RNA, was in einem völlig veränderten Protein resultiert.

Zu erwähnen sind noch Mutationen im Bereich der Introns. Diese Mutationen sind in der Regel nicht relevant, da Intronbereiche nicht in Aminosäuren übersetzt werden. Dennoch können diese Veränderungen einen abweichenden Spleiß Prozess bedingen, der dann dazu führt, dass entweder wichtige Genabschnitte nicht in eine Aminosäuresequenz überführt werden oder die entstehende Aminosäurekette übersetzt, für das Enzym unwichtige Genabschnitte enthält. Verhältnismäßig häufig vorkommend im nördlichen Europa ist die Mutation mit der Bezeichnung „IVS12n+1“, die zu einem veränderten Spleiß Prozess und zum Ausschluß des Exons 12 aus der m-RNA führt.

Dann gibt es noch die sog. Stillen Mutationen. Hier kommt es zu einem Basenaustausch und zu einem veränderten Codon, welches jedoch in dieselbe Aminosäure translatiert wird. Diese Mutationen besitzen keine klinische Relevanz.

Sogenannte „Null-Mutationen“ sind:

- Mutationen, welche zu einem vorzeitigen Kettenabbruch führen
- Rastermutationen (komplette Verschiebung des Triplettcodons durch Addition oder Deletion einer einzelnen Base)
- Insertionen (eine durch Schleifenbildung entstandene Umkehrung kompletter DNS Sequenzen)
- Deletionen (Verlust komplexer DNS Sequenzen)
- Veränderte Spleiß-Prozesse mit Exonverlust oder nachfolgender Translation nicht codierender Bereiche

Null-Mutationen sind Mutationen mit keinerlei Restaktivität der PAH.

Innerhalb einer großen dänischen Studie, welche sich der PCR Methode und der Gel-Elektrophorese bediente, wurde festgestellt, dass insgesamt 43 verschiedene Mutationen in Dänemark einen PAH-Defekt hervorrufen können.

Im Rahmen der Studie konnte gezeigt werden, dass bei Kindern mit zwei sog. „Null-Mutationen“ grundsätzlich eine klassische PKU bestand. Dieses Ergebnis ließ den Schluss zu, dass bei einer „Null-Mutation“ das 2. Allel für die Ausprägung des Phänotyps entscheidend ist.

Bei allen Mutationen, die nicht zu den „Null-Mutationen“ zählen, handelt es sich hauptsächlich um solche Mutationen, bei denen ein Basenaustausch stattfindet. Findet sich eine solche Veränderung bei einer zusätzlichen „Null-Mutation“, reicht das Krankheitsspektrum von einer Hyperphenylalanämie bis hin zu einer moderaten PKU.

Dasselbe Krankheitsspektrum findet sich auch bei Kombinationen von zwei „nicht-Null-Mutationen“.

Im Rahmen der Studie fiel auf, dass es zwar über 43 Mutationen gibt, die in Dänemark einen PAH-Defekt hervorrufen, jedoch bei ungefähr 70% der untersuchten Personen dieselben vier Mutationen auftraten. Diese waren „IVS12nt1“ und „IVS10nt-11“, welche den Bezeichnungen zufolge vermutlich den Spleiß Prozess verändern und damit zu den sog. „Null-Mutationen“ gehören. Desweiteren traten ebenso häufig „R408W“ und „Y414C“ auf, welche den Bezeichnungen zufolge zu den Basenmutationen gehören. „R408W“ ist in diesem Zusammenhang eine der am häufigsten vorkommenden Mutationen im gesamten europäischen Raum und führt im Doppelpack, obwohl sie definitionsgemäß nicht zu den „Null-Mutationen“ zählt, immer zu einer klassischen PKU.

6.6 Effekte der PAH-Mutationen auf Enzymbildung und Enzymfunktion

Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe der In-Vitro-Expressions-Analyse gewonnen. Bei der In-Vitro-Expressions-Analyse wird ein Vektor mit pathologisch veränderter cDNA in Säugerzellen eingeschleust. Gemessen wird die Enzymaktivität der dabei entstehenden Proteine anhand der Enzymaktivität des Wildtyps. Manche Ergebnisse waren überraschend:

So ist beispielsweise das Allel Y204C in vivo eigentlich eine Mutation, welche den Spleiß Prozess verändert, welches sich aber in vitro als Allel mit normaler Expressionsaktivität darstellt.

Eine weitere Studie zeigt, dass die molekulare Struktur der PAH an der Krankheitsentstehung maßgeblich beteiligt ist.

Es zeigte sich, dass das Enzym wie ein Homotetramer kristallisiert, dessen Monomere jeweils aus einer katalytischen und einer Tetramerisierungs-Domäne bestehen. Die letztere Domäne funktioniert wie ein Arm, welcher mit anderen Domänen interagiert, um eine antiparallel aufgewickelte Spirale zu bilden. Es stellte sich heraus, dass es 12 PKU-verursachende Mutationen gibt, die den Berührungspunkt zwischen den Domänen betreffen.

Beispielsweise betrifft R408W eine Arginin Position an einem Konnektierpunkt, welche den Tetramerisierungsarm mit dem Monomerkern verbindet. Ein Basenaustausch an dieser Stelle führt zu Hydrogenverbindung zu anderen Hauptketten. Der Austausch von Arginin 408 durch Tryptophan zerstört die Ausrichtung der Tetramerisierungsarme, sowie der Austausch dieses Arginins durch Glutamin, jedoch ist diese Veränderung weniger schwerwiegend.

7. Molekulare Krankheitsentstehung

7.1 Phenylalanin im Stoffwechsel

Der Phenylalanin-Gehalt des Blutes ist abhängig vom „Input“ und vom „Runout“. Unter „Input“ versteht man die Phenylalanin-Aufnahme mit den Mahlzeiten, sowie die Freilassung von Phenylalanin aus der Bindung in Proteinen bei mangelnder Phenylalanin-Aufnahme mit der Nahrung. Unter dem Begriff „Runout“ sind Prozesse zusammengefaßt, die dazu führen, dass der Phenylalanin-Gehalt des Blutes abnimmt, wie die Proteinsynthese oder die Hydroxylierung zu Tyrosin. Alternative Stoffwechselwege, wie die Synthese von Phenylpyruvat oder Phenylalanin sind unter diesem Aspekt nicht relevant.

7.2 Die Rolle der Phenylalaninhydroxylase und ihres Cofaktors

Die PAH befindet sich in höchster Konzentration in der Leber und in den Nieren. Es gibt Hinweise, dass sie außerdem in Melanozyten und Keratinozyten zu finden ist. Die PAH hydroxyliert Phenylalanin zu Tyrosin. Dieser Syntheseschritt benötigt Tetrahydrobiopterin (BH_4) als Cofaktor. Tetrahydrobiopterin wird bei diesem Prozess oxidiert. Es entsteht über eine Zwischenstufe qBH_2 ; diese kann mit Hilfe der Dihydropteridin Reduktase (DHPR) und NADH wieder in BH_4 umgewandelt werden.

In dem Fall, dass mehr qBH_2 entsteht als reduziert werden kann, beteiligt sich die Dihydrofolat-Reduktase an dem Prozess, die eigentlich die Reduktion des 7,8 Dihydrofolates katalysiert. Es entsteht aus qBH_2 7,8 Dihydrobiopterin, welches als Substrat für die DHPR nicht zugänglich ist.

Aus GTP kann mit Hilfe der GTP-Cyclohydrolase Dihydrobiopterin, das Substrat der DHPR, erzeugt werden. Dieser Prozess unterliegt dem Einfluss von Phenylalanin. Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass erhöhte Beträge an Hydroxylase-abhängigen Endprodukten wie Tryptophan und Tyrosin die Synthese von BH_4 im Sinne einer Rückkopplungshemmung herunterregulieren.

Die DHPR und ihr Substrat spielen eine wichtige Rolle in den Hydroxylierungssystemen für Tyrosin und Tryptophan und sind damit ebenso essentiell für die Synthese von Serotonin wie für die Synthese von Dopamin.

7.3 Aktivierung und Inhibition der PAH

Die Aktivierung geschieht mittels der Phosphorylierung durch eine cAMP abhängige Kinase. Der Phosphorylierungsgrad wiederum ist abhängig von der Anwesenheit des Cofaktors Tetrahydrobiopterin (BH_4). Allerdings wirkt 7- BH_4 als Inhibitor auf die PAH, wenn seine Konzentration von der normalen Leberkonzentration abweicht. 7- BH_4 entsteht als Zwischenstufe bei der Oxidation von Tetrahydrobiopterin. 7- BH_4 wird mit Hilfe der 4α - Carbinolamin Dehydratase zu Dihydropteridin umgewandelt. Sie könnte

der Grund für die milde HPA bei Patienten mit einem Defekt der 4 α - Carbinolamin Dehydratase sein, welche 7-BH₄ ausscheiden.

Glukagon bewirkt indirekt ebenfalls eine Steigerung des Phosphorylierungsgrades der PAH mit Hilfe der cAMP abhängigen Kinase über eine Aktivierung der Adenylatzyklase.

Die PAH ist ein Enzym, welches sensitiv ist für die Substratkonzentration. Eine hohe Phenylalanin-Konzentration steigert die Affinität. Aus diesem Grund trägt die PAH dazu bei, dass die Phenylalanin-Exposition der Gewebe immer möglichst gering ist.

Aus dem PAH-Syntheseprodukt Tyrosin entstehen durch weitere enzymatische Umsetzungsvorgänge Neurotransmitter wie Adrenalin und Noradrenalin, der Pigmentfarbstoff Melanin und das Schilddrüsenhormon Tyroxin.

8. Behandlung

8.1 Die Behandlung erfolgt mit Hilfe einer phenylalaninarmen Diät

Bei der Diät handelt es sich zum Teil um eine synthetische Diät, die eine reduzierte Phenylalanin-Aufnahme gewährleistet bei einem normalen Gehalt an anderen Nährstoffen. Kommerzielle Produkte sind modifizierte Protein Hydrolyate oder Mischungen freier AS.

Einige dieser Produkte können menschliche Milch weitestgehend ersetzen, sie zeigen aber dennoch einen unterschiedlichen Gehalt an essentiellen Fettsäuren wie zum Beispiel Arachidonsäure und der Docosahexaenoischen Fettsäure. Dadurch verändert sich möglicherweise die körperliche Fett Zusammensetzung. Eventuell könnte eine Verbesserung durch Zugabe der Docosahexaenoischen Fettsäure zur Brustmilch erzielt werden.

8.2 Was ist für eine erfolgreiche Diätführung notwendig?

Erforderlich für eine erfolgreiche Behandlung ist ein früher Beginn der Diät (möglichst eine kontinuierliche Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Schwangeren, sowie eine strenge Restriktion der Phenylalanin-Aufnahme), um die Werte im normalen Bereich zu halten, aber dennoch eine ausreichende Protein-Synthese zu gewähren. Es gilt als erwiesen, dass ein frühzeitiger Beginn der Behandlung (möglichst ab dem 1. Monat nach der Geburt) obligatorisch ist, um starke Beeinträchtigungen der kognitiven Entwicklung bei den Patienten zu vermeiden. Diese Annahme wird durch Studien unterstützt, die das Outcome früh und spät behandelter Patienten vergleichen und signifikante Unterschiede herausstellen. Der durchschnittliche IQ-Wert der spät behandelten Patienten betrug 45, der IQ-Wert der früh behandelten Patienten lag in jedem Fall bei 80 bzw. darüber. Dennoch zeigen auch früh behandelte Patienten zum Teil geringe Defizite, die begriffliche, visuelle, räumliche und sprachbezogene Aufgaben betreffen, sowie leserliche und arithmetische Fertigkeiten, motorische Koordination, Aufmerksamkeit, Antwortzeit und Strategien zur Problembewältigung. Es zeigt sich eine höhere Frequenz von neurotischen und emotionalen Störungen und doppelt so häufig eine Neigung zu hyperkinetischem Verhalten. Der Grund ist vermutlich eine Störung des präfrontalen Kortex.

Weitere Studien zeigen, dass das Outcome der Patienten nicht nur vom Beginn der Behandlung abhängt, sondern ebenso von der Dauer der Behandlung sowie von den durchschnittlichen Phenylalanin-Werten während der Behandlung.

Eine Studie, welche in Großbritannien und in den Vereinigten Staaten durchgeführt worden ist, zeigt, dass Phenylalanin-Werte unter $360 \mu\text{mol/l}$ in der Kindheit zu einer normalen Ausbildung exekutiver Funktionen führen. Junge Patienten unter strikter Diät zeigen im weiteren Verlauf eine längere und bessere Phenylalanin-Kontrolle, sowie bessere kognitive und motorische Funktionen.

Es gibt Hinweise darauf, dass auch die Veränderung der weißen Masse (wie oben bereits beschrieben) in ihrer Ausprägung von der durchschnittlichen Höhe des Phenylalanin-Wertes abhängt. Es besteht eine willkürliche Festlegung über die Höhe des Phenylalanin-Grenzwertes. Wahrscheinlich ist es gar nicht möglich, einen Grenzwert zu

finden, der garantiert, dass das Gehirn aller Patienten vor den Auswirkungen der HPA geschützt ist. Einen Hinweis geben ausgedehnte Studien, die sich mit unbehandelten Patienten mit non-PKU HPA beschäftigen. Bei 28 Probanden zeigten sich keine signifikanten Auffälligkeiten. Andererseits finden sich häufig unerwünschte Konsequenzen bei Patienten mit Diät (siehe oben).

Es gibt weiterhin Hinweise, dass eine exzessive Behandlung mit Phenylalanin-Werten unter 120 μM auch zu einer Intelligenzverminderung führen kann.

Das frühzeitige Beenden der Diät verschlechtert das Outcome von PKU Patienten. Bei einem Beenden der Diät im mittleren Kindesalter zeigt sich ein signifikanter Abfall des IQ um 5-30 Punkte. Dieser Abfall ist geringer, wenn die Diät in gelockerter Weise fortgeführt wird. Weiterhin zeigen sich gehäuft auffällige neurologische Muster, eine Abnahme von Neurotransmittern, beeinträchtigte Vigilanz und Reaktionszeit und weitere Verhaltensstörungen.

Den Richtlinien zufolge sollte die Diät während der Kindheit und Jugend bis ins Erwachsenenalter und auch während der Konzeption und Schwangerschaft fortgeführt werden. Jugendliche besitzen aufgrund der beinahe vollständigen Ausreifung ihres Gehirns eine höhere Phenylalanin-Toleranz. Sie können bereits eine 3-monatige HPA tolerieren ohne Zeichen von Neurotoxizität. Pathologische neurologische Muster können hingegen auch bei Erwachsenen auftreten, wenn der Phenylalanin-Wert nach Beenden der Diät dauerhaft stark erhöht ist.

8.3 Internationale Richtlinien zur Behandlung der Phenylketonurie

In Deutschland (sowie in weiteren europäischen Ländern und in den Vereinigten Staaten) wird ein Diätbeginn innerhalb der ersten 20 Tage empfohlen. Die Diät ist indiziert, wenn die Plasma-Phenylalanin-Konzentration größer als 600 $\mu\text{mol/l}$ ist.

In GB sowie in einigen osteuropäischen Ländern ist ein Diätbeginn bereits ab einer Plasma-Konzentration von 400-600 $\mu\text{mol/l}$ indiziert.

Empfohlener Phenylalanin-Grenzwert während der Diät:

Deutschland (1997/1998):

0-9 a:	40-420 $\mu\text{mol/l}$
9-15 a:	40-900 $\mu\text{mol/l}$
älter 15 a:	40-1200 $\mu\text{mol/l}$

Großbritannien (1993):

0-5 a:	120-360 $\mu\text{mol/l}$
6-16 a:	120-480 $\mu\text{mol/l}$
älter 16 a:	120-700 $\mu\text{mol/l}$

USA (1996):

Kindheit:	140-480 $\mu\text{mol/l}$
Jugendliche/ Erwachsene:	480-720 $\mu\text{mol/l}$

Die Messung der Phenylalaninkonzentrationsmessung findet bis zum fünften Lebensjahr max. wöchentlich statt (so zum Beispiel in GB). In Deutschland und Großbritannien wird danach der Phenylalanin-Gehalt bis zum zehnten Lebensjahr in vierzehntägigen Abständen gemessen. Im Heranwachsendenalter schwanken die Abstände zwischen den Blutuntersuchungen von monatlichen, über zwei- bis dreimonatliche bis hin zu nur noch jährlichen Kontrollen.

8.4 Praktische Durchführung der Diätbehandlung

Die Diagnosestellung erfolgt meistens zwischen dem 10. und 14. Lebenstag. Dabei erfolgt der Ausschluß einer möglichen Tetrahydrobiopterin Biosynthese Störung, die ebenfalls zu erhöhten Phenylalanin-Werten führt. Nach der Diagnosestellung kommt es zur Einführung einer phenylalaninreduzierten Diätbehandlung. Zunächst werden die Blutwerte innerhalb der ersten 3-5 Tage auf 2-4 mg/dl gesenkt. Danach erfolgt die individuell angepasste Phenylalaninzugabe mit Hilfe von gewöhnlicher Säuglingsnahrung oder Zwiemilchernahrung über Muttermilch und Phenylalanin-freier Säuglingsernährung. Bei der individuell angepassten Phenylalaninzugabe wird die individuelle Phenylalanin-Toleranz berücksichtigt, die sich aus quantitativen

Phenylalanin-Blutspiegelkontrollen ermitteln lässt. Sie liegt bei Säuglingen ungefähr zwischen 30 – 50 mg/kg KG/Tag.

In Deutschland richtet man sich bezüglich der Diätbehandlung nach den Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS) von 1990 und 1997. Die Blutwerte von Kindern sollten unter Diät zwischen 0,7mg/dl und 4 mg/dl liegen. Da in zahlreichen Studien gezeigt wird, dass der Phenylalanin-Blutwert nach dem 10. Lebensjahr keinen großen Einfluss auf die Intelligenz der Kinder zu haben scheint, werden bei Kindern im Alter von 11-16 Jahren Phenylalanin-Werte von 0,7 – 15 mg/dl und bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die älter als 17 Jahre sind, Phenylalanin-Werte von 0,7 – 20 mg/dl akzeptiert.

Die Blutkontrollen sollten folgendermaßen stattfinden:

Alter	Phe – Spiegelkontrolle	klinische Kontrolle		
0 - 1 Jahr monatlich	wöchentlich	2	-	3
1 - 9 Jahre monatlich	2 – 4 wöchentlich	3	-	6
10 – 15 Jahre	monatlich	6 monatlich		
> 15 Jahre monatlich	2 – 3 monatlich	6	-	12
Schwangerschaft	wöchentlich	?		

Für die Phenylalaninbedarfsdeckung entsprechend der Phenylalanin-Toleranz sollte man eiweißarme Lebensmittel wie Obst, bestimmtes eiweißarmes Gemüse, Stärke und Stärkeprodukte, spezielle eiweißarme Mehle und Grieß sowie die hieraus hergestellten Teigwaren, pflanzlichen Bindemittel und die daraus zubereiteten Speisen, Öl und Margarine sowie Zucker und zuckerhaltige Süßwaren verwenden.

Kartoffeln und Kartoffelprodukte sowie Reis, eiweißreiches Gemüse und einige Soßen sowie bestimmte Süßigkeiten und Schokoriegel und bestimmte Säfte wie reiner Orangensaft sollten nur in Maßen konsumiert werden. Normales Getreide und die

hieraus hergestellten Nahrungsmittel, Hülsenfrüchte und Nüsse sowie Milch- und Fleischprodukte sollten strikt vermieden werden.

Die Deckung des verbleibenden Eiweißbedarfs erfolgt mit Aminosäurespezialpräparaten. Diese sind angereichert mit Spurenelementen, Mineralstoffen und Vitaminen.

Die Deckung des Fettbedarfs erfolgt mit speziellen Streichfetten und Ölen, die Deckung des Restenergiebedarfs mit Phenylalanin-freien oder Phenylalanin-armen Kohlenhydraten wie Zucker, Stärke, und eiweißarmen Mehlen sowie der daraus gewonnenen Lebensmittel. Ursachen für erhöhte Phenylalanin-Spiegel:

- ° Diätfehler

Nach einem Diätfehler wird der Phenylalaninspiegel durch Reduktion der Phenylalaninzufuhr gesenkt, wobei eine Gewichtsabnahme vermieden werden sollte.

- ° Erkältungen und Infekte

Erkrankungen, die nicht mit Durchfällen einhergehen, sollten wie in 1. behandelt werden.

- ° Durchfallerkrankungen oder Durchfall und Erbrechen

Hier erfolgt in erster Linie ein Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts. In Notfallsituationen kann das Aminosäurespezialpräparat abgesetzt werden. Längere Nahrungspausen sind zu vermeiden.

- ° Gewichtsabnahmen und negative Energiebilanz

Es sollte grundsätzlich nur eine milde Gewichtsabnahme erfolgen. Bei Steigerung des Energiebedarfs sollte entsprechend die Kalorienzufuhr gesteigert werden.

Hyperphenylalaninämie (Non – PKU – HPA) und milde PKU zeichnen sich durch eine im Vergleich zur PKU erhöhte Phenylalanin-Toleranz bei wesentlich geringeren Blutwerten aus, was durch eine höhere Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase erklärbar ist. Bei Phenylalanin-Werten < 6 mg/dl besteht eine Non-PKU-HPA. Hier ist

eine Behandlung nicht erforderlich. Bei Phenylalanin Werten zwischen 6 und 10 mg/dl sollten regelmäßige Kontrollen bis zur Vollendung des 2. Lebensjahres durchgeführt werden, weil hier die Möglichkeit der Entwicklung einer milden PKU besteht. Bei einer milden PKU sollte eine Diät mit einem Eiweißgehalt von 1,0 bis 1,5 g Eiweiß/kg/Tag eingehalten werden.

Im Falle einer maternalen PKU sollten werdende Mütter bereits vor der Konzeption wieder eine strenge Phenylalanin -arme Diät beginnen, um der Gefahr einer Embryopathie vorzubeugen. Die Phenylalanin Werte während der Diät sollten in einem Bereich zwischen 1- 4 mg/dl liegen. Die Ernährung der Schwangeren ist dem kontinuierlich steigenden Energiebedarf anzupassen. Ab der 20. Schwangerschaftswoche steigt die Phenylalanin-Toleranz, so dass vermehrt Phenylalanin zugeführt werden darf. Die Gesamteiweißzufuhr sollte bei 1,1-1,3 g Eiweiß/kg des aktuellen Körpergewichts liegen. Nach der Entbindung kann die Mutter zu ihrer alten Diät zurückkehren. Hohe Phenylalanin-Werte der Mutter wirken sich nicht auf die Muttermilch aus.

9. Kognitive Defizite bei Patienten mit PKU

9.1 Beeinflussung der Leistungen von PKU Patienten durch verschiedene Diätparameter

Um zwei verschiedene Aspekte der Auswirkungen des aktuellen Phenylalanin-Spiegels zu beleuchten, wurden zwei verschiedene Studien durchgeführt.

Die erste Studie von Schmidt et al., welche 1996 veröffentlicht wurde, beschäftigte sich mit der Fragestellung, inwiefern der aktuelle Phenylalanin-Spiegel die Leistungen von Patienten unabhängig von deren Langzeit-Diätkontrolle beeinflusst.

Um diesen Aspekt zu untersuchen, wurden im Rahmen dieser Querschnittsstudie 103 Kinder im Alter von 8-9 Jahren getestet. Es stellte sich heraus, dass die Leistungsgeschwindigkeit und die Aufmerksamkeitsdauer bei den Kindern am stärksten beeinträchtigt waren, welche eine schlechte Langzeit-Diätkontrolle aufwiesen; ihre

Leistungen konnten auch durch einen niedrigen aktuellen Phenylalanin-Wert nicht verbessert werden. Anders fielen dagegen die Ergebnisse der Kinder mit guter Langzeit-Diätkontrolle aus; ihre Leistungen waren signifikant besser, wenn sie einen niedrigen aktuellen Phenylalanin aufwiesen und unterschieden sich in diesem Fall kaum von den Leistungen der gesunden Kontrollpersonen.

Insgesamt zeigt dieses Ergebnis, dass der aktuelle Phenylalanin-Wert kognitive Leistungen nicht unabhängig von der Langzeit-Diätkontrolle beeinflusst, denn bei schlechter Langzeit-Diätkontrolle können die Leistungen von den Patienten auch durch einen niedrigen aktuellen Phenylalanin-Wert nicht mehr verbessert werden.

In einer zweiten Studie von Schmidt et al. geht es um die Fragestellung, ob die durch kurzzeitige Variationen des Phenylalanin-Wertes verursachten Effekte bezüglich der kognitiven Leistungen reversibel sind. Um diesen Aspekt zu untersuchen, wurden im Rahmen einer Interventionsstudie 15 erwachsene und früh-behandelte PKU Patienten bezüglich derselben Leistungen wie in der ersten Studie getestet. Der Phenylalanin-Wert der Patienten wurde zunächst auf ein gemeinsames Level angehoben, indem er bei allen Probanden auf 1320 $\mu\text{mol/l}$ erhöht wurde. Danach wurde der Phenylalanin-Wert bei allen Probanden auf 630 $\mu\text{mol/l}$ gesenkt und letztendlich wieder auf 1410 $\mu\text{mol/l}$ erhöht. Die Leistungen der Probanden unter den entsprechenden Phenylalanin -Werten wurden jeweils überprüft. Die Leistungsgeschwindigkeit und die Aufmerksamkeitsdauer verbesserten sich signifikant, nachdem der Phenylalanin-Wert gesenkt worden war und verschlechterten sich wieder, als der Phenylalanin-Wert wieder erhöht wurde. Bei hohem Phenylalanin-Wert zeigten die Patienten deutlich schlechtere Leistungen als die gesunden Kontrollen. Die Leistungen der Patienten waren bei niedrigem Phenylalanin-Wert dagegen nur geringfügig schlechter als die der Kontrollen, was möglicherweise dadurch begründet wird, dass der langfristig erhöhte Phenylalanin-Wert der Patienten ihre kognitiven Leistungen dauerhaft beeinträchtigt. Auch die Leistungen der Kontrollen verbesserten sich geringfügig zwischen der ersten und zweiten Testzeit. Diese Tatsache wird einem Lerneffekt bei den Kontrollen zugesprochen.

Insgesamt kann anhand dieser Ergebnisse die Hypothese bestätigt werden, dass die durch kurzzeitige Variationen des Phenylalanin-Wertes hervorgerufenen Veränderungen der kognitiven Leistungen reversibel sind.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Leistungen von erwachsenen Patienten sich nach Wiedereinführung der Diät verbesserten. Ob eine Wiedereinführung der Diät im Erwachsenenalter sinnvoll ist, ist individuell zu entscheiden, da die Diätführung selbst belastend auf die Patienten wirkt und emotionale Probleme verursachen kann und da der Intelligenzquotient in diesem Alter nicht mehr beeinflusst werden kann.

Ergebnisse weiterer Studien

Um die Frage zu beantworten, welche Auswirkungen erhöhte Phenylalanin-Werte nach Beendigung der Diät auf die neuropsychologischen Funktionen von PKU Patienten haben, wurden im Rahmen einer 1990 veröffentlichten Studie Jugendliche und junge Erwachsene untersucht, die bis einschließlich des 10. Lebensjahres eine Diätbehandlung erhalten, diese aber nach Vollendung des 10. Lebensjahres abgebrochen hatten. Nach dem Beenden der Diät zeigten die Patienten erhöhte Phenylalanin-Werte über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren.

Es zeigte sich, dass die weit verbreitete Auffassung, dass erhöhte Phenylalanin-Werte dem nach dem 10. Lebensjahr weitestgehend ausgereiften Nervensystem kaum schwerwiegendere Schäden hinsichtlich der kognitiven und motorischen Funktionen zufügen können, in den Ergebnissen dieser Studie Bestätigung fand. (Welsh et al. 1995)

Bei einer Studie von Griffith et al., die 1997 veröffentlicht wurde, zeigte sich bei jugendlichen Patienten nach längerer Phenylalaninsubstitution und signifikantem Anstieg der Phenylalanin-Werte kein Effekt in den psychologischen Test Daten, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die Probanden, welche älter als 10 Jahre waren, die vulnerable Phase bereits überschritten hatten.

Im Rahmen einer Studie von Kalkanoglu et al. (2005) erhielten intellektuell eingeschränkte erwachsene PKU Patienten phenylalaninfreie Tabletten, welche die essentiellen Aminosäuren sowie Tryptophan und Tyrosin in speziell angereicherter Form enthielten.

Als signifikante Ergebnisse ließen sich eine verbesserte Konzentration und die Entwicklung eines Lächelns der Patienten herausstellen, welches bei den Patienten mit Aminosäuresubstitution in 44% bzw. 43% auftrat, während es sich bei den Patienten, welche Placebo bekamen, nicht zeigte.

Weitere Ergebnisse zeigten eine verbesserte Aufmerksamkeit der substituierten Patienten in Bezug auf äußere Stimuli in 63%, eine geringere Selbstverletzung in 43% und ein Lächeln mit gelegentlichem Lachen in 40%.

Insgesamt kann als Ergebnis dieser Studie festgehalten werden, dass Aminosäuresubstitution die Lebensqualität unbehandelter PKU Patienten verbessert.

Dagegen zeigte sich in einer Studie von Pietz et al. aus dem Jahr 1995, bei welcher die PKU Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen eine Hochdosistyrosintherapie (100mg/kg Körpergewicht/ Tag) erhielten, kein Benefit, obwohl im Rahmen der Hochdosistyrosintherapie der Tyrosingehalt der Patienten um 200% zunahm. Ebenso zeigte sich in einer Studie von Smith et al., die im Jahr 1998 veröffentlicht wurde, bei wochenlanger Tyrosinsubstitution kein Effekt die Testleistungen der Probanden betreffend. In einer Studie von Lykkelund et al. aus dem Jahr 1988 erhielten erwachsene PKU Patienten zusätzlich zu einer gelockerten Diät eine Tyrosinsubstitution.

Zwei Patienten zeigten gute visuelle Reaktionszeiten unter Lockerung der Diät (RTv 60 ms), jedoch keinen positiven Effekt nach zusätzlicher Tyrosinsubstitution (RTv 70 und 80 ms). Dagegen zeigten 3 Patienten mit schlechten Leistungen (RTv 120-220 ms) nach zusätzlicher Tyrosinsubstitution eine signifikante Verbesserung (RTV 70-140 ms). Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass Tyrosinsubstitution eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit schlechter Diätkontrolle bewirkt.

9.2 Betreuung von Patienten mit spät behandelter PKU

Eine Studie von Trefz et al. (2000) beschäftigt sich mit den Ergebnissen anderer Studien bezüglich der Betreuung spät behandelter Patienten.

Weltweit wurden Screening Programme eingeführt, um behandelbare Krankheiten wie die Phenylketonurie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um so eine geistige Beeinträchtigung weitestgehend zu vermeiden. Dennoch wird schätzungsweise jeder 70.

Patient mit Phenylketonurie nicht durch ein solches Screening Programm detektiert. Eine späte Einführung der Behandlung scheint bei diesen Patienten vorteilhaft.

Das Ziel der nachfolgend dargestellten retrospektiven Studie ist es, alle Faktoren zu benennen, die letztendlich den IQ der Patienten beeinflussen, um die Eltern spät behandelter Patienten besser über die Prognose ihrer Kinder zu informieren und um den Grad der cerebralen Schädigung besser einschätzen zu können. Dieser Bericht bezieht sich auf die von Koch et al. 1999 durchgeführte Studie.

Um eine entsprechende Probandengruppe zu sondieren wurden zwei Kriterien formuliert: Zum einen musste die Erkrankung erstmalig entdeckt worden sein in einem Alter zwischen 0,7 und 7 Jahren.

Das zweite Kriterium war ein Ausschlusskriterium: Alle Patienten, die nach dem 2. Lebensjahr ohne Behandlung einen normalen IQ aufwiesen, wurden nicht in die Probandengruppe aufgenommen.

Letztendlich wurden so von insgesamt 40 Patienten 38 ausgewählt, die 20-44 Jahre alt waren.

Das durchschnittlich Alter bei Diagnose der Krankheit betrug 2,44 Jahre. Die durchschnittliche Plasma-Phenylalaninkonzentration lag bei 27,5 mg/dl. Der durchschnittliche IQ lag bei Diagnose der Erkrankung bei 52,7, wobei im Rahmen der Studie festgestellt werden konnte, dass sich der IQ zwischenzeitlich signifikant verbessert hatte und durchschnittlich bei 79,0 lag.

Es zeigte sich, dass sich (wie oben schon erwähnt) der IQ der Patienten im Durchschnitt signifikant verbessert hatte.

Es fand sich eine negative Korrelation zwischen dem Beginn der Behandlung und dem initialen IQ.

Ebenso fand sich eine negative Korrelation zwischen dem Beginn der Diät und dem IQ, der im Rahmen der Studie gemessen wurde. Der initiale und der im Rahmen der Studie gemessene IQ korrelierten stark.

Im Gegensatz dazu korrelierte der IQ jedoch nicht mit dem Plasma-Phenylalanin-Spiegel.

Abschließend kann somit festgehalten werden, dass eine Einführung der Diät bei später Diagnose der Erkrankung vorteilhaft scheint, da festgestellt werden konnte, dass der IQ der Patienten unabhängig vom Alter und vom bestehenden cerebralen Schaden steigt.

Im Rahmen der Studie von Koch et al. konnte gezeigt werden, dass von 28 spät, jedoch ordentlich und ausdauernd behandelten Patienten immerhin 18 selbstständig leben konnten, ohne auf häusliche Pflege angewiesen zu sein.

Zu den Faktoren, welche den IQ der Patienten beeinflussen, zählen:

- der Beginn der Diät. Es zeigte sich, dass das Outcome der Patienten besser war, je früher die Diät begann.
- der initiale IQ, welcher stark korrelierte mit dem im Rahmen der Studie gemessenen IQ.
- weitere Erkrankungen, die die Entwicklung von Phenylketonurie Patienten möglicherweise begünstigen.

Bei manchen PKU Patienten, die keine Behandlung erhalten haben, findet sich erstaunlicherweise ein normaler IQ. In Untersuchungen zeigte sich, dass der Phenylalanin-Spiegel des Gehirns nicht korrelierte mit dem Plasma Phenylalanin-Spiegel. Verantwortlich dafür ist möglicherweise eine Störung des Transporters für neutrale AS an der Blut-Hirn-Schranke. Durch Pietz et al. wurde demonstriert, dass eine verringerte Aufnahme sich bei PKU Patienten in besseren neuropsychologischen Parametern äußert.

9.3 Beeinträchtigung der Intelligenz bei Patienten mit PKU

Zur Beurteilung der Intelligenz und Anpassungsfähigkeit bei Kindern mit PKU dient diese von Lundstedt et al (2001) durchgeführte Studie.

Seit 1965 wird in Schweden bei allen Neugeborenen ein PKU-Screening durchgeführt und es besteht eine Inzidenz von einem Krankheitsfall pro 20000 Neugeborenen, was

gleichermaßen fünf Neugeborenen jährlich in Schweden entspricht. Im schwedischen Behandlungsprogramm werden alle Patienten in einer von insgesamt fünf Universitätskliniken überwacht mit regelmäßigem Kontakt und einer Kontrolle des Blutbildes einmal im Monat und jährlich wird der gesundheitliche Zustand und die Diätführung gründlich überprüft. In dieser Studie werden Untersuchungen bezüglich der Anpassung und der Intelligenz von PKU Patienten dargestellt als eine Funktion des Schweregrades der Erkrankung und der Compliance bezüglich der Diät.

Alle PKU Patienten wurden zwischen 1980 und 1991 geboren, insgesamt wurden 53 Kinder und Jugendliche, welche frühzeitig und kontinuierlich behandelt worden sind, eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Eine Gesamtheit von 46 Patienten (27 Jungen und 19 Mädchen) nahmen die Einladung an. Die Patienten wurden nach ihrem Alter in zwei Gruppen eingeteilt: 23 Patienten zwischen 8 und 12 Jahren und 23 Patienten zwischen 13 und 19 Jahren. Von den Eltern dieser Patienten nahmen 47 die Einladung zur Teilnahme an, was dazu führte, dass die letzte Altersgruppe einen männlichen Teilnehmer mehr enthielt. Einige Eltern bewilligten eine zusätzliche Befragung der Lehrer von 19 Jungen und 8 Mädchen. 42 Eltern schickten schriftliche Einverständniserklärungen zurück, in denen sie bewilligten, dass Messdaten des IQ, des Schweregrades der Erkrankung und der Compliance in die Datensammlung miteinbezogen werden durften.

Die Referenzgruppe bestand aus gesunden Kindern und Jugendlichen von insgesamt 10 verschiedenen Schulen aus 5 städtischen und ländlichen Regionen. Die Kinder wurden den PKU Patienten gemäß Geschlecht und Alter angepasst, mit einer maximalen Abweichung von einem Monat. Auf jeden Patienten fielen 6-7 Vergleichspersonen in der Referenzgruppe, die aus 369 Kindern (207 Jungen und 162 Mädchen) bestand in einem Alter von 8 - 19 Jahren.

Die Patienten wurden gemäß des Schweregrades ihrer Erkrankung, welche sich anhand der Phenylalanin-Toleranz feststellen ließ, in vier Gruppen eingeteilt.

Die Messung der Diät-Compliance wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Aus jeder Messung wurde ein mittleres Phenylalanin-Level des ersten, vierten und letzten Jahres vor der Studie kalkuliert.

Um den IQ zu messen, wurden die Ergebnisse der Intelligenztests benutzt, die durchgeführt worden sind, als die Kinder zwischen 8 und 10 Jahren alt waren. Die Punktzahlen wurden verglichen mit den altersgemäßen Normen für HAWIK.

Bei der Erhebung des Anpassungsgrades wurde ein Fragebogen benutzt, der 4 Skalen enthielt, eine für die Arbeitskapazität, eine für die soziale Kompetenz und jeweils eine für das Vorhandensein von internalisierten und externalisierten Problemen. Informationen über den Gesundheitszustand der Kinder und den sozialen ökonomischen Status der Eltern wurden von den Eltern der Patienten und den Kindern in der Referenzgruppe bekannt gegeben. Um den Gesundheitszustand der Kinder abzuklären, wurde das Vorhandensein von gesundheitlichen Problemen in vier Bereichen überprüft, welche Allergien, Asthma, Epilepsie und gastrointestinale Erkrankungen abdeckten. An diese Fragen, welche von den Eltern mit ja oder nein beantwortet werden konnten, schlossen sich zwei offene Fragen an, wo sonstige gesundheitliche Probleme angegeben werden konnten. Der sozial-ökonomische Status der Eltern wurde gemessen, indem der durchschnittliche Ausbildungsgrad der Eltern auf einer 5-Punkte-Skala festgehalten wurde.

Die Messung des Phenylalanin-Levels wurde wiederholt. Die Korrelation zwischen dem vierten und dem sechsten Jahr betrug $r=0.90$. Die Korrelation zwischen dem zusammengefassten Phenylalanin-Level und dem des neunten Lebensjahres betrug $r=0.83$, was eine hohe temporäre Stabilität des individuellen Phenylalanin-Levels zeigt. Die Patienten wurden nach dem Schweregrad der Erkrankung in 4 Klassen eingeteilt, von denen sich 17 Patienten in der ersten und 16 Patienten in der zweiten Klasse befanden. Die Klassen 3 und 4 enthielten 7 bzw. 2 Patienten. Der Genotyp wurde bei 39 Patienten bestimmt, wobei er bei 26 dieser Patienten bereits im Rahmen von früheren in vitro Studien bekannt wurde. Die Relation zwischen dem Genotyp und dem Phänotyp unterstützt die Phänotyp-Klassifikation. Um die Schwere der Erkrankung mit dem

Outcome vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse der 1. Klasse (Patienten mit schwerer Ausprägung) den Ergebnissen der übrigen Klassen gegenübergestellt.

Die Ergebnisse des Intelligenztests waren bei 34 Patienten zugänglich. Patienten mit einer schweren Ausprägung hatten einen durchschnittlichen IQ von 96.33 und Patienten mit einer milden Ausprägung einen durchschnittlichen IQ von 103.26. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Eine signifikante Korrelation wurde gefunden zwischen dem IQ der Patienten und dem sozial-ökonomischen Status der Eltern. Dagegen konnte keine Korrelation aufgezeigt werden zwischen dem IQ und der Compliance, welche mit Hilfe der wiederholten Messungen des Phenylalanin-Spiegels bewertet wurde. Auch gab es in den verschiedenen Altersgruppen keinen signifikanten Unterschied in der Compliance. Die Homogenität der Selbstbefragungen, der Lehrer- und Elternbefragungen wurde bewertet mit Hilfe von Cronbach's alpha. Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen der Referenzgruppe fiel ein signifikanter Unterschied bezüglich der Messdaten von externalisierten Problemen auf, wobei die Kinder der Referenzgruppe bei den Selbstbefragungen ein höheres Vorhandensein von externalisierten Problemen angegeben haben. Der IQ war assoziiert mit der Arbeitskapazität, die in diesem Fall von den Eltern angegeben worden war. Die Schwere der Erkrankung fällt gemäß den Selbst- und Elternbefragungen auf die soziale Kompetenz zurück. Danach haben Patienten mit schwerer PKU weniger soziale Kompetenz als Patienten mit milderer PKU. Es konnte keine Korrelation aufgezeigt werden zwischen der Diät-Compliance und den anderen vier Messskalen des Anpassungsgrades.

Zusammenfassend können folgende Ergebnisse der Studie festgehalten werden:

Es gibt keine signifikante Beeinträchtigung des IQ durch eine schwere PKU, wohingegen der IQ jedoch vom sozial-ökonomischen Status der Eltern abhängt.

Es besteht keine Korrelation zwischen dem IQ und der Diät-Compliance, wobei keine signifikanten Unterschiede in der Compliance in den verschiedenen Altersgruppen aufgezeigt werden konnten.

PKU-krankte Kinder zeigen laut Selbstbefragungen weniger externalisiertes Verhalten und weisen weniger externalisierte Probleme auf.

Der IQ korreliert mit der Arbeitskapazität.

Mit Hilfe einer Studie von Chang et al. (2000) sollte gezeigt werden, ob Patienten mit Phenylketonurie mit Gesunden vergleichbare akademische Leistungen erbringen können.

Die Studie umfasste insgesamt 32 Patienten mit klassischer PKU, deren Phenylalanin-Spiegel durchschnittlich bei 13,6 mg/dl lag. Unter den Probanden befanden sich 9 männliche und 23 weibliche Teilnehmer/Innen. Das Alter der Probanden lag zwischen 7 und 18 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 11,9 Jahre.

Ebenso wurde der Ausbildungsgrad der Mütter erfasst, der Hauptanteil der Mütter hatte eine akademische Ausbildung absolviert.

Mit den Probanden wurde zur Erfassung des Intelligenzquotienten der Wechsler Intelligenz Test (WISC-R, WISC-III und WAIS-R) durchgeführt. Die Probanden erreichten im Durchschnitt einen Gesamt-IQ von 101, der weiter unterteilt wurde in einen Verbal-IQ und einen Leistungs-IQ. Der Durchschnitt betrug ebenso 101 bzw. 102. Weiterhin wurden mit den Patienten die Woodcock-Johnson Revised Tests of Achievement durchgeführt, die Parameter erfassen, welche für eine akademische Ausbildung Voraussetzung sind.

Die Woodcock-Johnson Revised Tests of Achievement sind untergliedert in einen Buchstaben- und Wort-Identifikationstest und weitere Tests, welche Kalkulation und Textverständnis überprüfen, sie enthalten außerdem Aufgaben, Diktate und Übungen für Schreibproben.

Gemäß der Normalverteilung liegt die erreichte Punktzahl nur bei 16% der Testpersonen unter 85.

In den Diktaten, Übungen für Schreibproben und Kalkulationsaufgaben erzielte eine geringfügig größere Prozentzahl der Probanden weniger als 85 Punkte, wobei die Ergebnisse anderer Tests dafür deutlich besser waren als erwartet.

Die Daten der Probanden wurden miteinander verglichen. Es ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem Phenylalanin-Spiegel und den erreichten IQ-Punkten, was ein Indiz dafür ist, dass eine schlecht geführte Diät die Entwicklung junger Patienten negativ beeinflusst.

Es ergab sich weiterhin eine Korrelation zwischen dem Ausbildungsgrad der Mutter und der jeweils erreichten IQ-Punktzahl und der Punktzahl, die mit Hilfe der Achievement-Tests erfasst wurde.

