

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

# Fluktuation der Blut-Phe-Werte bei Kindern und Jugendlichen mit PKU

AUSWIRKUNGEN AUF DIE KOGNITIVE,  
SOZIALE UND EMOTIONALE ENTWICKLUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Röhl, Jasmin Alexandra  
aus Herdecke  
2021

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. Josef Weglage

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Rutsch

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2021

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

## ZUSAMMENFASSUNG

### **Fluktuation der Blut-Phe-Werte bei Kindern und Jugendlichen mit PKU - Auswirkungen auf die kognitive, soziale und emotionale Entwicklung**

Röhl, Jasmin Alexandra

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob und inwiefern sich Schwankungen der Phenylalaninspiegel (Phe-Spiegel) im peripheren Blut auf die kognitive, soziale und emotionale Entwicklung von früh und kontinuierlich therapierten Kindern und Jugendlichen mit Phenylketonurie (PKU) auswirken. Von den 58 initial für die zugrundeliegende Studie rekrutierten Kindern und Jugendlichen konnte ich für 41 Teilnehmer die Ergebnisse aus jeweils drei am Universitätsklinikum Münster in den Jahren 2015 bis 2017 durchgeführten neuropsychologischen Testungen auswerten. Hierbei liegt der Fokus auf den Ergebnissen der ab September 2015 von mir durchgeführten Zweit- sowie Dritttestungen. Zur Differenzierung der Blut-Phe-Fluktuation fand eine retrospektive Ermittlung von jeweils 26 Vorstudien-Phe-Werten im monatlichen Abstand sowie im Anschluss daran die wöchentliche Messung von insgesamt 26 Studien-Phe-Werten unter gegebenenfalls erfolgter Sapropterineinnahme statt.

Zur Ermittlung der kognitiven Entwicklung der Teilnehmer führte ich die Wechsler-Intelligenztests (WISC-IV und WAIS-IV), den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), den Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT), den d2-Revision (d2-R) und das Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS-II) durch. Die soziale und emotionale Entwicklung habe ich anhand des Youth Self Report (YSR/11-18) und der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18) eruiert. Sapropterin-Einnehmer (n=18) zeigten verglichen mit dem Therapiearm der klassischen Diät (n=23) neben einer geringeren Studien- und Vorstudien-Phe-Fluktuation auch einen deutlicheren IQ-Zuwachs über die drei Messzeitpunkte. Im Sapropterin-Therapiearm zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der Vorstudien-Phe-Fluktuation und dem mittels WAIS-IV und WISC-IV gemessenen IQ. Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät fanden sich Hinweise auf eine niedrigere Sozialkompetenz und schlechtere schulische Leistungen bei hoher Vorstudien-Phe-Fluktuation sowie Korrelationen zu den Ergebnissen im VLMT, d2-R und ZVT bei Dritttestung. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Phe-Fluktuation und der emotionalen Entwicklung der Teilnehmer.

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2021

## ERKLÄRUNG

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

*Fluktuation der Blut-Phe-Werte bei Kindern und Jugendlichen mit PKU  
Auswirkungen auf die kognitive, soziale und emotionale Entwicklung*

in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Münster unter der Anleitung von Herrn Dr. Reinhold Feldmann und Herrn Prof. Dr. Dr. Josef Weglage

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

Münster, den 26.11.2020

Jasmin Alexandra Röhl

# Inhaltsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Entdeckung . . . . .	1
1.2	Epidemiologie . . . . .	1
1.3	Ätiologie der Hyperphenylalaninämie . . . . .	2
1.3.1	Phenylalaninhydroxylase-Mangel . . . . .	2
1.3.2	Tetrahydrobiopterin-Mangel . . . . .	2
1.4	Genetik der Phenylketonurie . . . . .	3
1.5	Klassifikation der Hyperphenylalaninämie . . . . .	3
1.5.1	Klassische PKU . . . . .	3
1.5.2	Moderate PKU . . . . .	3
1.5.3	Milde PKU . . . . .	3
1.5.4	Milde HPA . . . . .	4
1.6	Symptome unbehandelter PKU . . . . .	4
1.7	Symptome früh behandelter PKU . . . . .	5
1.8	Pathophysiologie der zerebralen Funktionsstörungen . . . . .	6
1.9	Maternales Phenylketonuriesyndrom . . . . .	7
1.9.1	Klinisches Bild . . . . .	7
1.9.2	Betreuung während der Schwangerschaft . . . . .	8
1.10	Diagnostik . . . . .	8
1.10.1	Guthrie-Test . . . . .	8
1.10.2	Neugeborenenenscreening . . . . .	9
1.10.3	Aminosäurenanalyse . . . . .	9
1.10.4	Differentialdiagnostik . . . . .	9
1.10.5	Apparative Diagnostik . . . . .	10
1.11	Therapie . . . . .	11
1.11.1	Therapieindikation . . . . .	11
1.11.2	Diät . . . . .	11
1.11.3	Diätfortführung im Erwachsenenalter . . . . .	12
1.11.4	Probleme der PKU-Diät . . . . .	12

## *Inhaltsverzeichnis*

1.11.5	Sapropterindihydrochlorid . . . . .	13
1.11.6	LNAА-Supplementation . . . . .	15
1.11.7	Weitere Therapieansätze . . . . .	16
1.12	Einfluss der Fluktuation . . . . .	16
1.13	Fragestellung der klinischen Studie . . . . .	18
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>19</b>
2.1	Studiendesign . . . . .	19
2.2	Stichprobe . . . . .	19
2.3	Messinstrumente . . . . .	20
2.3.1	Wechsler Intelligence Scale for Children (Deutsche Ausgabe) - Fourth Edition . . . . .	20
2.3.2	Wechsler Adult Intelligence Scale (Deutsche Ausgabe) - Fourth Edition . . . . .	24
2.3.3	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) . . . . .	27
2.3.4	Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) . . . . .	29
2.3.5	Test d2-Revision (d2-R) . . . . .	30
2.3.6	Diagnosticum für Cerebralschädigung II (DCS-II) . . . . .	32
2.3.7	Fragebögen zur sozialen und emotionalen Entwicklung . . . . .	34
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1	Konkurrente Blut-Phe-Werte zu MZP 2 und 3 . . . . .	36
3.2	Vorstudien- und Studien-Phe-Werte . . . . .	37
3.3	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest . . . . .	37
3.3.1	Ergebnisse der Subskalen . . . . .	37
3.3.2	Korrelation der Gesamt-IQ-Werte mit konkurrenten Blut-Phe- Werten . . . . .	39
3.3.3	Korrelation der Subskalen mit konkurrenten Blut-Phe-Werten	40
3.3.4	Korrelation der Subskalen mit den Vorstudien-Phe-Werten . .	41
3.3.5	Korrelation der Subskalen mit den Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation . . . . .	42
3.4	Zahlen-Verbindungs-Test . . . . .	43
3.4.1	Ergebnisse im Verlauf . . . . .	43
3.4.2	Korrelation der ZVT-Ergebnisse mit konkurrenten Blut-Phe- Werten . . . . .	43
3.4.3	Korrelation der ZVT-Ergebnisse mit den Vorstudien-Phe-Werten	44
3.4.4	Korrelation der ZVT-Ergebnisse mit den Studien-Phe-Werten	45

## *Inhaltsverzeichnis*

3.5	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest . . . . .	46
3.5.1	Ergebnisse im Verlauf . . . . .	46
3.5.2	Korrelation mit Blut-Phe-Werten zu MZP 2 und 3 . . . . .	47
3.5.3	Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten . . . . .	47
3.5.4	Korrelation mit Studien-Phe-Werten . . . . .	48
3.6	Diagnosticum für Cerebralschädigung II . . . . .	50
3.6.1	Ergebnisse im Verlauf . . . . .	50
3.6.2	Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	51
3.6.3	Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation	52
3.6.4	Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation .	52
3.7	Test d2-Revision . . . . .	53
3.7.1	Ergebnisse im Verlauf . . . . .	53
3.7.2	Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	54
3.7.3	Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation	55
3.7.4	Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation .	55
3.8	Child Behavior Checklist (CBCL/4-18) . . . . .	57
3.8.1	Ergebnisse im Verlauf . . . . .	57
3.8.2	Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	59
3.8.3	Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation	60
3.8.4	Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation .	62
3.9	Fragebogen für Jugendliche (YSR/11-18) . . . . .	63
3.9.1	Ergebnisse im Verlauf . . . . .	64
3.9.2	Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	65
3.9.3	Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation	66
3.9.4	Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation .	67
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>69</b>
4.1	Einfluss der Blut-Phe-Werte . . . . .	69
4.1.1	Einfluss der konkurrenten Blut-Phe-Werte . . . . .	69
4.1.2	Einfluss der Vorstudien-Phe-Werte . . . . .	70
4.1.3	Einfluss der Studien-Phe-Werte . . . . .	73
4.2	Vergleich beider Therapiearme . . . . .	74
4.2.1	Kognitive Entwicklung im Verlauf . . . . .	74
4.2.2	Soziale und emotionale Entwicklung im Verlauf . . . . .	75
4.2.3	Limitationen der Studie . . . . .	76
<b>5</b>	<b>Fazit</b>	<b>78</b>

## *Inhaltsverzeichnis*

<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>93</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>94</b>

# Tabellenverzeichnis

3.1	Gesamt-IQ-Werte nach WAIS-IV bzw. WISC-IV . . . . .	38
3.2	Ergebnisse beider Therapierme im Verlauf . . . . .	39
3.3	Korrelation der Subskalen mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	40
3.4	Korrelation der Subskalen mit den durchschnittlichen Vorstudien-Phe- Werten . . . . .	42
3.5	Korrelation der Subskalen mit der Vorstudien-Phe-Fluktuation . . . . .	42
3.6	ZVT-IQ-Ergebnisse im Verlauf . . . . .	44
3.7	ZVT-SW-Ergebnisse im Verlauf . . . . .	44
3.8	Korrelation von ZVT-IQ mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluk- tuation . . . . .	45
3.9	Korrelation von ZVT-IQ mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation	45
3.10	Durchschnittlich erreichte VLMT-T-Werte im Verlauf . . . . .	47
3.11	Korrelation der VLMT-T-Werte mit konkurrenten Blut-Phe-Werten .	48
3.12	Korrelation von VLMT-T mit Vorstudien-Phe-Mittelwert/-Fluktuation	49
3.13	DCS-II-Ergebnisse im Verlauf (n=29) . . . . .	50
3.14	DCS-II-Ergebnisse im Verlauf (n=32) . . . . .	50
3.15	Korrelation von DCS-II mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	51
3.16	Korrelation von DCS-II mit Vorstudien-Phe-Mittelwert/-Fluktuation	52
3.17	Durchschnittliche d2-R-Ergebnisse im Verlauf (n=29) . . . . .	53
3.18	Durchschnittliche d2-R-Ergebnisse im Verlauf (n=32) . . . . .	54
3.19	Korrelation der d2-R-Standardwerte mit konkurrenten Blut-Phe-Werten	54
3.20	Korrelation der d2-R-Standardwerte mit Vorstudien-Phe-Werten . . .	55
3.21	Korrelation der d2-R-Standardwerte mit Studien-Phe-Werten . . . . .	56
3.22	Durchschnittliche CBCL/4-18-Syndromskalen im Verlauf . . . . .	57
3.23	Durchschnittliche CBCL/4-18-Kompetenzskalen im Verlauf . . . . .	57
3.24	Teilnehmer mit auffälligen T-Werten auf CBCL/4-18-Syndromskalen .	59
3.25	Korrelation der CBCL/4-18-Syndromskalen (n=39) mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	60
3.26	Korrelation der CBCL/4-18-Kompetenzskalen (n=35) mit konkurren- ten Blut-Phe-Werten . . . . .	60

## *Tabellenverzeichnis*

3.27	Korrelation von CBCL/4-18-Syndromskalen und Vorstudien-Phe-Werten	61
3.28	Korrelation von CBCL/4-18-Kompetenzskalen und Vorstudien-Phe- Werten . . . . .	61
3.29	Korrelation von CBCL/4-18-Syndromskalen und Studien-Phe-Werten	62
3.30	Korrelation von CBCL/4-18-Kompetenzskalen und Studien-Phe-Werten	63
3.31	Durchschnittliche YSR/11-18-Syndromskalen im Verlauf (n=22) . . .	64
3.32	Durchschnittliche YSR/11-18-Kompetenzskalen im Verlauf (n=17) . .	64
3.33	Korrelation der YSR/11-18-Syndromskalen (n=25) mit konkurrenten Blut-Phe-Werten . . . . .	65
3.34	Korrelation der YSR/11-18-Kompetenzskalen (n=20) mit konkurren- ten Blut-Phe-Werten . . . . .	65
3.35	Korrelation von YSR/11-18-Syndromskalen und Vorstudien-Phe-Werten	66
3.36	Korrelation von YSR/11-18-Kompetenzskalen und Vorstudien-Phe- Werten . . . . .	67
3.37	Korrelation von YSR/11-18-Syndromskalen und Studien-Phe-Werten	68
3.38	Korrelation von YSR/11-18-Kompetenzskalen und Studien-Phe-Werten	68

# 1 Einleitung

## 1.1 Entdeckung

Die Phenylketonurie (PKU) wurde im Jahr 1934 von dem norwegischen Chemiker und Mediziner Ivar Asbjørn Følling infolge von Urin-Untersuchungen des geistig dysfunktionalen Geschwisterpaares Liv und Dag Egeland entdeckt. Følling untersuchte über mehrere Wochen mindestens 20 Liter Urin der beiden Kinder und bemerkte eine atypische Grünfärbung der Proben bei Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung. Es gelang ihm, die Phenylbrenztraubensäure, welche bei vermehrter Zufuhr von Phenylalanin (Phe) zunehmend im Urin der Kinder anfiel, als Auslöser der Verfärbung zu ermitteln. Den später als „Windeltest“ bekannt gewordenen Versuch wiederholte er anhand von Proben weiterer 430 Kinder und identifizierte unter diesen acht Kinder, welche ebenfalls zerebrale Auffälligkeiten bei positiver Phenylbrenztraubensäure im Urin zeigten [91, S. 7ff.].

Følling erkannte den Zusammenhang zwischen der Phenylketonausscheidung im Urin und der kognitiven Dysfunktion der betroffenen Kinder und gab der zugrundeliegenden Störung den Namen „imbecillitas phenylpyruvica“. Der britische Genetiker und Psychiater Lionel S. Penrose beschrieb 1935 den autosomal-rezessiven Erbgang der Stoffwechselkrankheit und etablierte die von dem Neurowissenschaftler Juda H. Quastel empfohlene und auch heute noch gängige Bezeichnung „Phenylketonurie“. [67]

## 1.2 Epidemiologie

Mit einer im zentraleuropäischen Raum auf 1:10.000 geschätzten Prävalenz gilt die PKU als häufigste Störung des Aminosäurestoffwechsels [11, S. 493]. Weltweit finden sich deutliche Schwankungen in der Prävalenz mit einem minimalen Vorkommen der PKU in Japan und Finnland (weniger als 1:100.000) und einer vergleichsweise hohen Prävalenz in der Türkei und Irland (1:4.000) [76, S. 327]. Eine Ursache dieser Häufung könnte in der erhöhten Blutsverwandtschaft innerhalb der türkischen Population liegen [10].

## 1.3 Ätiologie der Hyperphenylalaninämie

### 1.3.1 Phenylalaninhydroxylase-Mangel

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle liegen der PKU Mutationen im Gen der Phenylalaninhydroxylase (PAH) auf dem langen Arm des Chromosoms 12 zugrunde. Jene katalysiert unter Verbrauch von molekularem Sauerstoff und mithilfe der Kofaktoren Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) und zweiwertigem Eisen den Umbau der Aminosäure L-Phenylalanin zu Tyrosin. [10]

Die PAH setzt sich als Tetramer aus vier einzelnen Monomeren mit eigenen katalytischen und oligomerisierenden Domänen zusammen. Je nach Lokalisation führen die Mutationen über eine Beeinträchtigung der katalytischen Zentren oder der Stabilität des Enzyms zu einer unterschiedlich starken Reduktion der Aktivität der PAH. [32]

### 1.3.2 Tetrahydrobiopterin-Mangel

Etwa 1-2% aller Hyperphenylalaninämien liegt ein Mangel des Kofaktors BH<sub>4</sub> zugrunde. Diese Fälle zeigen oft eine schwerere Klinik als die Patienten mit klassischer PKU. [9]

BH<sub>4</sub> wirkt als Kofaktor bei der Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin sowie bei der Synthese der Neurotransmitter Dopamin und Serotonin. Ein Mangel kann entweder durch Enzymdefekte bei der Biosynthese oder dem Recycling von BH<sub>4</sub> entstehen. An der Biosynthese aus Guanosintriphosphat (GTP) sind mindestens drei Enzyme beteiligt: GTP wird von der GTP-Zyklohydrolase I (GTPCH) zu Dihydroneopterintriphosphat (NH<sub>2</sub>TP) umgewandelt. Dieses wiederum wird durch die 6-Pyruvoyl-Tetrahydropterinsynthase (PTPS) und die Sepiapterinreduktase (SR) zu BH<sub>4</sub> umgesetzt. Die Pterin-4 $\alpha$ -Carbinolaminderhydratase (PCD) und Dihydropteridinreduktase (DHPR) sind nach der jeweiligen Hydroxylasereaktion am Recycling des BH<sub>4</sub> beteiligt. Der häufigste Defekt der BH<sub>4</sub>-Synthese, der autosomal-dominante GTPCH-Mangel, ist ebenso wie der SR-Mangel nicht durch eine Hyperphenylalaninämie charakterisiert. Vielmehr steht hier der Mangel an Dopamin im Vordergrund, welcher zu einer im Kindesalter beginnenden Dystonie mit typischerweise im Tagesverlauf zunehmenden parkinsonoiden Symptomen führt. Der autosomal-rezessive GTPCH-Mangel geht ebenso wie der PTPS-Mangel, der PCD-Mangel und der DHPR-Mangel mit einer Erhöhung des Phe-Spiegels einher und kann daher bereits im Neugeborenen-Screening ermittelt werden. [63]

## 1.4 Genetik der Phenylketonurie

Die Anzahl der identifizierten Varianten des PAH-Gens hat in den letzten Jahren stetig zugenommen [9]. Derzeit sind in der PAH-Genlokus-spezifischen Datenbank 1188 unterschiedliche Mutationen gelistet [7]. Die meisten PKU-Patienten sind compound-heterozygot und somit Träger einer Kombination aus zwei unterschiedlichen Mutationen auf den beiden Allelen, während nur jeder vierte PKU-Patient in Deutschland homozygoter Träger einer Mutation ist [76, S. 327f.].

## 1.5 Klassifikation der Hyperphenylalaninämie

### 1.5.1 Klassische PKU

Entsprechend einer Einteilung anhand der vortherapeutischen Phe-Spiegel zeigen sich bei einer klassischen PKU Phe-Spiegel von über 1200 Mikromol/L im Blut. Die Phe-Toleranz zur Aufrechterhaltung eines Phe-Spiegels von 120 bis 360 Mikromol/L liegt bei Kindern über 5 Jahren mit klassischer PKU bei unter 12 mg/kg/d. Ätiologisch liegen der klassischen PKU in der Regel zwei klassische Mutationen im PAH-Gen zugrunde. Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine Sapropterin-Therapie ist gering. [19]

### 1.5.2 Moderate PKU

Von einer moderaten PKU spricht man bei vortherapeutischen Phenylalaninspiegeln zwischen 900 und 1200 Mikromol/L. Patienten mit moderater PKU zeigen im Vergleich zu Kindern mit klassischer PKU eine erhöhte Phe-Toleranz von 12 bis 18 mg/kg/d im Alter von über 5 Jahren. Genetisch wird diese Form der PKU meist durch eine klassische und eine moderate oder zwei moderate Mutationen im PAH-Gen ausgelöst. Auch diese Patienten sprechen nur mit geringer Wahrscheinlichkeit auf eine Sapropterin-Therapie an. [19]

### 1.5.3 Milde PKU

Bei Patienten mit einer milden PKU zeigen sich vortherapeutisch Phe-Spiegel von 600 bis 900 Mikromol/L im Blut. Ab einem Alter von über 5 Jahren liegt die Phe-Toleranz bei diesen Kindern bei über 18 mg/kg/d. Der PAH-Genotyp weist eine milde HPA-Mutation in Kombination mit einer klassischen, moderaten oder weiteren milden Mutation auf. Es besteht eine mittlere Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten mit milder PKU auf eine Sapropterin-Therapie ansprechen. [19]

### 1.5.4 Milde HPA

Bei Phe-Spiegeln von 360 bis 600 Mikromol/L besteht in der Literatur Uneinigkeit über die möglichen Folgen und somit den Bedarf einer Therapieeinleitung [85], weshalb Camp et al. hierfür die Bezeichnung eines Grauzonen-Bereichs einführen. Genetisch liegt der milden Hyperphenylalaninämie eine ähnliche Mutationskombination im PAH-Gen zugrunde wie der milden PKU. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Sapropterin-Therapie wird als hoch angegeben. Bei einer milden Hyperphenylalaninämie mit Phe-Spiegeln zwischen 120 und 360 Mikromol/L besteht keine Indikation zur Therapieeinleitung. [19]

## 1.6 Symptome unbehandelter PKU

In der Literatur wird die seit Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-screensings nur noch selten auftretende Klinik der unbehandelten PKU als eine Kombination aus progredienten kognitiven und motorischen Defiziten beschrieben. Die Kinder leiden unter einer sich wenige Monate nach der Geburt entwickelnden variablen Ausprägung mentaler Retardierung mit Entwicklungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Es kommt zu einer Häufung von Autismus, muskulärer Hypertonie bis hin zu Spastiken und zerebralen Krampfanfällen. Äußerlich sichtbar sind bei einem Teil der Patienten Auffälligkeiten wie ekzematöse Hauterscheinungen und helle Haut, blaue Augen und blonde Haare infolge einer gestörten Melaninsynthese. [10] Vor Einführung des Neugeborenen-screensings wurde der Verdacht auf PKU oft aufgrund des charakteristischen mäuseexkrementartigen Geruchs von Urin und Körper der Patienten gestellt, welcher durch die bei hohen Phe-Blutspiegeln anfallende Phenyllessigsäure entsteht [61].

Eine Analyse von 59 Fallberichten über spät diagnostizierte PKU-Patienten mit einem Intelligenz-Quotienten von mindestens 80 zeigte, dass es neben der zuvor beschriebenen klassischen Klinik einer unbehandelten PKU durch bisher nicht vollständig erforschte interindividuelle Unterschiede auch unerwartet milde Verläufe dieser Erkrankung gibt. Ebenso wurden selbst bei diesen kognitiv unauffälligen Patienten andere neuropsychiatrische und soziale Auffälligkeiten beschrieben, was eine multifaktorielle Pathogenese der klinischen Symptomatik bei Hyperphenylalaninämie vermuten lässt. Bei einem Teil der Fälle manifestierte sich diese Symptomatik erst im Erwachsenenalter. [88]

## 1.7 Symptome früh behandelter PKU

Auch wenn die oben beschriebene schwere Symptomatik der PKU durch eine frühe Diagnostik und Therapieeinleitung weitgehend verhindert werden kann, schneiden PKU-Patienten in Studien oft schlechter ab als gesunde Kontrollpersonen. So besitzen Personen mit früh therapierter PKU im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine höhere Anfälligkeit für psychische Störungen bevorzugt aus dem Bereich der Angststörungen [55]. In der PKU-COBESO-Studie zeigte sich eine Assoziation hoher Phe-Werte während der Kindheit mit mentalen Auffälligkeiten im Erwachsenenalter [48]. Ebenso konnte in der Studie mit 95 Patienten und 95 Kontrollpersonen gezeigt werden, dass die sozial-kognitiven Fähigkeiten früh therapierter PKU-Patienten geringer ausgeprägt sind als jene gesunder Kontrollpersonen. Auch hierbei bestehe ein Zusammenhang zwischen hohen Phe-Spiegeln im Kindesalter und einem schlechteren sozial-kognitiven Outcome der Erwachsenen. [47]

Neben den erhöhten Lebenszeit-Phe-Werten werden jedoch auch weitere mit dem Charakter der chronischen Erkrankung assoziierte Faktoren als begünstigend für eine Anfälligkeit der mentalen Gesundheit angesehen, sodass diese am ehesten multifaktorieller Genese ist. Beschrieben wurden besonders Verhaltensstörungen, welche bei den Betroffenen jährlich evaluiert werden sollten. [89]

In einem kürzlich publizierten Review beschreiben Burlina et al. anhand von 83 Studien zum Outcome früh therapierter PKU-Patienten aus dem Zeitraum von 1990 bis 2018 zusammenfassend den neurologischen und psychologischen Phänotyp. In allen 13 inkludierten Veröffentlichungen, bei welchen der neurologische Status evaluiert wurde, seien bei den erwachsenen PKU-Patienten Auffälligkeiten aufgetreten, wobei Tremor und Hyperreflexie am häufigsten genannt wurden. Bei frühem Therapiebeginn erreichen die PKU-Patienten im Erwachsenenalter normale IQ-Werte, die jedoch in den ausgewerteten Studien durchweg unterhalb der IQ-Werte des jeweiligen gesunden Kontrollkollektivs lagen. [17, 65, 71, 93]

Ten Hoedt et al. fanden in einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an neun erwachsenen PKU-Patienten einen Zusammenhang zwischen kurzfristig erhöhten Phe-Spiegeln und einer Verschlechterung von Daueraufmerksamkeit und Stimmung der Patienten [81].

## 1.8 Pathophysiologie der zerebralen Funktionsstörungen

Durch eine Reduktion der PAH-Aktivität kommt es zum messbaren Anstieg der Phe-Spiegel im Blut. Phe passiert mithilfe von L-Typ-Aminosäure-Carriern (LAT1) die Blut-Hirn-Schranke, sodass erhöhte Konzentrationen der Aminosäure im Bereich des zentralen Nervensystems resultieren. Die genauen neurophysiologischen Mechanismen, durch welche erhöhte Phe-Spiegel zu kognitiven Defiziten führen, sind bislang nicht abschließend geklärt. [89]

Hargreaves und Pardridge zeigten anhand von *in vitro*-Untersuchungen humaner post mortem isolierter zerebraler Kapillaren eine erhöhte Affinität der endothelialen Transporter für Phe verglichen mit den übrigen neutralen Aminosäuren Tyrosin, Isoleucin, Leucin, Valin, Tryptophan, Histidin und Methionin [42]. Da die langen neutralen Aminosäuren (LNAA) um den LAT1 konkurrieren, stehen bei einem Anstieg der Phe-Spiegel weniger Carrier für den Transport der übrigen langen neutralen Aminosäuren zur Verfügung. Im Ratten-Modell mit tracer-markiertem Leucin zeigte sich, dass bereits supra-physiologische Plasmakonzentrationen von Phe im Bereich von 200-500 Mikromol negative Auswirkungen auf die zerebrale Proteinsynthese haben. Als ursächlich wird ein Ungleichgewicht zwischen der zerebralen Aufnahme der Aminosäuren und dem Aminosäurenverbrauch im Rahmen der zerebralen Proteinsynthese gesehen, welches nur durch eine Hemmung der Proteinsynthese oder zerebrale Proteolyse ausgeglichen werden kann. [66]

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Konzentrationen von L-Phe, wie sie bei Patienten mit klassischer PKU ohne Diät auftreten können, Einfluss auf die Erregungsweiterleitung an exzitatorischen Synapsen haben. Es wird angenommen, dass sich diese über drei verschiedene Mechanismen hemmend auf glutamaterge Synapsen auswirken: Glushakov et al. fanden im Ratten-Modell an hippocampalen Neuronen mithilfe der patch-clamp-Technik heraus, dass erhöhte Konzentrationen von L-Phe über eine Blockade der Glycin-Bindestelle dämpfende Wirkungen auf den NMDA-Rezeptor erzielen. [36]

Sie zeigten, dass L-Phe an AMPA- und Kainat-Rezeptoren als kompetitiver Antagonist an der Glutamat-Bindestelle wirkt und die glutamaterge Erregungsweiterleitung auch präsynaptisch durch Dämpfung der Neurotransmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt gehemmt wird [37].

Als Reaktion auf eine chronische Exposition erhöhter L-Phe-Konzentrationen konnte im PKU-Maus-Modell eine Erhöhung der Dichte glutamaterger Rezeptoren sowie eine Steigerung der präsynaptischen Neurotransmitterfreisetzung nachgewiesen wer-

den. Bezüglich der glutamatergen Rezeptoren zeigte sich eine signifikant gesteigerte Expression der NMDA-Rezeptor-Untereinheit NR2A und der AMPA-Rezeptoren Glu1 und GluA2/3, während die NMDA-Rezeptor-Untereinheit NR2B vermindert exprimiert wurde. [38]

In der Literatur steht ein solcher Anstieg der NR2A:NR2B-Ratio bei Mäusen im Zusammenhang mit einer Alterung des Gehirns und einer Einschränkung des Langzeitgedächtnisses [21].

## 1.9 Maternales Phenylketonuriesyndrom

Es ist der Einführung des Neugeborenen Screenings und der effektiven Prävention von Krankheitsfolgen durch die adäquate Behandlung mittels phenylalanin armer Diät zu verdanken, dass immer mehr Frauen mit PKU im reproduktiven Alter eine eigene Familie gründen können. Bei diesen Patientinnen können erhöhte Phe-Spiegel während einer Schwangerschaft jedoch aufgrund eines diaplazentären Transports des Phe zu Embryofetopathien des Ungeborenen führen. [83]

### 1.9.1 Klinisches Bild

Verglichen mit der Normalbevölkerung zeigt sich bei betroffenen Kindern eine Häufung mentaler Retardierung, angeborener Herzfehler, Mikrozephalie und intrauteriner Wachstumsretardierung. Der Phänotyp mit typischen Gesichtsdysmorphien wie unter anderem einem weiten Augenabstand, Epikanthus, einem breiten Philtrum, tief-sitzender dysplastischer Ohrmuscheln und schmaler Oberlippe ähnelt dem bei fetalem Alkoholsyndrom. [83, 80] Ebenso gehäuft treten Katarakte und Skelettfehlbildungen wie Syndaktylien, Gaumenspalten, Meningomyelozelen und Fehlbildungen des Magen-Darm-Traktes auf. Bei der Phenylalanin-Embryopathie liegt das Geburtsgewicht mit häufig unter 2500 g deutlich unterhalb der Norm. [40, S. 212]

Lenke und Levy stellten bereits 1980 fest, dass die Häufigkeit angeborener Fehlbildungen sowie der mentalen Retardierung mit der Höhe des maternalen Phe-Spiegels während der Schwangerschaft korreliert. Ebenso lag der Anteil der Spontanaborte bei Schwangerschaften mit Phe-Spiegeln von mehr als 16 mg/dl mit 25 % fünf bis zehn Prozentpunkte oberhalb der durchschnittlichen Fehlgeburtenrate. [51] Ein maternaler Phe-Spiegel von über 600 Mikromol/L während der ersten acht bis zehn Wochen der Schwangerschaft ist mit einem um 8 bis 12 % erhöhtem Risiko für angeborene Herzfehler assoziiert [90]. Wie Matalon et al. zeigten, erhöht sich dieses Risiko ebenso für Kinder von Patientinnen, deren Protein- und Vitamin-B12-Zufuhr sich während der Schwangerschaft als mangelhaft erwies. Auch das Risiko einer Mikrozephalie als

häufigste mit erhöhten maternalen Phe-Werten assoziierte Fehlbildung korreliert mit der Dauer bis zur effektiven diätetischen Kontrolle der Phe-Spiegel. [60]

### 1.9.2 Betreuung während der Schwangerschaft

Zur Reduktion des Risikos eines maternalen Phenylketonurisesyndroms sollten Patientinnen mit PKU schon frühzeitig über die Besonderheiten ihrer Erkrankung im Falle einer Schwangerschaft aufgeklärt werden. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass eine erst nach Bekanntwerden der Schwangerschaft intensivierete Reduktion des Phe-Spiegels häufig mit einem hohen Aufwand bis hin zur Hospitalisierung der Patientinnen verbunden ist, um zeitnah die empfohlenen Grenzwerte zu erreichen. Oftmals konnte unter diesen Voraussetzungen eine ausreichende diätetische Kontrolle innerhalb der ersten acht Schwangerschaftswochen nicht erzielt werden. [60, 90] Die europäischen Richtlinien empfehlen zur Vermeidung eines maternalen Phenylketonurisesyndroms eine präkonzeptionelle Einstellung der Phe-Spiegel auf einen Bereich von 120-360 Mikromol/L. Zur Überwachung der Organogenese des Kindes werden Ultraschallkontrollen inklusive echokardiographischer Untersuchungen in der 18. bis 22. Schwangerschaftswoche angeraten. [86] Da das Risiko für eine Mikrozephalie bei regelrechter Gewichtszunahme im Laufe der Schwangerschaft signifikant abnimmt, wird auch in den amerikanischen Richtlinien zu engmaschigen sonographischen Kontrollen des fetalen Wachstums geraten. [60, 90]

## 1.10 Diagnostik

### 1.10.1 Guthrie-Test

Im Jahr 1963 führte Robert Guthrie die Methode des mikrobiologischen Hemmtests zur Detektion einer Hyperphenylalaninämie ein. Die Testkarten bestanden aus bedrucktem Filterpapier, welches im Bereich mehrerer Kreise mit Fersenblut der Säuglinge durchtränkt wurde. Anschließend wurden die Filterpapierplättchen entlang der Kreise ausgeschnitten und auf Agarplatten mit *Bacillus subtilis* und B-2-Thienylalanin platziert. Die von B-2-Thienylalanin ausgehende Wachstumshemmung wird durch Phe aufgehoben, sodass sich abhängig von der Phe-Konzentration der Blutprobe ein Wachstumshof um die Filterpapierplättchen bildet. Dieses Screening wurde zunächst in den USA bei Säuglingen zum Zeitpunkt vor der Entlassung aus dem Krankenhaus durchgeführt. [41] Es lieferte allerdings erst ab dem fünften Lebensstag sichere Ergebnisse. [49, S. 123]

### 1.10.2 Neugeborenencreening

Seit Ende der 60er Jahre werden Neugeborene in Deutschland flächendeckend auf eine im Laufe der Jahre steigende Anzahl angeborener Erkrankungen getestet. Ziel des Neugeborenencreenings ist die Detektion angeborener Erkrankungen, deren Verläufe sich durch eine frühzeitige Therapie günstig beeinflussen lassen. Das Neugeborenencreening wird im versorgenden Krankenhaus idealerweise zwischen der 48. und 72. Lebensstunde durchgeführt. Auch hierbei wird das Fersenblut der Säuglinge auf Filterpapier getropft, um sie auf insgesamt 13 Zielkrankheiten zu untersuchen. [34]

Heutzutage wird die PKU beim erweiterten Neugeborenencreening mittels Tandem-Massenspektrometrie ermittelt [49, S. 123]. Hierbei lassen sich in nur einem Arbeitsgang noch weitere Störungen im Aminosäurestoffwechsel wie die Ahornsirupkrankheit oder Defekte bei der Fettsäureoxidation wie beispielsweise Carnitinzyklusdefekte feststellen. Neben der Tandem-Massenspektrometrie finden auch konventionelle Laboruntersuchungen wie Radio- und Fluoroimmunassays bei der Detektion einer Hypothyreose oder eines Adrenogenitalen Syndroms sowie photometrische und fluorometrische Tests bei der Diagnostik eines Biotinidasemangels und der Galaktosämie Anwendung. [34]

### 1.10.3 Aminosäurenanalyse

Jene Neugeborene, bei denen eine Hyperphenylalaninämie im Screening festgestellt wird, sollten möglichst frühzeitig an ein Krankenhaus mit spezialisierter Stoffwechselabteilung verwiesen werden [89]. Zur weiteren Bestätigung der Diagnose wird eine Aminosäurenanalyse durchgeführt. Im Falle einer Hyperphenylalaninämie liegt die Phe-Konzentration im Blut bei  $>120$  Mikromol/L, während die Spiegel der Aminosäure Tyrosin normal oder reduziert sind. Das Verhältnis Phe zu Tyrosin liegt hierbei bei  $>2$ . Da die Aminosäurenanalyse keine Aussagen über die Ätiologie der Hyperphenylalaninämie treffen kann, sind weitere diagnostische Schritte zur Differenzierung zwischen einer PKU aufgrund eines PAH-Mangels und einer Hyperphenylalaninämie bei BH<sub>4</sub>-Mangel notwendig. [10]