Der Grad der mütterlichen Ausbildung wirkt sich demzufolge auf die Intelligenz und die Ausbildung des Kindes aus.

Bei der Auswertung der Achievement-Tests ergab sich eine negative Korrelation zwischen dem Phenylalanin-Spiegel und dem Textverständnis, welche ähnlich zu interpretieren ist wie die oben genannte Korrelation zu dem IQ. Weiterhin ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen dem Alter, dem Textverständnis und den Ergebnissen der Diktate. Dieses ist möglicherweise ein Anzeichen dafür, dass mit dem Alter die Leistung abnimmt.

Insgesamt lagen die Ergebnisse des Achievement-Tests innerhalb der Normalverteilung. Abweichungen wurden beobachtet bei den Diktatübungen und im Textverständnis, diese sind jedoch geringfügig und deuten mehr auf eine Schwäche in diesem Bereich als auf eine Lernunfähigkeit hin.

Ergebnisse weiterer Studien:

In einer Studie von Luciana et al. (2001) wiesen die PKU Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen einen normalen IQ auf. Die Testergebnisse der PKU Patienten korrelierten jedoch mit den Phenylalanin und Tyrosin Werten, was die Hypothese des Dopaminmangels bei unzureichender Phenylalaninumsetzung und darausfolgend unzureichender Tyrosinsynthese unterstützt.

In einer Studie von Burgard et al. (1996) zeigte sich kein spezifisches Muster der Beeinträchtigungen, eher fand sich eine generalisierte Reduktion des IQ bei allen Testpersonen. Der Gesamt IQ nahm bei allen Patienten und gesunden Probanden über die verschiedenen Testzeiten ab. Die Patienten mit schlechter Diätkontrolle zeigten jedoch zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr eine gravierendere Abnahme ihres Gesamt IQ als Patienten mit besserer Diätkontrolle. Insgesamt zeigte das Ergebnis dieser Studie, dass erhöhte Blutwerte von dem untersuchten Ausmaß nach dem Vorschulalter keine nachteiligen Wirkungen mehr auf die Intelligenzentwicklung haben.

In einer Studie von Weglage et al. (1993) zeigte sich, dass der IQ der Patienten zwar im Normbereich lag (Durchschnitts-IQ = 93.6), jedoch signifikant geringer war als der IQ der Normalbevölkerung (100, $p < 0.01$), der IQ der Mütter der Patienten (98.2, $p < 0.05$), der IQ der Väter (105.4, $p < 0.05$) und der IQ der Geschwister (110.3, $p < 0.05$). Der IQ der Patienten korrelierte signifikant mit dem IQ der Mütter, dem sozioökonomischen Status der Familien, der Qualität der Diätkontrolle und dem aktuellen Phenylalanin-Wert.

In einer Studie von Griffiths et al. aus dem Jahr 2000 zeigten Kinder mit klassischer PKU zeigten bei dem WISC einen signifikant erniedrigten Gesamt-IQ. Der Unterschied zwischen Verbal- und Handlungs-IQ war ebenfalls signifikant zu Gunsten des Verbal-IQ. Die Diätkontrolle im Alter von zwei Jahren schien ein prognostischer Faktor für den späteren IQ zu sein. Kinder mit einem jährlichen Median unter 360 $\mu\text{mol/L}$ Phenylalanin hatten durchschnittlich in den Tests 10 IQ Punkte mehr als Kinder, deren jährlicher Median über 360 $\mu\text{mol/L}$ lag.

9.4 Störungen der Frontallappenfunktionen bei Patienten mit PKU

Um Beeinträchtigungen der Frontallappenfunktionen bei frühzeitig behandelten PKU Patienten aufzuzeigen, wurde diese Studie von Leuzzi et al. (2004) durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden 14 früh und kontinuierlich behandelte PKU Patienten untersucht (Alter zwischen 8 und 13 Jahren, Durchschnittsalter 10.8 Jahre). Die Kontrollen waren dem Patientenkollektiv hinsichtlich Alter, Geschlecht, IQ und sozioökonomischem Status angeglichen. Die MRT Untersuchung war bei allen

Patienten unauffällig. Unabhängig vom IQ waren die Patienten in allen Tests, welche die ausführenden Funktionen prüften, schlechter als die Kontrollen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Diätführung in Subgruppen eingeteilt, Patienten mit guter Diätkontrolle hatten während der gesamten Untersuchungsperiode Phenylalanin-Werte $<400 \mu\text{mol/L}$ und Patienten mit schlechter Diätkontrolle während der Untersuchungsperiode Phenylalanin-Werte $>400 \mu\text{mol/L}$. Die Patienten mit schlechter Diätkontrolle zeigten schlechtere Leistungen als Patienten mit guter Diätkontrolle und als die Kontrollpersonen. Dennoch zeigten auch Patienten mit guter Diätkontrolle hinsichtlich ausführender Funktionen gegenüber den Kontrollpersonen geringe Beeinträchtigungen. Es zeigte sich keine lineare Korrelation zwischen neuropsychologischen Leistungen und den biochemischen Parametern.

Insgesamt haben 28 Probanden an der Studie teilgenommen. Darunter waren 14 Patienten (12 Mädchen und 2 Jungen) mit klassischer PKU, deren Erkrankung nach der Geburt diagnostiziert worden war. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 10.8 Jahren (8-13 Jahre), das Durchschnittsalter bei Diätbeginn bei 33.1 Tage (15-61 d). Die Kontrollgruppe war der Patientengruppe nach Alter, IQ, Geschlecht und sozioökonomischem Status angeglichen (Durchschnittsalter der Kontrollen: 10.9 Jahre, 8-13 Jahre).

Der Durchschnittswert der Phenylalanin-Mediane während der gesamten Untersuchungsperiode betrug $491 \mu\text{mol/L}$ ($241\text{-}784 \mu\text{mol/L}$, SD 149.2). Insgesamt wurden Phenylalanin und Tyrosin Konzentrationen zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt: während der gesamten Untersuchungsperiode, während einer 6-monatigen Periode vor der Untersuchung, von Beginn der Diät bis zum 4. Lebensjahr und zum Untersuchungszeitpunkt. Aus subjektiven Befragungen, sowie aus Eltern- und Lehrerbefragungen war zu schließen, dass die schulischen Leistungen dem Klassendurchschnitt entsprachen. Alle Probanden hatten einen normalen IQ, welcher mit dem Wechsler Intelligenz Test für Kinder (WISC-R) erhoben wurde (PKU IQ 87-121, Durchschnitt 102.14 ± 10.21 ; IQ der Kontrollpersonen zwischen 88-134, Durchschnitt 108.8 ± 12.7). Auch die Kontrollpersonen zeigten laut Befragungen eine

unauffällige schulische Leistung. Die neuropsychologische Messung erfolgte anhand verschiedener Tests:

-Wisconsin Card Sorting Test (Milner 1963): Testet Perseverationsverhalten und abstraktes Denken, Schlussfolgern. Der Patient muss Karten mit verschiedenen Merkmalen nach einem ihm unbekanntem Schema sortieren. Nachdem er eine Mindestzahl von Karten richtig zugewiesen hat, ändert sich das Schema, nach dem sortiert wird.

-Elithorn's Perceptual Maze Test (Elithorn et al 1955): Testet räumliches Denken. Der Patient muss schwarze Punkte, welche sich in einem Gitter befinden, miteinander verbinden und dabei bestimmte Regeln beachten.

-Visual Search Test (Spinnler et Tognoni 1987): testet visuelle gerichtete Aufmerksamkeit.

-Rey-Osterreith Complex Figure Test (Osterreith 1994): Testet das visuelle Gedächtnis, Planen und visuelle Organisation von komplexen Daten, Aufmerksamkeitsdauer. Der Proband muss eine komplexe geometrische Figur kopieren und aus der Erinnerung reproduzieren.

-Motor Learning Test (Luria 1966): Dem Probanden werden 2 verschiedene Gesten demonstriert, er wird dazu aufgefordert, auf eine Geste mit der jeweils anderen zu antworten.

-Weigl's Sorting Test (Goldstein et al. 1982): Bei diesem Test muss der Proband Objekte nach bestimmten Eigenschaften wie Form, Farbe, Dicke, etc. klassifizieren.

-Tower of London (Shallice 1982): Bei diesem Test muss der Proband ein Gebilde aus Platten mit möglichst wenigen Bewegungen reproduzieren.

Die Patienten zeigten in allen Tests schlechtere Leistungen als die Kontrollen, wobei die Differenz nur für drei Tests signifikant war (Tower of London Test, Elithorn's Perceptual Maze Test und bei der Kopie des Rey-Osterreith Complex Figure Test). Beim WCST zeigten die PKU Patienten bei der Zahl von Fehlern, bei der Zahl von wiederholt fehlerhaften Antworten und bei der Prozentzahl von Antworten und fertiggestellten Kategorien signifikante Beeinträchtigungen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem IQ und den kumulativen Punktzahlen der Tests. Die Einteilung der Patienten in Subgruppen zeigte, dass Patienten mit Phenylalanin-Werten $>400 \mu\text{mol/L}$ gegenüber Patienten mit besserer Diätkontrolle und gesunden Probanden schwerwiegendere Defizite aufwiesen. Diese betrafen grundsätzlich alle Tests, jedoch fielen sie beim Visual Search Test ($p < 0.05$) und bei der Kopie des Rey-Osterreith Complex Figure Test ($p < 0.05$) signifikant ins Gewicht. PKU Patienten mit guter Diätkontrolle erbrachten vergleichbare Testergebnisse wie die Kontrollpersonen, ausgenommen des Elithorn's Perceptual Maze Test. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Ergebnissen und den Phenylalanin-Medianen, den aktuellen Phenylalanin-Werten und dem Beginn der Diät. Der IQ scheint dieses Verhältnis nicht zu beeinflussen.

Die Ergebnisse zeigen, dass junge PKU Patienten trotz früher Diät im Vergleich zu Kontrollpersonen bezüglich bestimmter Aufgaben, welche die ausführenden Funktionen untersuchen, Beeinträchtigungen aufwiesen. Während Beeinträchtigungen bezüglich Planen und Aufmerksamkeitsdauer bei allen Patienten auftraten, waren in dieser Studie Beeinträchtigungen der gerichteten Aufmerksamkeit, Hemmung, des Arbeitsgedächtnisses und des auf Regeln basierenden und zielgerichteten Verhaltens stärker bei Patienten mit schlechter Diätkontrolle ausgeprägt. Eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses konnte nur bei Patienten mit schlechter Diätkontrolle festgestellt werden. Eine Störungen der Funktionen des präfrontalen Kortex schien bei allen PKU Patienten existent, jedoch schien diese bei Patienten mit guter Diätkontrolle begrenzter zu sein. Diese Studienergebnisse sind kein Hinweis auf selektive, krankheitsbedingte Schädigungen. Dazu müssten weitere Funktionen geprüft werden. In dieser Studie war

der IQ nicht korreliert mit dem Grad, in dem die ausführenden Funktionen beeinträchtigt waren. Das unterstützt folgende Annahmen: Zum Einen, dass die Störung der ausführenden Funktionen nicht notwendigerweise durch den IQ ausgedrückt wird und zum Anderen, dass traditionelle Intelligenztests nicht geeignet sind, um die ausführenden Funktionen zu prüfen. Obwohl über Störungen der ausführenden Funktionen im Zusammenhang mit Lernschwächen berichtet worden ist, zeigten die Patienten dieser Studie keine schulischen Leistungseinschränkungen.

In einer komparativen Studie von Feldmann et al. (2005) wurden die Frontallappenfunktionen bei behandelten PKU Patienten geprüft. Dazu wurden 35 jugendliche PKU Patienten mit 35 jugendlichen Diabetes Typ 1 Patienten bezüglich ihrer kognitiven Leistung verglichen. Die Untersuchungen wurden 3 Jahre später wiederholt.

Diabetes Patienten eigneten sich besonders für diesen Vergleich, da diese ein ähnliches psychosoziales Profil aufweisen. Auf diese Weise konnte der mögliche Einfluss der psychosozialen Anpassung auf kognitive Funktionen besser kontrolliert werden.

Im Rahmen dieser Studie wurden 42 früh behandelte Patienten (Beginn der Diät vor der 7. Lebenswoche, durchschnittlich nach 18 Tagen) mit klassischer PKU (19 Frauen, 23 Männer) zwischen 10 und 18 Jahren und 42 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I untersucht. Die Gruppen entsprachen sich hinsichtlich des Alters (10 – 18 Jahre, Durchschnittsalter 14,8 Jahre), hinsichtlich des Geschlechts (19 Frauen und 23 Männer) und hinsichtlich des sozioökonomischen Status (SES). Zunächst wurde mit allen Patienten eine Basis Untersuchung durchgeführt. Nach drei Jahren wurden 35 Patienten aus der PKU Stichprobe (16 Frauen und 19 Männer) zur Untersuchung wieder einbestellt. Die Zahl der Aussteiger war vergleichsweise klein ($n = 7,17\%$). Zur selben Zeit wurden die Diabetes Patienten zur 2. Untersuchung wieder einbestellt. Die Gruppen wurden auch diesmal entsprechend des Alters (13 – 21 Jahre, Durchschnittsalter 18,3 Jahre), des Geschlechts (16 Frauen und 19 Männer) und entsprechend des sozioökonomischen Status aneinander angeglichen.

Diabetes Patienten wurden deshalb als Kontrollgruppe ausgewählt, da Diabetes und PKU Patienten an chronischen Erkrankungen leiden, die vergleichsweise belastend sind. Diabetes und PKU Patienten unterscheiden sich weder im Ausprägungsgrad, noch im Muster der erhobenen psychosozialen Profile. Krankheitsbedingte psychosoziale Störungen, die zu kognitiven Beeinträchtigungen führen könnten, können so besser kontrolliert werden, als wenn gesunden Probanden als Vergleichsgruppe dienen. Obendrein ist keine Beeinträchtigung von Funktionen des Frontallappens bei Diabetes Patienten zu erwarten, vorausgesetzt es treten keine Hypoglykämien auf.

Der sozioökonomische Status wurde mit Hilfe der Variablen „Berufliche Qualifikation des Vaters“ und „Aktuelle Beschäftigung des Vaters“ erhoben, die Familien wurden in vier Kategorien des sozioökonomischen Status eingeteilt: Oberschicht/ obere Mittelschicht (3 PKU und 3 Diabetes Patienten), Mittelschicht (20 PKU und 21 Diabetes Patienten), untere Mittelschicht (9 PKU und 8 Diabetes Patienten) und Unterschicht (3 PKU und 3 Diabetes Patienten). Der Ausbildungsgrad des Patienten wurde mit Hilfe von Elternbefragungen festgelegt nach den Kriterien „Alter bei Einschulung“, „ Anzahl der wiederholten Klassen“ und „Art der besuchten Schule“. Zur Einschätzung der lebenslangen Diätführung wurden Durchschnittswerte der jährlichen Mediane der Phenylalanin-Konzentrationen seit Beginn der Behandlung errechnet. Die aktuellen Phenylalanin-Werte zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen wurden zusätzlich gemessen.

Bei den Tests wurde der IQ der Patienten gemessen (Culture Fair Intelligence Test), die Informationsverarbeitung (Zahlen-Verbindungs-Test, ZVT), sowie die gerichtete Aufmerksamkeit und die Aufmerksamkeitsdauer (Stroop Test, d-2 Test).

Zur Auswertung wurden nur Daten von Patienten herangezogen, die an beiden Untersuchungen teilgenommen hatten.

Der Culture Fair Intelligence Test - Scale 2 (CFT 20) wurde 1987 entwickelt und standardisiert von Weiss. Er schließt kulturelle Ungleichheiten aus, da die IQ Messung nicht auf sprachlichen Fertigkeiten basiert.

Die meisten Patienten hielten ihre Diät entsprechend den Richtwerten der German Paediatric Society (<240 $\mu\text{mol}/\text{L}$ bis 10 Jahren, <900 $\mu\text{mol}/\text{L}$ bis 15 Jahren). Die

während der Untersuchungen gemessenen Phenylalanin-Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied. Die durchschnittlichen Phenylalanin-Werte nahmen jedoch in den drei Jahren zwischen den Untersuchungen signifikant zu. Die Phenylalanin-Werte (sowohl die Durchschnittswerte der Jahres Mediane, sowie die aktuellen Phenylalanin - Werte) korrelierten nur signifikant mit der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung beim ZVT. Der IQ der Patienten lag im Normbereich. Bei der zweiten Untersuchung waren die IQ Differenzen zwischen Diabetes und PKU Patienten signifikant. Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede beim ZVT Test. Während die Leistung der Diabetes Patienten vergleichbar war mit der von der Standardbevölkerung, brauchten die PKU Patienten erheblich mehr Zeit zur Aufgabenbewältigung. Auch die im d-2 Test und in einigen Subtests des Farbe-Wort-Interferenz Test (Lesen, Benennen, Interferenz, NOM war reduziert, SEL nicht) erbrachten Leistungen der PKU Patienten waren signifikant geringer als die der Diabetes Patienten. Die Patienten zeigten bei der zweiten Untersuchung signifikante Verbesserungen im IQ und beim ZVT und beim d-2 Test, sowie bei der Benennungsaufgabe und der Interferenzaufgabe des Farbe-Wort-Interferenz Test. Bei PKU Patienten, die bereits bei der ersten Untersuchungen Leistungsunterschiede im Vergleich zu Diabetes Patienten zeigten, nahmen diese weiter zu.

Diese Studie zeigt, dass die Funktionen des Frontallappens bei den Patienten weder bei der Ersten noch bei der zweiten Untersuchung beeinträchtigt sind. Bei der zweiten Untersuchung ist sogar eine Verbesserung zu erkennen. Die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit verbesserte sich wenig im Laufe der Untersuchungen im Vergleich zu den Diabetes Patienten. Es zeigte sich eine im Vergleich zu den Diabetes Patienten verringerte Leistungsgeschwindigkeit, die sich mit dem Phe-Wert korrelieren ließ. Die Ergebnisse der Studie unterstützen nicht die Hypothese, dass ein zentraler Dopaminmangel in herabgesetzten frontallappenbezogenen Fähigkeiten resultiert. Die Ergebnisse zeigen, dass jugendliche PKU Patienten qualitativ normale Leistungen mit reduzierter Leistungsgeschwindigkeit aufweisen.

Um die Leistungsgeschwindigkeit zu verbessern, kann es für die Patienten von Vorteil sein, die Diät bis ins junge Erwachsenenalter fortzuführen.

Ergebnisse weiterer Studien:

Die Leistungen bezüglich spezifischer leitender kognitiver Funktionen wie Hemmung von vorzeitigen Reaktionen und Flexibilität der Aufmerksamkeit waren in einer Studie von Huijbregts et al. (2002) bei Patienten unter 10 Jahren stark assoziiert mit deren Blutwerten, bei Patienten mit Phenylalanin-Werten über 360 $\mu\text{mol/L}$ zeigten sich Beeinträchtigungen während die Leistungen von jüngeren Patienten mit Phenylalanin-Werten unter 360 $\mu\text{mol/L}$ vergleichbar mit denen von gesunden Kontrollen.

In einer weiteren Studie von Huijbregts et al. (2002) zeigte sich, dass Patienten mit Blutwerten über 360 $\mu\text{mol/L}$ eine geringere Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, ein weniger konsistentes Aufmerksamkeitslevel sowie eine stärkere Leistungsabnahme über die Zeit aufwiesen und zudem leichter ablenkbar waren, als gleichaltrige Kontrollpersonen. Patienten mit Blutwerten unter 360 $\mu\text{mol/L}$ zeigten Leistungen, die vergleichbar waren mit denen der Kontrollpersonen die signifikant besser als die der Patienten mit Blutwerten über 360 $\mu\text{mol/L}$. Die Leistungen der Patienten korrelierten stark mit den während der Vorschuljahre erhobenen Blutwerten. Die Ergebnisse waren IQ unabhängig.

In einer Studie von Lou et al. (1985) zeigte sich der Zusammenhang zwischen Reaktionszeit und Konzentration der 5-Hydroxyindolessigsäure als lineare Funktion. Eine Studie von Weglage et al. (2004), die sich ebenfalls mit jugendlichen früh behandelten Patienten befasste, zeigte, dass die PKU Patienten Beeinträchtigungen der gerichteten Aufmerksamkeit und der Aufmerksamkeitsdauer zeigten. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen gesunden Probanden und PKU Patienten hinsichtlich Orientierung und Erhaltungsfunktion des Arbeitsgedächtnisses.

Dagegen zeigten sich in einer Studie von Huijbregts et al. (2002), wie auch schon zuvor berichtet, Beeinträchtigungen der Vigilanz /Aufmerksamkeitsdauer und Hemmung vorzeitiger Reaktionen, wie auch der oben-unten Kontrolle bei visuellen Suchaufgaben.

Bei kurzzeitigen Diätinterventionen zeigten jugendliche PKU Patienten, deren Phenylalanin-Wert gesenkt worden war, stärkere Leistungsverbesserungen als die Kontrollen, während Patienten, deren Phenylalanin-Wert angehoben worden war, keine Verbesserungen oder sogar Verschlechterungen zeigten. Bei der Untersuchung der

verschiedenen Altersgruppen (Huijbregts et al. 2002) viel auf, dass jüngere Teilnehmer für die Intervention anfälliger waren.

9.5 Motorische Leistungen bei Patienten mit PKU

In einer Studie von Huijbregts et al. (2003) zeigten PKU Patienten eine signifikant schlechtere motorische Leistung als die gesunden Kontrollen. Die Leistungsunterschiede waren signifikant größer bei Aufgaben, die gleichzeitiges Planen und Ausführen einer unvorhersehbaren Bewegung erforderten.

In einer Studie von Weglage et al. (1995) zeigten die Patienten bei einigen Unteraufgaben der „Motorischen Leistungsserie“, speziell bei solchen, welche Präzision und Geschwindigkeit von Hand- und Fingerbewegungen erforderten, und bei dem „d2-Test“ signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollen. Die Leistungen korrelierten signifikant mit den Phe-Blutwerten.

Ebenso zeigten sich schlechtere Feinmotorikergebnisse in einer Studie von Pietz et al. (1998), insbesondere die Aufgaben Fausthalten, Hand-Finger Präzision und Geschwindigkeit betreffend. Die Ergebnisse waren nicht assoziiert mit Diätbeginn oder -kontrolle oder den MRT Veränderungen.

9.6 Kognitive Defizite bei Jugendlichen mit PKU und deren Verlauf

Um zu untersuchen, wie lange Patienten mit klassischer PKU im Kindes- und Jugendalter eine strenge Diätbehandlung erhalten sollten, wurde im Rahmen dieser Studie von Burgard et al. (1996) ein Vergleich zwischen einem französischen und einem deutschen Patientenkollektiv durchgeführt. Französische und deutsche Patienten werden nach unterschiedlichen Richtlinien behandelt.

In dieser Querschnittsstudie wurde ein internationales Patientenkollektiv untersucht. An der Studie nahmen insgesamt 55 PKU Patienten teil. 22 der Patienten waren Franzosen, die nach französischen Behandlungsrichtlinien bis zu ihrem 5. Lebensjahr eine phenylalaninfreie Diät erhalten hatten. 2 Patienten achteten weiter auf ihre

Phenylalanin-Aufnahme, jedoch zeigten diese Patienten nach Beendigung der Diät erhöhte Phenylalanin-Werte im Bereich von 900 $\mu\text{mol/L}$.

Das französische Patientenkollektiv enthielt 6 Patienten, die definitionsgemäß den PKU Typ II (milde PKU) aufwiesen.

Die übrigen Patienten waren Deutsche und gemäß den dortigen Behandlungsrichtlinien bis zu ihrem 10. Lebensjahr mit einer Phenylalanin-freien Diät behandelt worden. Nach dem 10. Lebensjahr wurde die Diät schrittweise gelockert. Auch im deutschen Patientenkollektiv befanden sich drei Patienten mit PKU Typ II. Die Leistungen der Patienten- Subgruppen wurden mit den Leistungen von 21 Kontrollpersonen verglichen, die den Patienten nach dem Alter, dem Geschlecht und dem IQ angeglichen waren.

Die Leistungen der Patienten wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Zunächst wurden sie als Kinder geprüft, später als Jugendliche und dann als Erwachsene, um einen Eindruck von der längerfristigen Entwicklung ihrer Leistungseinschränkungen, sofern diese vorhanden waren, zu erhalten. Die aktuellen Phe Werte und die Qualität der Langzeit-Diätkontrolle wurden ebenfalls überprüft. An der Studie nahmen nur Patienten teil, welche zum Zeitpunkt ihrer Diätbehandlung überwiegend sehr niedrige Phenylalanin-Werte aufwiesen.

Die Patienten wurden auf ihre kognitive Informationsverarbeitung überprüft, wobei die Reaktionszeit als Maßstab diente. Es wurden dazu verschiedene Tests angewendet, die speziell die visuellmotorische Reaktionszeit, die Aufmerksamkeitsdauer und die Fähigkeit, Objekte zu erkennen, testeten. Dabei weist der letzte Test die höchsten kognitiven Anforderungen, der vorletzte die höchsten Anforderungen bezüglich der Vigilanz auf.

Es zeigte sich, dass sich die Leistungen des deutschen und französischen Patientenkollektivs im Kindesalter bei allen Tests deutlich unterschieden. Die Deutschen zeigten bei allen Tests signifikant bessere Leistungen, ähnlich denen der Kontrollpersonen. Mit dem Alter verbesserten sich die Leistungen des französischen Patientenkollektivs, im Erwachsenenalter fielen die Ergebnisse aller drei Subgruppen bei den Tests bezüglich des Objekterkennens und der visuellmotorischen Reaktionszeit annähernd zusammen, während bei dem Test, welcher die Aufmerksamkeitsdauer prüfte,

nach wie vor ein signifikanter Unterschied zugunsten des deutschen Patientenkollektivs bestand.

Zwischen dem Kindes- und Jugendalter verkürzten sich die Reaktionszeiten in den drei Gruppen. Jedoch verkürzten sie sich im Vergleich bei den Kontrollen stärker, als bei den deutschen Patienten, so dass zwischen den beiden Subgruppen im Jugendalter ein größerer Unterschied bezüglich ihrer Leistungen bestand wie im Kindesalter. Der Grund dafür war entweder ein Fehler in der Untersuchung oder der, dass es bei den Patienten durch den langsam ansteigenden Phenylalanin-Wert (aufgrund der Lockerung der Diät) zu Einschränkungen in der Entwicklung ihrer kognitiven Fähigkeiten kam.

Interessant war die Erkenntnis, dass französische Patienten mit milder PKU gleiche Leistungen erbrachten wie das deutsche Patientenkollektiv, obwohl ihr Phenylalanin-Wert um 50% höher war.

Diese Studie liefert einen Beweis, dass kognitive Leistungen nach langen Zeiten schlechter Compliance wieder zunehmen, wenn die Phenylalanin-Werte während der Diätbehandlung niedriger gehalten werden.

Allerdings sind die guten Testergebnisse dieser Studie möglicherweise darauf zurückzuführen, dass alle Patienten der Studie einen verhältnismäßig hohen IQ und sehr geringe Phenylalanin-Werte im Zeitraum ihrer Behandlung aufwiesen.

Um festlegen zu können, ob und wie streng eine Diät im Erwachsenenalter fortgesetzt werden sollte, wurde eine weitere Studie von Weglage et al. (1993) durchgeführt. Zunächst musste die Frage geklärt werden, ob neuropsychologische Beeinträchtigungen früh behandelter PKU Patienten mit zunehmendem Alter deutlicher hervortreten, oder ob sie eher schwächer werden.

20 Patienten mit klassischer PKU und 20 gesunde Kontrollen nahmen an der Studie teil. Die Gruppen entsprachen einander hinsichtlich Alter, Geschlecht und IQ. Jede Gruppe bestand aus 10 Jungen und 10 Mädchen. Die Patienten begannen die Diät durchschnittlich am 20. Lebenstag (9.-30. Tag). Das Durchschnittsalter der Patienten bei der initialen Untersuchung war 10 Jahre und 11 Monate (8.9-13.1 Jahre, SD 1.3). Das

Durchschnittsalter der Kontrollkinder lag bei 11 Jahre (9.0-13.2 Jahre). Alle Kinder besuchten normale Schulen (keine Schulen für Behinderte). Beide Gruppen wurden 3 Jahre nach der initialen Testung ein zweites Mal untersucht. Es wurden verschiedene Phenylalanin-Werte in die Untersuchung miteinbezogen. Zum Einen wurde der aktuelle Phenylalanin-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchungen gemessen, zum Anderen wurde als Maß für die Diätführung der Durchschnittswert der jährlichen Phenylalanin-Mediane errechnet. Als IQ Test diente der Culture Fair Intelligence Test-Scale 2 (CFT 20). Die Aufmerksamkeitsdauer wurde mit Hilfe des d-2 Tests ermittelt, die gerichtete Aufmerksamkeit mit Hilfe des Farbe-Wort-Interferenz Tests. Zur Messung der motorischen Fertigkeiten diente die computergestützte Motorische Leistungsserie.

Die aktuellen Phenylalanin-Werte der Patienten zeigten eine weite Streubreite. Die Diätkontrolle, gemessen anhand der Durchschnittswerte der Phenylalanin-Mediane, war bei den meisten Patienten gemäß den Behandlungsrichtwerten der German Paediatric Society zufriedenstellend. Mit zunehmendem Alter stiegen die Phenylalanin-Werte der Patienten erwartungsgemäß an. Zwischen dem durchschnittlichen Phenylalanin-Wert zur ersten Testzeit und dem zur zweiten Testzeit bestand ein signifikanter Unterschied.

Bei der ersten neurologischen Untersuchung hatten zwei Patienten und zwei Kontrollen eine Adiadochokinese. Ein Patient hatte einen milden Tremor. Bei der zweiten neurologischen Untersuchung hatten ein Patient und eine Kontrollperson einen milden Tremor. Insgesamt gab es bei der neurologischen Untersuchung keine signifikanten Auffälligkeiten weder bei den Patienten noch bei den Kontrollen.

Sowohl Patienten wie auch Kontrollpersonen hatten einen durchschnittlichen IQ im normalen Bereich. Der durchschnittliche IQ bei der zweiten Untersuchung war bei beiden Gruppen höher. Der Anstieg des IQ von der ersten zur zweiten Untersuchung war für die Patienten signifikant. Der IQ korrelierte negativ mit den Durchschnittswerten der Phenylalanin-Mediane zu beiden Testzeiten. Es zeigte sich keine negative Korrelation zwischen den IQ Unterschieden und den durchschnittlichen Phenylalanin-Werten zwischen den Testzeiten. Die aktuellen Phenylalanin-Werte hatten keinen signifikanten Einfluss auf den IQ.

Die Ergebnisse der Patienten im d-2 Test waren zur ersten Testzeit signifikant schlechter als die der Kontrollen. Die bearbeitete Zeichenanzahl abzüglich der Fehler korrelierte signifikant mit den aktuellen Phenylalanin-Werten. Bei der zweiten Messung zeigten sich keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Beide Gruppen zeigten signifikante Verbesserungen. Die Anzahl der bearbeiteten Zeichen, die Fehlerzahl, sowie die Anzahl der bearbeiteten Zeichen abzüglich der Fehlerzahl korrelierten wiederum signifikant mit den aktuellen Phenylalanin-Werten.

Die Ergebnisse des Farbe-Wort-Interferenz Test fielen bei der ersten Messung signifikant schlechter aus, als die der Kontrollen. Die Ergebnisse der Interferenz Aufgabe korrelieren gemäß Pearson signifikant mit den aktuellen Phenylalanin-Werten. Beide Gruppen zeigten signifikante Verbesserungen, allerdings zeigten die Patienten signifikant stärkere Leistungsverbesserungen als die Kontrollen. Bei der zweiten Messung zeigte sich keine Beeinträchtigung der Patienten bezüglich der Interferenzaufgabe, auch korrelierten die Ergebnisse nicht mehr mit den aktuellen Phenylalanin-Werten.

Die motorischen Leistungen der Patienten bezüglich der Subtests „lange Stifte einstecken“ und „Tapping“ waren bei der ersten Messung signifikant schlechter als die der Kontrollen. Bei der zweiten Messung zeigten die Patienten signifikante Verbesserungen in den Subtests „Linien nach zeichnen“, „Aiming“, „Lange Stifte einstecken“, „Tapping“ und „pursuit rotor“. Die Leistungen der Patienten und Kontrollen unterschieden sich bei der zweiten Messung nur bezüglich des Subtests „Lange Stifte einstecken“ signifikant. Die negative Korrelation zwischen den aktuellen Phenylalanin-Werten und der Feinmotorik war bei beiden Messungen signifikant.

Die Ergebnisse der ersten Untersuchung zeigen eine generelle Beeinträchtigung der Patienten hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Funktionen. Die Defizite korrelierten mit dem aktuellen Phenylalanin-Wert. Die Ergebnisse der zweiten Untersuchung zeigten dagegen eine signifikante Abnahme dieser Defizite trotz erhöhter aktueller Phenylalanin-Konzentrationen. Die Leistungsverbesserungen des Patientenkollektivs waren bei der zweiten Messung sogar signifikant stärker als bei den Kontrollen. Diese

Ergebnisse zeigen, dass es bei früh behandelten PKU Patienten, welche ihre Diät bereits mit einem Alter von 5 Jahren beendet haben, zwischen der Adoleszenz und dem Erwachsenenalter zu einem signifikanten Leistungsanstieg bezüglich Aufmerksamkeitsaufgaben kommt. Die Ergebnisse zeigen auch, dass die Phenylalanin-Konzentration des Blutes nach Vollendung des 10. Lebensjahres keinen Einfluss auf den IQ hat. Diese Daten sind jedoch kein Argument, die Diätbehandlung während der Adoleszenz zu stoppen; sie machen es aber schwierig, die Einführung einer noch strengeren Diät zu rechtfertigen wie sie von der Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria 1993 empfohlen worden ist, besonders bei der Betrachtung der psychosozialen Nebeneffekte einer solchen belastenden Diät.

9.7 Erwachsene mit PKU

Eine Studie von Koch et al. (1996) beschäftigt sich mit der Behandlung Erwachsener mit PKU.

Seitdem das Neugeborenen Screening für Phenylketonurie in den frühen 60er Jahren eingeführt worden ist und betroffene Kinder mit einer speziellen Diät behandelt werden, sind aus den damaligen Kindern inzwischen junge Erwachsene geworden, welche in der heutigen Gesellschaft leben. Frühere kostengünstige Studien basierten auf der Hypothese, dass die Diät in einem Alter von 6 Jahren beendet werden sollte. Heutzutage, da man weiß, dass die Einhaltung der Diät über eine längere Periode notwendig ist, kamen Fragen bezüglich der Validität dieser frühen Berichte auf. Um diesen Prozess zu untersuchen, begleitete die PKU Klinik des Children's Hospital of Los Angeles PKU Patienten ins Erwachsenenalter, von denen jetzt viele Mitte zwanzig sind. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden der IQ, der Ausbildungsgrad und die soziale Entwicklung der PKU Patienten erfasst.

Die Patientenkartei der PKU Klinik des Children's Hospital of Los Angeles umfasst insgesamt 87 Patienten, von denen 25 von vorneherein von der Studie ausgeschlossen wurden, weil die angegebenen Daten für ihre Auffindung nicht ausreichten oder weil sie lediglich eine milde Hyperphenylalanämie aufwiesen. Die verbleibenden 61 sind

überwiegend Kaukasier und ein Afro-Amerikaner, welche die Basis bildeten für diese Studie.

Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe bestand aus Patienten, welche mit Hilfe des Neugeborenen-Screenings identifiziert worden waren und die Diät noch immer einhielten, die zweite Gruppe wurde ebenfalls mit Hilfe des Neugeborenen-Screenings identifiziert und hielt die Diät bis zu einem Alter von 5 bis 10 Jahren ein. Die dritte Gruppe wurde nicht mit Hilfe des Neugeborenen-Screenings, sondern erst später anhand von klinischen Auffälligkeiten identifiziert. Auch in dieser Gruppe hielten die Patienten die Diät weiter ein.

In der ersten Gruppe wiesen neun Teilnehmer eine gute Diätführung und einen entsprechend niedrigen Phenylalanin-Spiegel unter $900 \mu\text{mol/l}$ auf; bei neun Weiteren zeigte sich ebenfalls eine akzeptable Diätführung mit Phenylalanin-Spiegeln unter $1200 \mu\text{mol/l}$. Nur eine Person wies eine schlechte Diätführung mit einem konstanten Phenylalanin-Spiegel über $1200 \mu\text{mol/l}$ auf. Alle Patienten benutzten die empfohlenen, Phenylalanin-reduzierten Produkte. Das Durchschnittsalter in der ersten Gruppe betrug 22 (18 – 27).

Die Krankheit wurde diagnostiziert in einem durchschnittlichen Alter von 2.6 Wochen. Die Patienten wurden in ihren ersten 6 Lebensjahren mit Lofenalac behandelt und danach auf andere medizinische, Phenylalanin-reduzierte Produkte eingestellt, als sie ihren Phenylalanin-Spiegel bereits besser kontrollieren konnten. Stetige Messungen ergaben einen Phenylalanin-Spiegel zwischen $600\text{--}1080 \mu\text{mol/l}$ im Erwachsenenalter.

Die zweite Gruppe bestand aus 24 Personen, deren Diät nach durchschnittlich 7.8 Jahren durch die Eltern beendet worden war. Als die Diät beendet wurde, stiegen die Phenylalanin-Spiegel bis zu einem Level zwischen $900\text{--}1200 \mu\text{mol/l}$ und in 20 Fällen bis zu einem Level von $1200\text{--}2400 \mu\text{mol/l}$.

Diese Patienten hatten seit durchschnittlich 18 Jahren ihre Diät beendet. Sieben von ihnen wiesen eine gute Diätkontrolle auf, elf eine Akzeptable und sechs eine Schlechte. Die Patienten waren durchschnittlich 26 (18–33) Jahre alt.

Gruppe drei besteht aus 19 Personen, welche seit ihrer klinischen Diagnose mit der Diät behandelt worden waren. Von ihnen wiesen elf eine gute, zwei eine akzeptable und fünf eine schlechte Diätführung auf. Die Patienten dieser Gruppe wurden seit

durchschnittlich 22 Jahren behandelt, das Durchschnittsalter betrug 27 (18 – 36) Jahre. Alle Patienten wurden untersucht mit dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R).

In der zweiten und in der dritten Gruppe gab es jeweils drei schwangere Frauen, welche die Diät jedoch während der Schwangerschaft einhielten.

Die Individuen der Gruppe 1 wiesen einen durchschnittlichen IQ von 104 auf (74–123). 78% dieser Gruppe hatten einen Hochschulabschluss erreicht, zwei waren verheiratet und einer von ihnen hatte ein Kind.

Elf arbeiteten beständig, sieben waren noch an der Hochschule und einer war arbeitslos. Niemand benötigte soziale oder anderweitige Unterstützung, niemand war jemals inhaftiert worden.

Ein Patient, welcher eine schlechte Diätführung aufwies, benutzte ebenfalls die phenylalaninarmen Produkte, unternahm aber keine Anstrengung, seine gesamte Phenylalanin-Aufnahme zu kontrollieren. Mit einem Alter von 27 war er Chiropraktiker und sein MRT Befund war unauffällig.

Die Patienten der zweiten Gruppe wiesen geringere intellektuelle Fähigkeiten auf mit einem durchschnittlichem IQ von 92 (69-116). 28% dieser Gruppe hatten einen Hochschulabschluss (mit der Note 4) erreicht. 15 arbeiteten regelmäßig, fünf bekamen soziale Unterstützung, einer war mental erkrankt, sechs waren verheiratet und fünf lebten in unehelichen Beziehungen. Insgesamt hatten sie neun Kinder.

Ein Individuum, welches seit 25 Jahren ohne Diät gelebt hatte und Phenylalanin-Spiegel von 600-1200 $\mu\text{mol/l}$ aufwies, war labil, ständig arbeitslos und impotent.

Die 19 Individuen der dritten Gruppe wiesen einen durchschnittlichen IQ von 83 (55-108) auf, welcher sich im Vergleich zu ihrem durchschnittlichen IQ im Alter von sechs Jahren deutlich verbessert hatte. Der durchschnittliche IQ im Alter von sechs Jahren hat bei dieser Gruppe bei 63 (29-107) gelegen.

vier waren Hausfrauen, von denen nur eine verheiratet war. Insgesamt haben sie zehn Kinder geboren. Fünf lebten von sozialer Unterstützung und einer war wegen Pädophilie inhaftiert worden.

Beim Vergleich der Gruppen 2 und 3 fällt auf, dass der Anteil der Personen, welche einen IQ unterhalb von 85 Punkten aufweisen, deutlich zunimmt.

Die Ergebnisse der zweiten Gruppe bestätigen, dass ein frühes Beenden der Diät sich auf die Intelligenz und die berufliche Ausbildung auswirken. Ebenso lässt die soziale Entwicklung zu wünschen übrig. Dies spiegelt sich wieder in der höheren Arbeitslosigkeit, den unehelichen Schwangerschaften und in der Beanspruchung von sozialer Unterstützung, welche durchgängig in der zweiten Gruppe häufiger angesiedelt waren, wie in der Ersten.

Neurologische Auffälligkeiten, wie sie bereits beschrieben worden sind, wurden bei diesen Patienten nicht beobachtet, aber die Patienten könnten ein erhöhtes Risiko haben, innerhalb der nächsten Dekade symptomatisch zu werden.

Die Zunahme des IQ zwischen dem 6. Lebensjahr und dem Erwachsenenalter um durchschnittlich 20 Punkte in Gruppe 3, zeigt möglicherweise an, dass die Behandlung seit dem 6. Lebensjahr zu einer Verbesserung geführt hat. Insgesamt lässt sich daraus schließen, dass eine Weiterführung der Diät durchaus sinnvoll ist, um die aus einem vorzeitigen Beenden der Diät resultierenden Spätfolgen und Beeinträchtigungen von Betroffenen zu vermeiden.

Nach Meinung der Autoren muss hier eine Güterabwägung getroffen werden zwischen den Kosten, die solch eine Diät verursacht und Kosten, welche aus den Spätfolgen unterlassener Behandlung resultieren.

Eine Studie von Koch et al. (2002) wurde in Zusammenarbeit durchgeführt um zu prüfen, ob eine nach der Adoleszenz fortgesetzte Diätbehandlung das intellektuelle Outcome von erwachsenen Patienten mit klassischer PKU positiv beeinflusst.

Diese Studie ist die Fortsetzung einer Studie, die von 1967 bis 1983 mit Kindern durchgeführt worden ist. Die ursprünglichen Teilnehmer wurden 1998 wieder einbestellt, wobei es sich um eine Patientengruppe handelte, die ca. 70 Personen umfasste. Die aktuellen Phenylalanin und Tyrosin Werte wurden während der Untersuchung erhoben. Ebenso wurde die Qualität der Langzeit-Diätkontrolle erfragt. Es zeigte sich, dass bei dieser Patientengruppe die aktuellen Phenylalanin-Werte umso

niedriger waren, desto besser die Langzeit-Diätkontrolle war. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Langzeit-Diätkontrolle in Subgruppen unterteilt. Die erste Subgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die ihre Diät niemals beendet hatten (und entsprechend geringe Phenylalanin-Werte aufwiesen), die zweite Subgruppe hatte ihre Diät mit spätestens zehn Jahren beendet. Bei der medizinischen Untersuchung zeigte sich, dass die Patientengruppe, die die Diät früher abgebrochen hatte, häufiger unter Ekzemen, Asthma, mentalen Störungen, Kopfschmerzen und Hyper- bzw. Hypoaktivität litt. Bei 21 Probanden aus beiden Gruppen wurden MRT Untersuchungen und Magnet-Resonanz-Spektroskopien durchgeführt. Mit der letzten Untersuchungsmethode wurde der Phenylalanin-Gehalt des Gehirns ermittelt.

Die MRT Bilder zeigten häufig nur geringe Veränderungen, die Veränderungen waren allerdings auffälliger in der Patientengruppe mit der schlechteren Diätkontrolle. Patienten mit stärker veränderten MRT Bildern tendierten dazu, einen höheren Phenylalanin-Gehalt des Gehirns aufzuweisen. Der Phenylalanin-Wert des Gehirns war nicht signifikant korreliert mit dem Blut Phenylalanin-Wert. Jedoch tendierten Patienten geringeren Blut Phenylalanin-Wert dazu, geringere Veränderungen im MRT Bild und einen höheren IQ zu haben.