### 1.10.4 Differentialdiagnostik

Neben der PKU sollte bei einer Hyperphenylalaninämie differentialdiagnostisch auch an eine Lebererkrankung, Frühgeburtlichkeit, hohe Proteinzufuhr oder Defekte im BH<sub>4</sub>-Metabolismus als Ursache gedacht werden [89]. Bei Kindern mit neurologischen Auffälligkeiten sollte selbst bei nur geringfügig erhöhten Phe-Spiegeln ein BH<sub>4</sub>-

## 1 Einleitung

Mangel ausgeschlossen werden. Zur Diagnostik können die Pterine in Blut und Urin bestimmt werden sowie im Rahmen des Neugeborenen Screenings die Aktivität der DHPR. Zusätzlich hilft ein über 24 Stunden durchgeführter BH4-Belastungstest bei der Identifikation eines BH4-Mangels oder einer Sensitivität für BH4. [86] Hierbei erhält der Säugling oral eine Dosis von 20 mg BH4 pro kg Körpergewicht. Es wird der Phe-Spiegel im Blut vor sowie 8, 16 und 24 Stunden nach der BH4-Gabe gemessen. Normalisiert sich der Phe-Spiegel innerhalb der ersten 8 Stunden nach Gabe des BH4, spricht dies für einen BH4-Mangel, während eine ausbleibende Reaktion auf die BH4-Gabe für eine PKU mit geringer BH4-Sensitivität spricht. Bei der Analyse der Pterine, welche als Nebenprodukte der Redoxreaktion entstehen, werden Neopterin und Biopterin in Blut und Urin der Säuglinge gemessen. Die Konstellation der Messwerte beider gibt einen Aufschluss über die Ursache des BH4-Mangels. So sind bei einem GTPCH-Mangel beide Pterine deutlich reduziert. Bei einem PTPS-Mangel findet sich bei einem sehr hohen Neopterin ein stark reduzierter Biopterin-Spiegel. Auch bei einem PCD-Mangel ist Neopterin erhöht, jedoch findet sich ein grenzwertig normales bis erniedrigtes Biopterin und eine Erhöhung des Primapterins. Der DHPR-Mangel wird durch die reduzierte Aktivität der DHPR detektiert und durch eine Pterin-Konstellation aus normalem Neopterin und erhöhtem Biopterin bestätigt, wobei das Pterin-Profil bei einem Teil der Patienten auch normal ausfallen kann. [10]

### 1.10.5 Apparative Diagnostik

#### Magnetresonanztomographie

Unabhängig von dem Therapiebeginn existiert bei PKU-Patienten eine Assoziation mit kernspintomographisch nachweisbaren Auffälligkeiten der weißen Hirnsubstanz. Diese gestalten sich als symmetrische bei T2-Gewichtung hyperintense Läsionen in der tiefen oder periventrikulären weißen Hirnsubstanz. [89] So fanden Weglage et al. in einem Patientenkollektiv von 57 Personen bei 96% Abnormalitäten in der weißen Substanz, welche jedoch nicht signifikant mit der kognitiven Leistung der Patienten korrelierten. [93] Ebenso beschreiben auch Mastrangelo et al. eine hohe Prävalenz von Abnormalitäten der weißen Substanz bei PKU-Patienten. In einer Studie mit 47 früh therapierten PKU-Patienten zeigten diese eine Progression der Abnormalitäten bei zunehmendem Alter. So wurden bei einem Drittel der Teilnehmer im Alter von unter 10 Jahren Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie (MRT) festgestellt, während im Alter von über 20 Jahren 96,6 % der Teilnehmer auffällige MRT-Befunde lieferten. Auch in dieser Studie fand man keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den MRT-Befunden und der kognitiven Entwicklung der

Patienten. [57] Es wird angenommen, dass höhere Phe-Spiegel mit einem vermehrten Auftreten der Läsionen korrelieren [39].

### **Dual-Röntgen-Absorptiometrie**

Im Rahmen einer Metaanalyse dreier Studien zeigten Demirdas et al., dass die Knochendichte bei Patienten mit früh therapiertem PKU zwar im physiologischen Bereich liegt, aber dennoch signifikant unterhalb derer gesunder Kontrollpersonen [22]. Aufgrund der uneindeutigen Datenlage zur Korrelation von PKU und einer verminderten Knochendichte empfiehlt die europäische Richtlinie eine einmalige Messung der Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) für Patienten in später Adoleszenz [89].

## **1.11 Therapie**

### **1.11.1 Therapieindikation**

Bei Diagnose einer PKU sollte die Therapie so früh wie möglich und idealerweise noch vor dem 10. Lebensjahr gestartet werden [89]. Die 2017 veröffentlichten europäischen Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der PKU empfehlen eine lebenslange Therapie für Patienten mit Phe-Spiegeln über 600  $\mu\text{mol/L}$ . Bei Werten zwischen 360 und 600  $\mu\text{mol/L}$  sollte eine Therapie bis zum 12. Lebensjahr stattfinden, während bei Phe-Spiegeln unter 360  $\mu\text{mol/L}$  keine Therapieempfehlung ausgesprochen wird. In der Zeit vor und während einer Schwangerschaft sollten Phe-Spiegel oberhalb von 360  $\mu\text{mol/L}$  therapeutisch reduziert werden, sodass ein Zielbereich von 120-360  $\mu\text{mol/L}$  erreicht wird. [86]

### **1.11.2 Diät**

Die Basis der derzeit angewandten Therapie bildet die PKU-Diät, welche auf die 1953 publizierten Erkenntnisse Horst Bickels zurückgeht. Dieser wandte als Erster eine phenylalaninarme Kost im Rahmen von Experimenten an einem zweijährigen an PKU erkrankten Mädchen an. [5] Da das mit der Nahrung aufgenommene Phe nicht verstoffwechselt werden kann und die hohen Phe-Spiegel im Blut zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen, ist die Restriktion der Phenylalaninzufuhr ein Grundprinzip der PKU-Diät. Bei unmittelbarem Beginn der phenylalaninarmen Diät beim Neugeborenen und Einhaltung der Diät im Kindesalter mit normalen Phe-Spiegeln kann eine nahezu unauffällige neurologische und soziale Entwicklung

ermöglicht werden. [91, S. 60] Es erfolgt eine strikte Reduktion der Zufuhr proteinreicher Nahrung wie Fleisch, Fisch, Eier oder Milchprodukte sowie eine Supplementation der übrigen essentiellen Aminosäuren inklusive des aus Phe umgewandelten Tyrosin mithilfe von speziell zubereiteten Aminosäuren-Mischungen [1]. Da es sich auch beim Phe um eine essentielle Aminosäure handelt, muss zur Aufrechterhaltung des Eiweißstoffwechsels ein individuell feststellbarer Bedarf an Phe mit der Nahrung zugeführt werden. Um diese Phe-Toleranz, welche auch abhängig von einer möglichen PAH-Restaktivität ist, zu ermitteln, werden die Phe-Spiegel im Blut kontrolliert. [16] Zur Deckung des Phenylalaninbedarfs können von Natur aus eiweißarme Lebensmittel wie Obst oder Gemüse sowie speziell eiweißarm hergestellte diätetische Nahrungsmittel angeboten werden. Den Aminosäure-Mischungen zugesetzt werden die nötigen Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente, welche sonst in eiweißreicher Kost enthalten sind. [91, S. 58ff.]

### 1.11.3 Diätfortführung im Erwachsenenalter

Während die Notwendigkeit einer strikten Adhärenz an die phenylalaninarme Diät im Kindesalter derzeit unumstritten ist, wurde über eine Empfehlung für die Fortführung der Diät im Erwachsenenalter längere Zeit diskutiert. Die 2017 veröffentlichten europäischen Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der PKU empfehlen basierend auf der aktuellen Studienlage eine lebenslange Fortführung der Therapie für Patienten mit Phe-Spiegeln von über 600 Mikromol/L bei normaler Ernährung. Für erwachsene Frauen mit Kinderwunsch wird als Grenzwert vor und während einer Schwangerschaft ein Phe-Spiegel von 360 Mikromol/L genannt. Sollten die gemessenen Werte ohne Therapie diesen Grenzwert überschreiten, wird auch hier zu einer Fortführung der PKU-Diät geraten. [86]

Die 2014 von Vockley et al. entworfenen Leitlinien des American College of Medical Genetics and Genomics empfehlen unabhängig von einer Schwangerschaft einen generellen Ziel-Phe-Spiegel von 120-360 Mikromol/L für alle Patienten jeden Alters. Gleichzeitig sei die Therapieempfehlung für Patienten mit Phe-Spiegeln im Bereich von 360-600 Mikromol/L ohne phenylalaninarme Diät bei der derzeitigen Studienlage nicht eindeutig. Ebenso wenig könne man jedoch davon ausgehen, dass sich Phe-Spiegel in diesem Bereich nicht negativ auf die Patienten auswirken. [90]

### 1.11.4 Probleme der PKU-Diät

Da die korrekte Durchführung der PKU-Diät mit einem hohen Maß an Kontrolle und Einschränkungen verbunden ist, zeigt sich besonders bei adoleszenten Patienten

## 1 Einleitung

eine Abnahme der Therapie-Adhärenz. Die über lange Zeit uneindeutigen Empfehlungen bezüglich einer Diätfortführung im Erwachsenenalter könnten ebenfalls die hohe Rate der erwachsenen Patienten mit hohen Phe-Werten erklären. [92] Der trotz ständiger Optimierungsversuche noch immer eigentümliche Geschmack der Phe-freien Aminosäure-Mischungen führt zu einer eingeschränkten Compliance bei heranwachsenden Patienten. Auch wenn die Krankenkassen zur Zeit die Kosten der synthetischen Aminosäure-Mischungen übernehmen, ist die Notwendigkeit speziell zubereiteter eiweißarmer Nahrungsmittel mit einer finanziellen Belastung für die betroffenen Familien verbunden. [1]

### 1.11.5 Sapropterindihydrochlorid

Für einen Teil der PKU-Patienten kommt neben der phenylalaninarmen Diät eine unterstützende Therapie mit Sapropterindihydrochlorid, einer synthetisch hergestellten Form des PAH-Kofaktors BH<sub>4</sub>, in Frage [6]. Bei der so genannten BH<sub>4</sub>-responsiven PKU wirkt das Sapropterin wie ein pharmakologisches Chaperon und erhöht die Restaktivität der PAH. Hierdurch kommt es zu einer vermehrten Hydroxylierung von Phe zu Tyrosin und somit zu einer Reduktion der Phe-Spiegel. In BH<sub>4</sub>-responsiven Fällen kann durch die Einnahme von Sapropterin also eine Erhöhung der Phe-Toleranz und somit Lockerung der Diät erreicht werden. [84] Hierdurch bietet eine Therapie mit Sapropterin den responsiven Patienten die Möglichkeit einer vielseitigeren Ernährung und damit eine Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion von Malnutrition. Auch unter einer Therapie mit 5 bis 20 mg/kg Sapropterin pro Tag erfolgen regelmäßige Kontrollen der Phe-Spiegel, um diese in einem therapeutischen Rahmen zu halten. [8, 52] Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Sapropterin-Therapie werden bei insgesamt guter Verträglichkeit Kopf- und Halsschmerzen, obere Atemwegsinfektionen sowie gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen gezählt [53].

#### **BH<sub>4</sub>-Responsivität**

Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf Sapropterin hängt mit der Restaktivität der PAH und somit mit dem jeweiligen Muster der Mutationen im PAH-Gen zusammen. Es lässt sich zwar durch alleinige Betrachtung des Genotyps bisher nicht zu 100 Prozent vorhersagen, ob es sich um eine BH<sub>4</sub>-responsive PKU handelt. Die Wahrscheinlichkeit für ein Nichtansprechen bei einer Kombination von Nullmutationen auf beiden Allelen ist jedoch sehr hoch. [95] Der bereits im Kapitel 1.10.4 Differentialdiagnostik angesprochene BH<sub>4</sub>-Belastungstest stellt bei einem mit unein-

## 1 Einleitung

deutigem Ansprechen auf BH4 assoziiertem Genotyp eine Alternative zur Testung des Ansprechens auf Sapropterin dar. Bei zwei eindeutig als BH4-sensibel identifizierten Mutationen kann auch ohne Belastungstest ein Therapieversuch mit Sapropterin gestartet werden. Je nach örtlichen Richtlinien unterscheidet sich die Durchführung des BH4-Belastungstest in ihrer Dauer. Während der Test in Europa bis zu 48 Stunden in Anspruch nimmt, wird in den USA über einen Zeitraum von 28 Tagen das Ansprechen auf BH4 getestet. Bei positivem BH4-Belastungstest folgt ein Therapieversuch zur Überprüfung der Langzeitantwort auf Sapropterin und Adjustierung der Dosierung. [89]

### **Wirkmechanismus**

Die Mechanismen, durch welche oral appliziertes Sapropterin bei Patienten mit PKU zu einer Senkung des Phe-Spiegels führt, sind vielseitig und bisher nicht endgültig verstanden [70, 8]. Wie Gersting et al. in ihrer 2008 publizierten Arbeit unterstützen, führen Mutationen in und außerhalb der Oligomerisations-Domäne des PAH-Gens zu einer Störung der Enzymarchitektur, welche in einer Aggregation oder gestörter Tetramerbildung resultieren kann. BH4 könnte bei BH4-empfindlichen Mutationen zu einer Stabilisierung und somit längeren Einsatzfähigkeit durch Verhinderung dieser Aggregation und der Degradierung des Enzyms führen. [35]

Da BH4 als Kofaktor der PAH-Reaktion ebenfalls ein Substrat der PAH darstellt, hat die bereitgestellte Konzentration an BH4 beziehungsweise das zusätzlich zur Verfügung gestellte Sapropterin einen positiven Einfluss auf die Geschwindigkeit der Enzymreaktion. In Anlehnung an die Michaelis-Menten-Theorie wird dieser mögliche Wirkmechanismus des Sapropterins auch als „Michaelis–Menten-Effekt“ bezeichnet. Hierbei wird angenommen, dass die physiologische intrahepatische BH4-Konzentration mit 5 Mikromol/L unterhalb der Michaelis-Menten-Konstante  $K_m$  der PAH liegt und somit durch Erhöhung der suboptimalen BH4-Spiegel innerhalb weniger Minuten eine Erhöhung des Phenylalaninumsatzes erfolgt. [50, 75]

### **Studienlage**

In einer retrospektiven Studie zeigte sich eine Reduktion der Phe-Werte und der Variabilität dieser nach Beginn einer Therapie mit Sapropterin bei 37 BH4-responsiven Patienten [18]. Gassio et al. fanden in einer Studie mit neun früh therapierten PKU-Patienten unter einer Therapie mit BH4 (5–9 mg/kg/d) keine signifikanten Unterschiede im mittels WAIS-III und WISC-IV ermittelten IQ verglichen mit unter diätetischer Therapie stehenden PKU-Patienten [33]. Feldmann et al. konnten bei der Befragung von 38 früh therapierten PKU-Patienten im Alter von 6 bis 18 Jahren und

## 1 Einleitung

49 Eltern von PKU-Patienten keine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach sechsmonatiger Sapropterin-Einnahme feststellen [31]. Bei erwachsenen Teilnehmern zeigten Huijbregts et al. in einer Studie mit 90 früh therapierten PKU-Patienten und 109 Kontrollpersonen eine signifikant höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Sapropterin-Einnahme [46]. Das zunehmende Ersetzen der medizinischen Aminosäuren-Mischungen durch gewöhnliche Nahrungsmittel bei erhöhter Phe-Toleranz durch Einnahme von Sapropterin wirkte sich in einer Studie mit 33 PKU-Patienten über ein Jahr auch auf den Vitamin B12- und Eisen-Haushalt der Teilnehmer aus. Von den 18 BH4-responsiven Teilnehmern mit Studienadhärenz zeigten besonders die Teilnehmer unter 18 Jahren eine Korrelation zwischen beiden Nährstoffen und der Einnahme Phe-freier L-Aminosäuren-Mischungen. Somit fand sich im Laufe der Studie bei Reduktion der Nährstoffzufuhr über medizinische Aminosäuren-Mischungen auch eine Reduktion der Vitamin B12- und Eisenspiegel, welche jedoch im Referenzbereich lag. [12]

### 1.11.6 LNAA-Supplementation

Die Phe-freien L-Aminosäuren-Mischungen bestehen zu einem Anteil von 35 bis 50% aus langen neutralen Aminosäuren (LNAA) wie Histidin, Isoleucin, Methionin, Leucin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin und Valin [89]. Im PKU-Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Supplementation von LNAA im Vergleich zu normaler Kost zu einer Reduktion der Phe-Spiegel im Blut und Gehirn der Mäuse führt. Hierbei lag die Senkung der Plasma-Phe-Spiegel bei etwa einem Drittel, während die Phe-Konzentration im Gehirn der Mäuse um 26% reduziert werden konnte. Darüber hinaus führte die Gabe von LNAA zu einem signifikanten Anstieg der Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen im Gehirn. Eine Erhöhung des pathologisch verminderten zerebralen Aminosäuregehalts konnte für einen Teil der LNAA gezeigt werden. [87] Ein Ansatz zur Erklärung der Reduktion der systemischen Phe-Spiegel ist, dass ähnlich wie im Bereich der Blut-Hirn-Schranke sowohl Phe als auch die LNAA über den selben intestinalen Transporter aus dem Darmlumen resorbiert werden. Aufgrund dieser Konkurrenz führt ein vermehrtes Angebot an LNAA zu einer verminderten Resorption von Phe und somit zu einer Reduktion der Phe-Spiegel im Blut. [59, 58, 77] Da der Einsatz von LNAA bisher nur bei einem begrenzten Patientenkollektiv getestet wurde, sprechen die europäischen Richtlinien keine Empfehlung für Patienten unter 12 Jahren oder Schwangere aus [89]. Folglich stellen sie derzeit besonders für ältere Patienten mit geringer Adhärenz zur PKU-Diät eine weitere Therapiemöglichkeit dar [77].