Des Weiteren wurde die Gensequenz der Teilnehmer ermittelt. Bei Patienten mit schweren und mittelmäßigen Funktionseinschränkungen der PAH lag der IQ durchschnittlich bei 100. Bei Denjenigen, welche außer einer schweren oder mittelmäßigen noch eine milde Veränderung der Gensequenz aufwiesen, lag der IQ durchschnittlich bei 97. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Gensequenz alleine kein geeigneter prognostischer Parameter ist.

Insgesamt nahm die Intelligenzleistung bei den Patienten, welche niedrige Phenylalanin-Werte hatten, nach dem 12. Lebensjahr zu. Dagegen nahm der Gesamt-IQ bei Patienten mit hohen Phenylalanin-Werten geringfügig nach dem 12. Lebensjahr ab. Ebenso zeigten die Patienten mit guter Langzeit-Diätkontrolle nach dem 12. Lebensjahr eine Leistungssteigerung gegenüber denen mit schlechter Diätkontrolle. Auffällig war auch, dass die Eltern der Patienten mit guter Langzeit-Diätkontrolle und niedrigeren Phenylalanin-Werten einen höheren IQ aufwiesen als die Eltern der Patienten, welche

eine schlechtere Langzeit-Diätkontrolle und höhere Phenylalanin-Werte aufwiesen. Dieses Untersuchungsergebnis liefert einen Hinweis darauf, dass der sozioökonomische Status den Diätstatus der Patienten und ihre Leistungen beeinflussen kann.

Insgesamt führt diese Studie zu dem Ergebnis, dass eine Verringerung der Phenylalanin-Exposition auch nach der Adoleszenz sich positiv auf die kognitive Entwicklung der Patienten auswirken könnte. Es konnte nicht festgestellt werden, warum einige Erwachsene mit hohen Blut Phenylalanin-Werten gute Leistungen erbrachten. Möglicherweise ist die Ursache dafür ein niedriger Phenylalanin-Gehalt des Gehirns.

Eine Studie von Brumm et al. (2004) beschäftigte sich mit dem neuropsychologischen Outcome von erwachsenen PKU Patienten, die an einer übergreifenden PKU Studie teilgenommen hatten.

An dieser Studie nahmen 24 erwachsene Patienten mit klassischer PKU teil. Die Patienten erhielten eine neuropsychologische Testung, sowie eine Magnet-Resonanztomographie(MRT) und eine Magnet-Resonanz-Spektroskopie(MRS), um die Phenylalanin-Konzentration im Gehirn zu bestimmen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden die aktuellen Phenylalanin-Werte gemessen; zur Beurteilung der Diätkontrolle wurden jährliche Phenylalanin-Mediane herangezogen. Die aktuellen Phenylalanin-Werte der Patienten lagen in einem Bereich von 157-1713 $\mu\text{mol/L}$ (Durchschnitt: 1038 $\mu\text{mol/L}$), dabei hatten elf Patienten einen Phenylalanin-Wert $< 1000 \mu\text{mol/L}$ und 13 einen Phenylalanin-Wert $>1000 \mu\text{mol/L}$. Die Diät wurde durchschnittlich am 15. Lebensjahr begonnen, die Patienten hielten ihre Diät ausgenommen eine Person mindestens bis zum 6. Lebensjahr (durchschnittlich bis zum 15. Lebensjahr). Der IQ befand sich bei allen Patienten ausgenommen eine Person im normalen Bereich. Insgesamt konnten Defizite im Bereich der ausführenden Funktionen, der Aufmerksamkeit, des Sprachgedächtnisses, dem Benennen von Gegenständen und Sachverhalten und der Sprache festgestellt werden. Patienten mit einem Phenylalanin-Wert $>1000\mu\text{mol/L}$ zeigten besondere Defizite im Bereich Aufmerksamkeit, Sprache, Reaktionszeit, Wörtererkennung, visuelles Gedächtnis und im Benennen von Gegenständen und

Sachverhalten. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests korrelierten oft mit den jährlichen Phe-Medianen, jedoch weniger mit aktuellen Phenylalanin-Werten. Patienten mit Auffälligkeiten im MRT Bild erbrachten signifikant schlechtere Leistungen in zwei kognitiven Tests (Trails A und CVLT Recognition Memory). Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der MRS Untersuchung und den neuropsychologischen Funktionen.

Die Patienten hatten bereits als Kinder an einer Studie teilgenommen (PKUCS, 1967-1984). Die klassische PKU wurde bei allen Patienten durch das Neugeborenen-Screening diagnostiziert. Sie erhielten eine frühe Diätbehandlung, alle Patienten ausgenommen eine Person, die ihre Diät bereits mit 5 Jahren beendete, hielten mindestens bis zum 6. Lebensjahr Diät.

Der IQ wurde mit Hilfe des Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene erhoben. Die Patienten erhielten Fragebögen zur Erhebung demographischer Daten, zur Erhebung der Diätführung und des Krankheitsverlaufs. Da die Patienten bereits als Kinder an einer Studie teilgenommen hatten, ließen aus der PKUCS Datenbank Daten zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf während der Kindheit entnehmen. So konnten auch 6-monatige Phenylalanin-Mediane bis zum 10. Lebensjahr in Auswertung der aktuellen Studie miteinbezogen werden. Die neuropsychologische Untersuchung wurde mit Hilfe einer Testbatterie durchgeführt, die standardisierte Tests zur Erhebung der Aufmerksamkeit, der beruflichen Karriere, der ausführenden Funktionen, des visuellen/sprachlichen Lernvermögens, des Gedächtnisses, der Sprache, der visuellen Wahrnehmung, der Feinmotorik und der emotionalen Verfassung beinhalteten.

Bei insgesamt 15 Patienten wurde eine MRT Untersuchung durchgeführt. Die Befunde wurden nach Schweregrad der Veränderungen der weißen Masse klassifiziert.

Bei insgesamt zehn Patienten konnte mit Hilfe der MRS die Phenylalanin-Konzentration des Gehirns gemessen werden.

Die Ergebnisse des IQ Tests (WAIS-R) der Einschätzung der beruflichen Karriere (WRAT-3) waren für alle Patienten ausgenommen derselben Person unauffällig. Die visuelle Wahrnehmung (WAIS-R) war ebenso unauffällig, einige Patienten hatten

jedoch Schwierigkeiten, eine komplexe Figur zu kopieren (Rey-Osterrieth Complex Figure Copy). Die Feinmotorik (Grooved Pegboard), psychomotorische Schnelligkeit (WAIS-R) und Reaktionszeit (CPT Response Rate) waren unauffällig. Die verbalen Fähigkeiten (PPVT-R, WAIS-R) waren ebenso im Normbereich. Aber es zeigten sich Defizite im Bereich Ausdrucksweise/ Benennen (Boston Naming Test, BNT) und Sprache (COWAT; Animal Naming Test). Die Fragebögen zur Erhebung von Angst und Depression zeigten bei den meisten Patienten keine oder nur geringe Veränderungen, jeweils zwei Patienten erreichten jedoch hohe Punktzahlen. Obwohl die Ergebnisse der Patienten bei einer Anzahl von Tests unauffällig waren, zeigte die das gesamte Kollektiv variable Ergebnisse bei Untersuchung betreffend die Aufmerksamkeit und die ausführenden Funktionen. Die Fähigkeiten im Bereich der gerichteten Aufmerksamkeit und der Aufmerksamkeitsdauer, sowie in verschiedenen anderen Tests (CVLT List A Trial 1; Stroop Color, Stroop Word) waren eingeschränkt. Fähigkeiten im sprachlichen Bereich (COWAT; Animal Naming Test) waren sogar stark eingeschränkt. Die mentale Flexibilität war in einigen Messungen ebenfalls stark eingeschränkt (CPT Commission Errors; Digit Span Back; WCST categories completed). Die Leistungen der gesamten Gruppe in der verbalen Lernaufgabe wichen von der Norm ab (CVLT: Trials 1-5; List A Trial 5; Recognition Memory). Wiedergewinnungs- und Wiedererkennungslleistung (CVLT Short and Long Delay Recall) waren beeinträchtigt. Im Bereich des visuellen Gedächtnis (Rey-Osterrieth Complex Figure Delayed Recall) zeigten sich signifikante Beeinträchtigungen.

Die Patienten, welche einen Phenylalanin-Wert >1000 mol/L aufwiesen, zeigten besondere Defizite im der Sprache (COWAT; Animal Naming Test), im Benennen von Gegenständen und Sachverhalten (BNT) und im Vokabular (PPVT-R). Verschiedene andere Variablen erreichten annähernd signifikante Werte (CPT Omission Errors & Response Rate, Wais-R Digit Symbol, Wais-R Vocabulary).

Verschiedene Tests bezüglich der Aufmerksamkeit (CVLT List A Trial 1), der ausführenden Funktionen (WAIS-R Digit Span Back), der verbalen Lern- und Merkfähigkeit (CVLT Trials 1-5, CVLT Recognition Memory), des visuellen Gedächtnisses (Rey-Osterrieth Delay Recall), der Sprache (BNT, Animal Naming Test, PPVT-R, Wais-R Vocabulary), der visuellen Wahrnehmung (WAIS-R Block Design,

WAIS-R Picture Completion) und der emotionalen Verfassung (Beck Anxiety Inventory) korrelierten signifikant mit der Diätführung.

Von den 15 MRT Befunden waren elf unauffällig, vier wiesen Veränderungen auf. Patienten mit auffälligen MRT Befunden erreichten signifikant geringere Punktzahlen im Bereich Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung und Wiedererkennung.

Die durchschnittliche Phenylalanin-Konzentration im Gehirn betrug $0.27 \mu\text{mol/L}$. Der Normbereich liegt zwischen 0.02 bis $0.15 \mu\text{mol/L}$. Obwohl die Phenylalanin-Konzentration im Gehirn bei Patienten mit höheren Blut Phenylalanin-Werten ebenso höher war, war diese Korrelation nicht signifikant. Die Korrelation zwischen den kognitiven Variablen und der Phenylalanin-Gehirn-Konzentration war nicht signifikant.

Die Ergebnisse dieser Studie sind übereinstimmend mit denen von vorherigen Studien, die gezeigt haben, dass bei Erwachsenen mit PKU kognitive Defizite unabhängig einer frühen Diätführung und unabhängig vom IQ auftreten. Die auffälligsten Ergebnisse waren, dass die gesamte Gruppe in der verbalen Lern- und Merkfähigkeitsaufgabe in den Bereichen unmittelbare Gedächtnisleistung, Wiedergewinnungsleistung und Wiedererkennungslleistung (CLVT) unterhalb der Erwartung abschnitt. Andere kognitive Defizite betrafen das visuelle Gedächtnis (Rey-Osterrieth Complex Figure), die Sprache (COWAT, Animal Naming), das Ausdrucksvermögen (BNT) und bestimmte ausführende Fähigkeiten (CPT Commission Errors; WAIS-R Digit Span Back, WCST Categories Completed; CLVT Perseveration Errors). Patienten mit Phenylalanin-Werten $>1000 \mu\text{mol/L}$ zeigten größere Schwierigkeiten in Aufgaben, die die sprachlichen Fähigkeiten betrafen. Interessanterweise waren Defizite bei Gedächtnis- und Lernaufgaben nicht mit den Phenylalanin-Medianen assoziiert. Sie sind möglicherweise ein Sekundäreffekt der Defizite im Arbeitsgedächtnis und in den ausführenden Funktionen. Insgesamt zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den aktuellen Phenylalanin-Werten und den kognitiven Leistungen.

Patienten mit Auffälligkeiten im MRT Befund zeigten insbesondere Defizite in folgenden Tests: CVLT List A Trial 1-5, Trail Making Tests A, welcher die Aufmerksamkeit und die visuelle Erkennung und Verarbeitung testet und bei der Wiedererkennungskomponente des CVLT. Die MRS Befunde zeigen keine signifikante

Korrelation, möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahl. Unsere Ergebnisse zeigen ein Muster von Defiziten im Bereich der ausführenden Funktionen assoziiert mit einer frontalen Dysfunktion, was in früheren Studien bereits bei Kindern nachgewiesen werden konnte. Die signifikante Korrelation zu den Phenylalanin-Medianwerten deutet darauf hin, dass die Diätbehandlung während der Kindheit nicht hinreichend war, um die Patienten vor kognitiven Defiziten im späteren Leben zu schützen. Die Phenylalanin-Werte waren nicht niedrig genug, um eine Beschädigung des sich bis ins Jugend- und Erwachsenenalter entwickelnden Gehirns zu verhindern.

Die Aussagekraft dieser Studie wird durch die geringe Teilnehmeranzahl und die hohe Anzahl der Variablen verringert, da die Möglichkeit für das Auftreten vom Fehler 1. Art dadurch erhöht ist. Außerdem wurde die Stichprobe nicht randomisiert, dass es sich um Patienten einer Klinik handelte.

Ergebnisse weiterer Studien:

Eine Studie in der Pietz et al. (1998) erwachsene Patienten mit früh behandelte PKU untersuchten zeigte, dass der Durchschnitts IQ der Patienten bei 97,6 lag, während dieser bei den Kontrollen bei 105,5 lag. Der IQ blieb, anders als bei Kindern unter zwölf Jahren, unabhängig von der Diätkontrolle stabil. Zusätzlich fand sich bei der neurologischen Untersuchung eine höhere Frequenz für Tremor innerhalb des Patientenkollektivs. Die Feinmotorikergebnisse waren schlechter; insbesondere bei den Aufgaben Fausthalten, Hand-Finger Präzision und Geschwindigkeit. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass trotz früher Behandlung subtile Symptome bei erwachsenen PKU Patienten auftreten.

9.8 Neurologische Spätschäden

In einer retrospektiven Studie von Thompson et al. (1990) wurden 7 PKU Patienten beschrieben, die erst im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter neurologische Beeinträchtigungen entwickelt haben.

Vier wurden im Rahmen des Neugeborenen-Screenings diagnostiziert, drei wurden erst in der Kindheit aufgrund von Entwicklungsverzögerungen auffällig. Sie begannen daraufhin mit einer Diätbehandlung, die von den meisten Patienten noch während der Kindheit aufgegeben oder stark gelockert wurde.

Zwei Patienten zeigten klinische Verbesserungen, nachdem sie erneut eine strenge Diät Behandlung bekamen. Bei einem Patienten nahmen auch die Veränderungen im MRT Bild, die nach Beenden der Diät auftraten, wieder ab.

Patient 1: Der erste Patient war eine 19-jährige Frau, die durch das Neugeborenen-Screening diagnostiziert worden war und bereits ab dem 13. Lebensjahr eine Diätbehandlung erhielt. Bis zum 4. Lebensjahr war die Diätkontrolle gut, die Blutwerte aus dieser Zeit lagen in einem Bereich zwischen 60-400 $\mu\text{mol/L}$. Die Patientin war jedoch kleinwüchsig, ihre Größe lag unterhalb der dritten Perzentile. Nach dem vierten Lebensjahr wurde die Diät weniger streng fortgesetzt, die Werte lagen nun zwischen 400-700 $\mu\text{mol/L}$ und nach dem 10. Lebensjahr zwischen 500-1300 $\mu\text{mol/L}$. Mit zwölf schien ihr Intellekt beeinträchtigt zu sein. Mit 13 bekam sie mehrere Grand Mal Anfälle, die mit Valproat behandelt wurden. Im weiteren Verlauf zeigte sie eine zunehmende Ataxie, einen horizontalen Nystagmus, Pyramidenbahnzeichen und erhöhten Tonus der unteren Extremitäten, sowie eine Hyperreflexivität. Sie zeigte eine veränderte EEG Aktivität und im CT fand sich eine milde Atrophie der weißen Masse. Die Blutwerte nahmen nach dem Beenden der Diät mit 18 Jahren stark zu und lagen bei 2000 $\mu\text{mol/L}$.

Patient 2: Ein 21-jähriger Mann, der im Kindesalter durch einen Urinertest diagnostiziert worden war und im Alter von 7 Wochen mit der Diätbehandlung begonnen hatte. Die Blutwerte in der Kindheit sind nicht bekannt. Der Patient hielt bis zum 16. Lebensjahr Diät. Trotz der frühen Behandlung musste er eine spezielle Schule besuchen und mit 16 Jahren wurde er aufgrund seines niedrigen IQ und verschiedener schwerer Verhaltensauffälligkeit arbeitsunfähig. 2 Jahre später zeigte er ein auffälliges Gangbild, der

Untersuchungsbefund zeigte Pyramidenbahnzeichen an den unteren Extremitäten und eine Hyperreflexie. Die Blutwerte lagen bei 1334 $\mu\text{mol/L}$.

Patient 3: Ein 24-jähriger Mann, der im Kindesalter durch einen Urintest diagnostiziert worden war und im Alter von sechs Wochen eine Diätbehandlung begonnen hatte. Bis zum Alter von acht Jahren war die Diätkontrolle gut, die Blutwerte lagen zwischen 60-400 $\mu\text{mol/L}$. Jedoch war der Patient kleinwüchsig, die Körperhöhe lag unterhalb der dritten Perzentile. Die Diät wurde ab dem 10. Lebensjahr gelockert. Die Blutwerte lagen zwischen 600-800 $\mu\text{mol/L}$ und ab dem 14. Lebensjahr zwischen 900-1100 $\mu\text{mol/L}$. Die Diät wurde mit dem 18. Lebensjahr beendet. Trotz der frühen Behandlung entwickelte der Patient mit 16 generalisierte epileptische Anfälle und Verhaltensauffälligkeiten. Er zeigte einen Intentionstremor an den oberen Extremitäten und eine Hyperreflexivität.

Das EEG zeigte Veränderungen, die Visuell evozierten Potentiale zeigten bilateral eine verlängerte Latenzzeit und das, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Blutwerte gering waren.

Patient 4: Ein 22-jähriger Mann, der innerhalb der ersten Lebenswoche durch das Neugeborenen-Screening diagnostiziert und sofort mit der Behandlung begonnen hatte. Die Diätkontrolle war in den ersten sechs Jahren gut, die Blutwerte lagen zwischen 180-600 $\mu\text{mol/L}$. Danach wurde die Diätkontrolle schlechter, die Werte lagen bis zum 10. Lebensjahr zwischen 600-1200 $\mu\text{mol/L}$ und danach zwischen 900-1600 $\mu\text{mol/L}$. Der Patient besuchte eine Schule für Lernbehinderte und beendete mit 19 Jahren die Diät. In den nachfolgende drei Jahren entwickelte er eine Gehbehinderung, eine milde Ataxie und eine Hyperreflexie.

Patient 5: Ein 29-jähriger Mann, der erst im Alter von zwei Jahren diagnostiziert worden war, weil Entwicklungsverzögerungen auftraten. Die Diätbehandlung begann ein Jahr später, wurde aber bereits mit vier Jahren wieder aufgegeben.

Obwohl er nicht so intelligent war, wie seine Geschwister, besuchte er eine normale Schule und begann mit 16,9 Jahren eine Arbeit in einer Fabrik. Später bemerkte er, dass sein linker Fuß sich einwärts drehte. Diese Steifheit nahm über die folgenden zwei Jahre zu. Mit 27 hatte er eine Dysarthrie mit verlangsamten Zungenbewegungen, einen breitbasigen Gang, eine Dystonie in beiden Füßen und an der linken Hand, eine Hyperreflexie und einen Intentionstremor an der oberen Extremität. Der Blutwert betrug 1386 $\mu\text{mol/L}$, die visuell evozierten Potentiale zeigten beidseits geringe Latenzverzögerungen.

Patient 6: Eine 24-jährige Frau, die im Alter von 15 Monaten wegen Entwicklungsverzögerungen, Hypersomnolenz und infantilem Spasmus diagnostiziert worden war. Sie begann eine Diät. Die Diätkontrolle war jedoch schlecht, die Blutwerte lagen in einem Bereich zwischen 330-1400 $\mu\text{mol/L}$. Sie besuchte eine spezielle Schule und beendete die Diät mit sieben Jahren. Sie blieb bis zum 20. Lebensjahr stabil. Danach bemerkte sie eine Beeinträchtigung beim Gehen und eine Parästhesie der linken Hand. Bei der Untersuchung zeigte sich eine spastische Quadriparese und eine eingeschränkte Hinterstrangsensibilität an den unteren Extremitäten. Sie war mit 21 Jahren auf den Rollstuhl angewiesen. Die Blutwert betrug 1533 $\mu\text{mol/L}$.

Patient 7: Ein 25-jähriger Mann, der im Alter von 18 Monaten wegen Entwicklungsverzögerungen und infantilem Spasmus diagnostiziert worden war. Die darauffolgende Diätbehandlung erfolgte bis zum 5. Lebensjahr unter strenger Kontrolle mit Blutwerten zwischen 180-600 $\mu\text{mol/L}$. In den nächsten zwei Jahren wurde die Diätkontrolle schlechter, die Werte lagen zwischen 600-1000 $\mu\text{mol/L}$. Er besuchte eine Schule für Schwerbehinderte und erhielt mit sieben Jahren wieder eine strenge Diät. Er blieb neurologisch stabil bis zu einem Alter von 15 Jahren. Danach entwickelte er schweren Tremor und

zeigte bei der Untersuchung eine generalisierte Hyperreflexie. Das EEG zeigte diffuse Veränderungen.

Drei Patienten wurden erst im Kindesalter aufgrund von Entwicklungsverzögerungen diagnostiziert. Die übrigen Vier wurden im Rahmen des Neugeborenen-Screening diagnostiziert. Drei Patienten hielten bis zu einem Alter von fünf Jahren eine strenge Diät, jedoch hatten alle einen geringeren IQ. Die neurologischen Spätschäden traten bei fünf Patienten nach Beenden der Diät auf, bei zwei Patienten bereits während der Diät (jedoch wiesen diese eine schlechtere Diätkontrolle auf). Die neurologischen Spätschäden umfassten spastische Paraparesen oder Quadriparesen bei fünf Patienten, Epilepsie bei einem Patienten und starker Intentionstremor bei ebenfalls einem Patienten. Patient 1 und 5 erhielten eine detailliertere biochemische Untersuchung; die Konzentrationen von 5-Hydroxyindolessigsäure und Homovanillinsäure in der cerebrospinalen Flüssigkeit waren reduziert. Die Gesamtkonzentration des Biopterins, welches überwiegend in der Tetrahydro-Form vorlag, war erhöht. Dieser Befund ist typisch für Hyperphenylalaninämien, die nicht auf einem defekten Biopterin Metabolismus basieren. Vier Patienten erhielten erneut eine phenylalaninarme Diät, was zu einer starken Verbesserung der klinischen Zeichen bei Patient 6 führte: Dieser Patient, der auf seinen Rollstuhl angewiesen war, konnte, zwei Jahre nachdem er die Diät erneut begonnen hatte, lange Strecke ohne Unterstützung gehen. Ebenso konnten die Verhaltensauffälligkeiten von Patient 2 gemindert und der Intentionstremor von Patient 7 reduziert werden. Patient 7 brach die Diät nach drei Monaten wieder ab. Fünf Jahre später nahm er, nachdem er starke neurologische Symptome entwickelt hatte (Gehbehinderung, rechtsseitige Dystonie, geringe Pyramidenbahnzeichen und Tonus Zunahme in beiden Beinen) die Diät wieder auf, was zu einer starken Verbesserung seiner Symptome führte. Bei Patient 5 brachte die Diät keine Verbesserung, auch die Gabe von Levodopa zeigte keinen Effekt. Bei zwei Patienten traten die neurologischen Symptome bereits auf, bevor die Diät beendet wurde. Einer der Patienten (Patient 1) brach die Diät dennoch ab und zeigte ein Jahr später keine weiteren neurologischen Schäden; der andere Patient (Patient 3) führte die gelockerte Diät weiter und entwickelte in den darauffolgenden Jahren dennoch Verhaltensauffälligkeiten und Krampfleiden.

Die MRT Aufnahmen zeigten bei allen sechs Patienten, bei denen diese Untersuchung durchgeführt worden war, eine erhöhte Signalintensität im Bereich der weißen Masse. Diese waren überwiegend periventrikulär in der weißen Masse des hinteren Temporallappens und des Okzipitallappens vertreten. Bei Patient 5 zeigten die MRT Aufnahmen geringe Veränderungen innerhalb von zwei Jahren, ebenso hatten seine Symptome sich während dieser Zeit verändert. Patient 7, der zwischen dem 23. und 24. Lebensjahr nur geringe Veränderungen zeigte, zeigte in der darauffolgenden MRT Aufnahme im 25. Lebensjahr starke Veränderungen im Vergleich zu den Voraufnahmen, ebenso hatte sich der klinische Befund während dieser Zeit entsprechend verschlechtert. Nach zwei Monaten strenger Diät hatten sich die neurologischen Symptome, wie auch die Zeichen im MRT verbessert.

Trotz verschiedener Behandlungsperioden haben alle Patienten, von denen in dieser Studie berichtet worden ist, späte neurologische Symptome entwickelt, welche auf eine Schädigung der motorischen Neuronen hindeuteten. Die MRT Aufnahmen zeigten bei sechs Patienten erhöhte Signalintensitäten im Bereich der weißen Masse. Bei keinem der Patienten fand sich ein Hinweis auf eine Störung des Biopterin Metabolismus, was eine vergleichbare neurologische Symptomatik verursachen kann. Die Veränderungen im MRT erinnern an solche von Patienten mit demyelinisierenden Krankheiten. Bei Patient 3 waren sie ähnlich denen bei Patienten mit einer Adrenoleukodystrophie. Bei Patient 7 verbesserten sich die MRT Veränderungen, die mit erheblichen neurologischen Symptomen assoziiert waren, nach zweimonatiger strenger Diät drastisch. Vermutlich wurden die neurologisch Spätschäden durch die Phenylketonurie hervorgerufen, obwohl eine kausale Relation nicht bewiesen werden konnte. Jedoch wurden weitere mögliche Ursachen wie ein veränderter Biopterin Metabolismus ausgeschlossen und die Wiedereinführung der Diät führte bei mindestens zwei Patienten zu einer starken Verbesserung, was darauf hindeutete, dass die neurologischen Symptome mit dem Stoffwechsel im Zusammenhang standen.

Vier Patienten haben von Geburt an eine Diätbehandlung erhalten und zeigten zumindest bis zum Vorschulalter eine gute Diätkontrolle. Dennoch mussten zu diesem

Zeitpunkt drei der Patienten eine spezielle Schule besuchen – was ein Hinweis dafür war, dass die neurologische Symptomatik bereits in der Kindheit begonnen hatte.

Auch symptomfreie Jugendliche und junge Erwachsene hatten häufig auffällige Untersuchungsbefunde, die häufig Intentionstremor oder auffällige Sehnenreflexe hervorbrachten. Möglicherweise waren geringe neurologische Beeinträchtigungen wie auch auffällige MRT Befunde wesentlich häufiger bei früh behandelten Patienten vertreten, als diese erkannt worden sind. Die Befunde der hier beschriebenen Patienten waren möglicherweise eine Art extremer Manifestation.

Ergebnisse weiterer Studien:

In einer Studie von Brenton et al. (2000) zeigte sich, dass PKU Patienten mit neurologischen Veränderungen wie Einschlußtremor, Klonus, Epilepsie, Spastik und extrapyramidalen Symptomen, die sich erst nach der Kindheit entwickelten, entweder spät diagnostiziert worden oder intellektuell beeinträchtigt waren oder sowohl das Eine, wie auch das Andere. Es fanden sich in der Studie keine Patienten mit neurologischen Spätfolgen, die früh diagnostiziert worden waren und zunächst ein gutes intellektuelles Outcome aufwiesen.

Auch neurologische Untersuchungen bei behandelten PKU Patienten zeigten gehäuft geringe Veränderungen wie Tremor oder gesteigerte Sehnenreflexe. MRT Veränderungen waren ebenfalls häufig. Bei einzelnen Patienten traten auch progressive neurologische Symptome auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch bei behandelten Patienten subtile Symptome vorhanden sind (Pietz et al. 1998).

10. Psychische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten

In einer zusammenfassenden Studie von Josef Weglage aus dem Jahr 2000 werden Verhaltensauffälligkeiten von PKU Patienten beschrieben.

Bereits in der ersten Veröffentlichung über PKU im Jahre 1934 beschrieb Fölling seine Patienten als ängstlich, schüchtern, wütend, irritiert, unsozial und mäßige Wutanfälle zeigend.

Die darauffolgenden Studien lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

Die einen beschäftigten sich mit unbehandelten Patienten, welche hauptsächlich extrovertierte Symptome aufwiesen wie Hyperaktivität, Aggressionen und unvorhersagbares Verhalten. Die Patienten zeigten zudem introvertierte Symptome wie Angst und Depressionen und sozialen Rückzug.

Diese psychischen Probleme wurden anfänglich als eine Konsequenz des erhöhten Phenylalanin-Spiegels angesehen und es konnte gezeigt werden, dass sie möglicherweise nach Einführung einer Diät abnahmen.

Dennoch wurde hinterfragt, inwiefern mentale Beeinträchtigungen diese Symptome hervorriefen.

Andere Studien beschäftigten sich mit behandelten Patienten, an denen ebenso introvertierte und extrovertierte Probleme festgestellt wurden wie zum Beispiel Hyperaktivität und ein geringerer Grad sozialer Kompetenz. Stevenson et al. berichteten, dass 40% der 99 früh behandelten PKU-Patienten neurotische Störungen aufwiesen. In einer Studie mit einer großen Teilnehmerzahl von 544 achtjährigen Patienten beschrieben Smith et al. eine erhöhte Inzidenz von Affektiertheit, Hyperaktivität, Angst und Einsamkeit, welche assoziiert zu sein schienen mit der lebenslang durchschnittlichen Höhe des Phenylalanin-Spiegels.

In zwei weiteren Studien wurden Patienten Befragungen durchgeführt, welche allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

Während Waisbren et al. über eine erhöhte Inzidenz von Depressionen, psychopathischen Deviationen, Paranoia, Zwangsvorstellungen und -handlungen sowie Schizophrenie bei 28 11- bis 35-jährigen Frauen berichteten, fanden Weglage et al. bei 58 10-jährigen Patienten keine Abnormalitäten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen korrelierten nicht mit dem Phenylalanin-Spiegel.

Die Studien von Burgard et al. und Pietz et al. wurden mit einem hochstandardisiertem psychiatrischen Interview durchgeführt und beschäftigten sich mit frühzeitig behandelten PKU Patienten. Burgard et al. berichteten 1994 im Rahmen der German PKU Collaborative Study, dass die 60 untersuchten 13-jährigen Patienten zweimal so

häufig moderierte psychiatrische Störungen aufwiesen wie entsprechende Vergleichspersonen. Es konnte keine Abhängigkeit bezüglich des Phenylalanin-Spiegels aufgezeigt werden. Dieses Ergebnis unterstützend präsentierten Pietz et al. ähnliche Ergebnisse von einer Studie, welche durchgeführt worden ist mit 35 erwachsenen Patienten im Alter von 17 bis 36. Die Patienten zeigten, verglichen mit gesunden Probanden eine erhöhte Inzidenz von psychischen Erkrankungen, jedoch fanden sich auffällige Unterschiede im Muster der psychischen Erkrankungen. Externalisierte Probleme traten seltener auf, dagegen zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von internalisierten Problemen. Diagnostiziert wurden überwiegend Depressionen mit einer höheren Frequenz bei weiblichen Patienten. Die Ergebnisse korrelierten nicht mit der Art der Schulbildung der Eltern, mit dem IQ, mit biochemischen Kontrollen oder mit den Ergebnissen von MRT Scans.

Es zeigte sich jedoch, dass eine nachlässigere Kontrolle durch die Eltern einen Risikofaktor für die Entstehung psychischer Symptome darstellte.

Die Ergebnisse der letzten Studien wurden gesichert durch die Ergebnisse einer bislang unveröffentlichten Studie von Weglage et al.. Diese Studie beschäftigte sich mit jugendlichen PKU und Diabetes Patienten, deren Daten erhoben wurden im Rahmen einer Elternbefragung mit Hilfe der Child Behavior Check List nach Achenbach. Es fand sich eine erhöhte Anzahl internalisierter Probleme in beiden Patientengruppen, deren Auftreten nicht korrelierte mit der Stoffwechselkontrolle.

Es konnte insgesamt festgestellt werden, dass sich auch bei früh behandelten PKU Patienten ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Anpassungsschwierigkeiten besteht, wobei eher internalisierte Probleme auftreten wie externalisierte. Es fand sich kein Hinweis für eine Korrelation mit dem Phenylalanin-Spiegel, was die Vermutung nahelegt, dass es bei PKU eine psychische Komponente gibt, welche diese Probleme hervorruft.

Als Risikofaktor für die Entstehung von Anpassungsschwierigkeiten wird eine nachlässigere elterliche Kontrolle angesehen.

Eine weitere Studie von Weglage et al. aus dem Jahr 1996 beschreibt psychosoziale Aspekte bei Phenylketonurie.

Kinder mit unbehandelter PKU werden typischerweise als hyperaktiv, unberechenbar, aggressiv und laut beschrieben und weisen eben solchen Beschreibungen zufolge selbststrafendes Verhalten auf. Kinder mit PKU und normaler Intelligenz, welche früh behandelt worden sind, haben Berichten zufolge ein erhöhtes Risiko, unter psychopathologischen Störungen oder emotionalen bzw. Verhaltensschwierigkeiten zu leiden. Neben den biochemischen Hintergründen erwähnen diese Artikel psychosoziale Faktoren und die spezielle therapeutische Situation als mögliche Gründe für die beobachteten Störungen. Die beobachteten Probleme wurden bezogen auf den IQ, die soziale Klasse, das Alter, in welchem die Behandlung begann, auf die Dauer der Diät und auf die Phenylalanin-Spiegel. Meistens zeigten die Patienten keine schwerwiegenden klinischen Symptome. Patienten mit PKU sind nicht in besonderem Maße angewiesen auf eine psychiatrische Behandlung oder Psychotherapie. Die meisten Studien basieren auf den Beobachtungen von Lehrern, Eltern oder medizinischem Personal. Nur wenige Studien gaben einen Einblick in die psychischen Prozesse dieser Patienten selber. Aber genau dieses scheint wichtig zu sein in Bezug auf die Diätbehandlung, denn diese hat in ihrer Dauer innerhalb der vorangegangenen Jahre kontinuierlich zugenommen. In der folgenden Studie wird der Versuch unternommen, die psychologischen und sozialen Charakteristiken der Patienten zu identifizieren, das spezifische Wissen der Patienten und ihrer Verwandten bezüglich der Diät und der Krankheit miteinbezogen.

In der ersten Studie wurden die Daten von 58 10-jährigen Patienten mit klassischer PKU (30 Mädchen und 28 Jungen) untersucht. Die Diät begann durchschnittlich am 17. Tag nach der Geburt. Die Patienten füllten Persönlichkeitsfragebögen für Kinder aus (PFK 9-14), welche einen Einblick geben in das Verhaltensmuster, die Bedürfnisse, die Motive und das Selbstkonzept solcher Patienten. Die IQ Daten waren für 52 Patienten zugänglich und wurden gemessen mit einer deutschen Version des überarbeiteten Wechsler Intelligenz Tests für Kinder in einem Alter von neun Jahren.

Eine Gesamtheit von 34 Jugendlichen mit klassischer PKU und deren Mütter nahmen an der 2. Studie teil. Alle Patienten begannen mit der Diät am Ende der 6. Lebenswoche (Mittelwert = 32 Tage). Von den Patienten waren 16 Mädchen und 18 Jungs; das Durchschnittsalter betrug 14.6 Jahre. Die Culture Fair Intelligence Test – Scale 2 wurde benutzt für die Diagnose des IQ (generelle mentale Kapazität). Das Mannheimer Biographische Inventar (MBI) beschrieb die Umfeldsituation wie sie von den Patienten erfahren wurde. Der PFK 9-14 wurde benutzt wie oben beschrieben. Das Freiburger Persönlichkeits-Inventar (FPI-R) wurde ausgefüllt von Patienten über 15 Jahren. Patienten und deren Mütter füllten selbstentwickelte Fragebögen aus, welche sich sowohl mit dem krankheits- und diätspezifischem Wissen, wie auch mit der psychosozialen Situation befassten.

Jahresmediane wurden berechnet für quantitative Messungen der Serum-Phenylalaninkonzentrationen. In der ersten Studie wurden sie regelmäßig monatlich registriert. In der zweiten Studie wurden sie nur kalkuliert, wenn sie zehn mal in den ersten fünf Jahren überprüft wurden, weitere acht Male zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr und danach vier mal jährlich überprüft wurden. Der Mittelwert der jährlichen Mediane bildete den Index der Diätführung. Parametrische Tests wurden benutzt für die statistische Erhebung der Daten (t-Test, Produkt-Moment Korrelation gemäß Pearson).

Der Großteil der jährlichen Mediane der Serum-Phenylalaninkonzentrationen nahm für beide Gruppen kontinuierlich mit dem Alter zu und verblieb über dem von der Deutschen Arbeitsgesellschaft für Pädiatrische Stoffwechselkrankheiten empfohlenen Limit für verschiedene Altersgruppen. Beide Gruppen erreichten einen durchschnittlichen IQ, der signifikant unter dem der Gesamtpopulation lag (Gruppe 1: n = 52; Mittelwert = 96.4) (Gruppe 2: n = 34; Mittelwert = 93.6). IQs der 1. und 2. Gruppe unterschieden sich nicht signifikant.

Bezogen auf die Vergleichsprobe des PFK 9-14 zeigten die 58 10-Jährigen nur eine signifikant geringere Maskulinität der Einstellungen. Es wurde diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen beobachtet. Keine signifikante Korrelation konnte berechnet werden zwischen der Skala des PFK Fragebogens und der

durchschnittlichen Serum-Phenylalaninkonzentration seit der Geburt für die ganze Gruppe (n = 58), weder für die Jungs (n = 28), noch für die Mädchen (n = 30). Im Kontrast zu den 10-jährigen Kindern fielen die Untersuchungsergebnisse der 34 Jugendlichen bezüglich ihrem sozialen und psychologischen Kontext, verglichen mit der normativen Probe, stark unterschiedlich aus. Gemäß der Ergebnisse des PFK 9-14, zeigen die jugendlichen Patienten (n = 17; mittleres Alter = 13.2 Jahre) ein geringeres Autonomiebestreben, eine geringere Maskulinität der Einstellungen, weniger Sorgenfreiheit und Impulsivität. Zwischen den Jungen und Mädchen gab es keinen signifikanten Unterschied.

Bezogen auf die Vergleichsprobe des FPI-R (n = 343) berichteten die PKU Patienten (n = 16; mittleres Alter = 16.5 Jahren), dass sie weniger zufrieden mit ihrem Leben sind, weniger sozial orientiert, weniger Erfolgsorientiert, weniger offen, weniger extrovertiert und emotional; sie erfuhren ebenso eine Zunahme der physischen Beschwerden. Es konnte kein signifikanter Unterschied berechnet werden bezüglich der Skalen „Hemmung, Ablenkbarkeit, Aggressivität, Stress, gesundheitliche Beschwerden“ (t-Test: NS9). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Jungen und Mädchen. Bezogen auf die Vergleichsprobe des MBI (n = 2832) berichteten die 34 Patienten über „mehr familiäre Unterstützung, weniger Autonomie, eine geringere Bewertung in der Schule, weniger Motivation, weniger Frustrationstoleranz, negative Selbstbeschreibungen und einen verschlechterten Gesundheitszustand“. Kein signifikanter Unterschied wurde gefunden bezüglich „zwischenmenschlichem Verhalten, Arbeitsdisziplin, Kreativität und Ausdrucksweise“. Patienten mit sozialen und emotionalen Problemen wie „geringere Autonomie, mehr Abhängigkeit von Erwachsenen, weniger Frustrationstoleranz, weniger Sorgenfreiheit, weniger Extrovertiertheit und weniger Zufriedenheit mit dem Leben sowie größerer emotionaler Reizbarkeit“ wiesen eine signifikant schlechtere Diätführung auf.

Für den Hauptteil der Patienten (77%) war es sehr schwer, die Diät einzuhalten. Die meisten von Ihnen (94%) wünschten zwischenzeitlich die Diät zu beenden. Über 80% der Patienten gaben an, dass sie die Diät strenger einhielten, bevor die Phenylalanin-Spiegel überprüft wurden. Trotz regelmäßiger Konsultationen der Ärzte und Diätassistenten war das krankheits- und diätspezifische Wissen der Patienten sehr

gering. Nur 41.3% der Patienten wussten, dass sie die Krankheit von ihren Eltern geerbt hatten.

Weitere Angaben waren „Ich weiß es nicht, 32.2%, zu viel Eiweiß während der Schwangerschaft, 17.6%, eine intrauterine Schädigung, 14.5%, reiner Zufall, 5.9% und andere Gründe, 5.9%“.

Nur 67.8% der Patienten kannten den Hauptgrund hohe Serum-Phenylalaninspiegel (eine zu hohe Protein Aufnahme). Weitere Angaben waren „die Aufnahme von zu einheitlichen AS Gemengen, 29.4%, die Aufnahme von zu vielen verschiedenen AS, 26.5%, Ich weiß es nicht, 7.6%, Krankheit, 8.8% und Stress, 2.9%“. Ältere (>15.0 Jahre) und jüngere (<15.0 Jahre) Patienten unterschieden sich bei den Angaben nicht signifikant. Nach ihrem eigenen Bekennen waren 59% der Patienten nicht in der Lage, die Diätführung ohne die Hilfe ihrer Mütter zu bewältigen. Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten. 68% der Mütter charakterisierten die Erziehung ihrer Kinder als „übermäßig beschützend, besonders fürsorglich und einschränkend“.

Die Ergebnisse der ersten Studie deuten an, dass junge, früh und relativ strikt behandelte Patienten kein erhöhtes Risiko für schwere psychosoziale Anpassungsschwierigkeiten haben, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Obwohl psychosoziale Probleme bei älteren PKU Patienten bevorzugt aufzutreten scheinen. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch eine Studie von Burgard et al., bei der 60 13-jährige PKU Patienten mit einem hoch standardisiertem psychiatrischen Interview untersucht wurden. Bezüglich der Vergleichsgruppe zeigten diese Patienten eine erhöhte Frequenz mäßiger psychiatrischer Störungen, besonders neurotischer und emotionaler Art. Keiner der 13-jährigen Patienten erhielt eine Psychotherapie.

Entgegengesetzt einer großen Studie von Smith et al. wurden weder in dieser Studie noch in der von Burgard et al. PKU spezifische Symptome aufgedeckt. Es ist möglich, dass die psychosozialen Probleme der PKU Patienten aus dem Stress resultieren, welcher assoziiert ist mit der lästigen Diät und mit der chronischen Krankheit. Die Probleme können gehäuft auftreten in Entwicklungskrisen wie der Pubertät.

Trotzdem kann anhand dieser Daten eine Beeinflussung der psychosozialen Entwicklung durch den Phenylalanin-Spiegel nicht ausgeschlossen werden. Das alarmierend geringe Wissen bezüglich der Diät und der Erkrankung, die geringe praktische Kompetenz bezüglich der Diätführung, Serum-Phenylalaninspiegel größtenteils über den gewünschten Level und die negative Stellungnahme der Patienten gegenüber der Diät zeigen ein insuffizientes Coping der Patienten und ihrer Eltern mit der Diät.

Um Dieses zu verbessern, sollten den Patienten und den Eltern mehr psychologische und soziale Beratungsprogramme angeboten werden.

11. Fragestellungen für die empirische Untersuchung

1) Treten bei PKU Patienten Beeinträchtigungen wichtiger neuropsychologischer Funktionen (Gedächtnis, Konzentration, Intelligenz, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, visuelle Wahrnehmungsleistung, Feinmotorik) im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern bzw. den Kontrollpersonen auf?

Die Ergebnisse des Intelligenztests waren bei 34 Patienten zugänglich. Patienten mit einer schweren Ausprägung hatten einen durchschnittlichen IQ von 96.33 und Patienten mit einer milden Ausprägung einen durchschnittlichen IQ von 103.26. Insgesamt führen diese Ergebnisse zu der Erkenntnis, dass eine schwere PKU zu keiner signifikanten Beeinträchtigung des IQ führt, wohingegen der IQ jedoch vom sozial-ökonomischen Status der Eltern abhängt (Lundtstedt et al 2001).

2) Unterscheiden sich jüngere Testpersonen hinsichtlich ihrer Ergebnisse von älteren Testpersonen?

Die Leistungsverbesserungen des Patientenkollektivs waren bei der zweiten Messung sogar signifikant stärker als bei den Kontrollen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit einer Studie von Burgard et al. (1997), welche zeigte, dass es bei früh behandelten PKU Patienten, welche ihre Diät bereits mit einem Alter von 5 Jahren beendet haben,

zwischen der Adoleszenz und dem Erwachsenenalter zu einem signifikanten Leistungsanstieg bezüglich Aufmerksamkeitsaufgaben kommt (Weglage et al 1999).

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

Die Ergebnisse dieser Studie sind übereinstimmend mit denen von vorherigen Studien, die gezeigt haben, dass bei Erwachsenen mit PKU kognitive Defizite unabhängig einer frühen Diätführung und unabhängig vom IQ auftreten (Pietz et al 1998; Ris et al 1994; Smith et al 1996). Die auffälligsten Ergebnisse waren, dass die gesamte Gruppe in der verbalen Lern- und Merkfähigkeitsaufgabe in den Bereichen unmittelbare Gedächtnisleistung, Wiedergewinnungsleistung und Wiedererkennungsleistung unterhalb der Erwartung abschnitt. Andere kognitive Defizite betrafen das visuelle Gedächtnis, das Ausdrucksvermögen und bestimmte ausführende Fähigkeiten (Brumm et al 2004).

4) Haben Patienten mit schweren Veränderungen im MRT unterschiedliche Testergebnisse im Vergleich zu Patienten mit leichten Veränderungen im MRT?

- allgemein, bezogen auf die Gedächtnisleistung, auf die Konzentrationsfähigkeit, auf die Aufmerksamkeitsdauer, auf die allgemeine Intelligenz (Handlungs-/ Verbal-IQ) und auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Um zu prüfen, ob bei jugendlichen Patienten mit PKU und guter Diätkontrolle Veränderungen der weißen Gehirnsubstanz im MRT auffällig sind, wurden 15 Jugendliche mit PKU mit Hilfe der MRT untersucht. Bei fünf Patienten zeigten sich milde bis moderate Veränderungen. Sie wiesen Phenylalanin-Blutwerte $> 5,0$ mg/dl auf (Ullrich et al. 1994).

5) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem aktuellen Phenylalanin-Wert der Patienten und den Testergebnissen?

Die Leistungen bezüglich spezifischer leitender kognitiver Funktionen wie Hemmung von vorzeitigen Reaktionen und Flexibilität der Aufmerksamkeit waren bei Patienten unter 10 Jahren stark assoziiert mit deren Blutwerten, bei Patienten mit Phenylalanin-Werten über 360 $\mu\text{mol/L}$ zeigten sich Beeinträchtigungen während die Leistungen von jüngeren Patienten mit Phenylalanin-Werten unter 360 $\mu\text{mol/L}$ vergleichbar mit denen von gesunden Kontrollen. (Huijbregts et al 2002).

6) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem aktuellen Diätstatus der Patienten und den Testergebnissen?

Insgesamt führt diese Studie zu dem Ergebnis, dass eine Verringerung der Phenylalanin-Exposition auch nach der Adoleszenz sich positiv auf die kognitive Entwicklung der Patienten auswirken könnte (Koch et al 2002).

7) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Alter des Diätabbruches und den Testergebnissen?

Die Ergebnisse der zweiten Gruppe bestätigen, dass ein frühes Beenden der Diät sich auf die Intelligenz und die berufliche Ausbildung auswirken. Ebenso lässt die soziale Entwicklung zu wünschen übrig. Dies spiegelt sich wieder in der höheren Arbeitslosigkeit, den unehelichen Schwangerschaften und in der Beanspruchung von sozialer Unterstützung, welche durchgängig in der zweiten Gruppe häufiger angesiedelt waren, wie in der Ersten (Koch et al 1996)

8) Zeigen sich zwischen den verschiedenen Diätparametern (aktueller Phenylalanin-Wert, Mittelwert der Phenylalanin-Jahresmediane, Diätbeginn, Alter des Diätabbruches, Phenylalanin-Werte in der Kindheit, Klostscore, aktueller Diätstatus, Alter in Jahren, Beginn der Diätlockerung) und den Testergebnissen Korrelationen?

Die Testergebnisse der PKU Patienten korrelierten jedoch mit den Phenylalanin- und Tyrosin-Levels, was die Hypothese des Dopaminmangels bei unzureichender

Phenylalaninumsetzung und darausfolgend unzureichender Tyrosinsynthese unterstützt (Luciana et al 2001).

9) Gibt es Korrelationen der verschiedenen Diätparameter untereinander?

Insgesamt zeigt dieses Ergebnis, dass der aktuelle Phenylalanin-Wert kognitive Leistungen nicht unabhängig von der Langzeit-Diätkontrolle beeinflusst, denn bei schlechter Langzeit-Diätkontrolle können die Leistungen von den Patienten auch durch einen niedrigen aktuellen Phenylalanin-Wert nicht mehr verbessert werden (Schmidt et al 1996).

10.) Hat der sozioökonomische Status bzw. der SES des Patienten Einfluss auf dessen Diätführung?

Auffällig war auch, dass die Eltern der Patienten mit guter Langzeit-Diätkontrolle und niedrigeren Phenylalanin-Werten einen höheren IQ aufwiesen als die Eltern der Patienten, welche eine schlechtere Langzeit-Diätkontrolle und höhere Phenylalanin-Werte aufwiesen. Dieses Untersuchungsergebnis liefert einen Hinweis darauf, dass der sozioökonomische Status den Diätstatus der Patienten und ihre Leistungen beeinflussen kann. (Koch et al 2002).

11.) Korrelieren die Ergebnisse des Intelligenztests mit dem sozioökonomischen Status bzw. dem SES des Patienten ?

Der IQ der Patienten korrelierte signifikant mit dem IQ der Mütter, dem sozioökonomischen Status der Familien, der Qualität der Diätkontrolle und dem aktuellen Phenylalanin-Wert (Weglage et al 1993).

12.) Gibt es eine Korrelation zwischen den motorischen Leistungen und den Befunden der neurologischen Untersuchung (insbesondere Tremor) ?

Die Feinmotorikergebnisse waren schlechter; insbesondere bei den Aufgaben Fausthalten, Hand-Finger Präzision und Geschwindigkeit. Diese Ergebnisse waren nicht assoziiert mit Diätbeginn oder -kontrolle oder den MRT Veränderungen (Pietz et al 1998).

12. Methodik

12.1 Young Adult Self-Report (YASR)

Der Young Adult Self-Report (Achenbach) basiert auf einem Paradigma, welches das Resultat von Bemühungen ist, die Einschätzung und Taxonomie von emotionalen und verhaltensbezogenen Problemen bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern. Dieses Paradigma greift auf verschiedene Verfahren zurück, um Daten über emotionale und verhaltensbezogene Probleme aus vielen Quellen zu erhalten. Der YASR wurde entwickelt, um Syndrome, bei denen verschiedene Probleme typischerweise gleichzeitig auftreten, identifizieren zu können. Am Muster dieser Zusammenhänge wurden entsprechend der Syndrome Skalen konstruiert, mit Hilfe derer einzelne Probanden anhand der Ergebnisse normierter Stichproben eingeschätzt werden können.

Auf den Seiten 1 und 2 des YASR werden dem Probanden zunächst Fragen zur Ausbildung oder zur Erwerbstätigkeit gestellt, Fragen zur Partnerschaft und zum Verhältnis zur Familie und zu Freunden. Des weiteren werden offene Fragen gestellt zur Beschreibung von Krankheiten, Behinderungen, Problemen und den Vorzügen der eigenen Person. Die Fragen auf den Seiten 1 und 2 laden auf die Skalen I – V für adaptive Funktionen und auf den „Mean adaptive score“ und können anhand einer Tabelle T-Werten zugeordnet werden, die auf Untersuchungen einer gesunden, normierten Stichprobe beruhen. Auf den Seiten 3 und 4 finden sich Items, die weitgefächert viele Arten von Problemen und auch wünschenswerten Eigenschaften abfragen. Dabei wird der Proband dazu aufgefordert, anhand einer festgelegten Skala eine Einschätzung vorzunehmen, inwieweit das jeweilige Problem oder die jeweilige Eigenschaft für ihn zutrifft. Dabei bedeutet 0 = trifft gar nicht zu, 1 = trifft etwas zu und 2 = trifft sehr zu. Insgesamt werden anhand der Items 14 sozial wünschenswerte

Verhaltensweisen und 110 Probleme und soziale Auffälligkeiten abgefragt. Auf Seite 4 werden zusätzlich Fragen gestellt zum Gebrauch von Substanzen wie Tabak, Alkohol und Drogen. Die Items auf Seite 3 und 4 laden anschließend bei der Bewertung auf verschiedene Skalen, die entsprechend der zugrunde liegenden Syndrome konstruiert worden sind und nach diesen Syndromen benannt sind. Sie sind auf den Auswertungsbögen abgebildet: Anxious/ Depressed, Withdrawn, Somatic Complaints, Thought Problems, Attention Problems, Intrusive, Aggressive Behavior, and Delinquent Behavior. Für die einzelnen Syndrom-Skalen werden Roh-Werte ermittelt, welche dann innerhalb der übergeordneten Skalen Internalizing, Externalizing and Total Problems addiert, und entsprechenden T-Werten, die sich einer Tabelle entnehmen lassen, zugeordnet werden.

Durchführung: Der YASR wurde zur Selbsteinschätzung entwickelt und kann im Alter von 18 bis 30 Jahren angewendet werden. Die Durchführungsdauer beträgt 15 – 20 Minuten.

Reliabilität: Die Test-Retest Reliabilität Korrelation beträgt für den YASR nach einem Intervall von einer Woche 0,84. Es ist aus anderen Untersuchungen bekannt, dass die einzelnen Skalenwerte bei der wiederholten Messungen tendenziell abnehmen. Dieser Effekt wird als test-retest attenuation effect bezeichnet und schlägt sich beim YASR in einer Varianz von nur 1, 24 % nieder. Es finden sich dagegen keine signifikanten Veränderungen der Skalen für adaptive Funktionen und Substanzgebrauch. Die Korrelation der Stabilität über 39 Monate beträgt für den YASR 0.58. Die Varianz zwischen den jeweiligen Skalenwerten beträgt nur 0.37%.

Validität: Die Inhaltsvalidität des YASR wird unterstützt durch Untersuchungen, bei denen mit Hilfe der Items des YASR signifikant zwischen gesunden und klinischen Stichproben unterschieden werden konnte. Die Kriteriumsvalidität der Skalen für adaptive Funktionen und Substanzgebrauch wird unterstützt durch multiple Regressionsanalysen, die signifikante Unterschiede zwischen gesunden und klinischen Stichproben aufzeigen. Die Konstruktvalidität leitet sich durch Vergleiche der Aussagekraft des YASR mit anderen Tests, wie z.B. dem YSR und den CBCL/4-18 Skalen her.

Normen: Die Standardisierung des YASR erfolgte anhand einer Stichprobe mit N = 1142 Personen, die nach Geschlecht und soweit wie möglich nach Alter und Rasse unterteilt wurde.

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

Die Symptom-Checkliste von Derogatis (Franke, 1995) ist die deutschsprachige Version der 1977 von Derogatis entwickelten Symptom-Checkliste.

Dieses Verfahren misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome innerhalb der letzten sieben Tage. Mit insgesamt 90 Items wird die Belastung in neun Bereichen erfasst:

- Somatisierung
- Zwanghaftigkeit
- Unsicherheit im Sozialkontakt
- Depressivität
- Ängstlichkeit
- Aggressivität/ Feindseligkeit
- Phobische Angst
- Paranoides Denken
- Psychotizismus

Die Beantwortung der Items erfolgt in fünf Schweregradkategorien: „Überhaupt nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“, „stark“ und „sehr stark“. Bei der Auswertung mit Hilfe entsprechender Auswertungsbögen werden am Ende drei globale Kennwerte ermittelt. Der Kennwert GSI (global severity index) zeigt die grundsätzliche psychische Belastung an, der Kennwert PSDI (positive symptom distress index) gibt Auskunft über die Intensität der Antworten und der Kennwert PST (positive symptom total) informiert über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt.

Durchführung: Die SCL-90-R lässt sich anwenden bei Jugendlichen ab 14 Jahren und bei Erwachsenen. Die Durchführungsdauer beträgt ungefähr 10-15 Minuten.

Objektivität: Die Objektivität scheint durch die Testinstruktionen und durch die Auswertungsbögen gewährleistet.

Reliabilität: Die Reliabilität der SCL-90-R ist insgesamt als gut zu bewerten. Die Retest-Reliabilität über einen Zeitraum von einer Woche liegt für Studierende zwischen 0,69 und 0,92. Die internen Konsistenzen variieren für klinische Stichproben zwischen den Werten 0,79 und 0,89 und für gesunde Stichproben zwischen den Werten 0,51 und 0,83.

Validität: Es stellte sich heraus, dass die Interkorrelation zwischen den einzelnen Skalen mit Werten von 0,28 bis 0,81 bei einigen Skalen recht hoch ist, was auf eine häufige Komorbidität zurückzuführen ist. Die faktorielle Validität ist umstritten, jedoch konnte durch die Überprüfung der konvergenten Validität die Gültigkeit der SCL-90-R gestützt werden.

Normen: Die SCL-90-R wurde anhand eine Stichprobe von N=1006 Personen standardisiert. Es konnten geschlechts- und bildungsabhängige T-Werte ermittelt werden.

Insgesamt ist die SCL-90-R ein reliables Instrument, dessen Gültigkeit für die meisten Skalen belegt ist. Vorteilhaft ist zu bewerten, dass dieses Verfahren den Kompromiss bildet zwischen der zeitlich extrem variablen Befindlichkeitsmessung und der zeitlich überdauernden Persönlichkeitsstrukturmessung.

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

Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (Tewes, 1991) dient zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz und ist die deutschsprachige Version des Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (Wechsler, 1981).

Der Test wird untergliedert in einen verbalen und einen handlungsbezogenen Teil, denen jeweils wiederum verschiedene Subtests untergeordnet sind. Insgesamt besteht der Test aus sechs Verbaltests und fünf Handlungstest, die in Anlehnung an Amelang et al. (1997) und Brickenkamp (1997) näher beschrieben werden sollen.

Zu den Verbaltests zählen:

- Allgemeines Wissen (AW)

Hiermit soll die Breite des Allgemeinwissens und die Aufgeschlossenheit gegenüber der Umwelt geprüft werden. Es werden Fragen gestellt wie z.B.: „Welche Farben hat die Nationalflagge der Bundesrepublik Deutschland?“

- Zahlennachsprechen (ZN)

Hiermit sollen die akustische Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und die Selbstkontrolle geprüft werden. Die Zahlen enthalten 2-9 Ziffern und werden zunächst vorwärts und anschließend rückwärts nachgesprochen.

- Wortschatztest (WT)

Dieser Test prüft die allgemeine Sprachentwicklung und den Bestand an sprachlichen Kenntnissen. Der Proband wird aufgefordert, an Stelle eines ihm genannten Begriffes ein Synonym oder einen Oberbegriff zu nennen. Eine solche Frage wäre z.B.: „Können Sie mir ein anderes Wort für den Begriff Mikroskop nennen?“

- Rechnerisches Denken (RD)

Dieser Test prüft die Fähigkeit, leichte rechnerische Operationen im Kopf durchzuführen. Dem Probanden werden dazu Textaufgaben vorgelesen, deren Lösung er in einer vorgegebenen Zeit nennen soll. Eine solche Frage wäre zum Beispiel: „Wie viel sind 4 und 5 Euro?“

- Allgemeines Verständnis (AV)

Bei diesem Test werden die praktische Urteilsfähigkeit, die Fähigkeit, aus Erfahrungen zu lernen, sowie die Fähigkeit, in Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen zu denken, geprüft. Dazu werden dem Probanden Fragen vorgelesen wie zum Beispiel: „Warum wäscht man seine Kleidung?“

- Gemeinsamkeiten finden (GF)

Dieser Test prüft logisches und abstraktes Denken in Kategorien. Eine Frage lautet zum Beispiel: „Was haben Lob und Strafe gemeinsam?“

Zu den Handlungstests zählen:

- Bilderergänzen (BE)

Bei diesem Test sollen bekannte Figuren und Gegenstände erkannt und dabei wesentliche von unwesentlichen Details unterschieden werden. Dazu werden dem Patienten Bilder vorgelegt, auf denen jeweils ein wesentliches Detail fehlt. Der Patient wird dazu aufgefordert, das Objekt und das fehlende Detail zu benennen. Beispielsweise fehlt bei einer abgebildeten Tür die Klinke.

- Bilderordnen (BO)

Dieser Test erfasst die Fähigkeit, auf visuellem Wege soziale Handlungsabläufe zu erkennen und Sequenzen des sozialen Handelns herzustellen.

Dem Probanden werden dazu Bildergeschichten in veränderter Reihenfolge vorgelegt und er soll diese ordnen, so dass eine Handlungssequenz entsteht.

- Mosaik-Test (MT)

Geprüft wird räumliches Vorstellungsvermögen, psychomotorische Koordination, Kombinationsfähigkeit sowie Flexibilität des Denkens. Dazu erhält der Proband zweidimensionale Bilder, die er mit Hilfe gleich bemalter Würfel nachlegen soll.

- Figurenlegen (FL)

Geprüft werden die Wahrnehmung und Reproduktion konkreter Figuren. Dazu werden dem Probanden Teile verschiedener Puzzles vorgelegt, die er in einer bestimmten Zeit zusammensetzen soll.

- Zahlen-Symbol-Test (ZS)

Mit Hilfe dieses Test wird die psychomotorische Geschwindigkeit, die visuelle Koordination und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben erfasst. Der Proband dazu aufgefordert, nach vorgegebener Zuordnung der Symbole zu entsprechenden Zahlen selbstständig Zahlenketten in diese Symbole zu übersetzen.

Innerhalb einer fest vorgegebenen Zeit soll der Proband möglichst viele Ziffern in Symbole übersetzen.

Die Subtests des verbalen Teils sind sogenannte Power-Tests. Das bedeutet, dass die Aufgaben der einzelnen Subtests nach Schwierigkeit gestaffelt sind. Der Subtest wird jeweils abgebrochen, wenn der Proband eine bestimmte Anzahl von Fragen nacheinander falsch oder gar nicht löst. Bei dem Subtest Rechnerisches Denken sowie bei den Subtests des Handlungsteils wird eine Speed-Komponente in die Berechnung mit einbezogen, was bedeutet, dass eine Aufgabe durch die Zeit, in der sie gelöst wird, bewertet wird.

Für den Handlungs- und den Verbalteil des HAWIE-R werden jeweils ein Handlungs- und ein Verbal-IQ ermittelt, aus denen anschließend der Gesamt-IQ berechnet wird. Die Berechnung des IQ erfolgt anhand bezüglich der Altersgruppen normierter Tabellen.

Durchführung: Bei dem HAWIE-R handelt es sich um einen Einzeltest. Er ist zur Anwendung bei Alterstufen zwischen 16 und 74 Jahren geeignet. Er dauert ungefähr 60 bis 90 Minuten (Tewes, 1991).

Objektivität: Die Objektivität wird durch die ausführliche Handlungsanweisung und die Reduzierung des Ermessensspielraumes bei der Punktvergabe weitestgehend sichergestellt (Brickenkamp, 1997).

Reliabilität: Insgesamt ist die Reliabilität als hoch zu bewerten. Die ermittelten Split-half-Koeffizienten der Subtests bewegen sich zwischen 0,77 und 0,89. Für den Handlungsteil liegt der Koeffizient bei 0,90 und für den Verbal- und Gesamt-IQ wird ein Wert von 0,96 angegeben (Amelang et al., 1997). Die Koeffizienten zur Berechnung der internen Konsistenz variieren für den Verbalteil zwischen 0,93 und 0,97, für den Handlungsteil zwischen 0,89 und 0,97 und für den Gesamtteil zwischen 0,95 und 0,97 (Brickenkamp, 1997)

Validität: Die Durchführung der Faktorenanalyse führte zu einer Trennung zwischen Verbaltests und Handlungstest. Jedoch zeigte sich, dass zwischen Verbaltests und Handlungstests einer Interkorrelation besteht, also nicht genau zwischen beidem unterschieden werden kann (Amelang et al., 1997).

Die Unterschiede zwischen Hauptschülern und Gymnasiasten von ungefähr einer Standardabweichung in den Verbaltestergebnissen sind jedoch ein Hinweis für Kriteriumsvalidität.

Normen: Die Normierung des HAWIE-R wurde anhand einer Stichprobe N=2000 durchgeführt, die sich in ihrer Zusammensetzung hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schulbildung an repräsentativen Angaben des statistischen Bundesamtes orientierte (Brickenkamp, 1997). Die Stichprobe wurde in neun Altersgruppen unterteilt, die zwischen N=200 und N=300 Personen umfassten (Brickenkamp, 1997).

Nachteilig sind bei diesem Test zum einen die verhältnismäßig zeitaufwendige Durchführung und zum anderen die geringen Validitätsnachweise zu bewerten.

Andererseits handelt es sich bei dem HAWIE-R um ein reliables Testverfahren zur Erfassung der Intelligenz, das international sehr anerkannt ist (Kolb, 1996; Titze et al., 1994). So wird durch den Einsatz dieses Testverfahrens ein Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien ermöglicht.

12.4 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R)

Der HAWIK-R (Tewes, 1983) ist die revidierte Version des 1956 publizierten Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK). Um die instrumentelle Tauglichkeit zu verbessern, wurden einige Änderungen unter Beibehaltung des Konzepts durchgeführt (Brickenkamp, 1997). Die Gliederung entspricht der Darstellung der Erwachsenenform, nach welcher der HAWIK-R in sechs verbale und fünf handlungsbezogene Subtest untergliedert wird. Die Beschreibung der Subtests entspricht Darstellung beim HAWIE. Die einzige Ausnahme bildet der Subtest Figurenlegen (FL). Hierbei werden die zusammengesetzten Formen- und Figurenpuzzle dem Probanden als Modell präsentiert.

Durchführung: Bei dem HAWIK-R handelt es sich um einen Einzeltest, der in den Altersstufen 6;0-15;11 durchgeführt werden kann. Die Durchführungsdauer beträgt ca. 90 Minuten (Brickenkamp, 1997).

Objektivität: Die Objektivität wird durch die ausführlichen Anweisungen und die Erleichterung der Punktvergabe bei der revidierten Version gewährleistet (Brickenkamp, 1997).

Reliabilität: Die Reliabilität ist für die Berechnung der IQ's hoch. Die Werte für die innere Konsistenz schwanken zwischen 0,91 und 0,97. Die Reliabilität ist für die Bewertung der Subtests dagegen mittel. Die Werte für die innere Konsistenz schwanken für den Verbalteil zwischen 0,72 und 0,89 und für den Handlungsteil zwischen 0,67 und 0,89 (Amelang et al., 1997).

Validität: Im Handbuch werden diesbezüglich keine Angaben gemacht. Es gibt jedoch Ansätze, die Ergebnisse des HAWIK-R mit Schulnoten in Deutsch, Mathe, Physik und Biologie zu korrelieren. Für den Verbalteil liegen die Validitätskoeffizienten dabei zwischen 0,45 und 0,57 und für den Handlungsteil zwischen 0,34 und 0,43 (Amelang et al., 1997). Die Parallelität des HAWIK-R und des Adaptiven Intelligenz Diagnostikums (AID) wurden anhand einer klinisch-neurologischen Stichprobe überprüft (Heubrock et al., 1994). Es ergab sich eine Korrelation der berechneten IQ's zwischen 0,92 und 0,95 und somit ein Hinweis für eine konvergente Validität.

Normen: Zur Standardisierung wurde nach Quotenmerkmalen wurde eine Stichprobe von N=1898 Personen ausgewählt, die ihrerseits in Untergruppen unterteilt wurde, die zwischen N=161 und N=200 Personen umfassten (Brickenkamp, 1997).

Der HAWIK-R ist ein reliables Instrument zur Erfassung intellektueller Leistungen bei Kindern. Er ist international anerkannt und wird im klinischen Bereich sehr häufig angewendet, was den Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien ermöglicht.

12.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter & Durwen, 1990) ist die deutschsprachige Version des ‚auditorial verbal learning test‘ (ALVT) von Rey (1964). Helmstaedter und Durwen (1990) beschreiben ihn als ein „praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen“ (S.21)

Zur Erfassung der verbalen Gedächtnisleistung wird dem Patienten eine Wortliste mit 15 Wörtern vorgelesen, welche der Patient im Anschluss in beliebiger Reihenfolge frei reproduzieren soll. Dieser Vorgang wird maximal fünf mal wiederholt, bis der Reproduktionsvorgang erfolgreich abgeschlossen ist. Es erfolgt eine Interferenz mit einer anderen Wortliste, die der Patient wiederum reproduzieren soll. Direkt im Anschluss erfolgt ein weiterer Abruf der ersten Wortliste. Nach etwa 30 Minuten wird dem Patienten erneut eine Wortliste präsentiert, die sich aus den Wörtern der ersten und zweiten Wortliste und weiteren Wörtern zusammensetzt, die diesen semantisch und phonetisch ähneln. Der Patient wird parallel dazu aufgefordert, die Inhalte der mehrfach reproduzierten Wortliste wiederzuerkennen.

Für die Auswertung werden nach Helmstaedter und Durwen (1990) folgende Parameter erhoben:

- die ‚unmittelbare Gedächtnisspanne‘ (Anzahl der Wörter, die nach erstmaligem Vorlesen der Wortliste vom Patienten reproduziert werden können)
- die ‚Lernleistung‘ (Anzahl der reproduzierten Wörter nach dem letzten Wiederholungsvorgang abzüglich der nach dem ersten Wiederholungsvorgang reproduzierten Wörter)
- ‚Wiedergewinnungsleistung‘ (Anzahl der Wörter, die nach der Interferenz reproduziert werden können)
- ‚Verlust durch Interferenz‘ (Die Wiedergewinnungsleistung wird von der Anzahl der zuletzt reproduzierten Wörter abgezogen)
- ‚Wiedererkennungsleistung‘ (Die Anzahl der Wörter, die nach einer 30 Minuten dauernden Interferenz aus einer Wortmenge als die ursprünglich Reproduzierten wiedererkannt werden können.)

Durchführung: Der VLMT ist kurz und einfach anzuwenden.

Objektivität: Durch die Testinstruktionen und die Auswertungsvorschriften ist die Objektivität gewährleistet.

Reliabilität und Validität: Es konnte in Studien gezeigt werden, dass der AVLMT eine klinische Untersuchung von Gedächtnisstörungen ermöglicht (Mungas 1983, zitiert nach Schweisthal 1997). Die mit dem VLMT erfassten verschiedenen Aspekte des

verbalen Gedächtnisses luden bei Schweisthal (1997) auf unterschiedliche Faktoren und die zusätzlich erhobenen Intelligenzmaße wurden durch einen eigenen Faktor repräsentiert.

Normen: Es liegen Vergleichswerte für Erwachsenen N=100 und Kinder N=134 im Alter zwischen 7 und 15 Jahren vor.

Der VLMT wird in vielen deutschen Kliniken zur Erfassung der Gedächtnisleistung eingesetzt.

Schweisthal (1997) sieht den VLMT als ökonomisches Verfahren zur validen Erfassung von Lern- und Gedächtnisleistungen.

Nachteilig ist zu bewerten, dass die Reliabilität der deutschsprachigen Version recht unzureichend erfasst ist.

12.6 Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop

Der FWIT setzt aus drei Subtests zusammen (Farbwörter lesen, Farbstriche benennen und Benennen von Farben bei „Farbe-Wort-Inkongruenz“, sog. Interferenzversuch). Der Proband erhält zur Bearbeitung insgesamt 9 Testtafeln, mit Hilfe derer Fähigkeiten der Informationsverarbeitung wie Auswahl, Codierung und Decodierung erfasst werden sollen.

Bei allen Subtests wird die Leistungsgeschwindigkeit ermittelt. Mit Hilfe dieser Leistungsgeschwindigkeiten werden für alle Subtests Mediane gebildet, die anhand von Tabellen in T-Werte transformiert werden. Zusätzlich zu den drei Grundvariablen (FWL, FSB, INT) werden mit den Variablen NOM und SEL noch zwei regressionsbereinigte Residualwerte als Kenngrößen berechnet. Der Residualwert NOM stellt dabei die bereinigte Farbenbenennungsgeschwindigkeit dar, die sich berechnet, indem durch Regressionstransformation (vgl. Ferguson 1959) das Farbwörterlesen (FWL) aus dem Farbstrichbenennen (FSB) auspartialisiert wird. Die Variable SEL oder „Selektivität“ stellt den regressionstransformierten Differenzwert INT.FSB dar, d.h. die Leistung im Interferenzversuch (INT) nach Auspartialisierung des Farbenbenennens. Die drei Variablen FWL, NOM und SEL bilden ein „dreidimensionales Leistungsprofil“ („Drei-Faktoren-Profil“). Dieses Profil repräsentiert die im FWIT enthaltenen Grundfunktionen des „sensumotorischen Aktionstempos“ (abgek. AKT), der „Nomination“ (NOM) und der „Selektivität“ (SEL).

Bei der vorliegenden Arbeit werden die T-Werte für die Variablen FWL, FSB und INT, sowie die Variablen NOM und SEL bei der Darstellung berücksichtigt.

Durchführung: Der FWIT wird im Einzelversuch angewendet. Die Durchführungsdauer des Tests beträgt ca. 10 Minuten.

Objektivität: Die Objektivität des FWIT ist insgesamt als hoch zu bewerten. Sie ist abhängig von der Erfahrung des Testleiters und bewegt sich zwischen 0,98 und 0,99.

Reliabilität: Die Reliabilität des FWIT wird anhand der Konsistenz und der Wiederholungszuverlässigkeit der Grundvariablen FWL, FSB und INT eingeschätzt. Die Konsistenz bewegt sich zwischen 0,95 und 0,98, die Wiederholungszuverlässigkeit

zwischen 0,90 und 0,96. Die Interkorrelation zwischen den einzelnen Subtests liegt zwischen 0,55 und 0,75.

Validität: Die Variablen FWL, FSB und INT stehen bei leistungsbezogenen Stichproben in leichter positiver Korrelation zu Testintelligenz. Die Korrelationen mit Intelligenzquotienten sind dabei stark stichprobenabhängig und liegen zwischen 0,10 (CFT, Raven) und 0,35 (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest). Weiterhin finden sich positive Korrelationen zu Tests, welche die Konzentration und Aufmerksamkeit prüfen (d2-Durchstreichtest, Bourdon-Test und weitere). Die Korrelationen liegen bei diesen Tests im Mittel bei 0,45. Die Variable NOM zeigt Zusammenhänge mit Tests, welche die Herstellung, Auffassung Reproduktion von Sinnzusammenhängen erfordern, während die Variable SEL Beziehungen zu Tests aufweist, bei denen komplexe Sinnzusammenhänge aufgabenbezogen geordnet und selektiert werden müssen.

Der FWIT ist ein objektives, reliables und auch valides Instrument zur Messung der kognitiven Grundfunktionen des Lesens, Benennens und der Selektivität. Er vermittelt einen raschen Einblick in die psychische Leistungsfähigkeit des Probanden und erschließt grundlegende kognitive Bereiche, die mit dem üblichen Testrepertoire kaum erfasst werden. Der FWIT wird häufig sowohl in der Forschung wie auch in der Diagnostik eingesetzt. Für die Forschung bietet er den Vorteil der Standardisierung eines im kognitiven Leistungsbereich häufig verwendeten Prüfungsverfahrens.

12.7 Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2)

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest (Brickenkamp, 1994) wurde von R. Brickenkamp zur Erfassung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung entwickelt.

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest zählt zu den Durchstreichverfahren, bei welchem der Proband dazu angehalten ist, d's mit zwei Apostrophen aus Zeichenketten bestehend aus d's und p's mit jeweils 0 bis 2 Apostrophen zu selektieren (Amelang, 1997). Der Test setzt sich zusammen aus insgesamt 14 solcher Zeichenketten mit insgesamt 47 Zeichen. Für jede Zeile erhält der Patient zur Bearbeitung 20 Sekunden, nach deren

Ablauf der Proband dazu angehalten wird, die Zeile zu wechseln und die Aufgabe fortzusetzen.

Bei der anschließenden Auswertung des Tests werden die von dem Probanden bearbeitete Zeichenanzahl, die Anzahl der richtig bearbeiteten d's sowie Fehler in der Bearbeitung berücksichtigt. Die entsprechenden Parameter werden durch das Anlegen von Schablonen ermittelt. Fehler beinhalten sowohl das Nichterkennen von d's mit zwei Apostrophen, wie auch das Bearbeiten anderer Zeichen.

Durchführung: Der Aufmerksamkeits-Belastungstest ist für den Altersbereich von 9 bis 59 Jahren anzuwenden. Er kann als Einzel- oder Gruppentest durchgeführt werden. Die Testdauer beträgt ungefähr 8 Minuten (Brickenkamp, 1997).

Objektivität: Die Objektivität ist durch die Testinstruktionen, Auswertschablonen und Normtabellen gewährleistet (Brickenkamp, 1997).

Reliabilität: Der d2 Test weist eine hohe Reliabilität und Stabilität auf. Die Werte GZ (Mengenleistung), GZ-F (korrigierte Mengenleistung) und KL (Konzentrationsleistung) weisen in zahlreichen Untersuchungen mit $r > 0,90$ eine hohe innere Konsistenz auf. Für die Kennwerte mit $r > 0,70$ konnten mit Testwiederholungen sehr zufriedenstellende Stabilitätskoeffizienten ermittelt werden (Brickenkamp, 1997).

Validität: Die Konstruktvalidität, faktorielle Validität und empirische Validität sind durch viele Studien belegt (Brickenkamp, 1997).

Normen: Es liegen geschlechts-, altersgruppen- und schulspezifische Normen für Kinder und Jugendliche von 9 bis 20 Jahren ($N = 3132$) vor, sowie Normen für Erwachsene von 19 bis 59 Jahren mit einer Stichprobengröße von $N = 3000$ (Brickenkamp, 1997).

Der d2 Test wird im klinischen Alltag sehr häufig angewendet und ist ein sehr ökonomisches Verfahren zur Erfassung der Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung. Diese Parameter erfasst der Test valide und über die Zeit stabil (Amelang et al., 1997).

Nachteilig ist zu bewerten, dass der Test auf veralteten Normen der ersten Auflage von 1962 basiert. Um der Fälschbarkeit der fehlerkorrigierten Mengenleistung (GZ-F) zu begegnen, wurde der Kennwert Konzentrationsleistung (KL) eingeführt, der ein

Überspringen von Zeichen bei der Berechnung berücksichtigt und somit als fälschungsresistent beschrieben wird (Brickenkamp, 1997).

12.8 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Der Zahlen-Verbindungstest (Oswald & Roth, 1987) wurde unter der Zielsetzung entwickelt, ein sprach-, motivations- und milieuunabhängiges Verfahren zur Messung der „kognitiven Leistungsgeschwindigkeit“ unter stärkerer Berücksichtigung basaler Informationsverarbeitungsprozesse zu erhalten. Intelligenz wird dabei als Informationsverarbeitung definiert (Brickenkamp, 1997).

Dem Probanden werden nacheinander vier Matrizen mit Zahlen von 1-90 vorgelegt, die er der Reihenfolge nach verbinden soll. Dabei wird jeweils die Zeit ermittelt, die der Proband für die Bearbeitung einer solchen Matrize benötigt. Am Ende wird aus den vier erhobenen Werten ein Durchschnittswert berechnet, der in die weitere Auswertung mit einfließt.

In der vorliegenden Arbeit wird zu dem berücksichtigt, wie viel Zeit der Proband benötigt, um eine ihm bereits vorgezeichnete Matrize nachzuzeichnen, um einen Einblick zu erhalten, wie viel Zeit alleine für den Zeichenvorgang benötigt wird.

Durchführung: Der ZVT kann von 8-16 Jahren als Gruppentest und von 8-60 Jahren als Einzeltest durchgeführt werden. Die Bearbeitungszeit schwankt zwischen 5 und 10 Minuten.

Objektivität: Bei der Untersuchung sämtlicher Stichproben fanden sich keine signifikanten Differenzen bezüglich Mittelwert und Streuung, die für die Auswertung beigefügten Tabellen sind kaum fehleranfällig. Brickenkamp (1997) bezeichnet die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität somit als gegeben.

Reliabilität: Der ZVT weist eine hohe Zuverlässigkeit auf. Die Retest-Reliabilität variiert zwischen 0,81 und 0,95, die Konsistenzkoeffizienten bewegen sich zwischen 0,83 und 0,92 (Brickenkamp, 1997).

Validität: Die Korrelationen mit verschiedenen Intelligenzmessverfahren (PSB, HAWIE, IST, RAVEN, CFT 3) liegen zwischen 0,40 und 0,83 (Brickenkamp, 1997).

Normen: Unter Berücksichtigung der Schulart, des sozialen Status und der Gemeindegröße wurde der ZVT an einer Stichprobe von $N = 2109$ Personen normiert (Brickenkamp, 1997).

Der ZVT ist ein objektives, zuverlässiges und valides Verfahren zur Erfassung der Intelligenz (Hänsgen, 1997). Er wird im klinischen Bereich z.B. zur Diagnostik von Hirnleistungsstörungen und in der schulischen Differentialdiagnostik eingesetzt (Oswald & Roth, 1987).

12.9 Motorische Leistungsserie (MLS)

Die Motorische Leistungsserie (Schoppe, 1974) ist ein computergestütztes Verfahren zur Messung feinmotorischer Leistungen. Nach der Faktorenanalyse von Fleishman (1954, 1962) wurde sie in verschiedene Subtests unterteilt. In der vorliegenden Arbeit wird die Kurzform nach Vassella zur Erhebung der Daten verwendet, der sowohl mit Rechts- wie auch mit Linkshändern durchführbar ist.

Insgesamt werden bei der Untersuchung sechs Subtests zuerst mit der rechten und anschließend mit der linken Hand durchgeführt.

- Steadiness: Bei diesem Subtest wird der Proband dazu aufgefordert, eine präzise Arm- und Handstellung über 32 Sekunden beizubehalten. Bewegungen werden dabei mit Hilfe einer elektronischen Messplatte registriert.
- Liniennachfahren: Der Proband wird dazu aufgefordert, eine vorgegebene Strecke im Bereich der Messplatte mit einem Metalleiter in möglichst kurzer Zeit nachzuzeichnen. Abweichungen werden dabei registriert. Dieser Subtest dient der Erfassung der Präzision von Arm- und Handbewegungen.
- Aiming: Bei diesem Test sollen in die Messplatte eingelassene Metallpunkte mit dem Metalleiter einmalig berührt werden. Dieser Subtest dient der Erfassung von kleinräumigen Zielbewegungen.
- Tapping: Eine in die Messplatte eingelassene Metallplatte soll mit dem Metalleiter in vorgegebener Zeit so oft wie möglich berührt werden. Dieser

Subtest dient zur Erhebung der Geschwindigkeit von Hand- und Fingerbewegungen.

- Lange Stifte einstecken: Bei diesem Subtest sollen 25 kleine Metallstäbe in kleine Bohrlöcher innerhalb der Messplatte der Reihenfolge nach eingefügt werden. Dieser Subtest dient zur Erfassung der Geschwindigkeit.
- Pursuit-Rotor: Bei diesem Subtest wird der Proband dazu aufgefordert, einen innerhalb einer konzentrischen Kreislinie rotierenden Leuchtstreifen mit einem Leuchtgriffel über 20 Sekunden zu verfolgen. Abweichungen werden dabei registriert.

Ermittelt werden für die jeweiligen Subtest die Gesamtdauer, die Fehlerzahl und Fehlerdauer sowie für die Subtests Aiming und Tapping die Anzahl der Treffer.

Objektivität: Die Objektivität wird durch die Testinstruktionen sowie v.a. durch die elektronische und computergestützte Erfassung und Auswertung der Daten gewährleistet.

Reliabilität: Für die Version nach Vassella beträgt Cronbachs Alpha für die Untertests Tapping und Pursuit-Rotor $r = 0,94$ bzw. $r = 0,73$ (Wiener Testsystem, 1996).

Validität: Sämtliche Untertests trennen signifikant Patienten mit einer Contusio cerebri (Hirnprellung) von Probanden einer gesunden Kontrollgruppe (Hamster, 1991). Es ergibt sich nur eine mäßige Korrelation der MLS-Ergebnisse mit Intelligenz-, Konzentrations- und Persönlichkeitstests (Hamster, 1991).

Normen: Normwerte liegen für den Altersbereich von 7 bis 20 Jahren anhand einer Stichprobe von $N = 360$ Probanden vor (Wiener Testsystem, 1996).

Die MLS ist ein reliables und valides Instrument zur ökonomischen Erfassung verschiedener Dimensionen der Feinmotorik. Bei Rechtshändern werden die Ergebnisse der rechten Hand, bei Linkshändern die Ergebnisse der Linken in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt.

Aufgrund der vielen Kennwerte erfolgt eine Vorselektion der erhobenen Werte, so dass nur diese, welche am stärksten auf die jeweiligen Kennwerte laden, in der Darstellung

berücksichtigt werden. Diese sind zum Beispiel bei den Subtests Steadiness und Liniennachfahren die Fehlerzahl, bei dem Subtest Lange Stifte einstecken die Gesamtdauer.

Die Vorselektion erfolgt anhand der faktoranalytischen Ergebnisse nach Hamster (1991).

13. Ergebnisse

13.1 Beschreibung der Studie

An dieser Studie haben insgesamt 116 PKU Patienten und 92 Kontrollpersonen teilgenommen. Von den Kontrollpersonen waren 47 weiblich und 45 männlich. Das Patientenkollektiv bestand aus 74 weiblichen und 42 männlichen Teilnehmern. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 32,7 und das Durchschnittsalter der Kontrollpersonen bei 36,03 Jahren. Der sozioökonomische Status aller Studienteilnehmer wurde zu jeweils 79,3% für die Kontrollpersonen und zu 79,1% für die Patienten nach einer selbstentwickelten Skala im Bereich von 1 eingeschätzt, was einem Überwiegen von Ausbildungsberufen unter den Studienteilnehmern entsprach. Bezüglich der Einschätzung des sozioökonomischen Status gab es eine hohe Übereinstimmung.

61 PKU Patienten (53,3%) sind mit 6 Jahren eingeschult worden, 50 Patienten mit 7 Jahren (43,9%) und 3 Patienten erst mit 8 Jahren (2,6%). Von den Kontrollpersonen sind 2 mit 5 Jahren eingeschult worden (2,2%), 61 mit 6 Jahren (67,0%), 27 mit 7 Jahren (29,7%) und eine erst mit 8 Jahren (1,1%). Von den Kontrollpersonen haben 88 eine Regelschule besucht (98,9%) und eine die Sonderschule (1,1%), wohingegen 105 PKU Patienten eine Regelschule (92,9%) und 8 eine Sonderschule (7,1%) besucht haben. Dieser Unterschied war signifikant.

Von den Kontrollpersonen waren von 40 diesbezüglich Befragten 35 angestellt (87,5%) und 5 selbstständig (12,5%). Innerhalb des Patientenkollektivs waren von 58 diesbezüglich Befragten 56 angestellt (96,6%) und nur 2 selbstständig (3,4%). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die berufsbezogene Lebenszufriedenheit war bei Patienten und Kontrollen gleich ($p = 1.000$). Bei der Lebenszufriedenheit bezogen auf

die Partnerwahl und auf die Gesundheit zeigten sich Unterschiede. 40 von 44 Kontrollpersonen (90,9%) waren mit ihrer Partnerschaft zufrieden, während von den Patienten 89 von 93 (95,7%) mit ihrer Partnerschaft zufrieden waren. Bezüglich der Gesundheit gaben 5 Kontrollpersonen (8,9%) an, unzufrieden zu sein, während sich von den Patienten 21 (18,4%) mit ihrer Gesundheit unzufrieden zeigten. Von 91 diesbezüglich befragten Kontrollpersonen gaben 12 (13,2%) an, in psychiatrischer Behandlung zu sein, während 25 von 115 Patienten (21,7%) sich in psychiatrischer Betreuung befanden. Innerhalb des Patientenkollektivs hatten 25 der männlichen Teilnehmer (62,5%) ihre Diät abgebrochen, wohingegen 45 der weiblichen Teilnehmer (65,2%) ihre Diät abgebrochen hatten. Von den männlichen Patienten gaben 26 (81,3%) an, ihre Diät gelockert zu haben, während von den weiblichen Teilnehmern 39 (76,5%) ihre Diät gelockert hatten. Von den männlichen Patienten hielten 8 (20%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine gelockerte Diät, während von den Patientinnen 16 (21,9%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Diät hielten. 14 (19,9%) von ihnen führten diese in gelockerter Form. Das Durchschnittsalter für den Diätabbruch lag bei den männlichen Patienten bei 15,75 Jahren und bei den Patientinnen bei 14,42 Jahren, das Durchschnittsalter für die Diätlockerung lag bei den männlichen Patienten bei 14,17 Jahren und bei den Patientinnen bei 13,69 Jahren. Der durchschnittliche Phe Wert der männlichen Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 19,76 und der der Patientinnen bei 16,17. Die Mittelwerte für die Phe Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung korrelierten signifikant ($p = 0.018$).