### 1.11.7 Weitere Therapieansätze

Einen neuen pharmakologischen Therapieansatz stellt das seit Mai 2018 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für erwachsene PKU-Patienten zugelassene Medikament PALYNZIQ™ dar. Hierbei handelt es sich um Pegvaliase, die pegylierte rekombinante Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL), deren Gen aus *Anabaena variabilis* gewonnen und in *Escherichia coli* produziert wird. Das Enzym PAL führt über eine Umwandlung von Phe zu Ammoniak und Zimtsäure zu einer Reduktion der pathologisch erhöhten Phe-Spiegel. Die Applikation erfolgt nach mehrwöchiger Auftitration als tägliche subkutane Injektion von 20 bis maximal 40 mg Pegvaliase. [62, 56]

Aufgrund des Risikos für die schwerwiegende Nebenwirkung einer Anaphylaxie erfolgt die Verordnung von PALYNZIQ™ in den USA nur im Rahmen eines sogenannten „Risk Evaluation and Mitigation Strategy“-Programmes. Hierbei soll eine umfangreiche Aufklärung der Patienten ebenso wie eine ausreichende Kompetenz der verordnenden Ärzte gewährleistet werden. Ebenso sieht dieses vor, dass allen Patienten vor Anwendung von PALYNZIQ™ ein eigener Adrenalin-Autoinjektor als Notfallmedikation zur Verfügung gestellt wird, in dessen Anwendung sie hinreichend eingewiesen werden und den sie während der gesamten Einnahmezeit von PALYNZIQ™ bei sich tragen. [62]

In Studien zeigte sich, dass derartige Hypersensitivitätsreaktionen zu Beginn der Therapie und während der Auftitration häufiger auftreten als nach mehr als sechs Monaten Therapie. Die überwiegende Mehrzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter PALYNZIQ™ erwies sich als mild bis moderat, wobei Arthralgien und lokale Nebenwirkungen im Bereich der Einstichstellen sowie Kopfschmerzen dominierten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie akute systemische Hypersensitivitätsreaktionen traten seltener (bei 4,6%) auf. [82]

Im März 2019 sprach auch der europäische Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) eine Empfehlung für den Einsatz von Pegvaliase bei PKU-Patienten ab 16 Jahren, bei denen die Phe-Spiegel trotz herkömmlicher Therapie bei mindestens 600 Mikromol/L liegen, aus [29].

## 1.12 Einfluss der Fluktuation

Während die negativen Auswirkungen hoher Phe-Spiegel auf die kognitive Entwicklung der Betroffenen unumstritten sind, wurde zuletzt auch die Fluktuation also Schwankungen der Phe-Spiegel im Blut Gegenstand der Forschung. Die Phe-Spiegel schwanken beim Gesunden mit normaler Ernährung im Tagesverlauf um maximal

## 1 Einleitung

50% und liegen abends höher als morgens. Bei Patienten mit PKU zeigt sich ein spiegelbildlicher Verlauf der Werte mit maximalen Phe-Spiegeln am Morgen. Neben den Phe-Schwankungen innerhalb eines Tages wurden bisher auch die Schwankungen von Tag zu Tag sowie langfristige Fluktuationen untersucht. Zu einer kurzfristigen Erhöhung der Phe-Spiegel und somit Zunahme der Schwankungen kann es im Rahmen von gastrointestinalen Infektionen oder anderen Erkrankungen mit vermehrtem Proteinkatabolismus kommen. [20]

Ob die Fluktuation der Phe-Werte einen Einfluss auf die kognitive Entwicklung der Patienten ausübt, wurde bisher in mehreren Studien mit früh therapierten PKU-Patienten untersucht. Anastasoae et al. nutzten in einer Studie mit 46 Kindern die Standardabweichung (SD) der Phe-Werte als Maß für deren Variabilität und konnten den Trend zeigen, dass jene SD knapp nicht signifikant ( $p=0,058$ ) negativ mit den aktuellsten IQ-Werten der Teilnehmer korrelierte ( $r=-0,36$ ) [2]. Im Rahmen einer Untersuchung von 47 Schulkindern konnten Hood et al. darlegen, dass die Variation der Phe-Werte gemessen anhand der SD und dem Standard Error of the Estimate (SEE) ein stärkerer Prädiktor für die kognitiven Leistungen der Kinder ist als andere Maße der Phe-Kontrolle wie beispielsweise die durchschnittlichen Phe-Werte. Besonders deutlich zeigte sich bei den 29 Teilnehmern über zehn Jahren eine negative Korrelation zwischen der SD der Phe-Werte und den Ergebnissen durchgeführter Matrizen-Tests ( $r=-0,64$ ). In dieser Gruppe fiel auch die negative Korrelation zwischen SD der Phe-Werte und dem IQ bei mittlerer Effektstärke signifikant aus ( $r=-0,37$ ). [45] In einer späteren Studie mit 36 Teilnehmern zeigten sie, dass die Phe-Fluktuation mit der Höhe der Phe-Werte korreliert [44]. Anhand einer Studie mit 37 früh therapierten erwachsenen PKU-Patienten bestätigten Romani et al. die Theorie, dass die Fluktuation, welche als durchschnittliche jährliche SD der Phe-Werte ermittelt wurde, mit der kognitiven Leistung korreliert. Hier zeigte sich über alle Altersabschnitte eine stärkere Korrelation des Gesamt-IQ mit der Phe-Variation als mit den durchschnittlichen Phe-Werten. [72] Auch Rupp et al. konnten in einer Studie mit 17 früh therapierten Erwachsenen mit PKU einen signifikanten Zusammenhang zwischen IQ und diätetischer Langzeitkontrolle ( $r=-0,65$ ) sowie Fluktuation der Phe-Werte ( $r=-0,60$ ) belegen [74]. Burgard et al. postulierten, dass die Fluktuation gemessen als SEE bei Patienten mit einer PAH-Restaktivität von unter 20% größer ausfällt als bei höherer Restaktivität. Ebenso zeigte sich auch hier ein negativer Zusammenhang zwischen IQ und Phe-Fluktuation, welcher jedoch nicht unabhängig von der Höhe der Phe-Werte betrachtet werden kann. [15] Der Einfluss der Phe-Fluktuationen 49 früh therapierter PKU-Patienten auf deren IQ wurde kürzlich von Feldmann et al. untersucht. Bei den Patienten mit klassischer PKU

## 1 Einleitung

zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der als SD der individuellen Phe-Werte definierten Phe-Fluktuation und dem IQ, während bei milder PKU die Phe-Fluktuation negativ mit dem IQ korrelierte. [30] Die von Feldmann et al. rekrutierten Teilnehmer entsprechen dem in dieser Arbeit weitergehend untersuchten Studienkollektiv.

### 1.13 Fragestellung der klinischen Studie

Die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie beschäftigt sich mit den beiden folgenden zentralen Fragestellungen:

1. Inwiefern wirkt sich eine Fluktuation der Phe-Spiegel im Blut auf die anhand von neurokognitiven Tests und Fragebögen gemessene kognitive, soziale und emotionale Entwicklung früh therapierter PKU-Patienten aus?
2. Zeigen sich hinsichtlich der Fluktuation und Entwicklung über zwei Jahre signifikante Unterschiede zwischen Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme verglichen mit alleinig diätetisch therapierten Teilnehmern?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Im Rahmen der klinischen Studie wurden die Teilnehmer zunächst gebeten, über sechs Monate wöchentlich insgesamt 26 Kapillarblutproben zur Bestimmung der Phenylalaninwerte in vorfrankierten und adressierten Umschlägen an das Universitätsklinikum Münster zu senden. Die Proben sollten möglichst immer zur gleichen Tageszeit und am gleichen Wochentag entnommen werden. Darüber hinaus wurden 26 Phe-Werte aus den Akten ermittelt, welche noch vor Studienbeginn oder einer möglichen Sapropterin-Einnahme bestimmt worden sind.

Im Anschluss an die Einsendung der Studien-Phe-Werte nahmen die Kinder und Jugendlichen an insgesamt drei psychologischen Testungen im jährlichen Abstand im Universitätsklinikum Münster teil. Hierbei wurde bei einer Gesamtdauer von bis zu vier Stunden mit Pausen je nach Bedarf der Teilnehmer eine vom Alter abhängige Auswahl der unten aufgeführten Tests durchgeführt, während die begleitenden Eltern dazu aufgefordert wurden, den CBCL-Fragebogen auszufüllen. Als Aufwandsentschädigung erhielt jeder Teilnehmer insgesamt 100 Euro, auf Wunsch als Einzelauszahlungen nach jeder Testung oder als Gesamtbetrag bei Abschluss der Studienteilnahme, sowie bei längeren Anfahrten eine Fahrtkostenerstattung.

Während die Ergebnisse des ersten Messzeitpunktes (MZP) teilweise bereits Thema der Dissertation von Frau Meike Schöll waren, befasst sich die vorliegende Arbeit besonders mit dem Langzeitverlauf der Studie anhand der Ergebnisse des zweiten und dritten Testdurchlaufes.

### 2.2 Stichprobe

Das Studienkonzept wurde durch die zuständige Ethikkommission bestätigt. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte in einem dreistufigen Verfahren über das Universitätsklinikum Münster im Zeitraum von Februar 2013 bis Januar 2015. Nach einer mündlichen Einladung sowie einem Anschreiben an den behandelnden Haus- oder Kinderarzt bestätigten die ausführlich mündlich und schriftlich über

Studieninhalt und -verlauf informierten Eltern und Jugendlichen („informed consent“) die Studienteilnahme und es folgte eine telefonische Terminabsprache. Von den 54 initialen Teilnehmern im Alter von fünf bis 18 Jahren wurden zwei aufgrund von Begleiterkrankungen mit Auswirkungen auf die kognitive Entwicklung und ein Teilnehmer mit genereller Intelligenzminderung ausgeschlossen, bei vier weiteren Teilnehmern konnte nicht die erforderliche Anzahl an Blut-Phe-Werten gesammelt werden, sodass für insgesamt 47 Teilnehmer verwertbare Daten aus dem ersten Testdurchlauf vorliegen. Bei der Einladung zum zweiten Testdurchlauf schieden fünf weitere Teilnehmer aufgrund von Nichterreichbarkeit (n=2), mangelndem Interesse an einer weiteren Studienteilnahme (n=2) oder familiären Gründen (n=1) aus der Studie aus. Ein weiterer Teilnehmer musste aufgrund von telefonischer und postalischer Nichterreichbarkeit nach dem zweiten Testdurchlauf ausgeschlossen werden, sodass zuletzt für 41 Teilnehmer verwertbare Daten zu allen drei MZP vorliegen. Von den 41 Kindern und Jugendlichen wurden 23 mit klassischer Diät (Alter M 11,39 J., SD 4,34 J.; 15 Mädchen, 8 Jungen) und 18 mit Sapropterin (Alter M 11,22 J., SD 3,75 J., 9 Mädchen, 9 Jungen) behandelt. Alter und Geschlechtsverteilung unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Alter  $p = 0,896$ , Geschlecht  $p = 0,358$ ).

### 2.3 Messinstrumente

In diesem Kapitel soll auf die im Rahmen der jährlich durchgeführten Testungen angewandten neuropsychologischen Tests und Fragebögen eingegangen werden.

#### 2.3.1 Wechsler Intelligence Scale for Children (Deutsche Ausgabe) - Fourth Edition

Bei den Studienteilnehmern bis zu einem Alter von einschließlich 16 Jahren wurde die 2011 von Franz und Ulrike Petermann herausgegebene deutsche Ausgabe der vierten Edition des Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) von David Wechsler angewandt. Hierbei wurde, wie es die Testanleitung vorsieht, bei Teilnehmern im Alter von 16 Jahren abgewogen, mit welcher Leistung zu rechnen ist und im Falle einer zu erwartenden durchschnittlichen bis unterdurchschnittlichen Leistung der WISC-IV angewandt. Bei 16-jährigen Teilnehmern mit einer zu erwartenden überdurchschnittlichen Leistung fand zur Vermeidung möglicher Deckeneffekte des WISC-IV der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) Anwendung. [69]

Von den 15 möglichen Untertests des WISC-IV wurden zu jedem Probezeitpunkt zehn durchgeführt, wovon sich jeweils drei der Kategorie Sprachverständnis (SV)

beziehungsweise Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken (WLD) und jeweils zwei zu den Indizes Arbeitsgedächtnis (AGD) und Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG) zuordnen lassen. Im Folgenden werden die durchgeführten Untertests des WISC-IV dargestellt.

### **Untertests zur Bestimmung des Index WLD**

Zur Bestimmung des WLD wurden die drei Untertests „Mosaik-Test“, „Bildkonzepte“ und „Matrizen-Test“ bearbeitet.

Bei dem „Mosaik-Test“ werden die Testpersonen vor die Aufgabe gestellt, ein Modell oder ein Bild eines Modells mit zweifarbigen Würfeln innerhalb einer bestimmten zeitlichen Begrenzung nachzulegen. Hierbei kommen bei bis zu 14 verschiedenen Items je nach Alter der Testperson zunächst zwei, dann vier und zuletzt neun Würfel zum Einsatz. Die Zeitgrenze nimmt ebenso wie die Komplexität der Modelle im Verlauf des Tests zu. Für die letzten sechs Items gibt es bei besonders schneller Bearbeitung die Möglichkeit, zusätzliche Punkte über einen Zeitbonus zu erhalten. Der Test wird bei drei aufeinanderfolgenden 0-Punkte-Bewertungen abgebrochen. Grundlage für eine erfolgreiche Absolvierung dieses nonverbalen Untertests ist die Fähigkeit zur visuellen Wahrnehmung, Analyse visueller Stimuli und visuo-motorischen Koordination. [69] Im Untertest „Bildkonzepte“ erhält die Testperson die Anweisung, aus zwei bis drei Bilderreihen mit zwei bis vier Spalten jeweils ein Bild pro Reihe auszuwählen, sodass sich eine Gruppe von zueinander passenden Bildern ergibt. Es gibt insgesamt 28 verschiedene Items und ein Testabbruch erfolgt bei fünf aufeinanderfolgenden Falschantworten. Bei diesem Test wird die abstrakte kategoriale Denkfähigkeit gemessen. [69]

Der „Matrizen-Test“ besteht aus 35 Items mit verschiedenen unvollständigen Matrizen, deren fehlendes Objekt aus einer Auswahl von fünf Objekten ausgewählt werden soll. Der Test wird beendet, wenn die Testperson vier aufeinanderfolgende oder vier von fünf aufeinanderfolgenden Aufgaben falsch beantwortet hat. Die Aufgaben lassen sich den vier Kategorien Mustervervollständigung, Klassifikation, analoges und serielles Schlussfolgern zuordnen. Hierbei wird die fluide Intelligenz gemessen und gleichzeitig lassen sich reliable Rückschlüsse auf die allgemeine intellektuelle Fähigkeit ziehen. [69]

### **Untertests zur Bestimmung des Index SV**

Zur Bestimmung des SV wurden die drei Untertests „Gemeinsamkeiten finden“, „Wortschatz-Test“ und „Allgemeines Wissen“ durchgeführt.

Im Untertest „Gemeinsamkeiten finden“ sollen die Kinder und Jugendlichen Ge-

## 2 Material und Methoden

meinsamkeiten von zwei genannten Begriffen benennen. Sofern nicht vorher das Abbruchkriterium von fünf aufeinanderfolgenden 0-Punkte-Antworten erreicht wurde, werden insgesamt 23 Begriffspaare bearbeitet. Ziel ist es, das verbale Schlussfolgern und die Konzeptbildung der Kinder zu messen. [69]

Bei dem „Wortschatz-Test“ werden die Studienteilnehmer dazu aufgefordert, einen vorgegebenen Begriff möglichst genau zu definieren. Er enthält 36 verschiedene Items bestehend aus 32 Wortaufgaben und vier Bildaufgaben für Teilnehmer, die die ersten beiden gestellten Aufgaben nicht mit voller Punktzahl beantworten können. Bei den Bildaufgaben werden dem Probanden abgebildete Objekte gezeigt, die von diesem benannt werden sollen. Der Test wird abgebrochen, sobald fünf aufeinanderfolgende Antworten mit 0 Punkten bewertet werden. Es werden der Wortschatz und die Fähigkeit zur Begriffsbildung gemessen. Zum erfolgreichen Absolvieren des Testes sind ebenso die Fähigkeiten zum auditiven Wahrnehmen und Verständnis grundlegend. [69]

Der optionale Untertest „Allgemeines Wissen“ wurde aufgrund der kürzeren Bearbeitungsdauer anstelle des Kerntests „Allgemeines Verständnis“ zur Messung des SV eingesetzt. Hierbei werden dem Probanden bis zu 33 Fragen bezüglich „allgemein bekannter Ereignisse, Sachverhalte, Orte und Persönlichkeiten“ gestellt. Bei fünf aufeinanderfolgenden Falschantworten findet ein Abbruch des Tests statt. Neben dem auditiven Vermögen prüft dieser Test kristalline Intelligenz und die Fähigkeit, erworbene Informationen aus dem Langzeitgedächtnis abzurufen. [69]

### **Untertests zur Bestimmung des Index AGD**

Zur Bestimmung des AGD wurden die Untertests „Zahlen nachsprechen“ und je nach Qualifikation „Buchstaben-Zahlen-Folgen“ oder „Rechnerisches Denken“ von den Probanden bearbeitet.

Bei dem Untertest „Zahlen nachsprechen“ werden dem Teilnehmer Zahlenreihen mit einer steigenden Anzahl an Ziffern vorgelesen, welche im ersten Teil vorwärts und im zweiten Teil rückwärts wiedergegeben werden sollen. Pro Test-Teil werden bis zu 16 Zahlenreihen vorgelesen. Bei zwei falsch gelösten Versuchen einer Zahlenreihenlänge wird der jeweilige Teil abgebrochen. Mithilfe dieses Untertests werden das auditive Kurzzeitgedächtnis ebenso wie Aufmerksamkeit und Konzentration gemessen. Der Aufgabenteil des rückwärts Wiederholens fordert das Arbeitsgedächtnis heraus. [69] Da diese Fähigkeiten für den Test „Buchstaben-Zahlen-Folgen“ grundlegend sind, müssen sich Teilnehmer unter acht Jahren zunächst durch korrektes Nennen der ersten drei Buchstaben des Alphabets und Zählen bis drei für diesen qualifizieren. Anschließend werden den Teilnehmern Reihen von Buchstaben und Zahlen vorgele-

sen und sie werden dazu aufgefordert, die Nummern aufsteigend und Buchstaben alphabetisch zu sortieren. Der Test enthält bis zu zehn Aufgaben mit jeweils drei identisch langen Buchstaben-Zahlen-Reihen. Wenn alle drei Versuche einer Aufgabe falsch gelöst werden, wird der Test abgebrochen.

Bei den Teilnehmern, welche die Qualifikationsaufgaben für den Kerntest „Buchstaben-Zahlen-Folgen“ nicht erfolgreich absolvieren konnten, wurde stattdessen der optionale Untertest „Rechnerisches Denken“ angewandt. Hierbei werden dem Probanden mündlich Rechenaufgaben gestellt, welche innerhalb einer Zeitbegrenzung von 30 Sekunden pro Aufgabe gelöst werden sollen. Ein Testabbruch erfolgt, wenn von den insgesamt 34 Aufgaben vier aufeinanderfolgende mit 0 Punkten bewertet werden. Neben Konzentration und Aufmerksamkeit beansprucht dieser Test das Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie die Rechenfähigkeit. [69]

### **Untertests zur Bestimmung des Index VG**

Zur Bestimmung der VG wurden die Untertests „Zahlen-Symbol-Test“ und „Symbol-Suche“ von den Teilnehmern bearbeitet.

Beim „Zahlen-Symbol-Test“ sollen innerhalb von 120 Sekunden möglichst viele Symbole anhand eines vorgegebenen Schlüssels den passenden Ziffern zugeordnet werden beziehungsweise nach vorgegebenem Schlüssel bearbeitet werden. Entscheidend für die Bewertung ist die Anzahl der korrekt bearbeiteten Symbole. Für unter achtjährige Kinder enthält dieser Untertest 65 Symbole, in der Version für Acht- bis 16-Jährige sind maximal 119 Zeichen zu bearbeiten.

Der Untertest „Symbol-Suche“ enthält für unter achtjährige Teilnehmer 45 und für Teilnehmer zwischen acht und 16 Jahren 60 Items, wovon innerhalb einer Zeitbegrenzung von 120 Sekunden möglichst viele zu bearbeiten sind. Hierbei müssen die Probanden jeweils eine Gruppe abstrakter Symbole mit einem Zielsymbol vergleichen und entscheiden, ob dieses in der Suchgruppe vorkommt oder nicht. Die Rohwertsumme ergibt sich aus der Anzahl richtiger Lösungen minus der Fehleranzahl. Beide Untertests messen neben der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit ebenso das Kurzzeitgedächtnis und die visuomotorische Koordination. [69]

### **Objektivität**

Zur Gewährleistung der Durchführungsobjektivität enthält das Testmanual detaillierte Anweisungen an den Testleiter, welcher sich bereits im Vorfeld der Testung intensiv mit diesem vertraut machen sollte. Dennoch werden von Lipsius et al. typische Fehlerquellen mit gravierenden Auswirkungen für das Testergebnis wie beispielsweise

eine fehlerhafte Anwendung der Umkehrregel oder Missachtung der altersspezifischen Startpunkte beschrieben. Die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität hängt in besonderem Maße von der Erfahrungheit des Testleiters ab, sodass besonders bei untrainierten Testleitern eine Fehlerhäufung bei der Durchführung der Aufgaben für den Index Sprachverständnis gezeigt wurde. [54]

### **Reliabilität**

Die Reliabilität der WISC-IV-Ergebnisse wurde für den Großteil der Untertests mithilfe der Split-Half-Methode berechnet. Für den „Zahlen-Symbol-Test“ sowie die „Symbol-Suche“ wurden die Retest-Reliabilitäten anhand einer Test-Retest-Studie mit 103 Teilnehmern im Alter von sechs bis 16 Jahren berechnet. Insgesamt ergibt sich für den Gesamt-IQ eine mittlere Reliabilität von 0,97 und für die Indices VG, AG, WLD und SV Werte im Bereich von 0,87 bis 0,94. [69]

### **Validität**

Die konvergente und diskriminante Validität und somit die Konstruktvalidität ist bei hohen Korrelationen zwischen Subtests der selben Indices und niedrigeren Korrelationen zwischen Subtests verschiedener Indices gegeben. Zur Unterstützung der Kriteriumsvalidität werden Studien mit verschiedenen klinischen Gruppen wie beispielsweise hochbegabten oder intelligenzgeminderten Kindern angeführt. [69]

### **Normierung**

Anhand einer Stichprobe von 2600 Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 16 Jahren wurde der WISC-IV unter Berücksichtigung von Repräsentativität bezüglich der Alters-, Schulart- und Gemeindegrößenverteilungen der jeweiligen Grundgesamtheiten normiert. Die Stichprobenerhebung erfolgte zwischen März 2005 und Mai 2006 in Deutschland, Österreich und der Schweiz. [69]

### **2.3.2 Wechsler Adult Intelligence Scale (Deutsche Ausgabe) - Fourth Edition**

Bei Teilnehmern ab einem Alter von 16 Jahren fand die von Franz Petermann 2014 herausgegebene deutsche Ausgabe des Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS-IV) Anwendung. Von den 15 im WAIS-IV enthaltenen Untertests wurden in den jährlichen Testungen die ersten zehn, also die Kerntests des WAIS-IV durchgeführt. Ähnlich wie beim WISC-IV finden sich unter diesen jeweils drei

Untertests zur Bestimmung von SV und WLD und je zwei Untertests, die das AGD und die VG messen sollen.

### **Untertests zur Bestimmung des Index WLD**

Zur Bestimmung des WLD wurden die drei Untertests „Mosaik-Test“, „Matrizen-Test“ und „Visuelle Puzzles“ von den Teilnehmern bearbeitet.

Der „Mosaik-Test“ wird ähnlich wie für den WISC-IV beschrieben durchgeführt. Hier erfolgt ein Abbruch jedoch bereits nach zwei 0-Punkte-Bewertungen.

Auch der „Matrizen-Test“ wird analog durchgeführt. Er ist mit 26 Items jedoch kürzer als in der Version für Kinder und der Abbruch erfolgt bereits nach drei aufeinanderfolgenden Falschantworten.

Im Untertest „Visuelle Puzzles“ wird der Teilnehmer aufgefordert, innerhalb einer Zeitbegrenzung von 20 beziehungsweise 30 Sekunden ein abgebildetes Puzzle aus drei Teilen, welche aus einer Menge von insgesamt sechs Objekten auszuwählen sind, zu rekonstruieren. Der Test enthält insgesamt 26 Items und ein Abbruch erfolgt bei drei aufeinanderfolgenden Falschantworten. Durch diesen für den WAIS-IV neu entwickelten Untertest soll neben dem nonverbalen Schlussfolgern auch die Fähigkeit der Analyse und Integration abstrakter Stimuli ermittelt werden. [68]

### **Untertests zur Bestimmung des Index SV**

Zur Bestimmung des SV wurden die drei Untertests „Gemeinsamkeiten finden“, „Wortschatz-Test“ und „Allgemeines Wissen“ von den Teilnehmern bearbeitet.

Auch der Untertest „Gemeinsamkeiten finden“ enthält weniger Items als in der Version für Teilnehmer bis 16 Jahre und ein strengeres Abbruchkriterium bei bereits drei 0-Punkte-Bewertungen.

Der „Wortschatz-Test“ enthält 30 Items mit altersentsprechend abstrakteren Wörtern. Ein Abbruch erfolgt nach drei aufeinanderfolgenden Bewertungen mit 0 Punkten.

Der Untertest „Allgemeines Wissen“ entspricht im WAIS-IV einem Kerntest mit 26 Fragen. Auch hier erfolgt der Abbruch bereits bei drei Falschantworten.

### **Untertests zur Bestimmung des Index AGD**

Zur Bestimmung des AGD wurden die Untertests „Zahlen nachsprechen“ und „Rechnerisches Denken“ von den Teilnehmern bearbeitet.

Im Gegensatz zu dem WISC-IV-Untertest „Zahlen nachsprechen“ enthält die Version des WAIS-IV einen zusätzlichen Aufgabenteil, in welchem die ungeordneten Zahlenreihen sequentiell von der kleinsten zur größten Zahl sortiert wiederholt werden sollen.

## 2 Material und Methoden

Hierdurch soll neben dem AGD auch die mentale Rotation gemessen werden. Die insgesamt drei Aufgabenteile enthalten jeweils acht Aufgaben mit zwei Versuchen der selben Zahlenreihenlänge. Der Untertest „Rechnerisches Denken“ enthält 22 mündlich gestellte Rechenaufgaben, welche innerhalb von je 30 Sekunden zu beantworten sind. Der Test wird abgebrochen, sobald drei aufeinanderfolgende Antworten mit null Punkten bewertet wurden. [68]

### **Untertests zur Bestimmung des Index VG**

Zur Bestimmung der VG wurden die Untertests „Symbol-Suche“ und „Zahlen-Symbol-Test“ von den Teilnehmern bearbeitet. In beiden Untertests haben die Teilnehmer wie beim WISC-IV bereits beschrieben 120 Sekunden Zeit, um möglichst viele Aufgaben korrekt zu bearbeiten.

### **Voraussetzungen**

Voraussetzung für eine korrekte Testdurchführung ist die Bereitstellung eines möglichst ruhigen, ablenkungsfreien Raumes sowie das hinreichende Vertrautsein des Testleiters mit dem Testmaterial.

### **Durchführung**

Für die Durchführung der zehn Kerntests wird eine Dauer von durchschnittlich 65 bis 70 Minuten angegeben, welche von vielen Faktoren wie beispielsweise den kognitiven Fähigkeiten und der Motivation der Testperson abhängig ist. [68]

### **Objektivität**

Zur Gewährleistung der Durchführungsobjektivität enthält das Manual des WAIS-IV genaue Anweisungen zu den Rahmenbedingungen bei Testung sowie detaillierte Instruktionen für die einzelnen Aufgaben. Durch Beispiele und Auswertungsschablonen wird versucht, eine möglichst objektive Auswertung des WAIS-IV zu ermöglichen. Diese ist jedoch komplex und besonders bei Aufgaben mit offenen Antwortmöglichkeiten wie dem „Wortschatz-Test“ fehleranfällig. Die Interpretationsobjektivität ist dank altersspezifischer Normen und umfassender Hilfestellungen gegeben. [68]

### **Reliabilität**

Zur Reliabilitätsschätzung der Indices SV, WLD und AGD wurde die Split-Half-Methode angewandt, für die interne Konsistenz ergaben sich hier Cronbachs alpha-Werte von 0.92 bis 0.97 in der Altersgruppe von 16 bis 24 Jahre. Für die Untertests des

Index VG wurde die Retest-Reliabilität anhand einer Stichprobe von 166 Personen bestimmt. Bezüglich der teilnehmenden Altersgruppe lag der Stabilitätskoeffizient für diesen Index-Wert bei 0.86 bis 0.87. Für den Gesamt-IQ beträgt das Cronbachs alpha in der genannten Altersgruppe 0.97 bis 0.98. [68]

### **Validität**

Im Rahmen von Faktorenanalysen konnte die Teststruktur bestätigt werden. Validierungsstudien mit Hoch- (n=19) und Minderbegabten (n=53) belegten die Differenzierungsfähigkeit des WAIS-IV. Ebenso für eine gegebene Konstruktvalidität sprechen Interkorrelationen zwischen den einzelnen Untertests und Indices. [68]

### **Normierung**

Die Daten zur Normierung der deutschsprachigen Version wurden zwischen Februar und August 2012 erhoben. Anhand von Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamts wurde auf eine repräsentative Wahl der 16 bis 89-jährigen Personen für die Normstichprobe (n=1650) geachtet. Die Vergleichswerte im Anhang des Manuals basieren auf den Testergebnissen von 1425 Personen. [68]

### **2.3.3 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Bei den Teilnehmern ab neun Jahren wurde der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) im Anschluss an den WISC-IV oder WAIS-IV durchgeführt. Hierbei handelt es sich um die deutsche Übersetzung und Weiterentwicklung des Auditory Verbal Learning Test (AVLT), welcher 1990 erstmals von Helmstaedter und Durwen aus dem Amerikanischen übertragen wurde. [43]

### **Durchführung**

Im Rahmen der Testung werden den Probanden 15 semantisch unabhängige Wörter einer Lernliste möglichst ohne besondere Betonung und im zwei Sekunden Rhythmus vorgelesen, welche sie sich einprägen und im Anschluss möglichst vollständig wiedergeben sollen. Es erfolgen fünf Lerndurchgänge, bei denen diese Prozedur wiederholt durchgeführt wird. Anschließend liest der Testleiter die Interferenzliste bestehend aus 15 anderen Wörtern vor und fragt diese ab. Hiernach erfolgt ein weiteres freies Abfragen der Lernliste. Nach einer Verzögerung von etwa 30 Minuten, in welchen im Rahmen unserer Studie weitere Testungen durchgeführt wurden, erfolgt ein erneuter freier Abruf der Lernliste. Hiernach geht der Testleiter die Wörter einer Wiedererkennensliste durch und fordert den Teilnehmer dazu auf, bei Wiedererkennen eines

Wortes der Lernliste mit „Ja“ zu antworten. Die reine Bearbeitungsdauer ohne die Verzögerungszeit nimmt etwa 20 bis 25 Minuten in Anspruch.

### **Objektivität**

Hinsichtlich der Objektivität finden sich im Testmanual keine Angaben. Die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität dürften jedoch aufgrund der Testform als eingeschränkt bezeichnet werden. Zur Verbesserung dieser wird beispielsweise eine Aufnahme der Antworten mithilfe eines Sprachrekorders empfohlen.

### **Reliabilität**

Es finden sich keine Angaben zur internen Konsistenz. Die Retest-Reliabilität wurde anhand von 149 Personen bestimmt. Hierbei kam 8 bis 12 Monate nach der Ersttestung bei 105 Teilnehmern die Parallelfom C und bei 44 Teilnehmern die Parallelfom D des VLMT zum Einsatz. Es zeigten sich stabile Retestergebnisse, wobei die Reliabilität bei längerem Intervall höher lag als bei kürzerem. [43]

### **Validität**

Bezüglich der Konstruktvalidität wurden Testdaten von mehr als 1000 Teilnehmern zur Bestimmung der Teststruktur faktorenanalytisch untersucht. Hierbei kristallisierten sich eine Kurz- und eine Langzeitkomponente des Verbalgedächtnisses als zwei relativ unabhängige Testleistungen des VLMT heraus. Ein Vergleich der VLMT- mit den AVLT-Normdaten von 25- bis 34-Jährigen zeigte nur sehr geringe Abweichungen der Mittelwerte und Standardabweichungen, welche für die Parameter Gedächtnis (Dg7) und Wiedererkennen (W) jedoch signifikant ausfielen. Besonders bezüglich der Kurzzeitkomponente (Dg1-5) scheint bei signifikanten Korrelationen zu anderen Gedächtnistests eine konkurrente Validität des VLMT gegeben. Neben der klinischen Validität bei temporo-mesialen Pathologien wurde auch die ökologische Validität untersucht und bestätigt. [43]

### **Normierung**

Zur Normierung wurden die Daten von drei Studienkollektiven zusammengeführt. Die Normierungsdaten setzen sich zusammen aus den Datensätzen von 167 Kindern zwischen sieben und 15 Jahren, 66 gesunden älteren Erwachsenen und 223 Probanden zwischen sechs und 59 Jahren, deren Daten zwischen 1986 und 1998 in der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn gesammelt wurden. [43]

### 2.3.4 Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Der von den Professoren Oswald und Roth 1978 in Anlehnung an den Trail Making Test (Reitan, 1956) veröffentlichte Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT) dient als sprachfreier Intelligenztest zur Erfassung der basalen kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit [13, S. 251].

In den im Rahmen dieser Arbeit erfolgten empirischen Untersuchungen wurde mit der 2. überarbeiteten und erweiterten Auflage des ZVT von 1987 gearbeitet. Seit 2016 liegt eine 3. Auflage des ZVT mit neuen Normierungen vor.

#### Voraussetzungen

Der ZVT lässt sich wie in unserem Fall als Einzelversuch bei Testpersonen zwischen acht und 60 Jahren durchführen. Darüber hinaus liegen Normwerte für Gruppenversuche mit Acht- bis 16-Jährigen vor. Die Kenntnis der Zahlen zwischen 1 und 90 ist grundlegend für das erfolgreiche Absolvieren des Testes. [64, S. 5]

#### Durchführung

Im Einzelversuch erhält der Proband nach Bearbeitung eines Übungsbogens nacheinander insgesamt vier Bögen mit unterschiedlichen Zahlenmatrizen und die Aufgabe, die Zahlen von 1 bis 90 aufsteigend miteinander zu verbinden. Der Testleiter misst für jeden der vier Bögen die zum Bearbeiten erforderte Zeit und bildet den Mittelwert der vier Einzelmessungen. Bei der vorliegenden Studie wurde den Probanden zusätzlich ein bereits ausgefüllter Bogen vorgelegt, auf welchem sie die Verbindungslinie zur Erfassung des Zeitaufwandes für die rein motorische Leistung nachzeichnen sollten. Abhängig von Alter und Leistung der Probanden nimmt die Bearbeitung des ZVT eine Dauer von bis zu zehn Minuten in Anspruch. [64, S. 5]

#### Objektivität

In den zur Standardisierung untersuchten Stichproben aus Schülern verschiedener Schulformen, Studenten und Erwachsenen (n=452) zeigte sich die Durchführungsobjektivität durch eine Unabhängigkeit der Testergebnisse von den Testleitern als gegeben. Sowohl Auswertungs- als auch Interpretationsobjektivität werden durch standardisierte Tabellen, aus denen sich für jede Zeit passende T-, Standard-, C-, IQ-Werte und Prozentränge ablesen lassen, gewährleistet. [64, S. 14]

### **Reliabilität**

Altersgruppen- und schulformübergreifend zeichnet sich der ZVT durch eine hohe Zuverlässigkeit aus [64, 15ff.]. Im Einzelversuch findet sich eine Retestreliabilität von  $r = 0,84$  bis  $r = 0,97$  nach sechs Monaten bei Konsistenzkoeffizienten von  $r = 0,89$  bis  $r = 0,97$  [13, S. 252].

### **Validität**

Untersuchungen zeigten mittlere bis hohe korrelative Zusammenhänge zwischen den ZVT-Bearbeitungszeiten und anderen Intelligenztestergebnissen [64, S. 27]. Beispielsweise ergaben sich an repräsentativ geschichteten Zufallsstichproben mit  $n = 45$  bis  $n = 126$  Korrelationen von  $r = -0,69$  bis  $r = -0,82$  zwischen der Bearbeitungszeit im ZVT und den Ergebnissen des PSB (Prüfsystem für Schul- und Bildungsberatung nach Horn, 1969). Insgesamt liegen die Korrelationskoeffizienten zwischen ZVT-Bearbeitungszeit und weiteren Testergebnissen aus PSB, IST, HAWIE, RAVEN und CFT3 bei  $r = -0,40$  bis  $r = -0,83$ . [13, S. 252]

### **Normierung**

Anhand einer Stichprobe von 2109 Personen wurde der ZVT unter Berücksichtigung von Repräsentativität bezüglich der Alters-, Schulart- und Gemeindegrößenverteilungen der jeweiligen Grundgesamtheiten normiert. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass die zugrundeliegenden statistischen Daten aus den Jahren 1970 bis 1974 stammen. [64, 39ff.]