13.2 Beschreibung der Intelligenzmessung

13.2.1 Vergleich zwischen PKU Patienten und Kontrollpersonen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Kontrollgruppe	90	10,867	2,896	,488
	PKU Patient	113	9,292	3,076	
Zahlennachsprechen	Kontrollgruppe	89	11,337	2,988	,365
	PKU Patient	113	10,522	3,341	
Wertpunkte Wortschatz	Kontrollgruppe	90	11,389	2,843	,877
	PKU Patient	113	9,867	2,914	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Kontrollgruppe	89	10,685	2,745	,885
	PKU Patient	113	8,345	2,972	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Kontrollgruppe	90	13,644	3,558	,096
	PKU Patient	113	11,743	10,330	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Kontrollgruppe	90	12,844	3,072	,721
	PKU Patient	113	10,797	3,371	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Kontrollgruppe	90	10,933	3,588	,578
	PKU Patient	113	9,584	3,644	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Kontrollgruppe	90	10,900	2,845	,052
	PKU Patient	113	9,699	3,295	
Wertpunkte Mosaiktest	Kontrollgruppe	90	11,289	3,442	,479
	PKU Patient	113	9,407	3,275	
Wertpunkte Figuren Legen	Kontrollgruppe	89	12,225	2,819	,216
	PKU Patient	113	10,478	3,080	
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Kontrollgruppe	90	11,022	3,169	,419
	PKU Patient	113	9,150	4,927	
Verbaler IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	89	109,180	15,086	,026
	PKU Patient	113	97,044	18,343	
Handlungs-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	89	111,315	15,325	,047
	PKU Patient	113	97,336	17,653	
Gesamt-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	89	113,921	17,800	,040
	PKU Patient	113	98,150	19,897	

An dem Hamburger Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene nahmen insgesamt 87 Kontrollpersonen und 113 PKU Patienten teil. Der Hamburger Wechsler Intelligenz Test für Kinder wurde mit 2 Kontrollpersonen durchgeführt. Die Ergebnisse werden zusammen dargestellt, so dass beim Intelligenztest die Ergebnisse von insgesamt 89 Kontrollpersonen dargestellt sind. Bei einigen Subtests (Allgemeines Wissen, Wortschatz, Allgemeines Verständnis, Gemeinsamkeiten Finden, Bilder Ergänzen, Bilder Ordnen, Mosaiktest und Zahlen-Symboltest) liegen die Ergebnisse von insgesamt 90 Kontrollpersonen vor. Die Kontrollpersonen erreichten bei allen Subtests eine höhere Punktzahl als die PKU Patienten. Die Differenz der Mittelwerte in den einzelnen Subtests war nicht signifikant. Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die Patienten 97,044 Punkte (SD 18,343) und für die Kontrollpersonen 109,180 (SD 15,086) Punkte, beim Handlungs-IQ für die Patienten 97,336 (SD 17,653) und für die Kontrollpersonen 111,315 (SD 15,325) Punkte und beim Gesamt-IQ für die Patienten 98,150 (SD 19,897) und für die Kontrollpersonen 113,921 (SD 17,800) Punkte. Die Differenz der Mittelwerte beim Verbal, Handlungs- und Gesamt-IQ war signifikant zugunsten des Kontrollkollektivs ($p=0,026$; $p=0,047$; $p=0,040$).

13.2.2 Vergleich zwischen jüngeren Patienten und jüngeren Kontrollpersonen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Kontrollgruppe	43	11,395	3,025	,785
	PKU Patient	58	9,897	2,942	
Zahlennachsprechen	Kontrollgruppe	42	11,881	2,211	,049
	PKU Patient	58	10,879	2,980	
Wertpunkte Wortschatz	Kontrollgruppe	43	11,721	2,963	,900
	PKU Patient	58	10,052	2,724	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Kontrollgruppe	43	10,767	2,776	,879
	PKU Patient	58	9,035	2,791	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Kontrollgruppe	43	14,558	3,261	,071
	PKU Patient	58	11,500	4,143	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Kontrollgruppe	43	13,395	2,985	,973
	PKU Patient	58	11,155	3,156	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Kontrollgruppe	43	11,419	3,290	,652
	PKU Patient	58	10,035	3,494	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Kontrollgruppe	43	11,395	2,173	,047
	PKU Patient	58	10,121	2,810	
Wertpunkte Mosaiktest	Kontrollgruppe	43	12,558	3,224	,562
	PKU Patient	58	10,017	3,247	
Wertpunkte Figuren Legen	Kontrollgruppe	43	12,954	2,803	,225
	PKU Patient	58	10,793	3,205	
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Kontrollgruppe	43	11,791	3,121	,334
	PKU Patient	58	10,638	5,923	
Verbaler IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	43	113,070	14,207	,326
	PKU Patient	58	100,879	15,933	
Handlungs-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	43	112,954	12,875	,075
	PKU Patient	58	99,241	15,967	
Gesamt-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	43	119,279	17,447	,303
	PKU Patient	58	101,741	18,061	

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden das Patienten- und Kontrollkollektiv jeweils in zwei Subgruppen unterteilt, die sich jeweils aus Probanden zusammensetzten, die entweder jünger oder älter als 33,4 Jahre waren, was dem Durchschnittsalter des Kollektivs entsprach. Insgesamt nahmen 43 (42) Kontrollpersonen unter 33,4 Jahren und 58 Patienten unter 33,4 Jahren an der Studie teil. Beim Subtest Zahlennachsprechen lagen nur Ergebnisse von 42 Kontrollpersonen vor. Die Kontrollpersonen erreichten bei allen Subtests höhere Mittelwerte als die Patienten, bei den Subtests Zahlennachsprechen und Bilder Ordnen war die Differenz der Mittelwerte annähernd signifikant zugunsten des Kontrollkollektivs ($p= 0,049$, $p= 0,047$). Die Leistungen bezüglich der Subtests Wortschatz und Gemeinsamkeiten Finden tendierten zur Übereinstimmung ($p= 0,900$; $p= 0,973$). Dagegen zeigte sich bei dieser Untersuchung

kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv in Bezug auf den Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ. Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die Patienten 100,879 Punkte (SD 15,933) und für die Kontrollpersonen 113,070 (SD 14,207) Punkte, beim Handlungs-IQ für die Patienten 99,241 (SD 15,967) und für die Kontrollpersonen 112,954 (SD 12,875) Punkte und beim Gesamt-IQ für die Patienten 101,741 (SD 18,061) und für die Kontrollpersonen 119,279 (SD 17,441) Punkte. Die Differenz des Mittelwertes beim Handlungs- IQ war annähernd signifikant zugunsten des Kontrollkollektivs ($p= 0,075$).

13.2.3 Vergleich zwischen älteren Patienten und älteren Kontrollpersonen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Kontrollgruppe	47	10,383	2,715	,271
	PKU Patient	55	8,655	3,110	
Zahlennachsprechen	Kontrollgruppe	47	10,851	3,495	,823
	PKU Patient	55	10,146	3,674	
Wertpunkte Wortschatz	Kontrollgruppe	47	11,085	2,725	,564
	PKU Patient	55	9,673	3,115	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Kontrollgruppe	46	10,609	2,745	,973
	PKU Patient	55	7,618	3,009	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Kontrollgruppe	47	12,809	3,645	,175
	PKU Patient	55	12,000	14,250	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Kontrollgruppe	47	12,340	3,095	,513
	PKU Patient	55	10,418	3,573	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Kontrollgruppe	47	10,489	3,821	,824
	PKU Patient	55	9,109	3,770	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Kontrollgruppe	47	10,447	3,302	,358
	PKU Patient	55	9,255	3,713	
Wertpunkte Mosaiktest	Kontrollgruppe	47	10,128	3,248	,816
	PKU Patient	55	8,764	3,209	
Wertpunkte Figuren Legen	Kontrollgruppe	46	11,544	2,689	,264
	PKU Patient	55	10,146	2,934	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Kontrollgruppe	47	10,319	3,079	,656
	PKU Patient	55	7,582	2,904	
Verbaler IQ HAWIK- R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	46	105,544	15,123	,055
	PKU Patient	55	93,000	19,936	
Handlungs-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	46	109,783	17,309	,221
	PKU Patient	55	95,327	19,214	
Gesamt-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollgruppe	46	108,913	16,805	,051
	PKU Patient	55	94,364	21,174	

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden nur ältere Probanden des Patienten- und Kontrollkollektivs in die Berechnung miteinbezogen. Insgesamt lagen Ergebnisse von 55 entsprechenden Patienten und 47 (46) entsprechenden Kontrollpersonen vor. Bei den Subtests Rechnerisches Denken, Figuren Legen, Verbal, Handlungs- und Gesamt-IQ lagen nur 46 Ergebnisse von entsprechenden Kontrollpersonen vor. Auch bei dieser Untersuchung erreichten die Kontrollpersonen bei allen Subtests höhere Mittelwerte als die Patienten, wobei die Differenz der Mittelwerte nicht signifikant war.

Die Leistungen bezüglich des Subtests Rechnerisches Denken tendierten zur Übereinstimmung ($p=0,973$). Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die Patienten 93,000 Punkte (SD 19,936) und für die Kontrollpersonen 105,544 (SD 15,123) Punkte, beim Handlungs-IQ für die Patienten 95,327 (SD 19,214) und für die Kontrollpersonen 109,783 (SD 17,309) Punkte und beim Gesamt-IQ für die Patienten 94,364 (SD 21,174) und für die Kontrollpersonen 108,913 (SD 16,805) Punkte. Die Differenz der Mittelwerte für den Verbalen und den Gesamt – IQ erreichte nur annähernd einen signifikanten Wert ($p=0,055$ und $p=0,051$) zugunsten des Kontrollkollektivs.

13.2.4 Vergleich zwischen jüngeren Patienten und älteren Patienten

		Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Patienten <33,4 J.	58	9,897	2,942	,616
	Patienten >33,4 J.	55	8,655	3,110	
Zahlennachsprechen	Patienten <33,4 J.	58	10,879	2,980	,363
	Patienten >33,4 J.	55	10,146	3,674	
Wertpunkte Wortschatz	Patienten <33,4 J.	58	10,052	2,724	,717
	Patienten >33,4 J.	55	9,673	3,115	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Patienten <33,4 J.	58	9,035	2,791	,911
	Patienten >33,4 J.	55	7,618	3,009	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Patienten <33,4 J.	58	11,500	4,143	,231
	Patienten >33,4 J.	55	12,000	14,250	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Patienten <33,4 J.	58	11,155	3,156	,263
	Patienten >33,4 J.	55	10,418	3,573	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Patienten <33,4 J.	58	10,035	3,494	,191
	Patienten >33,4 J.	55	9,109	3,770	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Patienten <33,4 J.	58	10,121	2,810	,054
	Patienten >33,4 J.	55	9,255	3,713	
Wertpunkte Mosaiktest	Patienten <33,4 J.	58	10,017	3,247	,493
	Patienten >33,4 J.	55	8,764	3,209	
Wertpunkte Figuren Legen	Patienten <33,4 J.	58	10,793	3,205	,479
	Patienten >33,4 J.,221	55	10,146	2,934	
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Patienten <33,4 J.	58	10,638	5,923	,221
	Patienten >33,4 J.	55	7,582	2,904	
Verbaler IQ HAWIK- R oder HAWIE-R	Patienten <33,4 J.	58	100,879	15,933	,103
	Patienten >33,4 J.	55	93,000	19,936	
Handlungs-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Patienten <33,4 J.	58	99,241	15,967	,194
	Patienten >33,4 J.	55	95,327	19,214	
Gesamt-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R	Patienten <33,4 J.	58	101,741	18,061	,291
	Patienten >33,4 J.	55	94,364	21,174	

An dieser Untersuchung nahmen die beiden Subgruppen (Patienten <33,4 Jahre und Patienten >33,4 Jahre) des Patientenkollektivs teil, um festzustellen, ob es altersbezogene Leistungseinbußen hinsichtlich des IQ gibt. Insgesamt liegen Ergebnisse von 58 jüngeren und 55 älteren Patienten vor. Die jüngeren Patienten erreichten bei fast allen Subtests höhere Mittelwerte, die im Vergleich zu denen der älteren Patienten jedoch nur beim Subtest Bilder Ordnen einen annähernd signifikanten Wert ($p = 0,054$) erreichten. Beim Subtest Allgemeines Verständnis hatten die älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren Patienten einen höheren Mittelwert (Mittelwert Patienten <33,4 = 11,500, SD 4,143; Mittelwert Patienten >33,4 = 12,000, SD 14,250).

Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die älteren Patienten 93,000 Punkte (SD 19,936) und für die jüngeren Patienten 100,879 (SD 15,933) Punkte, beim Handlungs-IQ für die älteren Patienten 95,327 (SD 19,214) und für die jüngeren Patienten 99,241 (SD 15,967) Punkte und beim Gesamt-IQ für die älteren Patienten 94,364 (SD 21,174) und für die jüngeren Patienten 101,741 (SD 18,061) Punkte. Die Differenz der Mittelwerte beim Verbal, Handlungs- und Gesamt-IQ war zwar deutlich, jedoch nicht annähernd signifikant.

13.2.5 Vergleich zwischen jüngeren und älteren Kontrollpersonen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Kontrollen <33,4	43	11,395	3,025	,390
	Kontrollen >33,4	47	10,383	2,715	
Zahlennachsprechen	Kontrollen <33,4	42	11,881	2,211	,003
	Kontrollen >33,4	47	10,851	3,495	
Wertpunkte Wortschatz	Kontrollen <33,4	43	11,721	2,963	,719
	Kontrollen >33,4	47	11,085	2,725	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Kontrollen <33,4	43	10,767	2,776	,764
	Kontrollen >33,4	46	10,609	2,745	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Kontrollen <33,4	43	14,558	3,261	,549
	Kontrollen >33,4	47	12,809	3,645	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Kontrollen <33,4	43	13,395	2,985	,630
	Kontrollen >33,4	47	12,340	3,095	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Kontrollen <33,4	43	11,419	3,290	,270
	Kontrollen >33,4	47	10,489	3,821	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Kontrollen <33,4	43	11,395	2,173	,012
	Kontrollen >33,4	47	10,447	3,302	
Wertpunkte Mosaiktest	Kontrollen <33,4	43	12,558	3,224	,868
	Kontrollen >33,4	47	10,128	3,248	
Wertpunkte zu Figuren Legen	Kontrollen <33,4	43	12,954	2,803	,627
	Kontrollen >33,4	46	11,544	2,689	
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Kontrollen <33,4	43	11,791	3,121	,877
	Kontrollen >33,4	47	10,319	3,079	
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollen <33,4	43	113,070	14,207	,607
	Kontrollen >33,4	46	105,544	15,123	
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollen <33,4	43	112,954	12,875	,195
	Kontrollen >33,4	46	109,783	17,309	
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Kontrollen <33,4	43	119,279	17,447	,965
	Kontrollen >33,4	46	108,913	16,805	

An dieser Untersuchung nahmen insgesamt 43 (42) jüngere und 47 (46) ältere Kontrollpersonen teil. Bei den Subtests Zahlennachsprechen liegen nur 42, bei den Subtests Rechnerisches Denken, Figuren Legen, Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ liegen nur die Ergebnisse von 46 Kontrollpersonen vor. Die jüngeren Kontrollen erreichten bei allen Subtests einschließlich des Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ höhere Mittelwerte, wobei die Differenz nur für den Subtests Zahlennachsprechen ($p=0,003$) einen signifikanten Wert erreichte. Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die älteren Kontrollpersonen 105,544 Punkte (SD 15,123) und für die jüngeren Kontrollpersonen 113,070 (SD 14,207) Punkte, beim Handlungs-IQ für die älteren Kontrollpersonen 109,783 (SD 17,309) und für die jüngeren Kontrollpersonen

112,954 (SD 12,875) Punkte und beim Gesamt-IQ für die älteren Kontrollpersonen 108,913 (SD 16,805) und für die jüngeren Kontrollpersonen 119,279 (SD 17,447) Punkte. Die Mittelwerte für Verbal und Gesamt – IQ waren im Gegensatz zum Patientenkollektiv annähernd gleich. Die Werte für die Signifikanzprüfung für den Verbal und Gesamt – IQ tendierten zur Übereinstimmung ($p= 0,607$ und $p= 0,965$).

13.2.6 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und den MRT Befunden

	MRT-Befund dichotomisiert	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	9,146 9,286	2,632 3,177	,464
Zahlennachsprechen	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	11,244 10,686	3,285 3,151	,525
Wertpunkte Wortschatz	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	9,805 8,943	2,777 3,134	,470
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	8,463 7,829	2,959 2,834	,421
Wertpunkte Allg. Verständnis	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	11,049 12,857	3,834 17,575	,162
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	11,171 9,914	3,122 3,194	,942
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	9,781 9,514	3,778 3,617	,775
Wertpunkte Bilder Ordnen	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	10,024 8,914	3,313 3,081	,895
Wertpunkte Mosaiktest	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	9,805 8,714	3,716 2,803	,197
Wertpunkte zu Figuren Legen	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	10,902 9,114	3,105 2,958	,540
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Kloskascore 0-3 Kloskascore 4-8	41 35	10,146 8,314	7,013 3,411	,215

	MRT-Befund dichotomisiert	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Kloskascore 0-3	41	98,463	17,373	,968
	Kloskascore 4-8	35	94,029	18,646	
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Kloskascore 0-3	41	99,902	18,860	,389
	Kloskascore 4-8	35	91,486	16,633	
Gesamt-IQ in HAWIK- R oder HAWIE-R	Kloskascore 0-3	41	100,463	19,848	,950
	Kloskascore 4-8	35	93,029	19,597	

Die zugrundeliegenden MRT Befunde wurden bewertet mit Hilfe des zu diesem Zweck entwickelten Kloskascore. Die Patienten wurden bei dieser Untersuchung entsprechend ihrer MRT Befunde in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit Kloskascore 0-3 zeigten im MRT keine oder nur geringfügige Veränderungen, während Patienten mit Kloskascore 4-8 schwerwiegendere Veränderungen aufwiesen. An der Untersuchung nahmen 41 Patienten mit Kloskascore 0-3 und 35 Patienten mit Kloskascore 4-8 teil. Patienten mit niedrigem Kloskascore erreichten in den meisten Subtests einen höheren Mittelwert, jedoch erreichte die Differenz bei keinem der Subtests einen signifikanten Wert. Bei den Subtests Allgemeines Wissen und Allgemeines Verständnis erreichten entgegen der Erwartung die Patienten mit höherem Kloskascore einen höheren Mittelwert (Mittelwert Allg. Wissen: Kloskascore 0-3 = 9,146; SD 2,632, Kloskascore 4-8 = 9,286; SD 3,177; Mittelwert Allg. Verständnis: Kloskascore 0-3 = 11,049; SD 3,834, Kloskascore 4-8 = 12,857; SD 17,576). Die Mittelwerte für den Verbal und Gesamt – IQ waren annähernd gleich (Mittelwert Verbal IQ: Kloskascore 0-3 = 98,463; SD 17,373, Kloskascore 4-8 = 94,029; SD 18,646; Mittelwert Handlungs-IQ: Kloskascore 0-3 = 100,463; SD 19,848, Kloskascore 4-8 = 93,029; SD 19,597).

Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die Patienten mit höherem Kloskascore 94,029 Punkte (SD 18,646) und für die Patienten mit niedrigerem Kloskascore 98,463 (SD 17,373) Punkte, beim Handlungs-IQ für die Patienten mit höherem Kloskascore 91,486 (SD 16,633) und für die Patienten mit niedrigerem Kloskascore 99,902 (SD 18,860) Punkte und beim Gesamt-IQ für die Patienten mit

höherem Kloskacore 93,029 (SD 19,597) und für die Patienten mit niedrigerem Kloskacore 100,463 (SD 19,848) Punkte. Die Werte für die Signifikanzprüfung für den Verbal und Gesamt – IQ tendierten zur Übereinstimmung ($p= 0,968$ und $p= 0,950$).

13.2.7 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und den aktuellen Phenylalanin-Werten

	konkurrenter Phe Wert	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Phe bis 17,74	49	9,408	3,095	,555
	Phe ab 17,75	48	8,833	2,846	
Zahlennachsprechen	Phe bis 17,74	49	10,612	3,535	,764
	Phe ab 17,75	48	10,000	3,235	
Wertpunkte Wortschatz	Phe bis 17,74	49	10,163	3,151	,356
	Phe ab 17,75	48	9,458	2,568	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Phe bis 17,74	49	8,306	2,535	,115
	Phe ab 17,75	48	8,208	3,248	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Phe bis 17,74	49	11,653	4,318	,257
	Phe ab 17,75	48	12,063	15,123	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Phe bis 17,74	49	11,408	3,421	,425
	Phe ab 17,75	48	9,917	3,031	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Phe bis 17,74	49	9,674	3,880	,654
	Phe ab 17,75	48	9,313	3,550	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Phe bis 17,74	49	9,918	3,378	,945
	Phe ab 17,75	48	9,188	3,330	
Wertpunkte Mosaiktest	Phe bis 17,74	49	9,776	3,405	,586
	Phe ab 17,75	48	8,771	3,130	
Wertpunkte zu Figuren Legen	Phe bis 17,74	49	10,837	2,989	,845
	Phe ab 17,75	48	9,833	3,185	
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Phe bis 17,74	49	9,449	3,652	,750
	Phe ab 17,75	48	8,688	6,419	
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Phe bis 17,74	49	98,776	19,118	,670
	Phe ab 17,75	48	93,604	17,314	

	konkurren-ter Phe Wert	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Phe bis 17,74	49	99,939	18,076	,702
	Phe ab 17,75	48	92,979	16,233	
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Phe bis 17,74	49	100,796	20,096	,941
	Phe ab 17,75	48	93,417	18,889	

Bei dieser Untersuchung wurden die Patienten anhand ihrer aktuellen Phenylalanin-Werte in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit aktuellen Phenylalanin-Werten bis einschließlich 17,74 und Patienten mit aktuellen Phenylalanin-Werten ab 17,75, was dem Durchschnittswert des Kollektivs entsprach. In den Subgruppen befanden sich 49 bzw. 48 Patienten. Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalanin-Werten erreichten in den meisten Subtests höheren Mittelwerte, die Differenz erreichte jedoch in keinem Subtest einen annähernd signifikanten Wert. Im Subtest Allgemeines Verständnis hatten die Patienten mit höheren aktuellen Phenylalanin-Werten entgegen der Erwartung einen höheren Mittelwert (Mittelwert Allg. Verständnis: Phe bis 17,74 = 11,653; SD 4,318; Phe ab 17,75 = 12,063; SD 15,123). Die Mittelwerte für Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ waren annähernd gleich (Mittelwert Verbal IQ: Phe bis 17,74 = 98,776; SD 19,118; Phe ab 17,75 = 93,604; SD 17,314; Mittelwert Handlungs – IQ: Phe bis 17,74 = 99,939; SD 18,076; Phe ab 17,75 = 92,979; SD 16,233; Mittelwert Gesamt – IQ: Phe bis 17,74 = 100,796; SD 20,096; Phe ab 17,75 = 93,417; SD 18,889). Die Werte für die Signifikanzprüfung für den Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ tendierten zur Übereinstimmung ($p=0,670$, $p=0,702$ und $p=0,950$).

13.2.8 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und dem aktuellen Diätstatus

	Aktueller Diätstatus	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	keine Diät	64	9,469	3,039	,172
	Diät/ gelockerte Diät	45	9,067	2,903	
Zahlennachsprechen	keine Diät	64	10,359	3,109	,560
	Diät/ gelockerte Diät	45	10,556	3,678	
Wertpunkte Wortschatz	keine Diät	64	10,063	2,811	,811
	Diät/ gelockerte Diät	45	9,511	3,050	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	keine Diät	64	8,266	2,744	,192
	Diät/ gelockerte Diät	45	8,533	3,389	
Wertpunkte Allg. Verständnis	keine Diät	64	12,734	13,162	,308
	Diät/ gelockerte Diät	45	10,644	4,190	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	keine Diät	64	11,000	3,319	,771
	Diät/ gelockerte Diät	45	10,756	3,406	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	keine Diät	64	9,734	3,542	,726
	Diät/ gelockerte Diät	45	9,400	3,934	
Wertpunkte Bilder Ordnen	keine Diät	64	10,281	2,941	,331
	Diät/ gelockerte Diät	45	8,711	3,402	
Wertpunkte Mosaiktest	keine Diät	64	9,578	3,156	,578
	Diät/ gelockerte Diät	45	9,200	3,514	
Wertpunkte zu Figuren Legen	keine Diät	64	10,844	3,143	,289
	Diät/ gelockerte Diät	45	10,022	3,056	

	Aktueller Diätstatus	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Wertpunkte Zahlen Symboltest	keine Diät	64	8,547	3,029	,097
	Diät/ gelockerte Diät	45	9,978	6,827	
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	keine Diät	64	97,719	17,020	,391
	Diät/ gelockerte Diät	45	96,467	19,981	
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	keine Diät	64	99,406	17,081	,946
	Diät/ gelockerte Diät	45	94,356	18,444	
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	keine Diät	64	99,641	18,737	,512
	Diät/ gelockerte Diät	45	96,267	21,265	

Die Einteilung in die Subgruppen erfolgte nach dem aktuellen Diätstatus der Patienten; die erste Subgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die aktuell keine Diät hielten, die zweite Subgruppe hielt zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät. Die erste Subgruppe setzte sich aus insgesamt 64, die zweite Subgruppe setzte sich insgesamt aus 45 Patienten zusammen. Die Patienten welche aktuell eine strenge oder gelockerte Diät führten, hatten in den meisten Subtests höhere Mittelwerte. Jedoch erreichte die andere Subgruppe höhere Mittelwerte in den Subtests Zahlennachsprechen (Mittelwert: keine Diät = 10,359; SD 3,109; Diät/ gelockerte Diät = 10,556; SD 3,678), Rechnerisches Denken (Mittelwert: keine Diät = 8,266; SD 2,744; Diät/ gelockerte Diät = 8,533; SD 3,389) und Zahlen Symboltest (Mittelwert: keine Diät = 8,547; SD 3,029; Diät/ gelockerte Diät = 9,978; SD 6,827). Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die Patienten ohne Diät 97,719 Punkte (SD 17,020) und für die Patienten mit Diät oder gelockerter Diät 96,467 (SD 19,981) Punkte, beim Handlungs-IQ für die Patienten ohne Diät 99,406 (SD 17,081) und für die Patienten mit Diät oder gelockerter Diät 94,356 (SD 18,444) Punkte und beim Gesamt-IQ für die Patienten ohne Diät 99,641 (SD 18,737) und für die Patienten mit Diät oder gelockerter Diät 96,267 (SD 21,265) Punkte. Die Differenz zwischen den Mittelwerten

für den Verbal und Gesamt – IQ war deutlich, jedoch erreichte sie keinen signifikanten Wert ($p=0,391$ und $p=0,512$). Die Mittelwerte beim Handlungs-IQ ($p=0,946$) tendierten zur Übereinstimmung.

13.2.9 Vergleich zwischen dem IQ der Patienten und dem Alter des Diätabbruches

	Alter des Diätabbruches	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Wertpunkte Allg. Wissen	Abbruch bis 15 J	34	8,618	2,474	,598
	Abbruch mit 16 J oder später	31	10,194	2,822	
Zahlennachsprechen	Abbruch bis 15 J	34	10,677	3,409	,842
	Abbruch mit 16 J oder später	31	11,097	3,113	
Wertpunkte Wortschatz	Abbruch bis 15 J	34	9,794	2,972	,809
	Abbruch mit 16 J oder später	31	10,355	2,665	
Wertpunkte Rechnerisches Denken	Abbruch bis 15 J	34	7,765	2,323	,365
	Abbruch mit 16 J oder später	31	8,742	2,898	
Wertpunkte Allg. Verständnis	Abbruch bis 15 J	34	10,647	4,369	,227
	Abbruch mit 16 J oder später	31	15,032	18,246	
Wertpunkte Gemeinsamkeiten Finden	Abbruch bis 15 J	34	10,559	3,661	,242
	Abbruch mit 16 J oder später	31	11,226	3,008	
Wertpunkte Bilder Ergänzen	Abbruch bis 15 J	34	8,824	3,647	,639
	Abbruch mit 16 J oder später	31	10,516	3,741	
Wertpunkte Bilder Ordnen	Abbruch bis 15 J	34	9,971	3,010	,456
	Abbruch mit 16 J oder später	31	10,000	2,769	
Wertpunkte Mosaiktest	Abbruch bis 15 J	34	9,088	2,832	,605
	Abbruch mit 16 J oder später	31	9,839	2,888	

	Alter des Diätabbruches	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
Wertpunkte zu Figuren Legen	Abbruch bis 15 J	34	10,353	2,973	,290
	Abbruch mit 16 J oder später	31	10,807	3,439	
Wertpunkte Zahlen Symboltest	Abbruch bis 15 J	34	9,735	7,452	,220
	Abbruch mit 16 J oder später	31	8,677	2,774	
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Abbruch bis 15 J	34	95,000	17,074	,591
	Abbruch mit 16 J oder später	31	101,065	16,219	
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Abbruch bis 15 J	34	96,324	16,071	,589
	Abbruch mit 16 J oder später	31	99,968	16,873	
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Abbruch bis 15 J	34	96,265	18,294	,920
	Abbruch mit 16 J oder später	31	102,258	18,100	

Die Einteilung in die Subgruppen erfolgte nach dem Alter des Diätabbruches der Patienten; die erste Subgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die ihre Diät bis zu einem Alter bis einschließlich 15 Jahren abgebrochen hatte, die zweite Subgruppe hatte die Diät erst mit 16 Jahren oder später abgebrochen. Die erste Subgruppe setzte sich aus insgesamt 34, die zweite Subgruppe setzte sich insgesamt aus 31 Patienten zusammen. Die Patienten, die ihre Diät später abgebrochen hatten, erreichten bei fast allen Subtests deutlich höhere Mittelwerte, deren Differenz jedoch nicht signifikant war. Entgegen der Erwartung erreichten die Patienten mit frühem Diätabbruch bei dem Subtest Zahlen Symboltest einen nicht signifikant höheren Mittelwert (Mittelwert Abbruch bis 15 J = 9,735; SD 7,452; Mittelwert Abbruch mit 16 J oder später = 8,677; SD 2,774).

Die durchschnittliche Punktzahl betrug beim Verbal IQ für die Patienten mit frühem Diätabbruch 95,000 Punkte (SD 17,074) und für die Patienten mit spätem Diätabbruch 101,065 (SD 16,219) Punkte, beim Handlungs-IQ für die Patienten mit frühem Diätabbruch 96,324 (SD 16,071) und für die Patienten mit spätem Diätabbruch 99,968 (SD 16,873) Punkte und beim Gesamt-IQ für die Patienten mit frühem Diätabbruch

96,265 (SD 18,294) und für die Patienten mit spätem Diätabbruch 102,258 (SD 18,100) Punkte. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für den Verbal- und Handlungs-IQ war deutlich zugunsten des Kollektivs mit späterem Diätabbruch, jedoch erreichte sie keinen signifikanten Wert ($p=0,591$, $p=0,589$), die Mittelwerte beim Gesamt-IQ tendierten zur Übereinstimmung ($p=0,920$).

13.2.10 Vergleich zwischen verschiedenen Diätparametern und den Ergebnissen des IQ

Tests

		Verbaler IQ	Handlungs-IQ	Gesamt-IQ
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	-,326**	-,206*	-,291**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,028	,002
	Anzahl	113	113	113
Diätbeginn	Korrelation nach Pearson	-,197*	-,213*	-,214*
	Signifikanz (2-seitig)	,042	,028	,027
	Anzahl	107	107	107
Diätabbruch	Korrelation nach Pearson	,049	-,030	,011
	Signifikanz (2-seitig)	,696	,810	,933
	Anzahl	65	65	65
Beginn der Diätlockerung	Korrelation nach Pearson	,122	-,008	,077
	Signifikanz (2-seitig)	,365	,952	,561
	Anzahl	60	60	60
Aktuell Diät?	Korrelation nach Pearson	-,012	-,036	-,026
	Signifikanz (2-seitig)	,900	,708	,788
	Anzahl	110	110	110
aktueller Phe-Wert	Korrelation nach Pearson	-,152	-,220*	-,207*
	Signifikanz (2-seitig)	,136	,031	,042
	Anzahl	97	97	97
Phe Werte in der Kindheit	Korrelation nach Pearson	-,186	-,169	-,183
	Signifikanz (2-seitig)	,222	,267	,229
	Anzahl	45	45	45
Mittelwert Phe-Jahresmediane	Korrelation nach Pearson	-,238*	-,331**	-,295**
	Signifikanz (2-seitig)	,020	,001	,003
	Anzahl	96	96	96

		Verbaler IQ	Handlungs-IQ	Gesamt-IQ
Kloska-Gesamtscore	Korrelation nach Pearson	-,143	-,250*	-,202
	Signifikanz (2-seitig)	,216	,029	,080
	Anzahl	76	76	76

Der Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ der Patienten korrelierten signifikant negativ mit dem Alter ($p = ,000$; $p = 0,028$; $p = 0,002$). Ebenso zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den o.g. Parametern und dem Diätbeginn ($p = 0,042$; $p = 0,028$; $p = 0,027$). Es zeigte sich weiterhin eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Handlungs- und Gesamt-IQ und dem aktuellen Phenylalanin-Wert ($p = ,031$ und $p = 0,042$) sowie zwischen dem Handlungs-IQ und dem Kloskascore ($p = 0,029$). Der Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ der Patienten korrelierten signifikant negativ mit dem Mittelwert der Phenylalanin-Jahresmediane ($p = 0,020$; $p = 0,001$; $p = 0,003$).

13.3 Beschreibung der übrigen Testergebnisse

13.3.1 Vergleich zwischen PKU Patienten und Kontrollpersonen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Kontrollgruppe	89	73,116	20,732	,000
	PKU - Patient	109	96,413	56,617	
ZVT T-Wert	Kontrollgruppe	89	51,955	11,259	,293
	PKU - Patient	109	43,872	12,917	
ZVT IQ-Äquivalent	Kontrollgruppe	89	102,360	17,013	,451
	PKU - Patient	108	90,815	18,439	
Fehlerprozent	Kontrollgruppe	89	7,049	9,305	,729
	PKU - Patient	111	6,202	7,074	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Kontrollgruppe	89	426,854	92,680	,079
	PKU - Patient	111	355,667	100,894	
d ₂ Konzentrationsleistung	Kontrollgruppe	89	173,427	58,585	,867
	PKU - Patient	111	138,496	47,344	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
d ₂ Prozenrang	Kontrollgruppe	88	45,500	28,452	,614
Fehlerrohwert	PKU - Patient	109	48,889	30,226	
d ₂ Prozenrang	Kontrollgruppe	89	63,549	29,747	,000
Gesamtzahl – Fehler	PKU - Patient	111	42,000	37,294	
d ₂ Prozenrang	Kontrollgruppe	89	69,809	33,997	,422
Konzentrationsleistung	PKU - Patient	108	49,232	34,683	
VLMT Unmittelbare	Kontrollgruppe	89	6,023	2,050	,592
Gedächtnisleistung	PKU - Patient	113	5,602	1,897	
VLMT Lernleistung	Kontrollgruppe	89	6,449	2,459	,570
	PKU - Patient	113	5,558	2,427	
VLMT	Kontrollgruppe	89	11,405	2,891	,207
Wiedergewinnungs- leistung	PKU - Patient	112	9,795	3,123	
VLMT Verlust durch	Kontrollgruppe	89	1,067	1,894	,188
Interferenz	PKU - Patient	112	1,438	1,921	
VLMT	Kontrollgruppe	89	12,596	3,323	,093
Wiedererkennungs- leistung	PKU - Patient	112	11,750	4,081	
FWIT T-Wert FWL	Kontrollgruppe	88	53,068	8,242	,182
	PKU - Patient	111	48,162	8,823	
FWIT T-Wert FSB	Kontrollgruppe	88	53,625	10,083	,746
	PKU - Patient	111	45,838	9,245	
FWIT T-Wert INT	Kontrollgruppe	88	55,080	7,592	,123
	PKU - Patient	111	50,802	8,922	
FWIT T-Wert NOM	Kontrollgruppe	88	51,568	10,294	,688
	PKU - Patient	111	47,874	10,886	
FWIT T-Wert SEL	Kontrollgruppe	88	53,409	10,039	,859
	PKU - Patient	111	57,847	9,266	
MLS T-Wert	Kontrollgruppe	35	69,314	11,527	,000
Zielgerichtetheit des Verhaltens	PKU - Patient	37	61,649	18,126	
MLS T-Wert	Kontrollgruppe	76	59,684	11,143	,177
Handruhe, Tremor	PKU - Patient	72	57,694	12,575	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Kontrollgruppe	75	66,587	12,878	,006
	PKU - Patient	72	61,111	16,388	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
MLS T-Wert	Kontrollgruppe	75	65,707	11,901	,004
Geschwindigkeit (Arm, Hand)	PKU - Patient	72	59,403	15,131	
MLS T-Wert	Kontrollgruppe	75	71,147	11,392	,003
Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	PKU - Patient	72	67,069	14,793	

Am ZVT nahmen insgesamt 109 (108) PKU Patienten und 89 Kontrollpersonen teil. Für das ZVT IQ Äquivalent lagen lediglich 108 Ergebnisse von PKU Patienten vor. Beim d_2 Test lagen Ergebnisse von 111 (108,109) Patienten und 89 Kontrollpersonen vor, die Anzahl der vorhandenen Ergebnisse des Patientenkollektivs betrug bei Prozentrang Fehlerrohwert 109 und bei Prozentrang Konzentrationsleistung 108. Beim VLMT umfasste das Patientenkollektiv 113 (112) Personen, während das Kollektiv der Kontrollpersonen auch hier 89 Personen umfasste. Für die Parameter Wiedergewinnungsleistung, Verlust durch Interferenz und Wiedererkennungslleistung lagen lediglich 112 Ergebnisse des Patientenkollektivs vor. Am FWIT nahmen insgesamt 111 Patienten und 88 Kontrollpersonen teil, an der MLS 72 Patienten und 75 (76) Kontrollpersonen. Für den Parameter MLS T-Wert Handunruhe/ Tremor lagen 76 Ergebnisse des Kontrollkollektivs vor. Für den MLS Parameter T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen 37 Ergebnisse des Patientenkollektivs und 35 Ergebnisse des Kontrollkollektivs vor. Die Kontrollgruppe erreichte bessere Mittelwerte in allen Subtests des ZVT, wobei nur die Differenz zwischen den Mittelwerten des ZVT Rohwert signifikant zugunsten des Kontrollkollektivs war ($p=0,000$). Ebenso erreichte die Kontrollgruppe bessere Mittelwerte in fast allen Subtests des d_2 Tests. Die Patienten zeigten einen besseren Mittelwert bei d_2 Fehlerprozent (Mittelwert Fehlerprozent: Kontrollgruppe = 7,049; SD 9,305; Patientenkollektiv = 6,202; SD 7,074). Die Differenzen der Mittelwerte erreichten nur für den d_2 Prozentrang Gesamtzahl-Fehler einen signifikanten Wert ($p=0,000$) zugunsten des Kontrollkollektivs und einen annähernd signifikanten Wert für den Parameter Gesamtzahl – Fehler ($p=0,079$) zugunsten des Kontrollkollektivs. Dagegen tendierten die Mittelwerte für die Parameter

Fehlerprozent, Konzentrationsleistung und Prozentrang Fehlerrohwert zur Übereinstimmung ($p=0,729$, $p=0,867$ und $p=0,614$). Die VLMT Ergebnisse zeigten bessere Mittelwerte des Kontrollkollektivs in allen Subtests, die Differenz erreichte nur bezüglich der Wiedererkennungslleistung einen annähernd signifikanten Wert ($p=0,093$). Das Kontrollkollektiv erreichte im FWIT in allen Subtests höhere durchschnittliche T-Werte als das Patientenkollektiv. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, jedoch tendierten die Mittelwerte T-Wert FSB, T-Wert NOM und T-Wert SEL zur Übereinstimmung ($p=0,746$, $p=0,688$ und $p=0,859$). Beim MLS erreichte das Kontrollkollektiv bezüglich der Parameter T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens, T-Wert Präzision (Arm, Hand), T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand) und T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger) signifikant bessere Werte ($p=0,000$, $p=0,006$, $p=0,004$ und $p=0,003$).