### **2.3.5 Test d2-Revision (d2-R)**

Die im Rahmen der Studie eingesetzte 2010 von Brickenkamp et al. veröffentlichte Revision des Tests d2 stellt eine Weiterentwicklung der neunten Auflage des Aufmerksamkeits-Belastungs-Tests d2 von 2002 dar. Der d2-R ist für die Altersgruppe von neun bis 60 Jahren normiert und soll die allgemeine Leistungsfähigkeit, die Konzentration und Aufmerksamkeit in Form einer Selektion relevanter Reize der Probanden messen. [14, 9ff.]

### **Voraussetzungen**

Zu den Grundvoraussetzungen für die Bearbeitung des d2-R zählen laut Manual ein hinreichendes Instruktionsverständnis, welches sich anhand der Bearbeitung

einer Übungszeile beurteilen lässt, neben intaktem Sehvermögen und einer motorisch unbeeinträchtigten Schreibhand. [14, 29f.]

### **Durchführung**

Für die Durchführung werden dem Probanden zwei Kugelschreiber oder vergleichbares Schreibmaterial und ausreichend Bewegungsfreiheit zur Verfügung gestellt, während der Testleiter eine Stoppuhr bereit hält. In der vorliegenden Studie wurde der d2-R wie die übrigen Tests in Einzelsitzungen durchgeführt. Zunächst wurden die Teilnehmer mit der Kurzanleitung vertraut gemacht und zur Bearbeitung der beiden Übungszeilen aufgefordert. Bei Nachweis eines hinreichenden Instruktionsverständnisses erhielten sie im Anschluss den Testbogen mit 14 Zeilen und wurden dazu aufgefordert, in den Zeilen von links nach rechts jedes „d“ mit insgesamt zwei Strichen durchzustreichen und bei Ertönen von „Halt! Nächste Zeile!“ sofort mit der folgenden Zeile zu starten. Insgesamt sollte die Bearbeitung des Testbogens also eine Dauer von etwa 4 Minuten und 40 Sekunden in Anspruch nehmen.

### **Objektivität**

Die im Test-Manual zu findende standardisierte Instruktion sowie das einheitliche Testmaterial mit Kurzanleitung gewährleisten die Durchführungsobjektivität. Die Auswertung des d2-R ist im Vergleich zum d2 durch die Verwendung eines Durchschreibbogens zur besseren Detektion von Markierungen vereinfacht worden. Eine Studie mit 32 Teilnehmern zeigte eine sehr hohe Auswertungsobjektivität für den Kennwert Arbeitstempo beziehungsweise Bearbeitete Zielobjekte (BZO) und eine hohe Auswertungsobjektivität für Auslassungsfehler (AF) und Verwechslungsfehler (VF). Die Umwandlung der Rohwerte in altersgruppenspezifische Standardwerte sowie ausführliche Interpretationshinweise zu den einzelnen Testvariablen ermöglichen eine sehr hohe Interpretationsobjektivität. [14, 43f.]

### **Reliabilität**

Reliabilitätsschätzungen nach Cronbach alpha ergaben basierend auf den redundanten Zeilenblöcken 1 bis 4 für die Kennwerte BZO, Gesamtleistung (KL) und Genauigkeit (F%) gute bis exzellente Ergebnisse im Bereich von 0.80 bis 0.96. Reliabilitätsschätzungen mit der Split-Half-Methode zeigten für die genannten Kennwerte etwas geringere Werte im Bereich von 0.77 bis 0.94, was auf eine Veränderung der Leistung einer Testperson im Laufe der Testbearbeitung hindeutet. [14, 44f.] Für die Kennwerte BZO und KL zeigten sich bei Testwiederholungen mit 118 Studenten nach

einem Tag und 145 Schülern nach zehn Tagen hohe Retest-Reliabilitäten zwischen 0.85 und 0.94. [14, S. 46]

### **Validität**

Die inhaltliche Validität des d2-R ist gegeben, da auch im Alltag und Berufsleben selektive Konzentration wie beispielsweise im Gespräch oder beim Korrekturlesen gefragt ist. Bezüglich der Konstruktvalidität zeigt sich durch geringe Korrelationen der Kennwerte BZO und F% in allen Altersklassen deren Unabhängigkeit voneinander. Die Gesamtleistung (KL) korreliert mit Werten um  $r=0.30$  am höchsten mit den Ergebnissen aus Intelligenztests, wodurch sich bestätigt, dass der d2-R nicht als Intelligenztest bezeichnet werden sollte. Die Kriteriumsvalidität des d2-R als Konzentrationstest lässt sich nicht anhand von Schul- oder Berufserfolg beurteilen, allerdings konnten Tests der selektiven Aufmerksamkeit wie der d2 in älteren Studien als beste Prädiktoren für die Verkehrsunfallwahrscheinlichkeit gewertet werden. Ebenso erreichten depressive Studienteilnehmer ebenso wie ADHS-Patienten signifikant niedrigere Werte für die Konzentrationsleistung im d2. Insgesamt sprechen diese Befunde für eine hinreichende Validität des d2 und seiner Revision als Maß für Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite. [14, 49ff.]

### **Normierung**

Die Normierung des d2-R fand in den Jahren 2007 und 2008 anhand einer Stichprobe von 4024 Personen im Alter von neun bis 60 Jahren aus sechs deutschen Bundesländern statt. Das Geschlechtsverhältnis der Eichstichprobe ist mit einem Anteil männlicher Probanden von 50,7% als ausgewogen zu bewerten. Bei deutlicher Altersabhängigkeit der Testergebnisse erfolgte eine Einteilung in sieben Altersgruppen. [14, 66f.]

### **2.3.6 Diagnosticum für Cerebralschädigung II (DCS-II)**

Das 2011 von Weidlich et al. verfasste Diagnosticum für Cerebralschädigung II (DCS-II), dessen Titel nur historisch beibehalten wurde, da das Werk nicht den Anspruch erhebt, spezielle Hirnschäden zu diagnostizieren, zählt zu den figuralen Lern- und Gedächtnistests. [94]

### **Voraussetzungen**

Grundlegend für die Testdurchführung ist ein hinreichendes sprachliches Verständnis der Testinstruktion, ebenso wie eine ausreichende Sehschärfe und die Fähigkeit zur

motorischen Reproduktion der gezeigten Figuren.

### **Durchführung**

Die Testperson sitzt dem Testleiter bei der Durchführung des DCS-II direkt gegenüber. Der Testleiter instruiert den Teilnehmer wie im Manual vorgegeben über den Ablauf der Testung und zeigt ihm anschließend die neun Figuren-Karten nacheinander für eine Dauer von jeweils etwa zehn Sekunden. Daraufhin beginnt die Reproduktionsphase, in welcher der Teilnehmer die gezeigten Figuren in ihrer ursprünglichen räumlichen Orientierung mit den fünf Holzstäbchen nachlegen soll. Die reproduzierten Figuren werden auf dem Testbogen protokolliert und es erfolgen weitere Durchgänge, bis alle Figuren in einem Durchgang korrekt reproduziert wurden oder bis zum vollendeten sechsten Durchgang.

### **Objektivität**

Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind durch ausführliche Instruktionen im Testmanual, übersichtliche Protokollbögen und die rein quantitativen Leistungsparameter gegeben. [94, S. 39]

### **Reliabilität**

Die im Manual angegebenen Untersuchungen zur Reliabilität beziehen sich auf die Normierungsstudie des DCS von 1998. Für diesen ergaben sich Reliabilitätskoeffizienten (Cronbachs alpha) zwischen 0.46 und 0.78 für die Originalform mit einer befriedigend hohen inneren Konsistenz ab dem fünften Durchgang. Zum Lerneffizienzindex finden sich hier ebenso wenig Angaben wie zum Fehlerindex, da beide Indices erst im DCS-II eingeführt wurden. Zur Bestimmung der Paralleltest-Reliabilität wurde die Anzahl der richtigen Reproduktionen der einzelnen Durchgänge sowie deren Summe bei der Originalform und der Parallelform des DCS miteinander korreliert. Hierbei ergab sich für die Summe der richtigen Reproduktionen ein Korrelationskoeffizient von  $r=0.81$  zwischen Original- und Parallelform. [94, S. 39]

### **Validität**

Da bisher keine systematischen Validierungsstudien zum DCS vorliegen, wird im Manual auf die 1996-1997 von Lux und Krüger durchgeführten Normierungsstudien sowie auf eine Analyse 179 neurologischer Patienten von 2003 hingewiesen. Bei Letzterer wurden neben dem DCS noch weitere Tests wie der VLMT, der Lern- und Gedächtnistest (LGT-3) und der Untertest Zahlennachsprechen des HAWIE

angewandt. Bezüglich der konvergenten Validität zeigte sich die höchste Korrelation der Summe richtiger Reproduktionen im DCS mit dem Figural-Teil des LGT-3 ( $r=0.69$ ), sowie etwas geringere aber dennoch signifikante Korrelationen mit den verbalen Gedächtnisleistungen (Verbal-Teil LGT-3  $r=0.53$ ; VLMT  $r=0.49$ ). [94, S. 39ff.]

### **Normierung**

Aus der Normierungsstudie von 2007 bis 2009 gingen 871 verwendbare Datensätze von Probanden ab einem Alter von 5 Jahren hervor. Hierbei wurde ausschließlich die Originalform des DCS-II verwendet. Die Auswahl der Probanden erfolgte nicht bevölkerungs-repräsentativ, sodass es in der Normierungsstichprobe zu einem Überwiegen der jüngeren Probanden bis zu einem Alter von 30 Jahren ( $n=483$ ) und weiblicher Teilnehmer ( $n=496$ ) kommt. Ebenso nahmen vermehrt Probanden mit höherem Bildungsniveau (Gymnasium/Abitur) ( $n=424$ ) verglichen mit Realschulbesuchern ( $n=224$ ) oder Hauptschulbesuchern ( $n=173$ ) teil. Da sich keine Auswirkung des Geschlechtes der Probanden auf die Ergebnisse zeigte, erfolgte eine Aufteilung der Stichprobe anhand des Alters und Bildungsniveaus in zehn Normgruppen mit eigenen Normwerttabellen. [94, S. 25ff.]

### **2.3.7 Fragebögen zur sozialen und emotionalen Entwicklung**

Zur Erfassung der sozialen und emotionalen Entwicklung der Teilnehmer wurde zu jedem MZP der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (dt. Bearbeitung des CBCL/4-18) von den begleitenden Eltern oder einem begleitenden Elternteil ausgefüllt. Zur Selbsteinschätzung sollten Teilnehmer im Alter von elf bis 18 Jahren zusätzlich einen Fragebogen für Jugendliche (dt. Bearbeitung des YSR/11-18) jeweils am Ende der Testungen bearbeiten. Beide Fragebögen zeigen einen ähnlichen Aufbau mit Gliederung in einen ersten Teil zur Erfassung der Kompetenzskalen (Aktivitäten, soziale Kompetenzen und Schule) und einen zweiten Teil zur Erfassung der Syndromskalen. Der zweite Teil der Fragebögen besteht aus 120 beziehungsweise 119 Items, welche mit 0 (nicht zutreffend) bis 2 (genau oder häufig zutreffend) bewertet werden sollen und sich acht Syndromskalen zuordnen lassen. Bei der Auswertung dieser Syndromskalen wurden neben dem Gesamt-T-Wert auch der T-Wert für internalisierende Auffälligkeiten, bestehend aus den Items bezüglich des sozialen Rückzugs, körperlicher Beschwerden und der ängstlich/depressiven Skala sowie der T-Wert für externalisierende Auffälligkeiten wie dissoziales oder aggressives Verhalten ermittelt. Zu diesen aufgeführten Skalen werden die Rohwerte der rest-

lichen drei Syndromskalen (soziale Probleme, schizoid/zwanghaftes Verhalten und Aufmerksamkeitsprobleme) zur Ermittlung des Gesamtwertes addiert. Im Bereich der Syndromskalen für internalisierende, externalisierende oder die Gesamtauffälligkeit zählen T-Werte oberhalb von 63 als klinisch auffällig, während der Bereich zwischen 60 und 63 einen Übergangsbereich bildet. Für den Gesamt-T-Wert der Kompetenzskala wurde der klinisch auffällige Bereich bei einem T-Wert von unter 37 definiert, während der Übergangsbereich bei T-Werten zwischen 40 und 37 liegt. [4, 3]

### **Objektivität**

Die standardisierten Frage- und Auswertungsbögen gewährleisten eine untersucherunabhängige Durchführungsobjektivität. Die Auswertungs- und Interpretationsobjektivität werden darüber hinaus durch genaue Anleitungen zur Handauswertung sichergestellt.

### **Reliabilität**

Für die übergeordneten Syndromskalen (Internalisierende, Externalisierende und Gesamtsyndromskala) der beiden Fragebögen lassen sich gute bis sehr gute interne Konsistenzen ermitteln, während für die Kompetenzskalen beider Fragebögen nur eingeschränkte interne Konsistenzen ( $\alpha < 0,70$ ) vorliegen. [26, 27, 25, 28, 73]

### **Validität**

Mit Ausnahme der Skala „Sozialer Rückzug“ beider Fragebögen sowie „Soziale Probleme“ des CBCL/4-18 konnte die faktorielle Validität der Problemskalen mittels Hauptkomponentenanalysen bestätigt werden. [4, 3]

### **Normierung**

Der CBCL/4-18 wurde anhand einer deutschlandweit repräsentativen Stichprobe von etwa 2900 Kindern und Jugendlichen normiert, wobei getrennte Normen für Mädchen und Jungen zwischen vier und elf Jahren beziehungsweise zwölf und 18 Jahren vorliegen. [3] Zur Normierung des YSR diente eine bundesweit repräsentative Stichprobe von etwa 1800 Kindern und Jugendlichen. Auch hier liegen für beide Geschlechter getrennte Normen vor. Die Ergebnisse beider Fragebögen lassen sich durch den gleichartigen Aufbau miteinander vergleichen. [4]

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Konkurrente Blut-Phe-Werte zu MZP 2 und 3

Zu MZP 2 liegen für 31 Teilnehmer Blut-Phe-Werte vor, welche in einem Abstand von maximal einem Monat zur Testung liegen. 16 dieser 31 Messwerte stammen vom Tag der Testung. Für acht weitere Teilnehmer konnten Phe-Werte im zeitlichen Abstand von maximal einem Jahr zur 2. Testung ermittelt werden. Bei vier dieser Teilnehmer lagen die Phe-Werte weniger als neun Monate zurück. Bei zwei der 41 im Folgenden berücksichtigten Studienteilnehmer liegen die retrospektiv ermittelten Phe-Werte im Abstand von mehr als einem Jahr zur zweiten Testung.

Es liegen für 30 Teilnehmer Blut-Phe-Werte mit einem zeitlichen Abstand von maximal einem Monat zu MZP 3 vor. Von diesen 30 Phe-Werten stammen 24 vom selben Tag, an welchem auch die Testung durchgeführt wurde. Für acht weitere Teilnehmer liegen die ermittelten Phe-Werte in einem maximalen Abstand von zehn Monaten zur dritten Testung. Sechs dieser acht Werte stammen von Blutabnahmen, welche maximal drei Monate von der dritten Testung entfernt lagen. Bei drei Teilnehmern beträgt die zeitliche Differenz der letzten Blutabnahme zu MZP 3 mehr als ein Jahr.

Die durchschnittliche Phenylalanin-Konzentration in zeitlicher Nähe zu MZP 2 liegt bei den Sapropterin-Einnehmern bei 7,7 mg/dl (Min 3,1; Max 13,3; SD 3,3), bei den Teilnehmern mit klassischer Diät bei 9,8 mg/dl (Min 0,8; Max 25,5; SD 6,1).

Für die Blut-Phe-Werte mit geringstem Abstand zu MZP 3 ergibt sich in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer ein Mittelwert von 7,6 mg/dl (Min 3,9; Max 15,9; SD 3,3). Bei den 23 Teilnehmern mit klassischer Diät liegt der Durchschnitt der in zeitlichem Zusammenhang zu MZP 3 gemessenen Phenylalaninspiegel im Blut bei 10,5 mg/dl (Min 1,5; Max 25,4; SD 6,6).

## 3.2 Vorstudien- und Studien-Phe-Werte

Es liegen für 39 der 41 Teilnehmer vollständige Vorstudien-Phe-Werte vor, sodass für die Korrelationen der Vorstudien-Phe-Werte mit den neuropsychologischen Testergebnissen und sonstige Aussagen bezüglich der Vorstudien-Phe-Werte im Folgenden diese 39 Teilnehmer berücksichtigt werden. Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät liegt der durchschnittliche Vorstudien-Phe-Mittelwert bei 8,32 mg/dl, die Vorstudien-Phe-Mittelwerte erstrecken sich in diesem Therapiearm auf einen Bereich zwischen 3,09 und 22,63 mg/dl (SD 4,87). Für die Teilnehmer im Sapropterin-Therapiearm fällt der durchschnittliche Vorstudien-Phe-Mittelwert mit 5,44 mg/dl (Min 3,33; Max 9,98; SD 1,52) geringer aus. Die Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte gemessen als Standardabweichung liegt bei den Teilnehmern mit klassischer Diät bei durchschnittlich 3,16 (Min 1,15; Max 5,82; SD 1,24) verglichen mit 2,29 (Min 1,20; Max 3,52; SD 0,70) bei den Sapropterin-Einnehmern.

Der durchschnittliche Studien-Phe-Mittelwert liegt bei den Teilnehmern mit klassischer Diät bei 9,13 mg/dl (Min 3,40; Max 23,98; SD 9,13). Wie bereits bei den Vorstudien-Phe-Mittelwerten liegt auch der Studien-Phe-Mittelwert der Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme mit im Durchschnitt 6,6 mg/dl (Min 3,97; Max 11,01; SD 1,81) unterhalb jenem der Teilnehmer mit klassischer Diät. Selbiges gilt für die durchschnittliche Studien-Phe-Fluktuation der Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme, welche mit 1,70 (Min 0,70; Max 3,03; SD 0,66) unterhalb derer der Teilnehmer mit klassischer Diät mit 2,64 (Min 1,57; Max 4,80; SD 0,89) liegt.

## 3.3 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest

Bei der Auswertung der 41 gültigen Datensätze zeigt sich eine Entwicklung der mithilfe der Wechsler-Intelligenztests ermittelten Gesamt-IQ-Werte von durchschnittlich 97,6 zu MZP 1 über 100,4 zu MZP 2 auf 101,7 zu MZP 3. Dieser Anstieg ist nach Wilks-Lambda mit einem p-Wert von 0,006 signifikant. (Vgl. Tab. 3.1).

### 3.3.1 Ergebnisse der Subskalen

Teilt man die Daten entsprechend der beiden Therapiegruppen auf, erhält man für die 18 Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme einen signifikanten Anstieg der durchschnittlichen Gesamt-IQ-Werte um 6,5 IQ-Punkte von 95,2 zu MZP 1 auf 101,7 zu MZP 3 (Wilks-Lambda:  $p=0,013$ ). Für die 23 Teilnehmer mit klassischer Diät zeigt sich bei einer Entwicklung des Gesamt-IQ-Wertes von 99,5 bei Ersttestung auf 101,8 zur dritten Testung lediglich eine Veränderung um 2,3 IQ-Punkte, welche mit

### 3 Ergebnisse

<b>Gesamt-IQ</b>			
	MZP 1	MZP 2	MZP 3
Mittelwert	97,61	100,37	101,73
N	41	41	41
Standardabweichung	10,67	10,97	11,90
Minimum	71,00	68,00	73,00
Maximum	124,00	126,00	128,00

**Tabelle 3.1:** Gesamt-IQ-Werte nach WAIS-IV bzw. WISC-IV

einem p-Wert von 0,328 als nicht signifikant gilt. (Vgl. Tab. 3.2).

Neben den Werten für den Gesamt-IQ lassen sich auch die einzelnen Teilleistungen des WAIS-IV beziehungsweise WISC-IV der beiden Therapiearme vergleichen:

Für den Index „Sprachverständnis“ ergibt sich in der Gruppe der klassischen Diät ein durchschnittliches Ergebnis von 102,5 bei Dritttestung, welches nur minimal von dem Mittelwert bei Ersttestung (102,4) abweicht. Auch für die Sapropterin-Einnehmer erweist sich die Entwicklung der Mittelwerte von 97,6 bei Ersttestung auf 100,7 zum dritten MZP als nicht signifikant ( $p=0,211$ ).

Im Bereich „Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken“ zeigen die Teilnehmer beider Therapiearme Ergebnisse mit signifikant steigender Tendenz über die drei MZP. Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät stellt sich eine Entwicklung von durchschnittlich 98,6 bei Ersttestung auf 102,3 bei Dritttestung dar ( $p=0,028$ ). Bei den Sapropterin-Einnehmern liegt das im Durchschnitt bei Ersttestung erreichte Ergebnis für diesen Index bei 99,2. Dieses steigert sich zu MZP 2 um sechs Punkte auf 105,2 und weiter auf 106,8 bei Dritttestung. Durch Messwiederholung lässt sich für das Wilks-Lambda ein Wert von 0,391 mit einer Signifikanz von  $p=0,001$  berechnen. Für den Index „Arbeitsgedächtnis“ liegt der Mittelwert im Therapiearm der klassischen Diät zu MZP 1 bei 99,0. Im weiteren Verlauf zeigt sich bei Mittelwerten von 98,4 zu MZP 2 und 98,3 zu MZP 3 keine signifikante Entwicklung ( $p=0,952$ ). In der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer wurde zu MZP 1 ein durchschnittliches Ergebnis von 98,8 erreicht. Auch hier erweist sich bei Werten von 98,2 zu MZP 2 und 100,4 zu MZP 3 keine signifikante Steigerung.

Bei der „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ als vierte im Wechsler-Intelligenztest gemessene Teilleistung liegt das durchschnittliche Ergebnis der Teilnehmer mit klassischer Diät zu MZP 1 mit 98,4 deutlich über dem der Sapropterin-Einnehmer mit 89,9. Während sich in der überlegenen Gruppe jedoch keine signifikante Entwicklung über die folgenden zwei Testungen zeigt ( $p=0,200$ ), steigt im Sapropterin-Therapiearm

der durchschnittliche IQ-Wert für diesen Index um 6,5 Punkte zu MZP 2 an. (Vgl. Tab. 3.2).

Index	Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
SV	Klassische Diät	102,4	99,4	102,5	0,055
	Sapropterin	97,6	98,6	100,7	0,211
WLD	Klassische Diät	98,6	103,4	102,3	<b>0,028</b>
	Sapropterin	99,2	105,2	106,8	<b>0,001</b>
AG	Klassische Diät	99,0	98,4	98,3	0,952
	Sapropterin	98,8	98,2	100,4	0,300
VG	Klassische Diät	98,4	101,9	101,7	0,200
	Sapropterin	89,9	96,4	95,9	<b>0,040</b>
Gesamt-IQ	Klassische Diät	99,5	100,9	101,8	0,328
	Sapropterin	95,2	99,7	101,7	<b>0,013</b>

**Tabelle 3.2:** Ergebnisse beider Therapiearme im Verlauf

### 3.3.2 Korrelation der Gesamt-IQ-Werte mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den zu den verschiedenen MZP vorliegenden Blut-Phe-Werten und den Ergebnissen der Intelligenztests wird die Korrelation nach Pearson angewandt. Hierbei ergibt sich für das gesamte Studienkollektiv eine Korrelation von  $r=-0,34$  zwischen den Blut-Phe-Werten mit Nähe zur Zweittestung und dem Gesamt-IQ-Ergebnis im WAIS-IV/WISC-IV zu MZP 2 ( $p=0,028$ ). Für die Dritttestung fällt diese negative Korrelation zwischen Blut-Phe-Werten und Gesamt-IQ mit einem Wert von  $r=-0,39$  etwas deutlicher aus ( $p=0,012$ ).

Betrachtet man beide Therapiearme getrennt voneinander, so erhält man in der Gruppe der klassischen Diät einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $r=-0,55$  für die Blut-Phe-Werte und die Gesamt-IQ-Werte bei Zweittestung ( $p=0,007$ ). Zu MZP 3 korrelieren die Gesamt-IQ-Werte bei einem  $r=-0,43$  ebenfalls signifikant negativ mit den Blut-Phe-Werten ( $p=0,040$ ).

In der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer zeigt sich zwischen den Blut-Phe-Werten und den Gesamt-IQ-Werten bei Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,04$  ( $p=0,865$ ) zu MZP 2 und  $r=-0,44$  ( $p=0,067$ ) zu MZP 3 keine signifikante Korrelation. (Vgl. Tab. 3.3).

### 3.3.3 Korrelation der Subskalen mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Nachdem zuvor die Zusammenhänge zwischen den Blut-Phe-Werten und den Gesamt-IQ-Ergebnissen aus WAIS-IV und WISC-IV besprochen wurden, soll in diesem Abschnitt auf die zu MZP 2 und 3 ermittelten Ergebnisse der einzelnen Subskalen „Sprachverständnis“, „Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken“, „Arbeitsgedächtnis“ und „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ eingegangen werden.

Index	Therapiearm	Korrelation zum Blut-Phe-Wert	
		zu MZP 2	zu MZP 3
SV	Klassische Diät	<b>-0,48 (p=0,022)</b>	-0,40 (p=0,062)
	Sapropterin	-0,18 (p=0,464)	<b>-0,53 (p=0,022)</b>
WLD	Klassische Diät	<b>-0,53 (p=0,010)</b>	-0,30 (p=0,180)
	Sapropterin	0,04 (p=0,877)	-0,31 (p=0,214)
AG	Klassische Diät	-0,32 (p=0,132)	<b>-0,43 (p=0,042)</b>
	Sapropterin	-0,14 (p=0,579)	-0,33 (p=0,180)
VG	Klassische Diät	-0,03 (p=0,889)	-0,10 (p=0,653)
	Sapropterin	0,29 (p=0,242)	0,02 (p=0,950)
Gesamt-IQ	Klassische Diät	<b>-0,55 (p=0,007)</b>	<b>-0,43 (p=0,040)</b>
	Sapropterin	-0,04 (p=0,865)	-0,44 (p=0,067)

**Tabelle 3.3:** Korrelation der Subskalen mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Betrachtet man diese für beide Therapiearme getrennt, ergibt sich in der Gruppe der klassischen Diät eine signifikante Korrelation von  $r=-0,48$  zwischen dem Index „Sprachverständnis“ und den Blut-Phe-Werten zu MZP 2. Für die Sapropterin-Gruppe zeigt sich zu diesem MZP bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,18$  und einem p-Wert von 0,464 keine signifikante Korrelation zwischen „Sprachverständnis“ und Blut-Phe-Wert. (Vgl. Tab. 3.3).

Zu MZP 3 erhält man auch in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer eine signifikante Korrelation von  $r=-0,53$  zwischen den Ergebnissen aus dem Bereich „Sprachverständnis“ und den zum MZP vorliegenden Blut-Phe-Werten. Für diesen MZP fällt der Zusammenhang im Therapiearm der klassischen Diät mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,40$  jedoch geringer und bei einem p von 0,062 nicht signifikant aus. (Vgl. Tab. 3.3).

In der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät zeigen sich noch weitere signi-

signifikante Korrelationen zwischen den Blut-Phe-Werten und den Ergebnissen für den Index „Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken“ zu MZP 2 ( $r=-0,53$ ;  $p=0,010$ ) sowie zwischen den Blut-Phe-Werten und dem Index „Arbeitsgedächtnis“ zu MZP 3 ( $r=-0,43$ ;  $p=0,042$ ).

In der Therapiegruppe mit Sapropterin-Einnahme zeigen sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen in den einzelnen Subskalen und den Blut-Phe-Werten zum jeweiligen MZP. (Vgl. Tab. 3.3).

#### 3.3.4 Korrelation der Subskalen mit den Vorstudien-Phe-Werten

An dieser Stelle soll ein möglicher Zusammenhang zwischen den 26 Blut-Phe-Werten, welche vor Studienbeginn und gegebenenfalls erfolgter Sapropterin-Einnahme im monatlichen Abstand gemessen wurden, und den Ergebnissen im Wechsler-Intelligenztest dargelegt werden. Hierfür werden zum einen die durchschnittlichen Phenylalanin-Spiegel im Blut und zum anderen die Fluktuation dieser Blut-Phe-Werte, also die SD der Vorstudien-Phe-Werte, mit den Ergebnissen der drei MZP korreliert.

Die Vorstudien-Phe-Mittelwerte zeigen bei den Teilnehmern mit klassischer Diät signifikante Korrelationen mit den Gesamt-IQ-Ergebnissen zu MZP 1 ( $r=-0,48$ ;  $p=0,022$ ) und MZP 2 ( $r=-0,44$ ;  $p=0,039$ ), sowie mit den Ergebnissen des Index „Sprachverständnis“ zu ebendiesen MZP (MZP 1:  $r=-0,55$ ;  $p=0,008$ ; MZP 2:  $r=-0,46$ ;  $p=0,030$ ). Zu den Ergebnissen zu MZP 3 lassen sich keine signifikanten Zusammenhänge finden.

Bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme liegt nur bei den Ergebnissen für den Index „Sprachverständnis“ zu MZP 3 eine signifikante Korrelation zu den durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werten ( $r=-0,49$ ;  $p=0,044$ ) vor. (Vgl. Tab. 3.4).

Während sich in der Gruppe der klassischen Diät kein Zusammenhang zwischen den Fluktuationen der Vorstudien-Phe-Werte und den späteren Ergebnissen der Wechsler-Intelligenztests zeigt, findet man bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Therapie mehrfach signifikante Korrelationen zwischen diesen Variablen. Zu allen drei MZP korrelieren die Gesamt-IQ-Werte der Sapropterin-Einnehmer negativ mit den Fluktuationen der Vorstudien-Phe-Werte (MZP 1:  $r=-0,57$ ;  $p=0,016$ ; MZP 2:  $r=-0,63$ ;  $p=0,007$ ; MZP 3:  $r=-0,60$ ;  $p=0,011$ ). Für jeden der drei MZP lässt sich eine zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikante Korrelation der Vorstudien-Phe-Fluktuation mit dem Index „Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken“ ermitteln (Koeffizienten von  $r=-0,53$  bis  $r=-0,50$ ). Darüber hinaus besteht bei diesem Therapiearm ein Zusammenhang zwischen der Vorstudien-Phe-Fluktuation und den Ergebnissen

### 3 Ergebnisse

des Index „Arbeitsgedächtnis“ zu MZP 1 ( $r=-0,52$ ;  $p=0,032$ ) und MZP 2 ( $r=-0,64$ ;  $p=0,005$ ). (Vgl. Tab 3.5).

Index	Therapiearm	Korrelation des Vorstudien-Phe-Mittelwertes	
		zu MZP 2	zu MZP 3
SV	Klassische Diät	<b>-0,46 (p=0,030)</b>	-0,38 (p=0,079)
	Sapropterin	-0,41 (p=0,107)	<b>-0,49 (p=0,044)</b>
WLD	Klassische Diät	-0,33 (p=0,137)	-0,23 (p=0,300)
	Sapropterin	-0,30 (p=0,256)	-0,32 (p=0,215)
AG	Klassische Diät	-0,23 (p=0,310)	-0,24 (p=0,278)
	Sapropterin	-0,27 (p=0,289)	-0,18 (p=0,489)
VG	Klassische Diät	-0,10 (p=0,652)	-0,05 (p=0,826)
	Sapropterin	0,15 (p=0,580)	-0,09 (p=0,738)
Gesamt-IQ	Klassische Diät	<b>-0,44 (p=0,040)</b>	-0,36 (p=0,105)
	Sapropterin	-0,39 (p=0,124)	-0,41 (p=0,107)

**Tabelle 3.4:** Korrelation der Subskalen mit den durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werten

Index	Therapiearm	Korrelation der Vorstudien-Phe-Fluktuation	
		zu MZP 2	zu MZP 3
SV	Klassische Diät	-0,13 (p=0,560)	-0,19 (p=0,403)
	Sapropterin	-0,42 (p=0,094)	-0,42 (p=0,092)
WLD	Klassische Diät	0,07 (p=0,766)	-0,11 (p=0,625)
	Sapropterin	<b>-0,50 (p=0,040)</b>	<b>-0,53 (p=0,030)</b>
AG	Klassische Diät	-0,04 (p=0,859)	-0,06 (p=0,783)
	Sapropterin	<b>-0,64 (p=0,005)</b>	-0,47 (p=0,055)
VG	Klassische Diät	-0,40 (p=0,070)	-0,28 (p=0,205)
	Sapropterin	-0,36 (p=0,162)	-0,35 (p=0,165)
Gesamt-IQ	Klassische Diät	-0,17 (p=0,447)	-0,24 (p=0,292)
	Sapropterin	<b>-0,63 (p=0,007)</b>	<b>-0,60 (p=0,011)</b>

**Tabelle 3.5:** Korrelation der Subskalen mit der Vorstudien-Phe-Fluktuation

#### 3.3.5 Korrelation der Subskalen mit den Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Im Vorfeld der Ersttestung wurden im wöchentlichen Intervall insgesamt je 26 weitere Phenylalanin-Spiegel im Blut bestimmt. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen diesen Studien-Phe-Werten und den Ergebnissen im WAIS-IV bzw. WISC-IV werden im Folgenden die Ergebnisse der Subskalen mit den durchschnittlichen

### 3 Ergebnisse

Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation korreliert.

Für die Studien-Phe-Mittelwerte ergeben sich in der Gruppe der klassischen Diät signifikante Korrelationen zu den Gesamt-IQ-Ergebnissen zu MZP 1 ( $r=-0,58$ ;  $p=0,003$ ) und 2 ( $r=-0,43$ ;  $p=0,040$ ) sowie zu den jeweiligen Ergebnissen für den Index „Sprachverständnis“, während sich in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer ein solcher Zusammenhang nicht finden lässt. Die Ergebnisse der Dritttestung stehen bei beiden Therapiegruppen in keiner signifikanten Relation zu den durchschnittlichen Studien-Phe-Werten.

Ebenso zeigt sich in keiner der beiden Therapiearme ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Subskalen oder den Gesamt-IQ-Ergebnissen zu den drei MZP und der Fluktuation der Studien-Phe-Werte.

## 3.4 Zahlen-Verbindungs-Test

Im Rahmen der Fluktuationsstudie wurde bei 32 Teilnehmern ab acht Jahren zu allen drei MZP der ZVT durchgeführt. Diese Gruppe setzt sich zusammen aus 18 Teilnehmern mit klassischer Diät und 14 Sapropterin-Einnehmern, sodass das Verhältnis der beiden Therapiegruppen dem innerhalb der Gesamtstichprobe gleicht.

### 3.4.1 Ergebnisse im Verlauf

Für die Gesamtheit der Testpersonen mit regelmäßiger Teilnahme am ZVT zeigt sich im Laufe der drei MZP eine signifikante Zunahme der im Durchschnitt erreichten IQ-Werte um mehr als neun IQ-Punkte. (Vgl. Tab. 3.6).

Betrachtet man die beiden Therapiearme jedoch getrennt voneinander, so ergeben sich bei Messwiederholung keine signifikanten Ergebnisse. Ebenso erhält man für die ZVT-Standardwerte der Gesamtgruppe bei Messwiederholung einen signifikanten Zuwachs, während die Werte der einzelnen Therapiearme nicht signifikant ausfallen (vgl. Tab. 3.7). Hierbei verfehlt das Ergebnis der Sapropterin-Einnehmer mit einem  $p$  von 0,053 das Signifikanzniveau.

### 3.4.2 Korrelation der ZVT-Ergebnisse mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Im Folgenden soll äquivalent zur Ergebnisdarstellung der Wechsler-Intelligenztests im vorherigen Kapitel ein Zusammenhang zwischen den ZVT-Ergebnissen und den

### 3 Ergebnisse

Therapiearm	Mean ZVT-IQ			p-Wert
	MZP 1	MZP 2	MZP 3	
Klassische Diät	95,17	102,08	104,08	0,249
Sapropterin	89,92	96,36	98,29	0,475
Gesamt	92,88	99,58	101,97	<b>0,005</b>

**Tabelle 3.6:** ZVT-IQ-Ergebnisse im Verlauf

Therapiearm	Mean ZVT-SW			p-Wert
	MZP 1	MZP 2	MZP 3	
Klassische Diät	97,28	102,00	103,61	0,078
Sapropterin	93,71	98,00	99,57	0,053
Gesamt	95,72	100,25	101,84	<b>0,004</b>

**Tabelle 3.7:** ZVT-SW-Ergebnisse im Verlauf

zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Phenylalaninspiegeln im Blut der Teilnehmer untersucht werden.