13.3.2 Vergleich zwischen jüngeren und älteren Patienten

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Patienten unter 33,4J.	55	77,393	28,739	,004
	Patienten über 33,4J.	54	115,786	70,232	
ZVT T-Wert	Patienten unter 33,4J.	56	46,857	13,082	,895
	Patienten über 33,4J.	53	40,717	12,073	
ZVT IQ-Äquivalent	Patienten unter 33,4J.	55	96,191	16,943	,595
	Patienten über 33,4J.	53	85,236	18,417	
Fehlerprozent	Patienten unter 33,4J.	57	5,717	7,571	,859
	Patienten über 33,4J.	54	6,715	6,541	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Patienten unter 33,4J.	57	386,719	95,448	,825
	Patienten über 33,4J.	54	322,889	96,797	
d ₂ Konzentrationsleistung	Patienten unter 33,4J.	57	151,105	47,423	,705
	Patienten über 33,4J.	54	125,185	43,866	
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwert	Patienten unter 33,4J.	57	51,895	31,149	,498
	Patienten über 33,4J.	52	45,594	29,122	
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Patienten unter 33,4J.	57	49,784	39,078	,028
	Patienten über 33,4J.	54	33,783	33,750	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
d ₂ Prozentrang Konzentrationsleistung	Patienten unter 33,4J.	57	60,158	30,615	,045
	Patienten über 33,4J.	51	37,020	35,161	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Patienten unter 33,4J.	57	6,246	2,020	,022
	Patienten über 33,4J.	56	4,946	1,519	
VLMT Lernleistung	Patienten unter 33,4J.	57	5,456	2,253	,467
	Patienten über 33,4J.	56	5,661	2,610	
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Patienten unter 33,4J.	57	10,772	3,047	,450
	Patienten über 33,4J.	55	8,782	2,891	
VLMT Verlust durch Interferenz	Patienten unter 33,4J.	57	,895	1,800	,983
	Patienten über 33,4J.	55	2,000	1,895	
VLMT Wiedererkennungs- leistung	Patienten unter 33,4J.	57	12,983	3,548	,054
	Patienten über 33,4J.	55	10,473	4,233	
FWIT T-Wert FWL	Patienten unter 33,4J.	57	49,930	8,115	,390
	Patienten über 33,4J.	54	46,296	9,224	
FWIT T-Wert FSB	Patienten unter 33,4J.	57	46,772	8,761	,489
	Patienten über 33,4J.	54	44,852	9,714	
FWIT T-Wert INT	Patienten unter 33,4J.	57	52,930	8,481	,772
	Patienten über 33,4J.	54	48,556	8,899	
FWIT T-Wert NOM	Patienten unter 33,4J.	57	47,070	10,546	,422
	Patienten über 33,4J.	54	48,722	11,269	
FWIT T-Wert SEL	Patienten unter 33,4J.	57	59,790	9,516	,248
	Patienten über 33,4J.	54	55,796	8,612	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Patienten unter 33,4J.	24	65,958	16,866	,367
	Patienten über 33,4J.	13	53,692	18,296	
MLS T-Wert Handruhe, Tremor	Patienten unter 33,4J.	39	56,974	13,184	,562
	Patienten über 33,4J.	33	58,546	11,961	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Patienten unter 33,4J.	39	59,513	16,190	,475
	Patienten über 33,4J.	33	63,000	16,670	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Patienten unter 33,4J.	39	57,590	13,797	,067
	Patienten über 33,4J.	33	61,546	16,529	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
MLS T-Wert	Patienten unter 33,4J.	39	65,385	13,684	,336
Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Patienten über 33,4J.	33	69,061	15,988	

Für diese Untersuchung wurde das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt; die erste Subgruppe setzte sich aus Personen bis einschließlich 33,4 Jahren zusammen, die zweite Subgruppe setzte sich aus Patienten über 33,4 Jahren zusammen. Für den ZVT lagen für die erste Subgruppe 55 (56) Ergebnisse vor, für die zweite Subgruppe 54 (53) Ergebnisse. Für den d_2 Test lagen für die erste Subgruppe 57 und für die zweite Subgruppe 54 (52, 51) Ergebnisse vor. Am VLMT nahmen 57 jüngere Patienten und 56 (55) ältere Patienten, am FWIT 57 jüngere und 54 ältere Patienten. Beim MLS lagen für die jüngeren Patienten 39 und für die älteren Patienten 33 Ergebnisse vor; beim Parameter T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen für die jüngeren Patienten 24 und für die älteren Patienten 13 Ergebnisse vor. Beim ZVT erreichten die jüngeren Patienten in allen Subtests bessere Mittelwerte als die älteren Patienten. Dieser Unterschied war beim ZVT Rohwert signifikant zugunsten des jüngeren Kollektivs ($p=0,004$). Der ZVT T-Wert tendierte zur Übereinstimmung ($p=0,895$). Beim d_2 Test erreichte das jüngere Kollektiv ebenso in allen Tests bessere Mittelwerte, wobei diese sich jedoch nicht signifikant von denen des älteren Kollektivs unterschieden. Nur beim Parameter Prozentrang Konzentrationsleistung war die Differenz zwischen jüngeren und älteren Patienten annähernd signifikant zugunsten der jüngeren Patienten ($p=0,045$). Dagegen tendierten die Mittelwerte Fehlerprozent, Gesamtzahl-Fehler und Konzentrationsleistung zur Übereinstimmung ($p=0,859$, $p=0,825$ und $p=0,705$). Beim VLMT erreichten die jüngeren Patienten in fast allen Subtests bessere Mittelwerte als die älteren Patienten, die Differenz war jedoch nur im Subtest Unmittelbare Gedächtnisleistung und im Subtest Wiedererkennungisleistung annähernd signifikant ($p=0,022$ und $p=0,054$). Die älteren Patienten erreichten dagegen einen besseren Mittelwert beim Subtest Lernleistung (Mittelwert: Patienten <33,4J. = 5,456; SD 2,253; Patienten >33,4 J. = 5,660; SD 2,610). Die Mittelwerte tendierten beim Subtest Verlust durch Interferenz zur Übereinstimmung ($p=0,983$). Beim FWIT erreichten die jüngeren

Patienten überwiegend höhere durchschnittliche T-Werte, mit Ausnahme des T-Wert NOM, welcher durchschnittlich bei den älteren Patienten höher war (Mittelwert T-Wert NOM: Patienten <33,4J. = 47,070; SD 10,546; Patienten >33,4 J. = 48,722; SD 11,269). Der Mittelwert T-Wert INT war bei jüngeren und älteren Patienten annähernd gleich ($p=0,772$). Beim MLS erreichte das ältere Patientenkollektiv bezüglich der Parameter T-Wert Handunruhe/ Tremor, T-Wert Präzision (Arm, Hand), T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand) und T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger) deutlich bessere Mittelwerte (Mittelwert T-Wert Handunruhe/ Tremor: Patienten <33,4J. = 56,974; SD 13,184; Patienten >33,4 J. = 58,546; SD 11,961; Mittelwert T-Wert Präzision (Arm, Hand): Patienten <33,4J. = 59,513; SD 16,190; Patienten >33,4 J. = 63,000; SD 16,670; Mittelwert T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand): Patienten <33,4J. = 57,590; SD 13,797; Patienten >33,4 J. = 61,546; SD 16,529; Mittelwert T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger): Patienten <33,4J. = 65,385; SD 13,684; Patienten >33,4 J. = 69,061; SD 15,988), jedoch waren die Unterschiede nur für den Mittelwert T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand) annähernd signifikant ($p=0,067$).

13.3.3 Vergleich zwischen jüngeren und älteren Kontrollpersonen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Kontrolle unter 33,4J.	42	69,441	14,890	,004
	Kontrolle über 33,4J.	47	76,400	24,521	
ZVT T-Wert	Kontrolle unter 33,4J.	42	50,810	9,895	,059
	Kontrolle über 33,4J.	47	52,979	12,368	
ZVT IQ-Äquivalent	Kontrolle unter 33,4J.	42	100,607	15,344	,096
	Kontrolle über 33,4J.	47	103,926	18,401	
Fehlerprozent	Kontrolle unter 33,4J.	42	6,305	11,466	,986
	Kontrolle über 33,4J.	47	7,714	6,891	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Kontrolle unter 33,4J.	42	448,381	96,508	,970
	Kontrolle über 33,4J.	47	407,617	85,613	
d ₂ Konzentrationsleistung	Kontrolle unter 33,4J.	42	189,286	61,910	,757
	Kontrolle über 33,4J.	47	159,255	52,106	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
d ₂ Prozentrang	Kontrolle unter 33,4J.	42	48,500	28,260	,976
Fehlerrohwert	Kontrolle über 33,4J.	46	42,761	28,659	
d ₂ Prozentrang	Kontrolle unter 33,4J.	42	68,888	29,598	,843
Gesamtzahl – Fehler	Kontrolle über 33,4J.	47	58,779	29,371	
d ₂ Prozentrang	Kontrolle unter 33,4J.	42	76,310	31,733	,061
Konzentrationsleistung	Kontrolle über 33,4J.	47	64,000	35,222	
VLMT Unmittelbare	Kontrolle unter 33,4J.	42	6,929	1,943	,633
Gedächtnisleistung	Kontrolle über 33,4J.	47	5,213	1,805	
VLMT Lernleistung	Kontrolle unter 33,4J.	42	5,810	2,287	,832
	Kontrolle über 33,4J.	47	7,021	2,489	
VLMT	Kontrolle unter 33,4J.	42	12,191	2,211	,029
Wiedergewinnungs- leistung	Kontrolle über 33,4J.	47	10,702	3,250	
VLMT Verlust durch	Kontrolle unter 33,4J.	42	,548	1,452	,041
Interferenz	Kontrolle über 33,4J.	47	1,532	2,125	
VLMT	Kontrolle unter 33,4J.	42	13,405	2,706	,031
Wiedererkennung- leistung	Kontrolle über 33,4J.	47	11,872	3,669	
FWIT T-Wert FWL	Kontrolle unter 33,4J.	41	52,610	7,166	,242
	Kontrolle über 33,4J.	47	53,468	9,136	
FWIT T-Wert FSB	Kontrolle unter 33,4J.	41	52,146	9,585	,556
	Kontrolle über 33,4J.	47	54,915	10,428	
FWIT T-Wert INT	Kontrolle unter 33,4J.	41	55,488	8,056	,599
	Kontrolle über 33,4J.	47	54,723	7,231	
FWIT T-Wert NOM	Kontrolle unter 33,4J.	41	49,829	10,749	,306
	Kontrolle über 33,4J.	47	53,085	9,742	
FWIT T-Wert SEL	Kontrolle unter 33,4J.	41	56,024	10,825	,648
	Kontrolle über 33,4J.	47	51,128	8,791	
MLS T-Wert	Kontrolle unter 33,4J.	20	70,450	11,274	,911
Zielgerichtetheit des Verhaltens	Kontrolle über 33,4J.	15	67,800	12,078	
MLS T-Wert	Kontrolle unter 33,4J.	36	61,806	12,231	,155
Handunruhe, Tremor	Kontrolle über 33,4J.	40	57,775	9,831	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Kontrolle unter 33,4J.	36	64,139	13,314	,324
	Kontrolle über 33,4J.	39	68,846	12,197	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Kontrolle unter 33,4J.	36	64,417	11,277	,814
	Kontrolle über 33,4J.	39	66,897	12,477	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Kontrolle unter 33,4J.	36	67,861	11,801	,147
	Kontrolle über 33,4J.	39	74,180	10,236	

Für diese Untersuchung wurde das Kontrollkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt; die erste Subgruppe setzte sich aus Kontrollpersonen bis einschließlich 33,4 Jahren zusammen, die zweite Subgruppe setzte sich aus Kontrollpersonen über 33,4 Jahren zusammen. Für den ZVT lagen insgesamt 42 Ergebnisse von jüngeren Kontrollpersonen und 47 Ergebnisse von älteren Kontrollpersonen vor, ebenso für den d_2 Test, bei dem nur für den Prozentrang Fehlerrohwert Ergebnisse von 46 statt 47 älteren Kontrollpersonen vorlagen. Am VLMT nahmen ebenso 42 jüngere und 47 ältere Kontrollpersonen teil. Am FWIT nahmen insgesamt 41 jüngere und 47 ältere Kontrollpersonen teil. Für die MLS lagen überwiegend Ergebnisse von 36 jüngeren und 39 (40) älteren Kontrollpersonen vor, für den Subparameter T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen Ergebnisse von 20 jüngeren und 15 älteren Kontrollpersonen vor. Die jüngeren Kontrollpersonen erreichten beim ZVT Rohwert signifikant bessere Werte ($p=0,004$). Dagegen zeigten die älteren Kontrollpersonen bei den übrigen Parametern des ZVT deutlich wenn auch nicht signifikant bessere Leistungen (Mittelwert ZVT T-Wert: Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 50,810; SD 9,895; Kontrollpersonen über 33,4J. = 52,979; SD 12,368; Mittelwert ZVT IQ-Äquivalent: Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 100,607; SD 15,344; Kontrollpersonen über 33,4J. = 103,926; SD 18,401). Die jüngeren Kontrollpersonen erreichten bei den meisten Subtests des d_2 (Fehlerprozent, Gesamtzahl-Fehler, Prozentrang Fehlerrohwert, Prozentrang Gesamtzahl-Fehler) nur geringfügig bessere Mittelwerte ($p=0,986$, $p=0,970$; $p=0,976$; $p=0,843$). Beim VLMT erreichten die älteren Kontrollpersonen im Subtest Lernleistung geringfügig bessere Werte (Mittelwert Lernleistung: Kontrollpersonen unter 33,4J. = 5,810; SD 2,287;

Kontrollpersonen über 33,4 J. = 7,021; SD 2,489), dagegen waren die Leistungen der jüngeren Kontrollpersonen insbesondere in den Subtests Wiedergewinnungsleistung, Verlust durch Interferenz und Wiedererkennungslleistung deutlich besser ($p = 0,029$; $p = 0,041$; $p = 0,031$).

Beim FWIT erreichten die älteren Kontrollpersonen bei einigen Subparametern deutlich wenn auch nicht signifikant höhere durchschnittliche T-Werte (Mittelwert T-Wert FWL : Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 52,610; SD 7,166; Kontrollpersonen über 33,4 J. = 53,468; SD 9,136; Mittelwert T-Wert FSB : Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 52,146; SD 9,585; Kontrollpersonen über 33,4 J. = 54,915; SD 10,428; Mittelwert T-Wert NOM : Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 49,829; SD 10,749; Kontrollpersonen über 33,4 J. = 53,085; SD 9,742). Bei der MLS erreichten die älteren Kontrollpersonen ebenso bei einigen Subparametern deutlich bessere Mittelwerte (Mittelwert T-Wert Präzision Arm/Hand: Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 64,139; SD 13,314; Kontrollpersonen über 33,4 J. = 68,846; SD 12,197; Mittelwert T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger: Kontrollpersonen unter 33,4 J. = 67,861; SD 11,801; Kontrollpersonen über 33,4 J. = 74,180; SD 10,236). Der durchschnittliche T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand) war bei den älteren Kontrollpersonen nur geringfügig höher ($p=0,814$). In den übrigen 2 Subparametern zeigten die jüngeren Kontrollpersonen bessere Leistungen, wenn auch nur geringfügig bezogen auf den durchschnittlichen T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens ($p=0,911$).

13.3.4 Vergleich zwischen jüngeren Patienten und jüngeren Kontrollen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Kontrollen < 33,4J.	42	69,441	14,890	,034
	Patienten < 33,4J.	55	77,393	28,739	
ZVT T-Wert	Kontrollen < 33,4J.	42	50,810	9,895	,149
	Patienten < 33,4J.	56	46,857	13,082	
ZVT IQ-Äquivalent	Kontrollen < 33,4J.	42	100,607	15,344	,379
	Patienten < 33,4J.	55	96,191	16,943	
Fehlerprozent	Kontrollen < 33,4J.	42	6,305	11,466	,918
	Patienten < 33,4J.	57	5,717	7,571	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Kontrollen < 33,4J.	42	448,381	96,508	,526
	Patienten < 33,4J.	57	386,719	95,448	
d ₂ Konzentrationsleistung	Kontrollen < 33,4J.	42	189,286	61,910	,873
	Patienten < 33,4J.	57	151,105	47,423	
d ₂ Prozenrang Fehlerrohwert	Kontrollen < 33,4J.	42	48,500	28,260	,380
	Patienten < 33,4J.	57	51,895	31,149	
d ₂ Prozenrang Gesamtzahl – Fehler	Kontrollen < 33,4J.	42	68,888	29,598	,000
	Patienten < 33,4J.	57	49,784	39,078	
d ₂ Prozenrang Konzentrationsleistung	Kontrollen < 33,4J.	42	76,310	31,733	,576
	Patienten < 33,4J.	57	60,158	30,615	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Kontrollen < 33,4J.	42	6,929	1,943	,596
	Patienten < 33,4J.	57	6,246	2,020	
VLMT Lernleistung	Kontrollen < 33,4J.	42	5,810	2,287	,672
	Patienten < 33,4J.	57	5,456	2,253	
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Kontrollen < 33,4J.	42	12,191	2,211	,012
	Patienten < 33,4J.	57	10,772	3,047	
VLMT Verlust durch Interferenz	Kontrollen < 33,4J.	42	,548	1,452	,062
	Patienten < 33,4J.	57	,895	1,800	
VLMT Wiedererkennungs- leistung	Kontrollen < 33,4J.	42	13,405	2,706	,535
	Patienten < 33,4J.	57	12,983	3,548	
FWIT T-Wert FWL	Kontrollen < 33,4J.	41	52,610	7,166	,257
	Patienten < 33,4J.	57	49,930	8,115	
FWIT T-Wert FSB	Kontrollen < 33,4J.	41	52,146	9,585	,832
	Patienten < 33,4J.	57	46,772	8,761	
FWIT T-Wert INT	Kontrollen < 33,4J.	41	55,488	8,056	,551
	Patienten < 33,4J.	57	52,930	8,481	
FWIT T-Wert NOM	Kontrollen < 33,4J.	41	49,829	10,749	,276
	Patienten < 33,4J.	57	47,070	10,546	
FWIT T-Wert SEL	Kontrollen < 33,4J.	41	56,024	10,825	,923
	Patienten < 33,4J.	57	59,790	9,516	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Kontrollen < 33,4J.	20	70,450	11,274	,077
	Patienten < 33,4J.	24	65,958	16,866	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
MLS T-Wert Handunruhe, Tremor	Kontrollen < 33,4J.	36	61,806	12,231	,546
	Patienten < 33,4J.	39	56,974	13,184	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Kontrollen < 33,4J.	36	64,139	13,314	,290
	Patienten < 33,4J.	39	59,513	16,190	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Kontrollen < 33,4J.	36	64,417	11,277	,144
	Patienten < 33,4J.	39	57,590	13,797	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Kontrollen < 33,4J.	36	67,861	11,801	,246
	Patienten < 33,4J.	39	65,385	13,684	

Die Kontrollen erreichten beim ZVT IQ- Äquivalent eine durchschnittliche Punktzahl von 100,607 Punkten, während die Patienten diesbezüglich eine durchschnittliche Punktzahl von 96,191 Punkten erreichten. Die jüngeren Kontrollpersonen erreichten bei fast allen übrigen Subtests bessere Werte. Die Differenz war bezüglich der Subparameter ZVT Rohwert, d_2 Prozentrang Fehlerrohwert und VLMT Wiedergewinnungsleistung signifikant ($p= 0,034$; $p= 0,000$; $p= 0,012$). Dagegen erreichten die jüngeren Patienten bessere Mittelwerte bezüglich der Subparameter d_2 Fehlerprozent (Mittelwert Patienten= 5,717, SD 7,571; Mittelwert Kontrollen= 6,305, SD 11,466), d_2 Prozentrang Fehlerrohwert (Mittelwert Patienten= 51,895, SD 31,149; Mittelwert Kontrollen= 48,500, SD 28,260) und FWIT T-Wert SEL (Mittelwert Patienten= 59,790, SD 9,516; Mittelwert Kontrollen= 56,024, SD 10,825). Allerdings zeigte sich bei der Signifikanzprüfung eine annähernde Übereinstimmung der Mittelwerte für d_2 Fehlerprozent und FWIT T-Wert SEL ($p= 0,918$; $p= 0,923$).

13.3.5 Vergleich zwischen älteren Patienten und älteren Kontrollen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Kontrollen > 33,4J.	47	76,400	24,521	,007
	Patienten > 33,4J.	54	115,786	70,232	
ZVT T-Wert	Kontrollen > 33,4J.	47	52,979	12,368	,677
	Patienten > 33,4J.	53	40,717	12,073	
ZVT IQ-Äquivalent	Kontrollen > 33,4J.	47	103,926	18,401	,757
	Patienten > 33,4J.	53	85,236	18,417	
Fehlerprozent	Kontrollen > 33,4J.	47	7,714	6,891	,732
	Patienten > 33,4J.	54	6,715	6,541	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Kontrollen > 33,4J.	47	407,617	85,613	,357
	Patienten > 33,4J.	54	322,889	96,797	
d ₂ Konzentrationsleistung	Kontrollen > 33,4J.	47	159,255	52,106	,563
	Patienten > 33,4J.	54	125,185	43,866	
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwert	Kontrollen > 33,4J.	46	42,761	28,659	,839
	Patienten > 33,4J.	52	45,594	29,122	
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Kontrollen > 33,4J.	47	58,779	29,371	,091
	Patienten > 33,4J.	54	33,783	33,750	
d ₂ Prozentrang Konzentrationsleistung	Kontrollen > 33,4J.	47	64,000	35,222	,867
	Patienten > 33,4J.	51	37,020	35,161	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Kontrollen > 33,4J.	47	5,213	1,805	,288
	Patienten > 33,4J.	56	4,946	1,519	
VLMT Lernleistung	Kontrollen > 33,4J.	47	7,021	2,489	,921
	Patienten > 33,4J.	56	5,661	2,610	
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Kontrollen > 33,4J.	47	10,702	3,250	,488
	Patienten > 33,4J.	55	8,782	2,891	
VLMT Verlust durch Interferenz	Kontrollen > 33,4J.	47	1,532	2,125	,575
	Patienten > 33,4J.	55	2,000	1,895	
VLMT Wiedererkennungs- leistung	Kontrollen > 33,4J.	47	11,872	3,669	,475
	Patienten > 33,4J.	55	10,473	4,233	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
FWIT T-Wert FWL	Kontrollen > 33,4J.	47	53,468	9,136	,611
	Patienten > 33,4J.	54	46,296	9,224	
FWIT T-Wert FSB	Kontrollen > 33,4J.	47	54,915	10,428	,792
	Patienten > 33,4J.	54	44,852	9,714	
FWIT T-Wert INT	Kontrollen > 33,4J.	47	54,723	7,231	,147
	Patienten > 33,4J.	54	48,556	8,899	
FWIT T-Wert NOM	Kontrollen > 33,4J.	47	53,085	9,742	,510
	Patienten > 33,4J.	54	48,722	11,269	
FWIT T-Wert SEL	Kontrollen > 33,4J.	47	51,128	8,791	,680
	Patienten > 33,4J.	54	55,796	8,612	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Kontrollen > 33,4J.	15	67,800	12,078	,014
	Patienten > 33,4J.	13	53,692	18,296	
MLS T-Wert Handruhe, Tremor	Kontrollen > 33,4J.	40	57,775	9,831	,136
	Patienten > 33,4J.	33	58,546	11,961	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Kontrollen > 33,4J.	39	68,846	12,197	,004
	Patienten > 33,4J.	33	63,000	16,670	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Kontrollen > 33,4J.	39	66,897	12,477	,005
	Patienten > 33,4J.	33	61,546	16,529	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Kontrollen > 33,4J.	39	74,180	10,236	,002
	Patienten > 33,4J.	33	69,061	15,988	

Die älteren Kontrollen erreichten beim ZVT IQ-Äquivalent eine durchschnittliche Punktzahl von 103,926 Punkten, die älteren Patienten erreichten diesbezüglich eine durchschnittliche Punktzahl von 85,236 Punkten. Bei den übrigen Tests erreichten die älteren Kontrollen in fast allen Subparametern bessere Werte. Der Unterschied war bezüglich der Subparameter ZVT Rohwert, MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens, MLS T-Wert Präzision Arm/ Hand, MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand und MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger signifikant ($p=0,007$; $p=0,014$; $p=0,004$; $p=0,005$; $p=0,002$). Die Mittelwerte bezüglich des Subparameters VLMT Lernleistung tendierten zur Übereinstimmung ($p=0,921$). Die älteren Patienten

erreichten dagegen bei den Subparametern d_2 Fehlerprozent (Mittelwert Patienten= 6,715, SD 6,541; Mittelwert Kontrollen= 7,714, SD 6,891), d_2 Prozentrang Fehlerrohwert (Mittelwert Patienten= 45,594, SD 29,122; Mittelwert Kontrollen= 42,761, SD 28,659), FWIT T-Wert SEL (Mittelwert Patienten= 55,796, SD 8,612; Mittelwert Kontrollen= 51,128, SD 8,791) und MLS T-Wert Handunruhe/ Tremor (Mittelwert Patienten= 58,546, SD 11,961; Mittelwert Kontrollen= 57,775, SD 9,831) bessere Mittelwerte. Die Differenz war hier jedoch nicht annähernd signifikant.

13.3.6 Vergleich zwischen den MRT Befunden der Patienten und den Testergebnissen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Kloskascore 0-3	40	89,058	51,418	,488
	Kloskascore 4-8	33	103,679	73,279	
ZVT T-Wert	Kloskascore 0-3	39	46,487	10,660	,398
	Kloskascore 4-8	34	41,088	14,343	
ZVT IQ-Äquivalent	Kloskascore 0-3	39	94,115	15,910	,633
	Kloskascore 4-8	33	88,015	18,591	
Fehlerprozent	Kloskascore 0-3	41	6,392	8,237	,463
	Kloskascore 4-8	34	8,083	7,797	
d_2 Gesamtzahl – Fehler	Kloskascore 0-3	41	369,756	90,308	,285
	Kloskascore 4-8	34	339,235	107,678	
d_2 Konzentrationsleistung	Kloskascore 0-3	41	142,000	43,854	,287
	Kloskascore 4-8	34	128,382	52,271	
d_2 Prozentrang Fehlerrohwert	Kloskascore 0-3	40	47,748	29,047	,213
	Kloskascore 4-8	33	41,458	31,929	
d_2 Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Kloskascore 0-3	41	47,932	36,407	,906
	Kloskascore 4-8	34	36,521	37,448	
d_2 Prozentrang Konzentrationsleistung	Kloskascore 0-3	41	46,195	33,921	,928
	Kloskascore 4-8	32	37,750	33,869	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Kloskascore 0-3	41	5,732	2,000	,750
	Kloskascore 4-8	35	5,514	1,991	
VLMT Lernleistung	Kloskascore 0-3	41	5,878	2,421	,595
	Kloskascore 4-8	35	5,200	2,220	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Kloskascore 0-3	41	9,805	3,172	,601
	Kloskascore 4-8	35	9,314	3,270	
VLMT Verlust durch Interferenz	Kloskascore 0-3	41	1,756	1,868	,677
	Kloskascore 4-8	35	1,400	1,973	
VLMT Wiedererkennungs- leistung	Kloskascore 0-3	41	11,781	3,581	,060
	Kloskascore 4-8	35	10,686	5,240	
FWIT T-Wert FWL	Kloskascore 0-3	41	50,146	9,377	,696
	Kloskascore 4-8	34	45,824	8,368	
FWIT T-Wert FSB	Kloskascore 0-3	41	47,537	10,048	,127
	Kloskascore 4-8	34	44,029	7,689	
FWIT T-Wert INT	Kloskascore 0-3	41	51,781	9,237	,528
	Kloskascore 4-8	34	50,235	8,432	
FWIT T-Wert NOM	Kloskascore 0-3	41	48,317	10,944	,600
	Kloskascore 4-8	34	47,471	10,437	
FWIT T-Wert SEL	Kloskascore 0-3	41	56,683	7,640	,033
	Kloskascore 4-8	34	59,147	10,097	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Kloskascore 0-3	10	65,700	17,211	,788
	Kloskascore 4-8	9	60,000	15,597	
MLS T-Wert Handruhe, Tremor	Kloskascore 0-3	24	58,917	11,151	,600
	Kloskascore 4-8	18	54,889	11,707	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Kloskascore 0-3	24	63,208	16,357	,731
	Kloskascore 4-8	18	62,389	15,527	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Kloskascore 0-3	24	60,792	16,211	,428
	Kloskascore 4-8	18	58,278	14,760	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Kloskascore 0-3	24	69,167	14,064	,790
	Kloskascore 4-8	18	67,722	14,684	

Die zugrundeliegenden MRT Befunde wurden bewertet mit Hilfe des zu diesem Zweck entwickelten Kloskascore. Die Patienten wurden bei dieser Untersuchung entsprechend ihrer MRT Befunde in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit Kloskascore 0-3

zeigten im MRT keine oder nur geringfügige Veränderungen, während Patienten mit Kloskascore 4-8 schwerwiegendere Veränderungen aufwiesen. Am ZVT nahmen 39 (40) Patienten mit keinen oder geringfügigen MRT Veränderungen und 33 (34) Patienten mit schwerwiegenden MRT Veränderungen teil. Am d_2 Test nahmen 41 (40) Patienten mit geringen MRT Veränderungen und 34 (32-34) Patienten mit schwerwiegenden MRT Veränderungen teil. Beim VLMT und FWIT lagen jeweils 41 Ergebnisse der ersten Subgruppe und 35 bzw. 34 Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor. Für die MLS lagen insgesamt 24 Ergebnisse der ersten Subgruppe und 18 Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor, für den T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen 10 Ergebnisse aus der ersten und 9 Ergebnisse aus der zweiten Subgruppe vor. Die Patienten mit Kloskascore 0-3 zeigten bei fast allen Tests bessere Leistungen als die Patienten mit Kloskascore 4-8, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war. Bei den Subparametern Gesamtzahl-Fehler und Konzentrationsleistung des d_2 Tests waren die Ergebnisse annähernd gleich ($p = 0,906$; $p = 0,928$). Beim VLMT zeigten die Patienten der zweiten Subgruppe bezüglich des Parameters Verlust durch Interferenz bessere Leistungen als die Patienten der ersten Subgruppe (Mittelwert Verlust durch Interferenz: Kloskascore 0-3 = 1,756; SD 1,868; Kloskascore 4-8 = 1,400; SD 1,973). Beim FWIT erreichten die Patienten der zweiten Subgruppe bei einem Parameter einen höheren durchschnittlichen T-Wert (Mittelwert T-Wert SEL: Kloskascore 0-3 = 56,683; SD 7,640; Kloskascore 4-8 = 59,147; SD 10,097), die Differenz war annähernd signifikant ($p = 0,33$).

13.3.7 Vergleich zwischen den aktuellen Phe Werten der Patienten und den Testergebnissen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Phe bis 17,74	48	89,397	47,565	,154
	Phe ab 17,75	46	110,466	69,148	
ZVT T-Wert	Phe bis 17,74	47	46,340	10,586	,156
	Phe ab 17,75	46	40,435	13,261	
ZVT IQ-Äquivalent	Phe bis 17,74	47	93,894	16,205	,191
	Phe ab 17,75	46	85,033	19,684	
Fehlerprozent	Phe bis 17,74	48	5,191	6,541	,078
	Phe ab 17,75	47	7,023	7,769	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Phe bis 17,74	48	361,167	77,496	,010
	Phe ab 17,75	47	327,383	110,139	
d ₂ Konzentrationsleistung	Phe bis 17,74	48	142,104	35,715	,012
	Phe ab 17,75	47	126,766	52,527	
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwert	Phe bis 17,74	47	50,955	26,261	,005
	Phe ab 17,75	47	46,934	33,065	
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Phe bis 17,74	48	39,085	34,421	,335
	Phe ab 17,75	47	37,500	37,561	
d ₂ Prozentrang Konzentrationsleistung	Phe bis 17,74	47	55,894	31,976	,135
	Phe ab 17,75	45	41,978	34,474	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Phe bis 17,74	49	6,000	2,062	,202
	Phe ab 17,75	48	5,063	1,617	
VLMT Lernleistung	Phe bis 17,74	49	5,592	2,581	,411
	Phe ab 17,75	48	5,292	2,370	
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Phe bis 17,74	49	10,327	3,288	,048
	Phe ab 17,75	47	9,043	2,881	
VLMT Verlust durch Interferenz	Phe bis 17,74	49	1,225	2,044	,252
	Phe ab 17,75	47	1,511	1,932	
VLMT Wiedererkennungs- leistung	Phe bis 17,74	49	12,061	3,705	,977
	Phe ab 17,75	47	11,553	4,388	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
FWIT T-Wert FWL	Phe bis 17,74	48	51,042	6,662	,044
	Phe ab 17,75	47	43,809	9,119	
FWIT T-Wert FSB	Phe bis 17,74	48	49,146	8,465	,853
	Phe ab 17,75	47	40,894	8,143	
FWIT T-Wert INT	Phe bis 17,74	48	52,625	7,550	,060
	Phe ab 17,75	47	47,681	10,478	
FWIT T-Wert NOM	Phe bis 17,74	48	48,167	10,444	,671
	Phe ab 17,75	47	47,468	12,240	
FWIT T-Wert SEL	Phe bis 17,74	48	55,917	7,284	,012
	Phe ab 17,75	47	60,043	10,226	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Phe bis 17,74	22	67,909	16,189	,376
	Phe ab 17,75	14	53,714	17,256	
MLS T-Wert Handruhe, Tremor	Phe bis 17,74	37	57,432	13,169	,570
	Phe ab 17,75	29	56,379	12,313	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Phe bis 17,74	37	60,324	14,834	,140
	Phe ab 17,75	29	59,759	18,458	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Phe bis 17,74	37	59,324	15,277	,898
	Phe ab 17,75	29	57,897	15,550	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Phe bis 17,74	37	66,108	14,114	,154
	Phe ab 17,75	29	66,035	16,326	

Bei dieser Untersuchung wurden die Patienten anhand ihrer aktuellen Phenylalanin-Werte in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit aktuellen Phenylalanin- Werten bis einschließlich 17,74 und Patienten mit aktuellen Phenylalanin- Werten ab 17,75, was dem Durchschnittswert des Kollektivs entsprach. Am ZVT nahmen 47 (48) Patienten der ersten Subgruppe und 46 Patienten der zweiten Subgruppen teil. Für den d_2 lagen 48 (47) Ergebnisse der ersten Subgruppe und 47 (45) Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor. Am VLMT nahmen 49 Patienten der ersten Subgruppe und 47 (48) Patienten der zweiten Subgruppe teil, für den FWIT lagen 48 Ergebnisse der ersten und 47 Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor. Für die MLS lagen 37 Ergebnisse für die erste Subgruppe

und 29 Ergebnisse für die zweite Subgruppe vor, zur Ermittlung des mittleren T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen 22 Ergebnisse der ersten und 14 Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor. Die Patienten mit niedrigerem aktuellen Phenylalanin- Wert zeigten in fast allen Subtests deutlich bessere, wenn auch nicht signifikant bessere Ergebnisse. Nur die Differenz im Prozentrang Fehlerrohwert des d_2 Tests erreichte einen signifikanten Wert ($p = 0,005$). In den Parametern Wiedergewinnungsleistung des VLMT, FWIT T-Wert FWL, d_2 Gesamtzahl-Fehler und d_2 Konzentrationsleistung war die Differenz annähernd signifikant ($p=0,048$; $p=0,044$; $p=0,010$; $p=0,012$). Dagegen war die Leistung der Subgruppen bezüglich der Parameter VLMT Wiedererkennungslleistung, FWIT T-Wert FSB und MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand) annähernd gleich ($p=0,977$; $p=0,853$; $p=0,898$). Nur beim Parameter FWIT T-Wert SEL erbrachten die Patienten mit höheren aktuellen Phenylalanin- Werten durchschnittlich bessere Leistungen (Mittelwert T-Wert SEL: Phe bis 17,74 = 55,917; SD 7,284; Phe ab 17,75 = 60,043; SD 10,226), die Differenz erreichte einen annähernd signifikanten Wert ($p=0,012$).

13.3.8 Vergleich zwischen dem aktuellen Diätstatus der Patienten und den Testergebnissen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	keine Diät	64	99,328	61,448	,592
	Diät/gelockerte	43	93,484	50,101	
	Diät				
ZVT T-Wert	keine Diät	65	42,846	13,453	,741
	Diät/gelockerte	42	45,024	12,080	
	Diät				
ZVT IQ-Äquivalent	keine Diät	64	89,688	18,585	,977
	Diät/gelockerte	42	91,881	18,313	
	Diät				
Fehlerprozent	keine Diät	65	6,407	6,962	,682
	Diät/gelockerte	44	6,093	7,412	
	Diät				

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	keine Diät	65	351,415	100,878	,688
	Diät/gelockerte	44	357,296	101,636	
	Diät				
d ₂ Konzentrationsleistung	keine Diät	65	135,985	47,054	,925
	Diät/gelockerte	44	140,046	48,088	
	Diät				
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwer	keine Diät	64	47,156	30,059	,790
	Diät/gelockerte	43	50,254	30,902	
	Diät				
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	keine Diät	65	42,591	35,932	,265
	Diät/gelockerte	44	38,975	38,977	
	Diät				
d ₂ Prozentrang Konzentrationsleistung	keine Diät	62	42,903	34,706	,422
	Diät/gelockerte	44	57,205	33,513	
	Diät				
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	keine Diät	65	5,369	1,710	,154
	Diät/gelockerte	46	5,826	2,058	
	Diät				
VLMT Lernleistung	keine Diät	65	5,723	2,478	,976
	Diät/gelockerte	46	5,348	2,406	
	Diät				
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	keine Diät	65	9,523	3,021	,298
	Diät/gelockerte	45	10,089	3,274	
	Diät				
VLMT Verlust durch Interferenz	keine Diät	65	1,569	1,803	,143
	Diät/gelockerte	45	1,222	2,120	
	Diät				
VLMT Wiedererkennungs- leistung	keine Diät	65	11,600	4,429	,527
	Diät/gelockerte	45	11,889	3,632	
	Diät				
FWIT T-Wert FWL	keine Diät	65	46,969	9,017	,298
	Diät/gelockerte	44	49,636	7,791	
	Diät				

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
FWIT T-Wert FSB	keine Diät	65	44,723	9,215	,916
	Diät/gelockerte	44	47,159	9,281	
	Diät				
FWIT T-Wert INT	keine Diät	65	49,523	8,000	,244
	Diät/gelockerte	44	51,955	9,489	
	Diät				
FWIT T-Wert NOM	keine Diät	65	47,508	10,511	,684
	Diät/gelockerte	44	48,182	10,972	
	Diät				
FWIT T-Wert SEL	keine Diät	65	57,723	10,018	,063
	Diät/gelockerte	44	57,500	7,864	
	Diät				
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	keine Diät	15	59,267	19,594	,209
	Diät/gelockerte	22	63,273	17,335	
	Diät				
MLS T-Wert Handruhe, Tremor	keine Diät	39	59,051	12,288	,571
	Diät/gelockerte	31	55,968	13,162	
	Diät				
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	keine Diät	39	64,128	15,685	,844
	Diät/gelockerte	31	56,516	16,653	
	Diät				
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	keine Diät	39	63,282	12,779	,324
	Diät/gelockerte	31	53,355	15,980	
	Diät				
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	keine Diät	39	70,513	12,868	,174
	Diät/gelockerte	31	61,903	15,938	
	Diät				

Die Einteilung in die Subgruppen erfolgte nach dem aktuellen Diätstatus der Patienten; die erste Subgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die aktuell keine Diät hielten, die zweite Subgruppe hielt zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät. Für den ZVT, den d_2 , den VLMT und den FWIT lagen 65 (64, 62) Ergebnisse der ersten Subgruppe und 44 (42-46) Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor.

An der MLS nahmen 39 Patienten der ersten Subgruppe und 31 Patienten der zweiten Subgruppe teil, zur Berechnung des Mittelwerts für T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen 15 Ergebnisse der ersten und 22 Ergebnisse der zweiten Subgruppe vor. Patienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät hielten, erreichten in den meisten Subtests deutlich bessere, wenn auch nicht signifikant bessere Mittelwerte. Für die Parameter d_2 Prozentrang Gesamtzahl-Fehler (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 38,975; SD 38,977; Patienten ohne Diät = 42,591; SD 35,932), VLMT Lernleistung (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 5,348; SD 2,406; Patienten ohne Diät = 5,723; SD 2,478), FWIT T-Wert SEL (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 57,500; SD 7,864; Patienten ohne Diät = 57,723; SD 10,018), MLS T-Wert Handunruhe, Tremor (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 55,968; SD 13,162; Patienten ohne Diät = 59,051; SD 12,288), MLS T-Wert Präzision Arm, Hand (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 56,516; SD 16,653; Patienten ohne Diät = 64,128; SD 15,685), MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm, Hand (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 53,355; SD 15,980; Patienten ohne Diät = 63,282; SD 12,779) und MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger (Mittelwert: Patienten mit strenger/ gelockerter Diät = 61,903; SD 15,938; Patienten ohne Diät = 70,513; SD 12,868) zeigten Patienten ohne aktuelle Diät bessere Ergebnisse. Die Differenz der Leistung bezüglich des Parameters FWIT T-Wert SEL war annähernd signifikant ($p=0,063$). Die Leistungen der Subgruppen bezüglich der Parameter ZVT IQ Äquivalent, d_2 Konzentrationsleistung, VLMT Lernleistung und FWIT T-Wert FSB tendierten zur Übereinstimmung ($p=0,977$, $p=0,925$, $p=0,976$, $p=0,916$).

13.3.9 Vergleich zwischen dem Alter des Diätabbruches der älteren Patienten und den Testergebnissen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Abbruch bis 15 J	34	101,818	72,965	,597
	Abbruch mit 16 J oder später	30	91,965	36,157	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT T-Wert	Abbruch bis 15 J	35	42,143	13,373	,743
	Abbruch mit 16 J oder später	30	44,167	12,863	
ZVT IQ-Äquivalent	Abbruch bis 15 J	34	89,456	16,819	,326
	Abbruch mit 16 J oder später	30	90,850	19,364	
Fehlerprozent	Abbruch bis 15 J	35	6,263	6,856	,689
	Abbruch mit 16 J oder später	30	6,531	7,515	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Abbruch bis 15 J	35	348,629	83,853	,244
	Abbruch mit 16 J oder später	30	360,933	103,416	
d ₂ Konzentrationsleistung	Abbruch bis 15 J	35	134,371	38,870	,165
	Abbruch mit 16 J oder später	30	139,167	50,221	
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwer	Abbruch bis 15 J	34	46,029	29,782	,509
	Abbruch mit 16 J oder später	30	47,467	31,098	
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Abbruch bis 15 J	35	41,489	32,898	,536
	Abbruch mit 16 J oder später	30	44,420	35,152	
d ₂ Prozentrang Konzentrationsleistung	Abbruch bis 15 J	34	36,529	32,642	,498
	Abbruch mit 16 J oder später	28	47,464	36,430	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Abbruch bis 15 J	35	5,114	1,659	,485
	Abbruch mit 16 J oder später	30	5,733	1,660	
VLMT Lernleistung	Abbruch bis 15 J	35	5,029	2,491	,309
	Abbruch mit 16 J oder später	30	6,333	2,309	
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Abbruch bis 15 J	35	8,314	2,665	,361
	Abbruch mit 16 J oder später	30	10,600	2,931	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
VLMT Verlust durch Interferenz	Abbruch bis 15 J	35	1,943	1,589	,333
	Abbruch mit 16 J oder später	30	1,333	1,900	
VLMT Wiedererkennungslleistung	Abbruch bis 15 J	35	10,343	5,093	,011
	Abbruch mit 16 J oder später	30	12,633	2,822	
FWIT T-Wert FWL	Abbruch bis 15 J	35	48,429	9,306	,871
	Abbruch mit 16 J oder später	30	47,400	8,954	
FWIT T-Wert FSB	Abbruch bis 15 J	35	46,857	9,552	,933
	Abbruch mit 16 J oder später	30	45,700	9,914	
FWIT T-Wert INT	Abbruch bis 15 J	35	50,343	8,349	,901
	Abbruch mit 16 J oder später	30	51,200	8,604	
FWIT T-Wert NOM	Abbruch bis 15 J	35	48,486	10,788	,668
	Abbruch mit 16 J oder später	30	48,300	9,136	
FWIT T-Wert SEL	Abbruch bis 15 J	35	55,771	8,146	,128
	Abbruch mit 16 J oder später	30	58,133	10,650	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Abbruch bis 15 J	6	67,500	16,294	,337
	Abbruch mit 16 J oder später	7	63,429	20,280	
MLS T-Wert Handunruhe, Tremor	Abbruch bis 15 J	19	64,000	9,304	,346
	Abbruch mit 16 J oder später	20	56,300	12,478	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Abbruch bis 15 J	19	67,842	13,163	,599
	Abbruch mit 16 J oder später	20	66,250	13,703	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Abbruch bis 15 J	19	63,000	14,213	,094
	Abbruch mit 16 J oder später	20	65,200	12,055	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
MLS T-Wert	Abbruch bis 15 J	19	71,316	13,549	,199
Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Abbruch mit 16 J oder später	20	73,400	10,049	

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurde das Patientenkollektiv in 4 Subgruppen unterteilt: Zunächst in die Subgruppen Patienten bis einschließlich 33,4 Jahre und Patienten über 33,4 Jahre. Für diese Untersuchung wurde nur das ältere Patientenkollektiv herangezogen, welches anhand des Alters beim Diätabbruch in zwei weitere Subgruppen unterteilt wurde: Diätabbruch bis 15 Jahre, Abbruch mit 16 Jahren oder später. Für den ZVT, den d_2 , den VLMT und den FWIT lagen insgesamt 35 (34) Ergebnisse von Patienten mit früherem Diätabbruch und 30 (28) Ergebnisse von Patienten mit späterem Diätabbruch vor. An der MLS nahmen 19 Patienten mit früherem Diätabbruch und 20 Patienten mit späterem Diätabbruch teil, für die Berechnung des Mittelwerts vom T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen 6 Ergebnisse von Patienten mit früherem und 7 Ergebnisse von Patienten mit späterem Diätabbruch vor. Unter den älteren Patienten zeigten Patienten mit späterem Diätabbruch in den meisten Subtests deutlich bessere Ergebnisse. In den Parametern d_2 Fehlerprozent (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 6,531; SD 7,515; Abbruch mit 15 Jahren = 6,263; SD 6,856), FWIT T-Wert FWL (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 47,400; SD 8,954; Abbruch mit 15 Jahren = 48,429; SD 9,306), FWIT T-Wert FSB (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 45,700; SD 9,914; Abbruch mit 15 Jahren = 46,857; SD 9,552), FWIT T-Wert NOM (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 48,300; SD 9,136; Abbruch mit 15 Jahren = 48,486; SD 10,788), MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 63,429; SD 20,280; Abbruch mit 15 Jahren = 67,500; SD 16,294), MLS T-Wert Handunruhe, Tremor (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 56,300; SD 12,478; Abbruch mit 15 Jahren = 64,000; SD 9,304) und MLS T-Wert Präzision Arm, Hand (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 66,250; SD 13,703; Abbruch mit 15 Jahren = 67,842; SD 13,163) zeigten dagegen

Patienten mit früherem Diätabbruch bessere Leistungen. Die Leistungen tendierten bezüglich der Parameter FWIT T-Wert FSB und FWIT T-Wert INT zur Übereinstimmung ($p= 0,933$, $p= 0,901$), während sich bezüglich der Parameter VLMT Wiedererkennungslleistung und MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm, Hand ein annähernd signifikanter Unterschied zugunsten des Kollektivs mit späterem Diätabbruch zeigte ($p= 0,011$, $p= 0,094$).

13.3.10 Vergleich zwischen dem Alter des Diätabbruches der jüngeren Patienten und den Testergebnissen

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
ZVT Rohwert	Abbruch bis 15 J	11	89,705	42,329	,825
	Abbruch mit 16 J oder später	17	79,929	31,004	
ZVT T-Wert	Abbruch bis 15 J	12	39,500	15,641	,650
	Abbruch mit 16 J oder später	17	47,235	12,721	
ZVT IQ-Äquivalent	Abbruch bis 15 J	11	89,227	14,740	,387
	Abbruch mit 16 J oder später	17	95,588	18,888	
Fehlerprozent	Abbruch bis 15 J	12	7,410	8,678	,574
	Abbruch mit 16 J oder später	17	5,840	7,082	
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Abbruch bis 15 J	12	370,417	81,804	,712
	Abbruch mit 16 J oder später	17	387,471	87,706	
d ₂ Konzentrationsleistung	Abbruch bis 15 J	12	138,667	42,756	,755
	Abbruch mit 16 J oder später	17	149,765	44,394	
d ₂ Prozenrang Fehlerrohwert	Abbruch bis 15 J	12	41,258	30,966	,749
	Abbruch mit 16 J oder später	17	50,177	30,938	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
d ₂ Prozentrang	Abbruch bis 15 J	12	43,908	35,755	,804
Gesamtzahl – Fehler	Abbruch mit 16 J oder später	17	49,377	35,317	
d ₂ Prozentrang	Abbruch bis 15 J	12	47,250	34,986	,482
Konzentrationsleistung	Abbruch mit 16 J oder später	17	59,294	30,387	
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Abbruch bis 15 J	12	5,750	1,815	,414
	Abbruch mit 16 J oder später	17	6,118	1,764	
VLMT Lernleistung	Abbruch bis 15 J	12	3,417	1,929	,948
	Abbruch mit 16 J oder später	17	6,647	1,935	
VLMT Wiedergewinnungs- leistung	Abbruch bis 15 J	12	8,167	2,553	,725
	Abbruch mit 16 J oder später	17	11,941	2,410	
VLMT Verlust durch Interferenz	Abbruch bis 15 J	12	1,000	1,537	,936
	Abbruch mit 16 J oder später	17	,588	1,372	
VLMT Wiedererkennungs- leistung	Abbruch bis 15 J	12	10,750	5,172	,000
	Abbruch mit 16 J oder später	17	14,059	1,345	
FWIT T-Wert FWL	Abbruch bis 15 J	12	49,667	6,880	,400
	Abbruch mit 16 J oder später	17	48,059	8,058	
FWIT T-Wert FSB	Abbruch bis 15 J	12	46,250	9,725	,822
	Abbruch mit 16 J oder später	17	47,529	9,063	
FWIT T-Wert INT	Abbruch bis 15 J	12	49,417	7,354	,443
	Abbruch mit 16 J oder später	17	54,765	8,258	
FWIT T-Wert NOM	Abbruch bis 15 J	12	44,333	9,277	,458
	Abbruch mit 16 J oder später	17	50,765	9,903	

	Teilnehmergruppe	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz
FWIT T-Wert SEL	Abbruch bis 15 J	12	55,667	10,192	,953
	Abbruch mit 16 J oder später	17	60,294	10,325	
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Abbruch bis 15 J	5	67,800	18,199	,953
	Abbruch mit 16 J oder später	6	68,167	17,463	
MLS T-Wert Handruhe, Tremor	Abbruch bis 15 J	6	71,000	11,437	,857
	Abbruch mit 16 J oder später	13	54,000	13,096	
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Abbruch bis 15 J	6	55,000	12,712	,206
	Abbruch mit 16 J oder später	13	64,846	14,479	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Abbruch bis 15 J	6	49,500	6,091	,026
	Abbruch mit 16 J oder später	13	61,692	12,802	
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Abbruch bis 15 J	6	58,500	14,653	,814
	Abbruch mit 16 J oder später	13	70,769	11,322	

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurde das Patientenkollektiv in 4 Subgruppen unterteilt: Zunächst in die Subgruppen Patienten bis einschließlich 33,4 Jahre und Patienten über 33,4 Jahre. Für diese Untersuchung wurde nur das jüngere Patientenkollektiv herangezogen, welches anhand des Alters beim Diätabbruch in zwei weitere Subgruppen unterteilt wurde: Diätabbruch bis 15 Jahre, Abbruch mit 16 Jahren oder später. Für den ZVT, den d_2 , den VLMT und den FWIT lagen insgesamt 12 (11) Ergebnisse von Patienten mit früherem Diätabbruch und 17 Ergebnisse von Patienten mit späterem Diätabbruch vor. An der MLS nahmen 6 Patienten mit früherem Diätabbruch und 13 Patienten mit späterem Diätabbruch teil, für die Berechnung des Mittelwerts vom T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens lagen 5 Ergebnisse von Patienten mit früherem und 6 Ergebnisse von Patienten mit späterem Diätabbruch vor. Unter den jüngeren Patienten zeigten Patienten mit späterem Diätabbruch in den meisten Subtests deutlich bessere Ergebnisse. Die Leistungsdifferenz im Subtest VLMT

Wiedererkennungslleistung war signifikant ($p= 0,000$) zugunsten des Kollektivs mit späterem Diätabbruch, die Leistungsdifferenz bezüglich des Parameters MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm, Hand war annähernd signifikant ($p= 0,026$) zugunsten des Kollektivs mit späterem Diätabbruch. Dagegen zeigten Patienten mit früherem Diätabbruch bessere Leistungen bezüglich der Parameter FWIT T-Wert FWL (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 48,059; SD 8,058; Abbruch mit 15 Jahren = 49,667; SD 6,880) und MLS T-Wert Handunruhe, Tremor (Mittelwert: Abbruch mit 16 Jahren oder später = 54,000; SD 13,096; Abbruch mit 15 Jahren = 71,000; SD 11,437). Die Leistungen der einzelnen Subgruppen bezüglich der Parameter VLMT Lernleistung, FWIT T-Wert SEL und MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens tendierten zur Übereinstimmung ($p= 0,948$, $p= 0,953$, $p= 0,953$).

13.4 Korrelationstabellen

13.4.1 Korrelationen verschiedener Diätparameter mit den Testergebnissen

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung	Aktuell Diät
ZVT Rohwert	Korrelation	,440**	,081	-,001	-,105	-,080
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,411	,996	,429	,411
	Anzahl	109	105	64	59	107
ZVT IQ-Äquivalent	Korrelation	-,385**	-,155	-,100	-,002	,147
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,115	,431	,987	,132
	Anzahl	108	104	64	58	106
d ₂ Fehlerprozent	Korrelation	,229*	,053	,032	-,153	-,084
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,016	,593	,802	,246	,386
	Anzahl	111	106	65	59	109
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Korrelation	-,515**	-,212*	-,033	,148	,130
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,029	,795	,264	,180
	Anzahl	111	106	65	59	109
d ₂ Konzentrationsleistung	Korrelation	-,483**	-,175	-,022	,167	,149
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,073	,862	,205	,123
	Anzahl	111	106	65	59	109

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung	Aktuell Diät
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwert	Korrelation nach Pearson	-,263**	-,062	,001	,198	,136
	Signifikanz (2-seitig)	,006	,532	,993	,136	,164
	Anzahl	109	104	64	58	107
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Korrelation nach Pearson	-,460**	-,232*	,080	,241	,084
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,017	,529	,066	,384
	Anzahl	111	106	65	59	109
d ₂ Prozentrang Konzentrationsleistung	Korrelation nach Pearson	-,280**	-,068	,051	,132	,157
	Signifikanz (2-seitig)	,003	,498	,693	,326	,109
	Anzahl	108	103	62	57	106
VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung	Korrelation nach Pearson	-,406**	-,066	,097	,166	,104
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,500	,440	,209	,279
	Anzahl	113	108	65	59	111
VLMT Lernleistung	Korrelation nach Pearson	-,084	-,020	,159	,036	,016
	Signifikanz (2-seitig)	,379	,836	,207	,789	,869
	Anzahl	113	108	65	59	111
VLMT Wiedergewinnungsleistung	Korrelation nach Pearson	-,284**	,081	,114	,163	,089
	Signifikanz (2-seitig)	,002	,406	,365	,217	,353
	Anzahl	112	107	65	59	110

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung	Aktuell Diät
VLMT Verlust durch Interferenz	Korrelation	,067	-,184	,045	-,046	-,010
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,483	,058	,723	,730	,921
	Anzahl	112	107	65	59	110
VLMT Wiedererkennungsleistung	Korrelation	-,304**	,132	,016	-,051	,005
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,001	,174	,897	,699	,957
	Anzahl	112	107	65	59	110
FWIT T- Wert FWL	Korrelation	-,204*	-,026	-,154	-,070	,190*
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,032	,793	,220	,597	,048
	Anzahl	111	106	65	59	109
FWIT T- Wert FSB	Korrelation	-,119	-,101	-,172	-,209	,139
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,213	,305	,170	,112	,149
	Anzahl	111	106	65	59	109
FWIT T- Wert INT	Korrelation	-,356**	-,110	-,087	-,012	,157
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,262	,489	,926	,102
	Anzahl	111	106	65	59	109
FWIT T- Wert NOM	Korrelation	,050	-,077	-,076	-,156	-,024
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,603	,434	,546	,237	,802
	Anzahl	111	106	65	59	109

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung	Aktuell Diät
FWIT T-Wert SEL	Korrelation	-,358**	,000	,043	,240	-,022
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,000	1,000	,737	,067	,818
	Anzahl	111	106	65	59	109
MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Korrelation	-,425**	-,426**	-,046	-,059	,109
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,009	,009	,882	,833	,519
	Anzahl	37	37	13	15	37
MLS T-Wert Handunruhe, Tremor	Korrelation	,082	-,111	-,326*	-,017	-,044
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,494	,362	,043	,923	,718
	Anzahl	72	69	39	35	70
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Korrelation	-,179	-,771**	,079	,187	-,114
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,131	,000	,632	,283	,346
	Anzahl	72	69	39	35	70
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Korrelation	-,186	-,656**	,046	-,054	-,243*
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,118	,000	,779	,759	,043
	Anzahl	72	69	39	35	70
MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Korrelation	-,201	-,748**	,194	,074	-,190
	nach Pearson					
	Signifikanz (2-seitig)	,091	,000	,237	,674	,114
	Anzahl	72	69	39	35	70

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe-Jahres- mediane	Kloska- Gesamt- score
ZVT Rohwert	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,213* ,040 94	,110 ,476 44	,208* ,047 92	,184 ,120 73
ZVT IQ- Äquivalent	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,375** ,000 93	-,194 ,213 43	-,248* ,018 91	-,214 ,071 72
Fehlerprozent	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,164 ,113 95	-,067 ,662 45	,223* ,031 94	,084 ,476 75
d ₂ Gesamtzahl – Fehler	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,269** ,008 95	-,230 ,128 45	-,206* ,047 94	-,082 ,483 75
d ₂ Konzentratio nsleistung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,255* 0,13 95	-,167 ,274 45	-,210* 0,42 94	-,081 ,487 75

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe-Jahres- mediane	Kloska- Gesamt- score
d ₂ Prozentrang Fehlerrohwert	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,155 ,136 94	,086 ,583 43	-,213* ,042 92	-,017 ,889 73
d ₂ Prozentrang Gesamtzahl – Fehler	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,102 ,324 95	-,264 ,079 45	-,111 ,287 94	-,131 ,216 91
d ₂ Prozentrang Konzentratio nsleistung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,212* ,043 92	-,144 ,346 45	-,131 ,216 91	-,043 ,716 73
VLMT Unmittelbare Gedächtnislei stung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,269** ,008 97	-,179 ,240 45	-,283** ,005 96	-,138 ,235 76
VLMT Lernleistung	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	-,059 ,566 97	-,035 ,820 45	-,151 ,141 96	-,037 ,753 76

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe-Jahres- mediane	Kloska- Gesamt- score
VLMT Wiedergewin- nungs- leistung	Korrelation	-,295**	-,123	-,288**	-,107
	nach				
	Pearson	,003	,422	,005	,360
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	96	45	95	76
VLMT Verlust durch Interferenz	Korrelation	,192	,006	,030	-,019
	nach				
	Pearson	,061	,970	,772	,870
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	96	45	95	76
VLMT Wiedererkenn- ungs- leistung	Korrelation	-,130	-,127	-,192	-,140
	nach				
	Pearson	,206	,407	0,62	,229
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	96	45	95	76
FWIT T-Wert FWL	Korrelation	-,499**	-,381**	-,376**	-,190
	nach				
	Pearson	,000	,010	,000	,102
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	95	45	94	75
FWIT T-Wert FSB	Korrelation	-,511**	-,197	-,420**	-,232*
	nach				
	Pearson	,000	,194	,000	,046
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	95	45	94	75

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe-Jahres- mediane	Kloska- Gesamt- score
FWIT T-Wert INT	Korrelation	-,364**	-,027	-,287**	-,095
	nach				
	Pearson	,000	,860	,005	,416
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	95	45	94	75
FWIT T-Wert NOM	Korrelation	,002	,247	,029	-,118
	nach				
	Pearson	,988	,101	,782	,313
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	95	45	94	75
FWIT T-Wert SEL	Korrelation	,165	,133	,161	,100
	nach				
	Pearson	,109	,383	,122	,392
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	95	45	94	75
MLS T-Wert Zielgerichtet- heit des Verhaltens	Korrelation	-,370*	-1,000**	-,246	,023
	nach				
	Pearson	,026	.	,147	,925
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	36	2	36	19
MLS T-Wert Handunruhe, Tremor	Korrelation	-,194	-,036	-,264*	-,179
	nach				
	Pearson	,119	,879	,038	,257
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	66	20	62	42

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe-Jahres- mediane	Kloska- Gesamt- score
MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Korrelation	-,006	-,058	-,029	,010
	nach				
	Pearson	,959	,808	,820	,951
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	66	20	62	42
MLS T-Wert Geschwindig- keit (Arm, Hand)	Korrelation	-,063	,218	,065	-,102
	nach				
	Pearson	,618	,355	,614	,521
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	66	20	62	42
MLS T-Wert Geschwindig- keit (Handgelenk, Finger)	Korrelation	-,013	,064	-,016	-,061
	nach				
	Pearson	,920	,789	,901	,699
	Signifikanz (2-seitig) Anzahl	66	20	62	42

Das Alter der Patienten korrelierte signifikant negativ mit dem ZVT T-Wert ($p = 0,001$) und dem ZVT IQ-Äquivalent ($p = 0,000$) sowie mit d_2 Gesamtzahl-Fehler ($p = 0,000$), d_2 Konzentrationsleistung ($p = 0,000$), d_2 Prozentrang-Fehlerrohwert ($p = 0,006$), d_2 Prozentrang Gesamtzahl-Fehler ($p = 0,000$), d_2 Prozentrang Konzentrationsleistung ($p = 0,003$), VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung ($p = 0,000$), VLMT Wiedergewinnungsleistung ($p = 0,002$) und Wiedererkennungisleistung ($p = 0,001$), FWIT T-Wert FWL ($p = 0,032$), INT ($p = 0,000$), SEL ($p = 0,000$) und MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens ($p = 0,009$). Es fand sich eine positive signifikante Korrelation zwischen dem Alter und dem ZVT Rohwert ($p = 0,000$) und d_2 Fehlerprozent ($p = 0,016$). Der Diätbeginn korrelierte signifikant negativ d_2 Gesamtzahl-Fehler ($p = 0,029$), d_2 Prozentrang Gesamtzahl-Fehler ($p = 0,017$), MLS T-Wert

Zielgerichtetheit des Verhaltens ($p= 0,009$), MLS T-Wert Präzision Arm/ Hand ($p= 0,000$), MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand ($p= 0,000$) und MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger ($p= 0,000$).

Der Diätabbruch korrelierte signifikant negativ mit MLS T-Wert Handunruhe/ Tremor ($p= 0,043$), der aktuelle Diätstatus korrelierte signifikant mit dem FWIT T-Wert FWL ($p= 0,048$) und signifikant negativ MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand ($p= 0,043$).

Der aktuelle Phe-Wert korrelierte signifikant mit dem ZVT Rohwert ($p= 0,040$) und signifikant negativ mit dem ZVT T-Wert ($p= 0,000$) und dem ZVT IQ-Äquivalent ($p= 0,000$) sowie mit d_2 Gesamtzahl-Fehler ($p= 0,008$), d_2 Konzentrationsleistung ($p= 0,013$), d_2 Prozentrang Konzentrationsleistung ($p= 0,043$), VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung ($p= 0,008$), VLMT Wiedergewinnungsleistung ($p= 0,003$), FWIT T-Wert FWL ($p= 0,000$), FSB ($p= 0,000$), INT ($p= 0,000$) und MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens ($p= 0,026$). Die Phenylalanin- Werte der Kindheit korrelierten signifikant negativ mit dem FWIT T-Wert FWL ($p= 0,010$) und mit MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens.

Die Mittelwerte der Phenylalanin- Jahresmediane korrelierten signifikant positiv mit dem ZVT Rohwert ($p= 0,047$) und d_2 Fehlerprozent ($p= 0,031$), sie korrelierten signifikant negativ mit ZVT T-Wert ($p= 0,034$) und dem ZVT IQ-Äquivalent ($p= 0,018$) sowie mit d_2 Gesamtzahl-Fehler ($p= 0,047$), d_2 Konzentrationsleistung ($p= 0,042$), d_2 Prozentrang Fehlerrohwert ($p= 0,042$), VLMT Unmittelbare Gedächtnisleistung ($p= 0,005$), VLMT Wiedergewinnungsleistung ($p= 0,005$), FWIT T-Wert FWL ($p= 0,000$), FSB ($p= 0,000$), INT ($p= 0,005$) und MLS T-Wert Handunruhe/ Tremor ($p= 0,038$). Der Kloskascorrelierte signifikant negativ mit FWIT T-Wert FSB ($p= 0,046$).

13.4.2 Korrelationen der einzelnen Diätparameter

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung	Aktuell Diät
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	1	,225*	-,096	-,412**	,009
	Signifikanz (2-seitig)	.	,018	,439	,001	,922
	Anzahl	116	110	67	61	113
Diätbeginn	Korrelation nach Pearson	,225*	1	,185	-,185	-,031
	Signifikanz (2-seitig)	,018	.	,137	,153	,750
	Anzahl	110	110	66	61	110
Diätabbruch	Korrelation nach Pearson	-,096	,185	1	,722**	,071
	Signifikanz (2-seitig)	,439	,137	.	,000	,569
	Anzahl	67	66	67	31	67
Beginn der Diätlockerung	Korrelation nach Pearson	-,412**	-,185	,722**	1	-,013
	Signifikanz (2-seitig)	,001	,153	,000	.	,923
	Anzahl	61	61	31	61	61
Aktuell Diät?	Korrelation nach Pearson	,009	-,031	,071	-,013	1
	Signifikanz (2-seitig)	,922	,750	,569	,923	.
	Anzahl	113	110	67	61	113

		Alter in Jahren	Diätbeginn	Diätabbruch	Beginn der Diätlockerung	Aktuell Diät
aktueller Phe-Wert	Korrelation nach Pearson	,099	,052	,373**	,207	,059
	Signifikanz (2-seitig)	,328	,618	,004	,136	,569
	Anzahl	99	96	57	53	97
Phe Werte i.d. Kindheit	Korrelation nach Pearson	,185	,130	,061	-,186	-,102
	Signifikanz (2-seitig)	,218	,405	,768	,324	,505
	Anzahl	46	43	26	30	45
Mittelwert Phe-Jahresmediane	Korrelation nach Pearson	,071	,082	,326*	,122	,089
	Signifikanz (2-seitig)	,438	,435	,016	,390	,386
	Anzahl	99	94	54	52	97
Kloska-Gesamt-score	Korrelation nach Pearson	-,077	,229	,615**	,290	,075
	Signifikanz (2-seitig)	,507	,052	,000	,066	,517
	Anzahl	77	73	44	41	76

		aktuelle Phe-Werte	Phe Werte i.d. Kindheit	Mittelwert Phe-Jahresmediane	Kloska-Gesamt-score
Alter in Jahren	Korrelation nach Pearson	,099	,185	,071	-,077
	Signifikanz (2-seitig)	,328	,218	,483	,507
	Anzahl	99	46	99	77

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe- Jahres- mediane	Kloska-Gesamt- score
Diät- beginn	Korrelation	,052	,130	,082	,229
	nach Pearson				
	Signifikanz (2- seitig)	,618	,405	,435	0,52
	Anzahl	96	43	94	73
Diät- abbruch	Korrelation	,373**	,061	,326*	,615**
	nach Pearson				
	Signifikanz (2- seitig)	,004	,768	,016	,000
	Anzahl	57	26	54	44
Beginn der Diät- lockerung	Korrelation	,207	-,186	,122	,290
	nach Pearson				
	Signifikanz (2- seitig)	,136	,324	,390	,066
	Anzahl	53	30	52	41
Aktuell Diät?	Korrelation	,059	-,102	,089	,075
	nach Pearson				
	Signifikanz (2- seitig)	,569	,505	,386	,517
	Anzahl	97	45	97	76
aktueller Phe-Wert	Korrelation	1	,299	,760**	,452**
	nach Pearson				
	Signifikanz (2- seitig)	.	0,81	,000	,000
	Anzahl	99	35	87	66
Phe Werte i.d. Kindheit	Korrelation	,299	1	,518**	,119
	nach Pearson				
	Signifikanz (2- seitig)	,081	.	,000	,497
	Anzahl	35	46	46	35

		aktuelle Phe- Werte	Phe Werte i.d. Kind- heit	Mittel- wert Phe- Jahres- mediane	Kloska-Gesamt- score
Mittel- wert Phe- Jahres- mediane	Korrelation nach Pearson	,760**	,518**	1	,460**
	Signifikanz (2- seitig)	,000	,000	.	,000
	Anzahl	87	46	99	65
Kloska- Gesamt- score	Korrelation nach Pearson	,452**	,119	,460**	1
	Signifikanz (2- seitig)	,000	,497	,000	.
	Anzahl	66	35	65	77

Folgende Parameter korrelierten signifikant: Diätbeginn und Alter ($p= 0,018$), Beginn der Diätlockerung und Diätabbruch ($p= 0,000$), aktueller Phenylalanin-Wert und Diätabbruch ($p= 0,004$), Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane und Diätabbruch ($p= 0,016$), Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane und aktuelle Phenylalanin-Werte ($p= 0,000$), Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane und Phenylalanin-Werte in der Kindheit ($p= 0,000$), sowie Kloskascore und Diätabbruch ($p= 0,000$), Kloskascore und aktuelle Phenylalanin- Werte ($p= 0,000$) und Kloskascore und Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane ($p= 0,000$). Die Parameter Beginn der Diätlockerung und Alter in Jahren korrelierten signifikant negativ ($p= 0,001$).

13.4.3 Einfluss des sozioökonomischen Status bzw. des SES des Patienten auf dessen Diätführung

Insgesamt wurde von 82 Patienten der sozioökonomische Status (SES) des Patienten, welcher sich nach dem Ausbildungsgrad des Patienten richtet, erhoben.

Von 79 diesbezüglich befragten Patienten hielten alle Patienten mit einem SES gleich null zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät, was einem Anteil von 6,3% an dem

Kollektiv der diesbezüglich Befragten entsprach. Von den Patienten mit einem SES gleich 1 hielten 42 (64,6%) zum Zeitpunkt der Untersuchung keine und 23 (35,4%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät. Von den Patienten mit einem SES gleich 2 hielten 5 (55,6%) zum Zeitpunkt der Untersuchung keine und 4 (44,4%) eine gelockerte oder strenge Diät. Von 54 diesbezüglich befragten Patienten hatten 3 (75,0%) der Patienten mit einem SES gleich null bis zum Alter von 15 Jahren ihre Diät bereits abgebrochen, nur einer (25,0%) hatte seine Diät länger fortgesetzt. Von den Patienten mit einem SES gleich 1 hatten 26 (57,8%) ihre Diät bis zu einem Alter von 15 Jahren abgebrochen, während 19 (42,2%) diese länger fortgesetzt haben. Von den Patienten mit einem SES gleich 2 hat nur ein Patient (20,0%) seine Diät bis zu einem Alter von 15 Jahren abgebrochen, während die vier Übrigen diese fortgesetzt haben (80,0%).

		Zur Zeit keine Diät	Zur Zeit Diät oder gelockerte Diät	Gesamt
SES des Patienten ,00	Anzahl % von SES des Patienten % der Gesamtzahl	5 100,0% 6,3%	0 ,0% ,0%	5 100,0% 6,3%
SES des Patienten 1,00	Anzahl % von SES des Patienten % der Gesamtzahl	42 64,6% 53,2%	23 35,4% 29,1%	65 100,0% 82,3%
SES des Patienten 2,00	Anzahl % von SES des Patienten % der Gesamtzahl	5 55,6% 6,3%	4 44,4% 5,1%	9 100,0% 11,4%
Gesamt	Anzahl % von SES des Patienten % der Gesamtzahl	52 65,8% 65,8%	27 34,2% 34,2%	79 100,0% 100,0%

		Abbruch bis 15 Jahre	Abbruch mit 16 Jahren oder später	Gesamt
SES des Patienten ,00	Anzahl % von SES des Patienten % der Gesamtzahl	3 75,0% 5,6%	1 25,0% 1,9%	4 100,0% 7,4%

		Abbruch bis 15 Jahre	Abbruch mit 16 Jahren oder später	Gesamt
SES des Patienten 1,00	Anzahl	26	19	45
	% von SES des Patienten	57,8%	42,2%	100,0%
	% der Gesamtzahl	48,1%	35,2%	83,3%
SES des Patienten 2,00	Anzahl	1	4	5
	% von SES des Patienten	20,0%	80,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	1,9%	7,4%	9,3%
Gesamt	Anzahl	30	24	54
	% von SES des Patienten	55,6%	44,4%	100,0%
	% der Gesamtzahl	55,6%	44,4%	100,0%

Der familienbezogene sozioökonomische Status wurde bei insgesamt 78 Patienten erhoben.

Der familienbezogene sozioökonomische Status gliedert das Patientenkollektiv in drei Gruppen hinsichtlich ihres sozialen Hintergrunds: Die erste Gruppe besteht aus Patienten deren Eltern der unteren Mittelschicht angehören und keine Ausbildung haben. Die zweite Gruppe besteht aus Patienten deren Eltern eine Ausbildung haben und der unteren-mittleren Mittelschicht angehören. Die dritte Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen deren Eltern Akademiker sind und der mittleren-oberen Mittelschicht angehören. Von 75 diesbezüglich befragten Patienten hielten aus der Gruppe der unteren Mittelschicht 2 (66,7%) zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät, während einer (33,3%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät hielt. Aus der Gruppe mittlere Mittelschicht hielten 41 (66,1%) zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät, während 21 (33,9%) eine strenge oder gelockerte Diät hielten. Aus der Gruppe obere Mittelschicht hielten 6 (60,0%) zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät, während 4 (40,0%) zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät hielten. Von 50 diesbezüglich befragten Patienten hatte aus der Gruppe untere Mittelschicht jeweils einer (jeweils 50%) seine Diät mit 15 Jahren abgebrochen bzw. diese weiter fortgesetzt. Aus der Gruppe mittlere Mittelschicht hatten 23 (56,1%) ihre

Diät bereits mit 15 Jahren abgebrochen, während 18 (43,9%) diese noch weiter fortgesetzt haben. Aus der Gruppe obere Mittelschicht haben 3 (42,9%) ihre Diät bereits mit 15 Jahren abgebrochen, während 4 (57,1%) diese weiter fortgesetzt haben.

Socio economic status		Zur Zeit keine Diät	Zur Zeit Diät oder gelockerte Diät	Gesamt
Keine Ausbildung/ untere Mittelschicht	Anzahl	2	1	3
	% von SES des Patienten	66,7%	33,3%	100,0%
	% der Gesamtzahl	2,7%	1,3%	4,0%
Ausbildung/ untere-mittlere Mittelschicht	Anzahl	41	21	62
	% von SES des Patienten	66,1%	33,9%	100,0%
	% der Gesamtzahl	54,7%	28,0%	82,7%
Akademiker/ mittlere-obere Mittelschicht	Anzahl	6	4	10
	% von SES des Patienten	60,0%	40,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	8,0%	5,3%	13,3%
Gesamt	Anzahl	49	26	75
	% von SES des Patienten	65,3%	34,7%	100,0%
	% der Gesamtzahl	65,3%	34,7%	100,0%

Socio economic status		Abbruch bis 15 Jahre	Abbruch mit 16 Jahren oder später	Gesamt
Keine Ausbildung/ untere Mittelschicht	Anzahl	1	1	2
	% von SES des Patienten	50,0%	50,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	2,0%	2,0%	4,0%
Ausbildung/ untere-mittlere Mittelschicht	Anzahl	23	18	41
	% von SES des Patienten	56,1%	43,9%	100,0%
	% der Gesamtzahl	46,0%	36,0%	82,0%
Akademiker/ mittlere-obere Mittelschicht	Anzahl	3	4	7
	% von SES des Patienten	42,9%	57,1%	100,0%
	% der Gesamtzahl	6,0%	8,0%	14,0%

Socio economic status		Abbruch bis 15 Jahre	Abbruch mit 16 Jahren oder später	Gesamt
Gesamt	Anzahl	27	23	50
	% von SES des Patienten	54,0%	46,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	54,0%	46,0%	100,0%

13.4.4 Korrelationen des sozioökonomischen Status bzw. des SES des Patienten mit den Testergebnissen

Die Einschätzungen bezüglich des SES und des sozioökonomischen Status erfolgten durch die zwei Testleiter. Im folgenden wurden die Ergebnisse des HAWIE bzw. HAWIK mit dem sozioökonomischen Status und dem SES der Patienten korreliert. Die Korrelation erfolgte nach Pearson und ist auf dem Niveau von 0,01 oder 0,05 (2-seitig) signifikant. Der SES des Patienten korrelierte mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamt IQ signifikant positiv ($p=0,000$; $p=0,008$; $p=0,000$). Die Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und den Ergebnissen des HAWIE oder HAWIK war annähernd signifikant positiv in der Korrelation sozioökonomischer Status/ Gesamt-IQ ($p=0,069$). Im folgenden erfolgten die Einschätzungen bezüglich des SES der Patienten und des sozioökonomischen Status nur durch einen Testleiter. Der SES des Patienten korrelierte auch hier mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamt IQ signifikant positiv ($p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,000$). Die Korrelation zwischen dem sozioökonomischen Status und dem Verbal-IQ war hier annähernd signifikant ($p=0,059$).

		SES des Patienten	Verbaler IQ HAWIK-R oder HAWIE-R
SES des Patienten	Korrelation nach Pearson	1	,554**
	Signifikanz (2-seitig)	.	,000
	Anzahl	82	81

		SES des Patienten	Verbaler IQ HAWIK-R oder HAWIE- R
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,554** ,000 81	1 . 113
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,294** ,008 81	,767** ,000 113
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,473** ,000 81	,954** ,000 113

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

		Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Gesamt-IQ HAWIK-R oder HAWIE- R
SES des Patienten	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,294** ,008 81	,473** ,000 81
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,767** ,000 113	,954** ,000 113
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 . 113	,917** ,000 113
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,917** ,000 113	1 . 113

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

		Socio economic status	Verbaler IQ iHAWIK-R oder HAWIE-R
Socio economic status	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 . 78	,187 ,103 77
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,187 ,103 77	1 . 113
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,182 ,114 77	,767** ,000 113
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,208 ,069 77	,954** ,000 113

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

		Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Gesamt-IQ HAWIK-R oder HAWIE-R
Socio economic status	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,182 ,114 77	,208 ,069 77
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,767** ,000 113	,954** ,000 113
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 . 113	,917** ,000 113
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,917** ,000 113	1 . 113

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Korrelationen nur KG

		Socio economic status	SES des Patienten	Verbaler IQ HAWIK-R oder HAWIE-R
Socio economic status	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 . 57	,183 ,174 57	,256 ,059 55
SES des Patienten	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,183 ,174 57	1 . 59	,487** ,000 57
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,256 ,059 55	,487** ,000 57	1 . 89
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,088 ,524 55	,484** ,000 57	,539** ,000 89
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,162 ,237 55	,465** ,000 57	,805** ,000 89

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

		Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R
Socio economic status	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,088 ,524 55	,162 ,237 55
SES des Patienten	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,484** ,000 57	,465** ,000 57

		Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R
Verbaler IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,539** ,000 89	,805** ,000 89
Handlungs-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	1 . 89	,764** ,000 89
Gesamt-IQ in HAWIK-R oder HAWIE-R	Korrelation nach Pearson Signifikanz (2-seitig) Anzahl	,764** ,000 89	1 . 89

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

13.4.5 Korrelationen der Leistungen in der MLS mit der neurologischen Prüfung

Um zu prüfen, ob zwischen den Ergebnissen der neurologischen Prüfung und den Ergebnissen der MLS ein Zusammenhang besteht, wurden die Ergebnisse miteinander korreliert. Die Korrelation erfolgte nach Pearson und war im Bereich von 0,05 oder 0,01 signifikant. Es zeigte sich bezüglich der Korrelationen MER/ MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand), MER/ MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand), MER/ MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger) und MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)/ MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens ein jeweils signifikant positiver Zusammenhang ($p=0,000$). Weitere Korrelationen wie Tremor/ MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm, Hand ($p=0,042$), MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens/ KK ($p=0,027$), MLS T-Wert Präzision Arm, Hand/ MLS T-Wert Handunruhe, Tremor ($p=0,027$) erreichten ebenso einen signifikant positiven Wert. Die Korrelationen Ataxie/ MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger war signifikant negativ ($p=0,008$). Dagegen erreichten die Korrelationen Ataxie / MLS T-Wert Präzision Arm, Hand ($p=0,095$), MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens/ MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger ($p=0,071$) und MLS T-Wert Handunruhe, Tremor/ MLS T-Wert

Geschwindigkeit Handgelenk, Finger ($p=0,078$) nur annähernd signifikant positive Werte.

		MER	TREMOR	ATAXIE	MUSKEL- TONUS
MLS: T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Korrelation nach Pearson	,072	-,059	-,176	. ^a
	Signifikanz (2-seitig)	,674	,727	,298	.
	Anzahl	37	37	37	37
MLS: T-Wert Handruhe, Tremor	Korrelation nach Pearson	,030	-,116	,031	. ^a
	Signifikanz (2-seitig)	,802	,331	,795	.
	Anzahl	72	72	72	72
MLS: T-Wert Präzision (Arm, Hand)	Korrelation nach Pearson	,507**	,108	-,198	. ^a
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,364	,095	.
	Anzahl	72	72	72	72
MLS: T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Korrelation nach Pearson	,456**	,240*	-,218	. ^a
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,042	,065	.
	Anzahl	72	72	72	72
MLS: T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Korrelation nach Pearson	,499**	,164	-,311**	. ^a
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,169	,008	.
	Anzahl	72	72	72	72

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

^a Kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.

		SENSIBILITÄT	KK
MLS: T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens	Korrelation nach Pearson	,152	-,363*
	Signifikanz (2-seitig)	,368	,027
	Anzahl	37	37
MLS: T-Wert Handruhe, Tremor	Korrelation nach Pearson	-,056	-,081
	Signifikanz (2-seitig)	,641	,498
	Anzahl	72	72

			SENSIBILITÄT	KK
MLS: T-Wert	Korrelation nach Pearson		,087	-,061
Präzision (Arm, Hand)	Signifikanz (2-seitig)		,465	,612
	Anzahl		72	72
MLS: T-Wert	Korrelation nach Pearson		-,075	-,011
Geschwindigkeit (Arm, Hand)	Signifikanz (2-seitig)		,529	,924
	Anzahl		72	72
MLS: T-Wert	Korrelation nach Pearson		,141	-,084
Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger)	Signifikanz (2-seitig)		,238	,485
	Anzahl		72	72

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

^a Kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.

14. Diskussionsteil

14.1. IQ bei Patienten und Kontrollen-Veränderungen der Intelligenz mit zunehmendem Alter

Die Kontrollpersonen erreichten bei allen Subtests des Intelligenztests eine höhere Punktzahl als die PKU Patienten. Die Differenz der Mittelwerte beim Verbal, Handlungs- und Gesamt-IQ war annähernd signifikant zugunsten des Kontrollkollektivs.

Die jüngeren Kontrollpersonen erreichten bei allen Subtests höhere Mittelwerte als die jüngeren Patienten. Dagegen zeigte sich unter den jüngeren Probanden kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv in Bezug auf den Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ.

Die älteren Kontrollpersonen erreichten bei allen Subtests zum Teil deutlich höhere Mittelwerte als die älteren Patienten, wobei die Differenz der Mittelwerte bei keinem Subparameter signifikant war. Die Differenz der Mittelwerte für den Verbalen und den Gesamt – IQ erreichte bei dieser Untersuchung einen annähernd signifikanten Wert zugunsten des Kontrollkollektivs.

Der Vergleich von jüngeren und älteren Patienten zeigte, dass die jüngeren Patienten bei fast allen Subtests höhere Mittelwerte erreichten, deren Differenz jedoch nur beim Subtest Bilder Ordnen annähernd signifikant war. Die Differenz der Mittelwerte beim Verbal, Handlungs- und Gesamt-IQ war hier zwar deutlich, jedoch nicht annähernd signifikant.

Der Vergleich von jüngeren und älteren Kontrollpersonen zeigte, dass die jüngeren Kontrollen bei allen Subtests einschließlich des Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ höhere Mittelwerte erreichten, wobei die Differenz nur bezüglich des Subtests Zahlennachsprechen signifikant war. Die Mittelwerte für Verbal und Gesamt – IQ waren im Gegensatz zum Patientenkollektiv annähernd gleich. Die Werte für die Signifikanzprüfung für den Verbal und Gesamt – IQ tendierten hier zur Übereinstimmung.

Insgesamt zeigt sich bei dieser Untersuchung keine signifikante intellektuelle Beeinträchtigung des Patientenkollektivs im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die durchschnittlichen Ergebnisse der IQ Tests aller Probanden dieser Studie befinden sich im Normbereich. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen die Ergebnisse anderer Studien, die besagen, dass Phenylketonurie zu keiner signifikanten Beeinträchtigung des IQ führt (Lundtstedt et al 2001).

Die Leistungen von Patienten und gesunden Kontrollpersonen nehmen den Ergebnissen zufolge mit dem Alter ab. Demzufolge stimmen diese Ergebnisse mit anderen Studienergebnissen überein. In einer Studie von Burgard et al. (1996) fand sich eine generalisierte über die verschiedenen Testzeiten fortschreitende Reduktion des Gesamt – IQ bei Patienten und Kontrollpersonen.

Es zeigen sich in unserer Studie bei den Patienten unter 33,4 Jahren zum Teil deutliche, wenn auch nicht signifikante Leistungsbeeinträchtigungen gegenüber den Kontrollpersonen unter 33,4 Jahren, die mit dem Alter im Zuge der allgemeinen Leistungsabnahme weiter zuzunehmen scheinen. Die Leistungseinbußen, die bereits jüngere Patienten gegenüber jüngeren Kontrollpersonen aufweisen, werden mit zunehmendem Alter deutlich, die Leistungsdifferenz zwischen älteren Patienten und älteren Kontrollpersonen erreicht hinsichtlich des Verbal- und Gesamt-IQ einen annähernd signifikanten Wert. Das Ergebnis dieser Untersuchung stimmt damit überein, dass die Leistungsdifferenzen zwischen jüngeren und älteren Patienten ebenfalls annähernd signifikante Werte erreichen, während die Leistungen von jüngeren und älteren Kontrollpersonen annähernd gleich sind.

Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. Eine Studie von Chang et al. (2000), in der die kognitiven Leistungen jugendlicher Patienten mit PKU untersucht wurden, zeigte, dass das Patientenalter mit Ergebnissen in Diktaten und dem Textverständnis korrelierte, was als Anzeichen dafür interpretiert wurde, dass die Leistung mit dem Alter abnimmt.

Diese Tendenz der Leistungsabnahme mit dem Alter, die unsere Untersuchung erwachsener PKU Patienten bestätigt, zeigte sich, den Ergebnissen anderer Studien zufolge, bereits bei jugendlichen Patienten.

14.2 IQ und Veränderungen im MRT

Patienten mit niedrigem Klokascore erreichten in den meisten Subtests einen höheren Mittelwert, jedoch erreichte die Differenz bei keinem der Subtests einen signifikanten Wert.

Die Mittelwerte für den Verbal und Gesamt – IQ waren annähernd gleich, die Werte für die Signifikanzprüfung für den Verbal und Gesamt – IQ tendierten zur Übereinstimmung.

Bei weiterführenden Untersuchungen zeigte sich jedoch eine negative Korrelation zwischen dem Handlungs-IQ und dem Klokascore. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass verstärkte Veränderungen der periventrikulären weißen Masse des Gehirns zu einer Beeinträchtigung des Handlungs-IQ der Probanden führen, welche sich jedoch nicht auf den gesamten Intellekt auswirken. Dieses Ergebnis erscheint zunächst nicht kompatibel, jedoch könnte man daraus schlussfolgern, dass die PKU bezogenen Veränderungen bei schwerer PKU weitaus diffuser sind, als im MRT derzeit messbar.

14.3 IQ und aktueller Phenylalanin-Wert

Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalanin- Werten erreichten in den meisten Subtests höhere Mittelwerte, die Differenz erreichte jedoch in keinem Subtest einen annähernd signifikanten Wert. Die Mittelwerte für Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ waren annähernd gleich, die Werte für die Signifikanzprüfung für den Verbal, Handlungs- und Gesamt – IQ tendierten zur Übereinstimmung. Allerdings zeigte sich bei unserer Untersuchung auch eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Handlungs- und Gesamt-IQ und dem aktuellen Phenylalanin- Wert. Der aktuelle Phenylalanin- Wert beeinflusst unseren Ergebnissen zufolge über eine Verbesserung des Handlungs-IQ den Gesamt-IQ.

Unsere Studie stimmt diesbezüglich mit den Ergebnissen von einer Studie von Weglage et al. (1993) mit jugendlichen PKU Patienten überein, welche zeigen, dass die Qualität der Diätkontrolle und der aktuelle Phenylalanin- Wert den IQ entscheidend beeinflussen.

Erhöhte Phenylalanin- Werte haben demzufolge auch noch nach Abschluss der Gehirnreifung einen nachweisbar schädigenden Effekt auf die Intelligenz. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von einer Studie von Burgard et al. (1996), welche zeigte, dass erhöhte Blutwerte von dem untersuchten Ausmaß nach dem Vorschulalter keine nachteiligen Wirkungen mehr auf die Intelligenzentwicklung haben.

14.4 IQ und aktueller Diätstatus

Die Patienten welche aktuell eine strenge oder gelockerte Diät führten, hatten in den meisten Subtests höhere Mittelwerte. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für den Verbal und Gesamt – IQ war deutlich, jedoch erreichte sie keinen signifikanten Wert. Die Mittelwerte beim Handlungs-IQ tendierten zur Übereinstimmung. Die weitergehende Untersuchung erbrachte keine signifikante Korrelation zwischen dem IQ und dem aktuellen Diätstatus.

Dieses Untersuchungsergebnis zeigt, dass eine Diät im Erwachsenenalter keinen Einfluss auf die Intelligenz der Patienten hat, was zunächst im Widerspruch zu den o.g. Ergebnissen zu stehen scheint, nämlich dass der aktuelle Phenylalanin- Wert den IQ erwachsener PKU Patienten beeinflusst. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse ebenso keine signifikante Korrelation zwischen dem aktuellen Diätstatus und den aktuellen Phenylalanin- Werten. Möglicherweise ist diese Diskrepanz zum Einen damit zu begründen, dass die Patienten trotz der allgemein gültigen Klassifizierung ihrer Krankheit eine geringfügig unterschiedliche Enzymrestaktivität besitzen und die Diät dabei individuell unterschiedliche Effekte erzielt. Zum Anderen kann diese Diskrepanz dadurch begründet sein, dass die Erhebung des aktuellen Diätstatus lediglich daraus bestand, anhand von subjektiven Angaben zu prüfen, ob aktuell eine Diät geführt wurde. Es wurden jedoch keine objektiven Parameter zur Strenge der Diätführung erhoben. Obwohl Patienten mit aktueller Diätführung bessere Werte in einigen Subtests erreichten, würde dieses alleine unseren Ergebnissen zufolge eine Wiedereinführung der Diät nicht rechtfertigen, da sich keine signifikanten Leistungsunterschiede zeigten. Dieses Ergebnis stimmt mit dem einer Studie von Pietz et al. (1998) überein, welches

zeigt, dass erhöhte Phenylalanin- Werte bei PKU Patienten im Erwachsenenalter keinen Einfluss mehr auf den IQ haben.

Allerdings bleibt das Alter des Diätabbruches umstritten. Während andere Autoren eine Diätführung bis zum 10. Lebensjahr für ausreichend halten (gemäß Burgard et al. 1996, Holtzman et al. 1986, Rey et al. 1996), halten wir eine Diätführung bis zum 15. Lebensjahr für empfehlenswert.

14.5 IQ und Alter des Diätabbruches

Die Patienten, die ihre Diät später abgebrochen hatten, erreichten bei fast allen Subtests deutlich höhere Mittelwerte, deren Differenz jedoch nicht signifikant war. Die Differenz zwischen den Mittelwerten für den Verbal und Handlungs-IQ war deutlich zugunsten des Kollektivs mit späterem Diätabbruch, jedoch erreichte sie keinen signifikanten Wert, die Mittelwerte beim Gesamt-IQ tendierten zur Übereinstimmung. Weiterführende Untersuchungen erbrachten keine signifikante Korrelation zwischen dem Diätabbruch und dem IQ, jedoch ist der Diätabbruch unseren Ergebnissen zufolge mit anderen Parametern wie dem aktuellen Phenylalanin-Wert und dem Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane assoziiert, welche wiederum den IQ direkt beeinflussen. Daher besteht unseren Ergebnissen zufolge die Möglichkeit eines indirekten Zusammenhanges.

Diese Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass PKU Patienten von einer längeren Diätführung profitieren. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. In einer Studie von Chang et al. (2000) zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Phenylalanin- Spiegel und den erreichten IQ-Punkten, was als ein Indiz dafür gesehen wurde, dass eine schlecht geführte Diät die Entwicklung junger Patienten negativ beeinflusst. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die aktuellen Phenylalanin- Werte die kognitiven Fähigkeiten von erwachsenen PKU Patienten limitieren und dass es sich hierbei nicht um einen vorübergehenden Effekt bei jugendlichen Patienten handelt. Auch im Rahmen dieser Studie ergaben sich Indizien, die eine Assoziation zwischen dem Alter des Diätabbruches und den aktuellen Phenylalanin- Werten zeigten.

Es ist allerdings in verschiedenen Studien nachgewiesen worden, dass ein Abbruch der Diät nach Abschluss der Hirnentwicklung den IQ nicht mehr beeinflusst (Weglage et al. 1999, Burgard et al. 1996, Holtzman et al. 1986, Rey et al. 1996). Allerdings bleibt weiterhin umstritten, in welchem Alter der Diätabbruch stattfinden sollte. Während einige Autoren eine Diätführung bis zum 10. Lebensjahr für ausreichend hielten (gemäß Burgard et al. 1996, Holtzman et al. 1986, Rey et al. 1996), zeigten andere Studien, dass eine Verringerung der Phenylalanin- Exposition über das 12. Lebensjahr hinaus sich positiv auf das intellektuelle Outcome von Patienten auswirkt (Koch et al. 2002). Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass der Diätabbruch den IQ von PKU Patienten indirekt schädigt. Deswegen halten wir eine Diätführung mindestens bis zum 15. Lebensjahr für empfehlenswert.

14.6 Korrelationen des IQ mit weiteren Diätparametern

Der Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ der Patienten korrelierten signifikant negativ mit dem Alter, dem Diätbeginn, und dem Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane. Die Parameter Alter, Diätbeginn und Phenylalanin- Jahresmediane scheinen den IQ vorrangig zu beeinflussen.

14.7 Motorik und Funktionen des präfrontalen Kortex

Die Kontrollgruppe erreichte bessere Mittelwerte in allen Subtests des ZVT, wobei nur die Differenz zwischen den Mittelwerten des ZVT Rohwert signifikant zugunsten des Kontrollkollektivs war. Ebenso erreichte die Kontrollgruppe bessere Mittelwerte in allen Subtests des d_2 Tests. Die Differenzen der Mittelwerte erreichten für den d_2 Prozentrang Gesamtzahl-Fehler einen signifikanten Wert zugunsten des Kontrollkollektivs. Die VLMT Ergebnisse zeigten bessere Mittelwerte des Kontrollkollektivs in allen Subtests, die Differenz erreichte keinen signifikanten Wert. Das Kontrollkollektiv erreichte im FWIT in allen Subtests höhere durchschnittliche T-Werte als das Patientenkollektiv. Hier zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied. Beim MLS erreichte das Kontrollkollektiv bezüglich der Parameter T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens, T-

Wert Präzision (Arm, Hand), T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand) und T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger) signifikant bessere Werte.

Die Patienten zeigen in allen oben genannten Tests im Vergleich zum Kontrollkollektiv deutliche Leistungsbeeinträchtigungen, was daraufhin deutet, dass die Funktionen des präfrontalen Kortex bei PKU Patienten eingeschränkt sind. Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse (Leuzzi et al. 2004). Auch in dieser Studie müssten weitere Funktionen geprüft werden, um die Dopaminmangelhypothese (Welsh et al. 1990) zu bestätigen. Die Leistungsdifferenzen treten besonders deutlich bezüglich der motorischen Fähigkeiten, bezüglich der kognitiven Leistungs- und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und bezüglich der Aufmerksamkeit und Konzentration in den Vordergrund. Eine frühere Studie von Weglage et al. (1996) zeigte ein ähnliches Beeinträchtigungsspektrum, insbesondere die gerichtete Aufmerksamkeit und die Aufmerksamkeitsdauer betreffend.

Weitere Studien bestätigen, dass PKU Patienten zum Teil signifikant schlechtere motorischen Leistungen aufweisen, als gesunde Vergleichspersonen (Huijbregts et al. 2003). Die Feinmotorikergebnisse waren schlechter; insbesondere bei den Aufgaben Fausthalten, Hand-Finger Präzision und Geschwindigkeit (Pietz et al 1998). In einer Studie von Weglage et al. (1995) korrelierten diese Ergebnisse mit den Phenylalanin-Werten, während sich in einer Studie von Pietz et al. (1998) kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen den motorischen Leistungen und dem Diätbeginn, der Diätkontrolle oder den MRT Veränderungen fand.

Unsere Studie liefert einen Hinweis darauf, dass aktuelle Phenylalanin- Werte die motorischen Leistungen von PKU Patienten beeinflussen. Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalanin- Werten erreichten in allen Subtests der MLS deutlich bessere Ergebnisse mit Ausnahme des Parameters MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand, wo die Leistungsdifferenz sehr gering war.

Der Vergleich von jüngeren und älteren Patienten zeigte, dass die jüngeren Patienten in allen Subtests durchschnittlich bessere Mittelwerte erreichten mit Ausnahme der Subparameter T-Wert NOM, MLS T-Wert Handunruhe/ Tremor, T-Wert Präzision Arm/ Hand, T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand und T-Wert Geschwindigkeit

Handgelenk/ Finger, bei denen die älteren Patienten bessere Leistungen erbrachten. Die Differenzen waren in keinem Subtest signifikant.

Der Vergleich von jüngeren und älteren Kontrollpersonen zeigte, dass die jüngeren Kontrollpersonen in den meisten Subtests durchschnittlich bessere Leistungen erreichten. Die jüngeren Kontrollpersonen erreichten beim ZVT Rohwert signifikant bessere Werte. Dagegen zeigten die älteren Kontrollpersonen bei den übrigen Parametern des ZVT und bei den Parametern FWIT T-Wert FWL, T-Wert FSB und T-Wert NOM, sowie MLS T-Wert Präzision Arm/Hand, T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger und beim T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand bessere Leistungen.

Bei genauer Untersuchung zeigte der Vergleich der Leistungsdifferenzen zwischen jüngeren und älteren Kontrollpersonen und jüngeren und älteren Patienten keinen auffälligen, möglicherweise altersbezogenen Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Die Patienten waren in den meisten Subtests deutlich schlechter als die Kontrollen, doch zeigten sich keine verstärkten Leistungseinbußen des älteren Patientenkollektivs im Vergleich zum jüngeren Patientenkollektiv. Wie bei den Kontrollpersonen auch zeigten sich beim Vergleich der Leistungen jüngerer und älterer Patienten deutliche Unterschiede zugunsten des jüngeren Kollektivs in einigen Subtests, während die Ergebnisse in anderen Subtests annähernd übereinstimmten. Wie erwartet zeigten sowohl die jüngeren Patienten als auch die jüngeren Kontrollpersonen in den meisten Subtests bessere Ergebnisse als die Älteren, jedoch zeigten in beiden Kollektiven in einigen Subtests die älteren Probanden bessere Ergebnisse. Auffällig war, dass sowohl unter den Patienten wie auch unter den Kontrollen die älteren Probanden in den meisten Subtests des MLS bessere Ergebnisse erzielten. In früheren Studien konnte ein Leistungsanstieg bei PKU Patienten hinsichtlich ihrer neuropsychologischen Funktionen zwischen der Adoleszenz und dem Erwachsenenalter festgestellt werden. Dies konnte in einer Studie von Weglage et al. gezeigt werden, nachdem in einer vorherigen Einschätzung desselben Kollektivs diesbezüglich Defizite auftraten, die mit dem aktuellen Phenylalanin- Wert korrelierten. Die Abnahme dieser Defizite zwischen Adoleszenz und Erwachsenenalter war signifikant und wurde nicht mehr durch erhöhte aktuelle Phenylalanin- Werte beeinflusst. (Weglage et al. 1999).

Diese und weitere Studien liefern Hinweise darauf, dass erhöhte Phenylalanin- Werte nach Vollendung des 10. Lebensjahres kognitive Leistungen von PKU Patienten nicht mehr beeinflussen (gemäß Burgard et al. 1996, Holtzman et al. 1986, Rey et al. 1996). Allerdings zeigen unsere Ergebnisse auch, dass im Gegensatz dazu der aktuelle Phenylalanin- Wert die Funktionen des präfrontalen Kortex auch im Erwachsenenalter beeinflusst.

14.7.1 Veränderungen mit zunehmendem Alter

Die Differenz der IQ Äquivalente vergrößert sich bei den älteren Probanden zugunsten des Kontrollkollektivs. Während die jüngeren Kontrollen beim ZVT IQ- Äquivalent eine durchschnittliche Punktzahl von 100,607 Punkten erreichten, erreichten die Patienten diesbezüglich eine durchschnittliche Punktzahl von 96,191 Punkten. Unter den Älteren erreichten dagegen die Kontrollen eine durchschnittliche Punktzahl von 103,926 Punkten während die Patienten nur eine durchschnittliche Punktzahl von 85,236 Punkten erreichten. Der Mittelwert des IQ-Äquivalents gemessen mit dem ZVT nimmt unseren Ergebnissen zufolge bei den Kontrollpersonen mit dem Alter sogar zu, während es bei den Patienten durchschnittlich abnimmt. Der Unterschied der IQ Äquivalente der älteren Kontrollpersonen und Probanden ist zwar deutlich, jedoch nicht signifikant.

Sowohl unter den Jüngeren wie auch unter den Älteren erreichten die Kontrollen in den meisten Subtests bessere Mittelwerte. Während die Differenz bei den Jüngeren nur bezüglich der Subtests ZVT Rohwert, d_2 Prozenrang Fehlerrohwert und VLMT Wiedergewinnungsleistung signifikant war, war dies bei den Älteren bezüglich der Subtests ZVT Rohwert, MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens, MLS T-Wert Präzision Arm/ Hand, MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand und MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger signifikant der Fall. Auffällig ist hier, dass bei den älteren Patienten im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen insbesondere Defizite bezüglich der motorischen Fähigkeiten auftreten, die bei den jüngeren Patienten nicht zu beobachten sind. Abgesehen von den Ergebnissen des ZVT haben die einzelnen signifikant erscheinenden Defizite in den übrigen Tests einen eher unwesentlichen

Einfluss und zeigen eine rückläufige Tendenz mit zunehmendem Alter. Entgegen der Erwartung zeigen sowohl die jüngeren wie auch die älteren Patienten bessere Leistungen in einigen Subtests. Diese umfassten sowohl bei den Jüngeren wie auch bei den Älteren die Subtests d_2 Fehlerprozent, d_2 Prozentrang Fehlerrohwert und FWIT T-Wert SEL. Die Älteren erreichten noch im Subtest MLS T-Wert Handruhe/ Tremor einen besseren Mittelwert. Der Parameter d_2 Fehlerprozent, der mit dem Wert Prozentrang Fehlerrohwert assoziiert ist, ist neben den Subtests des VLMT der einzige Parameter dieser Tests, der nicht zeitabhängig ist. Bei den übrigen zeitabhängigen Subtests des d_2 Tests erreichten wiederum die Kontrollpersonen durchschnittlich bessere Mittelwerte. Diese Konstellation ist möglicherweise ein weiterer Hinweis darauf, dass die Ergebnisse der Patienten durch einen durchschnittlich höheren Zeitfaktor negativ beeinflusst werden. Der Zeitfaktor ist bei den meisten Tests außer beim VLMT die wesentliche Bewertungskomponente. Die Bearbeitung der Aufgaben wird von den Patienten jedoch mit derselben wenn nicht größeren Genauigkeit geleistet, worauf die im Vergleich zu den Kontrollpersonen höheren durchschnittlichen Punktzahlen beim Subtest d_2 Fehlerprozent und d_2 Prozentrang Fehlerrohwert hindeuten.

14.7.2 Vergleich mit MRT Befunden

Die Patienten mit Kloskascore 0-3 zeigten bei allen Tests außer bei den Subparametern VLMT-Verlust durch Interferenz und FWIT T-Wert SEL bessere Leistungen als die Patienten mit Kloskascore 4-8, auch wenn die Differenzen nicht signifikant waren. Bei weitergehender Untersuchung zeigte sich zwar mit einem oder zwei Subtests des FWIT oder der MLS eine signifikante Korrelation, jedoch zeigte sich diesbezüglich keine wesentliche Beeinflussung verschiedener Testergebnisse. Es besteht dennoch die Möglichkeit, dass die Veränderungen der weißen Masse bei den Patienten indirekten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Tests gehabt haben. Den Untersuchungsergebnissen zufolge korrelierte der Kloskascore signifikant positiv mit einigen Diätparametern, wie mit den aktuellen Phenylalanin- Werten und dem Mittelwert der Phenylalanin-Jahresmediane. Der aktuelle Phenylalanin- Wert wiederum korrelierte mit vielen

Subtests signifikant. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten mit besserer Diätführung geringere Veränderungen im MRT aufweisen.

Unseren Untersuchungsergebnissen zufolge besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit starken Veränderungen im MRT Bild gleichzeitig schwerwiegendere kognitive Beeinträchtigungen aufweisen. Es zeigte sich in den meisten Subtests eine Differenz zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Kloskacore. Dass sich bei unserer Untersuchung keine signifikanten Zusammenhänge zeigten, könnte daraus resultieren, dass es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv fast ausschließlich um früh behandelte Personen mit verhältnismäßig guter Diätführung handelt. Eine weitere Interpretationsmöglichkeit ist aber auch, dass die MRT Untersuchung und die Einschätzung mit Hilfe des selbstentwickelten Kloskacore zu prognostischen Zwecken bezüglich der kognitiven Fähigkeiten nicht hinreichend entwickelt und empfindlich genug ist.

14.7.3 Vergleich mit aktuellen Phenylalanin - Werten

Die Patienten mit niedrigerem aktuellen Phenylalanin- Wert zeigten in allen Subtests außer bei dem Subparameter FWIT T-Wert SEL deutlich bessere Ergebnisse. Nur die Differenz im Prozentrang Fehlerrohwert des d_2 Tests erreichte einen signifikanten Wert. In allen Subtests außer den Parametern VLMT Wiedererkennungslleistung, FWIT T-Wert FSB und MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand, wo die Leistungsdifferenz sehr gering war und mit Ausnahme des Parameters FWIT T-Wert SEL, wo die Leistungen der Patienten mit höheren aktuellen Phenylalanin- Werten besser waren, zeigten die Probanden mit niedrigeren aktuellen Phenylalanin- Werten deutlich bessere Leistungen. Besonders deutlich traten diese Leistungsdifferenzen bezüglich der Konzentration und Aufmerksamkeitsdauer, bezüglich der gerichteten Aufmerksamkeit und bezüglich der verbalen Gedächtnisleistung in den Vordergrund.

Bei weitergehender Untersuchung zeigte sich eine signifikante negative Korrelation des aktuellen Phenylalanin- Wertes mit insgesamt 11 Subtests. Nur mit dem Subtest ZVT Rohwert korrelierte der aktuelle Phenylalanin- Wert signifikant positiv. Insbesondere die Korrelation aller Subtests des ZVT und die positive Korrelation des ZVT Rohwerts

bzw. die negativen Korrelationen des ZVT T-Wertes und des ZVT IQ-Äquivalents deuten darauf hin, dass der aktuelle Pheylalanin- Wert die Ergebnisse der Subtests durch den Zeitfaktor beeinflusst, was bedeutet, dass Probanden mit niedrigerem aktuellen Phe Wert dieselben Leistungen in weniger Zeit erbringen. Die meisten Subtests ausgenommen des VLMT sind zeitabhängig. Bei den übrigen Tests zeigt sich dieser zeitabhängige Einfluss bei den meisten zeitabhängigen Subtests des d_2 Tests ausgenommen der Subtests d_2 Prozentrang Fehlerrohwert und d_2 Fehlerprozent, welche nicht zeitabhängig sind. Bei den Subtests des VLMT zeigt sich diese Beeinflussung der Erwartung entsprechend eher geringer, bei den Subtests des FWIT wiederum deutlicher und bei der MLS nur bei dem Subtest Zielgerichtetheit des Verhaltens, die übrigen 4 Parameter der MLS scheinen von diesem Phänomen nicht signifikant beeinflusst, was insofern überrascht, da die Zeit bei der MLS der entscheidende Parameter für die Bewertung ist.

Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass Patienten mit niedrigeren aktuellen Phenylalanin- Werten bessere Ergebnisse in Tests bezüglich ihrer präfrontalen Funktionen erzielen. Viele Testergebnisse korrelierten signifikant mit dem aktuellen Phenylalanin- Wert, was den direkten Zusammenhang verdeutlicht. Der aktuellen Phenylalanin- Wert scheint insbesondere Testergebnisse zu beeinflussen, in denen der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle spielt, was darauf hindeutet, dass Patienten mit erhöhten aktuellen Phenylalanin- Werten im Wesentlichen verlangsamt sind. Die motorischen Fähigkeiten scheinen mit den aktuellen Phenylalanin- Werten den Ergebnissen zufolge weniger im Zusammenhang zu stehen.

Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse. In einer Studie von Leuzzi et al. (2004) zeigten junge PKU Patienten trotz früher Diät im Vergleich zu Kontrollpersonen bezüglich bestimmter Aufgaben, welche die ausführenden Funktionen untersuchten, Beeinträchtigungen, die stärker bei Patienten mit schlechter Diätkontrolle ausgeprägt waren. Auch die Ergebnisse einer Studie von Huijbregts et al. (2002) zeigten eine starke Assoziation zwischen den Leistungen bezüglich spezifischer leitender kognitiver Funktionen wie Hemmung von vorzeitigen Reaktionen und Flexibilität der Aufmerksamkeit und den Blutwerten der Patienten.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Studie von Brumm et al. (2004) kein Zusammenhang zwischen den kognitiven Leistungen und den aktuellen Phenylalanin-Werten.

14.7.4 Einfluss des aktuellen Diätstatus

Patienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung eine strenge oder gelockerte Diät hielten, erreichten in den meisten Subtests bessere Mittelwerte. Patienten ohne aktuelle Diät erzielten dagegen bezüglich der Subparameter d_2 Prozentrang Gesamtzahl-Fehler, VLMT Lernleistung, FWIT T-Wert SEL, MLS T-Wert Handruhe/ Tremor, MLS T-Wert Präzision Arm/ Hand, MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand und MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger bessere Ergebnisse. Die Leistungsunterschiede waren in keinem Subtest signifikant.

Bei weitergehender Untersuchung fanden sich zwar signifikante Korrelationen des aktuellen Diätstatus mit einem oder zwei Subtests des FWIT oder der MLS, jedoch zeigte sich keine wesentliche Beeinflussung verschiedener Testergebnisse.

Hinsichtlich dieser Ergebnisse bleibt es fraglich, ob eine Wiedereinführung der Diät im Erwachsenenalter für die Patienten von Nutzen wäre, so dass die damit verbundenen Strapazen gerechtfertigt wären. Im Gegensatz dazu scheint der aktuelle Phenylalanin-Wert die Testergebnisse entscheidend zu beeinflussen. Das erscheint zunächst als Widerspruch, jedoch muss ergänzend hinzugefügt werden, dass das Ergebnis dieser Untersuchung nicht entsprechend der Diätkontrolle, welche sich durch regelmäßig gemessene Phenylalanin-Mediane ausdrückt, differenziert ist und lediglich die Fragestellung beinhaltet, ob der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Diät gehalten hat oder nicht; diese kann aber sowohl gut wie auch schlecht geführt sein.

14.7.5 Vergleich Alter Diätabbruch

Unter den jüngeren Patienten zeigten Patienten mit späterem Diätabbruch in den allen Subtests außer den Subparametern FWIT T-Wert FWL und MLS T-Wert Handruhe/ Tremor deutlich bessere Ergebnisse. Die Leistungsunterschiede im Subtest VLMT

Wiedererkennungsleistung war signifikant zugunsten des Kollektivs mit späterem Diätabbruch.

Dagegen zeigten unter den älteren Patienten Patienten mit späterem Diätabbruch in den meisten Subtests zwar bessere Ergebnisse, jedoch war die Differenz der Leistungen nicht signifikant. Bezüglich der Subparameter d_2 Fehlerprozent, FWIT T-Wert FWL, FWIT T-Wert FSB, FWIT T-Wert NOM, MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens, MLS T-Wert Handunruhe/ Tremor und MLS T-Wert Präzision Arm/ Hand zeigten ältere Patienten mit früherem Diätabbruch bessere Ergebnisse.

Bei weitergehender Untersuchung zeigte sich zwar eine signifikante Korrelation des Diätabbruches mit einem oder zwei Subtests des FWIT oder der MLS, jedoch zeigte sich diesbezüglich keine wesentliche Beeinflussung verschiedener Testergebnisse.

Es zeigte sich dennoch ein indirekter Zusammenhang, da das Alter beim Diätabbruch signifikant mit einigen Diätparametern wie dem Beginn der Diätlockerung, dem aktuellen Phenylalanin- Wert, dem Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane korrelierte, was möglicherweise durch die Patientencompliance mit der Diät begründet ist. Der aktuelle Phenylalanin- Wert wie auch der Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane korrelierten in sehr ähnlicher Weise mit vielen Subtests signifikant, während der Beginn der Diätlockerung mit dem Alter der Patienten assoziiert war, was sich durch die Änderung der Diätrichtlinien begründen lässt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten darauf hin, dass das Alter des Diätabbruches sich auf die kognitiven Fähigkeiten erwachsener PKU Patienten auswirkt. Die Leistungsdifferenzen zwischen Patienten mit frühem und Patienten mit späterem Diätabbruch machen sich besonders bei jüngeren Patienten bemerkbar und treten insbesondere bezüglich der motorischen Fähigkeiten und der verbalen Gedächtnisleistung in den Vordergrund. Mit zunehmendem Alter wird der Eindruck von Leistungsdifferenzen zwischen Patienten mit frühem und späterem Diätabbruch geringer, obwohl nach wie vor in den meisten Subtests deutliche Unterschiede zugunsten der Patienten mit späterem Diätabbruch bestehen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Annahme, dass eine Diätführung mindestens bis zum 15. Lebensjahr für eine normale kognitive Entwicklung von Vorteil ist. Es zeigten sich in anderen Studien Hinweise, dass kognitive Defizite bei PKU Patienten unabhängig von

einer früheren Diätbehandlung und unabhängig vom IQ der Patienten waren (Brumm et al. 2004). Die Ergebnisse unserer Untersuchung können diese Ergebnisse nicht bestätigen.

14.7.6 Korrelationen der Testergebnisse mit weiteren Diätparametern

Das Alter korrelierte erwartungsgemäß mit einem Großteil der Subtests signifikant negativ. Dagegen korrelierte das Alter der Probanden mit den Subtests ZVT Rohwert und d₂ Fehlerprozent, was darauf hin deutet, dass die Mittelwerte bei diesen Subtests mit zunehmendem Alter der Probanden ebenfalls zunehmen.

Der Diätbeginn korrelierte insgesamt nur mit den Ergebnissen von 6 Subtests signifikant negativ. Es zeigte sich jedoch, dass die meisten MLS Subtests, also MLS T-Wert

Zielgerichtetheit des Verhaltens, MLS T-Wert Präzision Arm/ Hand, MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm/ Hand und MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk/ Finger signifikant negativ mit dem Diätbeginn korrelierten.

Die Mittelwerte der Phenylalanin- Jahresmediane korrelierten, wie oben bereits erwähnt, in sehr ähnlicher Weise wie der aktuelle Phenylalanin- Wert mit den Testergebnissen. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation mit dem ZVT Rohwert und d₂ Fehlerprozent und eine signifikant negative Korrelation mit 11 Subtests. Der ZVT Rohwert korreliert signifikant positiv, die übrigen Parameter des ZVT, ZVT T-Wert und ZVT IQ-Äquivalent, korrelieren signifikant negativ. Die meisten zeitabhängigen Parameter des d₂ Tests, ausgenommen d₂ Fehlerprozent und Prozentrang Fehlerrohwert, welche nicht zeitabhängig sind, korrelieren signifikant negativ. Beim VLMT zeigt sich erwartungsgemäß eine geringere Beeinflussung, beim FWIT wiederum eine Deutlichere. Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen schließen, dass sowohl der aktuelle Phenylalanin- Wert wie auch der Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane die Testergebnisse über den Zeitfaktor beeinflussen. Auch bezüglich der Phenylalanin- Jahresmediane zeigt sich bei der MLS auch nur eine einzige negative Korrelation mit dem Subtest MLS Handunruhe, Tremor. Die übrigen Parameter der MLS scheinen auch hier unbeeinflusst.

Der Diätabbruch, der aktuelle Diätstatus, die Phenylalanin- Werte der Kindheit und der Kloskascorrelierten zwar auch jeweils mit einem oder zwei Subtests des FWIT oder der MLS signifikant, jedoch zeigte sich bezüglich dieser Parameter keine wesentliche Beeinflussung verschiedener Testergebnisse.

14.8 Korrelationen der Diätparameter untereinander

Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Diätabbruch und dem Beginn der Diätlockerung, dem aktuellen Phenylalanin- Wert, dem Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die entsprechenden Diätparameter durch die individuelle Compliance der Patienten miteinander assoziiert sind, ebenso die Korrelation zwischen dem Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane und den aktuellen Phenylalanin- Werten. Die signifikant positiven Korrelationen zwischen Diätbeginn und Alter und sowie den Mittelwerten der Phenylalanin- Jahresmediane und Phenylalanin- Werten in der Kindheit sind erwartungsgemäß.

Der Kloskascorrelierte signifikant positiv mit einigen Diätparametern, wie mit den aktuellen Phenylalanin- Werten und dem Mittelwert der Phenylalanin- Jahresmediane.

14.9 Einfluss sozioökonomischer Status/ SES auf Diätführung

Von 79 diesbezüglich befragten Patienten hielten 0 Patienten mit einem SES gleich null, 42 (64,6%) Patienten mit einem SES gleich 1 und 5 (55,6%) Patienten mit einem SES gleich 2 zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Diät. Von 54 diesbezüglich befragten Patienten hatten 3 (75,0%) der Patienten mit einem SES gleich null, 26 (57,8%) mit einem SES gleich 1 und ein Patient (20,0%) mit einem SES gleich 2 bis zum Alter von 15 Jahren ihre Diät bereits abgebrochen. Der SES des Patienten scheint den Ergebnissen zufolge einen gewissen Einfluss auf die Diätführung der Patienten zu haben. Es lässt sich aus den Ergebnissen entnehmen, dass mit steigendem SES die Anzahl der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Diät hielten bzw. ihre Diätbehandlung über das 15. Lebensjahr hinaus fortgesetzt haben, prozentual zunimmt. Da entsprechend

unserer Einschätzung die meisten Patienten bezüglich ihres SES der Gruppe SES gleich 1 und nur einzelne Patienten den übrigen Gruppen zugeteilt wurden, muss auf die eingeschränkte Übertragbarkeit dieser Untersuchungsergebnisse hingewiesen werden.

Von 75 diesbezüglich befragten Patienten hielten 2 (66,7%) aus der Gruppe der unteren Mittelschicht, 41 (66,1%) aus der Gruppe mittlere Mittelschicht und 6 (60,0%) aus der Gruppe obere Mittelschicht zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Diät. Von 50 diesbezüglich befragten Patienten hatten einer aus der Gruppe untere Mittelschicht (50%), 23 (56,1%) aus der Gruppe mittlere Mittelschicht und 3 (42,9%) aus der Gruppe obere Mittelschicht ihre Diät bereits mit 15 Jahren abgebrochen. Gemäß unseren Untersuchungsergebnissen scheint der sozioökonomische Status, der mit Hilfe der Berufe der Eltern und der daraus vermuteten Zugehörigkeit zu den gesellschaftlichen Schichten ermittelt wurde, keinen so differenzierten Einfluss wie der SES des Patienten auf dessen Diätführung zu haben. Jedoch muss auch hier angemerkt werden, dass diese Ergebnisse eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen, da die meisten Patienten der Gruppe mittlere Mittelschicht zugeordnet wurden.

14.10 Zusammenhang SES/ sozioökonomischer Status und IQ

In allen diesbezüglichen Korrelationen zeigten sich deutliche Zusammenhänge. Der SES des Patienten korrelierte mit dem Verbal-, Handlungs- und Gesamt IQ signifikant positiv. Diese Zusammenhänge zeigten sich auch bei der Einschätzung von nur einem Testleiter. Die Korrelationen SES/ Verbal-IQ, SES/ Handlungs-IQ und SES/ Gesamt-IQ waren ebenso signifikant positiv. Die Korrelationen zwischen dem sozioökonomischen Status und den Ergebnissen des HAWIE erbrachten keinen signifikanten Zusammenhang. Die Korrelationstabellen zeigten eine Übereinstimmung zwischen dem IQ und dem SES des Patienten. Dieses Ergebnis zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Beruf des Patienten oder dessen Ausbildung und dessen kognitiven Fähigkeiten. Es stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die einen Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status bzw. dem Ausbildungsgrad der Eltern und der Intelligenz von PKU Patienten zeigen konnten (Lundstedt et al. 2001). Jedoch muss

auch hier hinzugefügt werden, dass die Untersuchungsergebnisse aus o.g. Gründen möglicherweise eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen.

14.11 Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der MLS und der neurologischen Untersuchung

Es zeigte sich bezüglich der Korrelationen MER/ MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand), MER/ MLS T-Wert Geschwindigkeit (Arm, Hand), MER/ MLS T-Wert Geschwindigkeit (Handgelenk, Finger) und MLS T-Wert Präzision (Arm, Hand)/ MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens ein jeweils signifikant positiver Zusammenhang. Weitere Korrelationen wie Tremor/ MLS T-Wert Geschwindigkeit Arm, Hand, MLS T-Wert Zielgerichtetheit des Verhaltens/ KK, MLS T-Wert Präzision Arm, Hand/ MLS T-Wert Handunruhe, Tremor erreichten ebenso einen signifikant positiven Wert. Die Korrelationen Ataxie/ MLS T-Wert Geschwindigkeit Handgelenk, Finger war signifikant negativ. Diese Untersuchungsergebnisse zeigen deutlich, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen der neurologischen Untersuchung und den Ergebnissen der MLS. Da Beeinträchtigungen der motorischen Leistungen in der MLS gemäß den Untersuchungsergebnissen vorrangig bei älteren Patienten auftreten, ist entsprechend diesem Zusammenhang davon auszugehen, dass bei älteren Patienten auch neurologische Auffälligkeiten gehäuft auftreten.

15. Ausblick

Bislang wurde PKU Patienten nahegelegt, eine phenylalaninarme Diät bis zur Vollendung des 15. Lebensjahres fortzuführen mit der Begründung, die nachfolgenden Schädigungen seien aufgrund der abgeschlossenen Entwicklung eher gering.

Die Ergebnisse unserer Studie stehen dazu nicht grundsätzlich im Widerspruch. Unsere Ergebnisse haben aber u.a. auch gezeigt, dass der Blut-Phenylalaninwert die Leistungen erwachsener PKU Patienten bei verschiedenen Tests, die die Intelligenz sowie Funktionen des präfrontalen Kortex betreffen, beeinträchtigt. Den Ergebnissen unserer Studie zufolge war der Blut-Phenylalaninwert nicht mit der Aussage der Patienten

korreliert, ob diese eine phenylalaninarme Diät hielten oder nicht. Das kann verschiedene Ursachen haben: Zum Einen hängt die Wirksamkeit einer phenylalaninarmen Diät von der Kontinuität der Diätführung ab, zum Anderen besitzen PKU Patienten eine individuelle Phenylalanintoleranz.

Es sollten auch im Erwachsenenalter regelmäßige testpsychologische Untersuchungen der Patienten sowie regelmäßige Kontrollen der Phenylalaninwerte durchgeführt werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die unter normaler Phenylalaninbelastung kognitive Beeinträchtigungen zeigen, die von den Betroffenen selber nicht wahrgenommen werden. Bei diesen Patienten würde sich dann die Interventionsmöglichkeit bieten, die Phenylalaninbelastung individuell gemäß der Phenylalanintoleranz des Patienten zu reduzieren. Durch die regelmäßigen Untersuchungen und Kontrollen könnte so auch die Kontinuität der Diätführung (sofern diese notwendig sein sollte) überwacht werden.

Da unsere Ergebnisse auch gezeigt haben, dass kognitive Defizite bezüglich der Intelligenz sich mit zunehmendem Alter der Patienten eher noch ausweiten, könnte durch gezielte Interventionen bei gefährdeten Patienten deren Langzeitprognose verbessert werden.

16. Literaturverzeichnis:

1. Bremer H. J. (1991). Phenylketonurie. Lehrbuch der Kinderheilkunde 6. Auflage, Georg Thieme Verlag.
2. Harms E. (2000). Störungen des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren. Kinderheilkunde 11. Auflage, Springer Verlag.
3. Pietz J., Meyding-Lamadé U.K., Schmidt H. (1996). Magnetic resonance imaging of the brain in adolescents with phenylketonuria and in one case of 6-pyruvoyl tetrahydropteridine synthase deficiency. European Journal of Pediatrics 155 Supplement 1:S69-73.
4. Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., et al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill: Medical Publishing Division.
5. Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., et al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill: Medical Publishing Division.
6. Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D., et al. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill: Medical Publishing Division.
7. Schweitzer-Krantz S., Burgard P. Survey of international guidelines for the treatment of phenylketonuria.
8. van Teeffelen-Heithoff, Agnes (1999). Diätbehandlung bei Phenylketonurie (PKU). Aktuelle Ernährungs-Medizin.
9. Schmidt E., Burgard P., Rupp A., (1996). Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. European Journal of Pediatrics 155 Supplement 1: S82-6.

10. Welsh M.C., Pennington B.F., Ozonoff S., Rouse B., McCabe E.R.B. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits- *Journal of Intellectual Disability Research* 39 (Pt 5) :365-72).
11. Griffith P., Smith C., Harvie A. (1997). Transitory hyperphenylalaninaemia in children with continuously treated phenylketonuria. *American Journal of Mental Retardation* 102 (1):27-36.
12. Kalkanoglu H.S., Ahring K.K., Sertkaya D., Moller L.B., Romstad A., Mikkelsen I., Guldborg P., Lou H.C., Guttler F. (2005). Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 94(9):1218-22.
13. Kalkanoglu H.S., Ahring K.K., Sertkaya D., Moller L.B., Romstad A., Mikkelsen I., Guldborg P., Lou H.C., Guttler F. (2005). Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 94(9):1218-22.
14. Pietz J., Landwehr R., Kutscha A., Schmidt H., de Sonneville L., Trefz F.K. (1995). Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. *Journal of Pediatrics* 127(6): 936-43.
15. Smith M.L., Hanley W.B., Clarke J.T., Klim P., Schoonheydt W., Austin V., Lehotay D.C. (1998). Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood* 78 (2):116-21.
16. Lykkelund C., Nielsen J.B., Lou H.C., Rasmussen V., Gerdes A.M., Christensen E., Guttler F. (1988). Increased neurotransmitter biosynthesis in phenylketonuria induced by phenylalanine restriction or by supplementation of unrestricted diet with large amounts of tyrosine. *European Journal of Pediatrics* 148(3):238-45.

17. Trefz F.K., Cipic-Schmidt S., Koch R. (2000). Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 Supplement 2: S145-8.
18. Lundstedt G., Johansson A., Melin L., Alm J. (2001). Adjustment and intelligence among children with phenylketonuria in Sweden. *Acta Paediatrica* 90(10):1147-52.
19. Chang P.N., Gray R.M., O'Brien L.L. (2000). Patterns of academic achievement among patients treated early with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 Supplement 2:S96-9.
20. Luciana M., Sullivan J., Nelson C.A. (2001). Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria. *Child Development* 72 (6):1637-52.
21. Burgard P., Schmidt E., Rupp A., Schneider W., Bremer H.J. (1996). Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 Supplement 1S33-8.
22. Weglage J., Funders B., Wilken B., Schubert D., Ullrich K. (1993). School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 82(6-7):582-6.
23. Griffiths P.V., Demellweek C., Fay N., Robinson P.H., Davidson D.C. (2000). Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood*. 82(3):209-15.

24. Leuzzi V., Pansini M., Sechi E., Chiarotti F., Carducci C., Levi G., Antonozzi I. (2004). Executive function impairment in early-treated PKU subjects with normal mental development. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27(2):115-25.
25. 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 28(4):445-55.
26. Huijbregts S., de Sonneville L., Licht R., Sergeant J., van Spronsen F. (2002). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Development Neuropsychology* 22(2) :481-99.
27. Huijbregts S.C., de Sonneville L.M., Licht R., van Spronsen F.J., Verkerk P.H., Sergeant J.A. (2002). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 40(1):7-15.
28. Lou H.C., Guttler F., Lykkelund C., Bruhn P., Niederwieser A. (1985). Decreased vigilance and neurotransmitter synthesis after discontinuation of dietary treatment for phenylketonuria in adolescents. *European Journal of Pediatrics* 144 (1): 17-20.
29. Weglage J., Pietsch M., Funders B., Koch H.G., Ullrich K. (1996). Deficits in selective and sustained attention processes in early treated children with phenylketonuria—result of impaired frontal lobe functions?. *European Journal of Pediatrics* 155(3): 200-4.
30. Huijbregts S.C., de Sonneville L.M., van Spronsen F.J., Licht R., Sergeant J. (2002). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26(6) :697-712.

31. Huijbregts S.C., de Sonnevile L.M., Licht R., van Spronsen F.J., Sergesant J.A. (2002). Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25(6):419-30.
32. Huijbregts S.C., De Sonnevile L.M., Van Spronsen F.J., Berends I.E., Licht R., Verkerk P.H., Sergeant J.A. (2003). Motor function under lower and higher controlled processing demands in early and continuously treated phenylketonuria. *Neuropsychology* 17(3):369-79.
33. Weglage J., Pietsch M., Funders B., Koch H.G., Ullrich K. (1995). Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatrica* 84(4): 411-5.
34. Pietz J., Dunckelmann R., Rupp A., Rating D., Meinck H.M., Schmidt H., Bremer H.J. (1998). Neurological Outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 157(10): 824-30.
35. Burgard P., Rey F., Rupp A., Abadie V., Rey J. (1997). Neuropsychologic Functions of Early Treated Patients with Phenylketonuria, on and off Diet: Results of a Cross-National and Cross-Sectional Study. *Pediatric Research* 41(3): 368-74.
36. Weglage J., Pietsch M., Denecke J., Sprinz A., Feldmann R., Grenzebach M. and Ullrich K.(1999). Regression of neuropsychological deficits in early-treated phenylketonurics during adolescence. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 22: 693-705.
37. R. Koch C. Azen E.G. Friedman K. Fishler C. Baumann-Frischling T. Lin (1996). Care of the adult with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 Suppl 1: S90-2.

38. Koch R., Burton B., Hoganson G., Peterson R., Rhead W., Rouse B., Scott R., Wolff J., Stern A.M., Guttler F., Nelson M., Dela Cruz F., Goldwell J., Erbe R., Geraghty M.T., Shear C., Thomas J. and Azen C. (2002). Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 25(5):333-46.
39. Brumm V.L., Azen C., Moats R.A., Stern A.M., Broomand C., Nelson M.D. and Koch R. (2004). Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU Adult Collaborative Study: A preliminary review. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 27(5):549-66.
40. Pietz J., Dunckelmann R., Rupp A. (1998). Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 157: 824-830.
41. Ris M.D., Williams S.E., Hunt M.M., Berry H.K., Leslie N. (1994). Early treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *Journal of Pediatrics* 124: 388-392.
42. Smith M.L., Klim P., Mallozzi E., Hanley W.B. (1996). A test of frontal-specificity hypothesis in the cognitive performance of adults with phenylketonuria. *Development Neuropsychology* 12: 327-341.
43. Pietz J., Dunckelmann R., Rupp A., Rating D., Meinck H.M., Schmidt H., Bremer H.J. (1998). Neurological Outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 157(10): 824-30.
44. Alan J. Thompson, I. Smith, D. Brenton, B.D. Youl, G. Rylance, D.C. Davidson, B. Kendall, A.J. Lees (1990). Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria. *Lancet* 8;336 (8715): 602-5.
45. Brenton D.P., Pietz J. (2000). Adult care in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia: the relevance of neurological abnormalities. *European Journal of Pediatrics* 159 Supplement 2:S114-20).

46. Pietz J. (1998). Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Current Opinion in Neurology* 11(6): 679-88).
47. Josef Weglage (2000). Comments on behavior in early treated phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 159 Supplement 2: S. 94-5.
48. Fölling A. (1934). Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie* 227: 169 – 176.
49. Marholin D., Pohl R.F., Stewart R.M., Touchette P.E., Townsend N.M., Kolodny E.H. (1978). Effects of diet and behavior therapy on social and motor behavior of retarded phenylketonuric adults; an experimental analysis. *Pediatric Research* 12: 179 – 187.
50. 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 Paediatrica (Supplement)* 407: 108 – 110.
51. Pietz J., Fätkenheuer B., Burgard P., Armbruster M., Esser G., Schmidt H. (1997). Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99: 345 – 350.
52. Smith I., Beasley M., Wolff D.H., Ades E.A. (1988). Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. *Journal of Pediatrics* 112: 403-408.
53. Stevenson J.E., Hawcraft J., Lobascher M., Smith I., Wolff O.H., Graham P.J. (1979). Behavioral deviance in children with early treated phenylketonuria. *Archives of Disease in Childhood* 54: 14-18.

54. Waisbren S.E., Zaff J. (1995). Personality disorders in young women with treated phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 17: 584-592.
55. Weglage J., Rupp A., Schmidt E. (1994). Personality characteristics in early treated phenylketonuria. *Pediatric Research* 35: 611-613.
56. Weglage J., Fünders B., Wilken B., Schubert D., Schmidt E., Burgard P., Ullrich K. (1992). Psychological and social findings in adolescents with phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 151: 522-525.
57. Weglage J., Fünders B., Ullrich K., Rupp A., Schmidt E. (1996). Psychosocial aspects in phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 Supplement 1:S101-4.
58. Smith I., Beasley M.G., Wolff O.H., Ades A.E. (1988). Behavior disturbances in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. *Journal of Pediatrics* 112: 403-408.
59. Burgard P., Armbruster M., Schmidt E., Rupp A. (1994). Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria (PKU) – results of the German Collaborative Study of Phenylketonuria. *Acta Paediatrica (Supplement)* 407: 108-110.
60. Ullrich K., Weglage J., Schuierer G., Fünders B., Pietsch M., Koch H.G., Hahn-Ullrich H. (1994). Cranial MRI in PKU: evaluation of a critical threshold for blood phenylalanine. *Neuropediatrics* 25 (5): 278-9.
61. 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. The Paris Study. *European Journal of Pediatrics* 155 Supplement 1:S39-44.
62. Holtzman N.A., Kronmal R.A., van Doorninck W., Azen C., Koch R. (1986). Effect of age at loss of dietary control on intellectual performance and behavior of children with phenylketonuria. *New England Journal of Medicine* 314(10):593-8.

63. Burgard P., Schmidt. E., Rupp A., Schneider W., Bremer H.J. (1996). Intellectual development of the patients of the German Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *European Journal of Pediatrics* 155 Supplement 1:S33-8.