Während sich in der Gesamtgruppe keine signifikanten Korrelationen zwischen den Blut-Phe-Werten zu MZP 2 und den Ergebnissen des ZVT zeigen, korrelieren die ZVT-IQ-Ergebnisse zu MZP 3 gering mit den konkurrenten Blut-Phe-Werten ( $r=-0,361$ ,  $p=0,042$ ).

In der Gruppe der klassischen Diät finden sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Phenylalaninspiegeln zu MZP 2 und den IQ-Ergebnissen des ZVT bei Zweittestung ( $r=-0,604$ ,  $p=0,008$ ). Für die ZVT-Ergebnisse bei Dritttestung zeigen sich in dieser Gruppe keine signifikanten Korrelationen mit den konkurrenten Blut-Phe-Werten.

In der Sapropterin-Gruppe fällt die Analyse auf Korrelationen spiegelbildlich aus: Hier finden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Phenylalaninspiegeln zu MZP 2 und den IQ-Ergebnissen des ZVT bei Zweittestung, allerdings zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Phenylalaninspiegeln zu MZP 3 und den ZVT-IQ-Ergebnissen bei Dritttestung ( $r=-0,582$ ;  $p=0,011$ ).

#### 3.4.3 Korrelation der ZVT-Ergebnisse mit den Vorstudien-Phe-Werten

In der Gesamtgruppe findet man keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Durchschnitt oder der Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte und den ZVT-IQ-

Ergebnissen zu MZP 2 und 3. Betrachtet man beide Therapiearme getrennt voneinander, erhält man für die Sapropterin-Einnehmer eine signifikante Korrelation der ZVT-IQ-Ergebnisse zu MZP 3 mit den durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werten. Ähnlich deutlich korrelieren in der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät die ZVT-IQ-Ergebnisse zu MZP 3 mit der Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte. (Vgl. Tab. 3.8).

ZVT-IQ	Therapiearm	Korrelation zu Vorstudien-Phe-	
		Mittelwert	Fluktuation
MZP 2	Klassische Diät	-0,27 (p=0,304)	-0,44 (p=0,078)
	Sapropterin	-0,27 (p=0,377)	-0,20 (p=0,522)
	Gesamt	-0,14 (p=0,468)	-0,22 (p=0,243)
MZP 3	Klassische Diät	-0,05 (p=0,849)	<b>-0,57 (p=0,016)</b>
	Sapropterin	<b>-0,61 (p=0,028)</b>	-0,36 (p=0,222)
	Gesamt	-0,03 (p=0,879)	-0,34 (p=0,065)

**Tabelle 3.8:** Korrelation von ZVT-IQ mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation

### 3.4.4 Korrelation der ZVT-Ergebnisse mit den Studien-Phe-Werten

Die ZVT-Ergebnisse zu MZP 2 und 3 stehen weder in der Gesamtgruppe noch bei den Sapropterin-Einnehmern in einem signifikanten Zusammenhang mit den Mittelwerten oder der Fluktuation der wöchentlich ermittelten Studien-Phe-Werte.

ZVT-IQ	Therapiearm	Korrelation zu Studien-Phe-	
		Mittelwert	Fluktuation
MZP 2	Klassische Diät	<b>-0,49 (p=0,039)</b>	0,11 (p=0,659)
	Sapropterin	0,03 (p=0,915)	-0,18 (p=0,542)
	Gesamt	-0,26 (p=0,148)	0,21 (p=0,251)
MZP 3	Klassische Diät	-0,34 (p=0,165)	-0,16 (p=0,536)
	Sapropterin	-0,10 (p=0,772)	-0,14 (p=0,635)
	Gesamt	-0,19 (p=0,294)	0,00 (p=0,987)

**Tabelle 3.9:** Korrelation von ZVT-IQ mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Nur bei den Teilnehmern mit klassischer Diät ergibt sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Mittelwert der Studien-Phe-Werte und dem ZVT-IQ zu

MZP 2. Die Fluktuation der Studien-Phe-Werte korreliert jedoch auch in der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät nicht signifikant mit den ZVT-Ergebnissen. (Vgl. Tab. 3.9).

## 3.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Der VLMT konnte bei 29 Teilnehmern ab neun Jahren zu allen drei MZP durchgeführt werden. Hiervon stammen 16 Teilnehmer aus der Gruppe der Kinder mit klassischer Diät (Alter M 13,56 J., SD 3,18 J.; 12 Mädchen, 4 Jungen), während bei den restlichen 13 (Alter M 13,00 J., SD 2,70 J.; 5 Mädchen, 8 Jungen) die Therapie mit Sapropterin ergänzt wurde.

Es werden vier verschiedene Variablen, für die sich bei Bearbeitung des VLMT standardisierte T-Werte ergeben, untereinander verglichen. Zu diesen zählen die „Gesamtlernleistung“ ( $\Sigma Dg1-5$ ), die „Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung“ ( $Dg7$ ), der „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ ( $Dg5-Dg7$ ) und die „korrigierte Wiedererkennungleistung“ (W-F).

### 3.5.1 Ergebnisse im Verlauf

Untersucht man die VLMT-Ergebnisse auf eine mögliche Entwicklung im Verlauf der drei MZP, so erhält man in der Gesamtgruppe signifikante Unterschiede im Bereich der „Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung“. Ebenso zeigen sich in der Gesamt- und Sapropterin-Gruppe signifikante Unterschiede der durchschnittlichen T-Werte für den „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ zu den drei MZP. Bei allen drei signifikanten Messwiederholungen liegt das Ergebnis zu MZP 2 unterhalb der Ergebnisse zu MZP 1 und 3. Die höchsten durchschnittlichen T-Werte wurden zu MZP 1 erreicht. (Vgl. Tab. 3.10).

Variable	Therapiearm	Durchschnittlicher		T-Wert	p-Wert
		MZP 1	MZP 2		
ΣDg1-5	Klassische Diät	49,38	47,56	49,56	0,662
	Sapropterin	45,31	46,15	49,23	0,225
	Gesamt	47,55	46,93	49,41	0,324
Dg7	Klassische Diät	53,44	47,50	47,22	0,057
	Sapropterin	50,50	45,81	49,96	0,096
	Gesamt	52,12	46,74	48,45	<b>0,006</b>
Dg5-7	Klassische Diät	55,47	53,19	49,44	0,108
	Sapropterin	57,35	50,04	55,85	<b>0,013</b>
	Gesamt	56,31	51,78	52,31	<b>0,009</b>
W-F	Klassische Diät	51,00	52,41	52,78	0,831
	Sapropterin	52,31	50,69	49,35	0,415
	Gesamt	51,59	51,64	51,24	0,979

Tabelle 3.10: Durchschnittlich erreichte VLMT-T-Werte im Verlauf

### 3.5.2 Korrelation mit Blut-Phe-Werten zu MZP 2 und 3

Untersucht man die durchschnittlich erreichten VLMT-T-Werte auf einen möglichen Zusammenhang mit den in zeitlicher Nähe zu MZP 2 und MZP 3 gemessenen Blut-Phe-Werten, so erhält man drei signifikante Korrelationen. Hierbei handelt es sich unter anderem um zwei negative Korrelationen in der Gesamtgruppe zwischen dem T-Wert für die „Gesamtlernleistung“ beziehungsweise die „Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung“ und dem Blut-Phe-Wert zu MZP 3. Darüber hinaus korreliert ein hoher Blut-Phe-Wert zu MZP 2 in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer mit einem höheren T-Wert für die „korrigierte Wiedererkennensleistung“. (Vgl. Tab. 3.11).

### 3.5.3 Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten

Betrachtet man statt der konkurrenten Blut-Phe-Werte die Vorstudien-Phe-Werte, welche im Vorfeld in monatlichem Abstand gemessen wurden, so erhält man auffällig viele signifikante Korrelationen zwischen der Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte und den VLMT-T-Werten zu MZP 3. Die durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werte korrelieren jedoch in keinem der Therapiearme und zu keinem der beiden MZP signifikant mit den VLMT-T-Werten. (Vgl. Tab. 3.12).

Variable	Therapiearm	Korrelation zu den Blut-Phe-Werten zu MZP 2	Korrelation zu den Blut-Phe-Werten zu MZP 3
$\Sigma$ Dg1-5	Klassische Diät	-0,40 (p=0,128)	-0,49 (p=0,054)
	Sapropterin	0,06 (p=0,854)	-0,43 (p=0,141)
	Gesamt	-0,24 (p=0,208)	<b>-0,45 (p=0,015)</b>
Dg7	Klassische Diät	-0,37 (p=0,156)	-0,38 (p=0,143)
	Sapropterin	-0,17 (p=0,576)	-0,42 (p=0,159)
	Gesamt	-0,27 (p=0,161)	<b>-0,40 (p=0,029)</b>
Dg5-7	Klassische Diät	0,14 (p=0,604)	-0,14 (p=0,605)
	Sapropterin	-0,07 (p=0,821)	-0,28 (p=0,433)
	Gesamt	0,12 (p=0,544)	-0,25 (p=0,198)
W-F	Klassische Diät	-0,23 (p=0,386)	-0,40 (p=0,129)
	Sapropterin	<b>0,55 (p=0,050)</b>	-0,18 (p=0,552)
	Gesamt	0,02 (p=0,904)	-0,28 (p=0,138)

**Tabelle 3.11:** Korrelation der VLMT-T-Werte mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät sind die Korrelationen der Vorstudien-Phe-Fluktuation mit allen vier T-Werten signifikant. Am deutlichsten erscheint hier der negative Zusammenhang zwischen Vorstudien-Phe-Fluktuation und der Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (Dg7) mit einem  $r=-0,75$ . Für die Gesamtlernleistung ( $\Sigma$ Dg1-5), den Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg5-Dg7) und die korrigierte Wiedererkennensleistung (W-F) zu MZP 3 ergeben sich in dieser Gruppe ebenfalls negative Korrelationen im Bereich von  $r=-0,60$  bis  $r=-0,65$  mit der Vorstudien-Phe-Fluktuation.

Ebenso findet man auch in der Gesamtgruppe signifikante Korrelationen der Vorstudien-Phe-Fluktuationen mit den T-Werten für die Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (Dg7) beziehungsweise den Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg5-7) zu MZP 3.

In der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer ergeben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Mittelwerten oder Fluktuationen der Vorstudien-Phe-Werte und den VLMT-Ergebnissen. (Vgl. Tab. 3.12).

### 3.5.4 Korrelation mit Studien-Phe-Werten

Bei der Korrelation der Studien-Phe-Werte mit den VLMT-T-Werten zu MZP 2 und 3 erhält man von 48 berechneten Korrelationen nur drei signifikante Werte:

Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät korreliert der Mittelwert der Studien-Phe-Werte mit einem  $r=-0,55$  ( $p=0,027$ ) negativ mit dem T-Wert für die korrigierte Wiedererkennensleistung (W-F) bei Dritttestung. Ebenso korreliert bei diesem

### 3 Ergebnisse

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation zu Mittelwert	Vorstudien-Phe- Fluktuation
2	ΣDg1-5	Klassische Diät	-0,28 (p=0,315)	-0,11 (p=0,703)
		Sapropterin	-0,37 (p=0,237)	-0,36 (p=0,255)
		Gesamt	-0,24 (p=0,221)	-0,17 (p=0,412)
	Dg7	Klassische Diät	-0,29 (p=0,287)	-0,30 (p=0,283)
		Sapropterin	-0,34 (p=0,281)	-0,34 (p=0,278)
		Gesamt	-0,24 (p=0,226)	-0,26 (p=0,198)
	Dg5-7	Klassische Diät	0,08 (p=0,783)	-0,11 (p=0,700)
		Sapropterin	-0,01 (p=0,988)	-0,36 (p=0,252)
		Gesamt	0,11 (p=0,576)	-0,08 (p=0,697)
	W-F	Klassische Diät	-0,13 (p=0,649)	-0,23 (p=0,416)
		Sapropterin	-0,01 (p=0,979)	0,02 (p=0,945)
		Gesamt	-0,05 (p=0,817)	-0,08 (p=0,688)
3	ΣDg1-5	Klassische Diät	-0,07 (p=0,816)	<b>-0,65 (p=0,009)</b>
		Sapropterin	-0,20 (p=0,544)	0,20 (p=0,533)
		Gesamt	-0,07 (p=0,730)	-0,37 (p=0,056)
	Dg7	Klassische Diät	0,16 (p=0,561)	<b>-0,75 (p=0,001)</b>
		Sapropterin	-0,20 (p=0,534)	0,03 (p=0,931)
		Gesamt	-0,02 (p=0,939)	<b>-0,52 (p=0,005)</b>
	Dg5-7	Klassische Diät	0,33 (p=0,226)	<b>-0,64 (p=0,010)</b>
		Sapropterin	-0,28 (p=0,383)	-0,43 (p=0,163)
		Gesamt	0,02 (p=0,942)	<b>-0,66 (p=0,000)</b>
	W-F	Klassische Diät	-0,28 (p=0,312)	<b>-0,60 (p=0,019)</b>
		Sapropterin	-0,17 (p=0,592)	-0,30 (p=0,348)
		Gesamt	-0,16 (p=0,439)	-0,38 (p=0,054)

**Tabelle 3.12:** Korrelation von VLMT-T mit Vorstudien-Phe-Mittelwert/-Fluktuation

Therapiearm die Fluktuation der Studien-Phe-Werte mit einem  $r=-0,58$  ( $p=0,020$ ) signifikant mit dem T-Wert für den Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg5-Dg7) zu MZP 2.

Für die Gesamtgruppe zeigt sich eine mildere negative Korrelation von  $r=-0,38$  ( $p=0,044$ ) zwischen der Fluktuation der Studien-Phe-Werte und dem T-Wert für den Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg5-Dg7) zu MZP 3.

Auch bei den Studien-Phe-Werten ergeben sich hinsichtlich der Mittelwerte und Fluktuation in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer keine signifikanten Korrelationen zu den VLMT-Ergebnissen.

## 3.6 Diagnosticum für Cerebralschädigung II

Der DCS-II wurde bei 29 Kindern und Jugendlichen ab neun Jahren zu allen drei MZP durchgeführt. Drei weitere Kinder nahmen nach Erreichen der Altersgrenze ab MZP 2, ein weiteres Kind ab MZP 3 am DCS-II teil.

Von den 29 regelmäßigen Teilnehmern zählen 16 (Alter M 13,56 J., SD 3,18 J.; 12 Mädchen, 4 Jungen) zum Therapiearm der klassischen Diät, 13 (Alter M 13,00 J., SD 2,71 J.; 5 Mädchen, 8 Jungen) nahmen Sapropterin ein.

Die 32 Teilnehmer ab MZP 2 teilen sich in 18 Kinder mit klassischer Diät (Alter M 13,00 J., SD 3,41 J.; 13 Mädchen, 5 Jungen) und 14 Sapropterin-Einnehmer (Alter M 12,64 J., SD 2,92 J.; 5 Mädchen, 9 Jungen) auf.

### 3.6.1 Ergebnisse im Verlauf

Variable	Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
LEI	Klassische Diät	21,19	50,56	60,38	<b>0,001</b>
	Sapropterin	34,33	40,54	70,85	<b>0,002</b>
	Gesamt	27,08	46,07	65,07	<b>0,000</b>
FI	Klassische Diät	29,00	54,56	67,38	<b>0,001</b>
	Sapropterin	40,79	41,38	74,31	<b>0,000</b>
	Gesamt	34,29	48,66	70,48	<b>0,000</b>

**Tabelle 3.13:** DCS-II-Ergebnisse im Verlauf (n=29)

Im Verlauf der drei MZP zeigen sich für beide Therapiearme und die Gesamtgruppe signifikante Unterschiede der Ergebnisse für den Lerneffizienz- und Fehlerindex (vgl. Tab. 3.13). Bezieht man alle Teilnehmer ab MZP 2 ein, ergeben sich bei Messwiederholung signifikant unterschiedliche Ergebnisse in der Gesamtgruppe und der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer. (Vgl. Tab. 3.14).

Variable	Therapiearm	MZP 2	MZP 3	p-Wert
LEI	Klassische Diät	46,50	61,44	0,153
	Sapropterin	40,50	71,14	<b>0,003</b>
	Gesamt	43,88	65,69	<b>0,003</b>
FI	Klassische Diät	50,61	69,33	0,053
	Sapropterin	40,14	76,14	<b>0,000</b>
	Gesamt	46,03	72,31	<b>0,000</b>

**Tabelle 3.14:** DCS-II-Ergebnisse im Verlauf (n=32)

### 3 Ergebnisse

Betrachtet man alle ab MZP 2 ermittelten Daten, findet sich im Sapropterin-Therapiearm zu MZP 3 ein durchschnittlicher Anstieg des Lerneffizienzindex um 30,64 Prozentränge. Gleichzeitig steigt hier der durchschnittlich erreichte Fehlerindex um 36,00 Prozentränge. (Vgl. Tab. 3.14).

In der Gesamtgruppe beträgt der durchschnittliche Anstieg des Lerneffizienzindex 21,81 Prozentränge, der durchschnittlich erreichte Fehlerindex steigt zu MZP 3 um 26,28 Prozentränge. (Vgl. Tab. 3.14).

#### 3.6.2 Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Bei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den erreichten Prozent-rängen des DCS-II und den Blut-Phe-Werten mit zeitlicher Nähe zum MZP, ergeben sich zwei signifikante Korrelationen im Bereich des Lerneffizienzindex. Hohe Blut-Phe-Werte zu MZP 3 korrelieren negativ mit den im Therapiearm der klassischen Diät und in der Gesamtgruppe erreichten Prozenträngen für den Lerneffizienzindex. Zu MZP 2 zeigen sich ebenso wie für die Sapropterin-Einnehmer zu allen beiden MZP keine signifikanten Korrelationen zwischen DCS-II-Prozentrang und konkurrentem Blut-Phe-Wert. (Vgl. Tab. 3.15).

Variable	Therapiearm	Korrelation mit Blut-Phe-Werten zu	
		MZP 2	MZP 3
LEI	Klassische Diät	0,22 (p=0,384)	<b>-0,49 (p=0,041)</b>
	Sapropterin	-0,08 (p=0,793)	0,00 (p=0,990)
	Gesamt	0,15 (p=0,417)	<b>-0,38 (p=0,033)</b>
FI	Klassische Diät	0,36 (p=0,144)	-0,22 (p=0,381)
	Sapropterin	-0,09 (p=0,751)	-0,14 (p=0,629)
	Gesamt	0,26 (p=0,150)	-0,22 (p=0,230)

**Tabelle 3.15:** Korrelation von DCS-II mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

### 3.6.3 Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Für den Therapiearm der klassischen Diät ergeben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werten oder deren Fluktuation und den erreichten DCS-II-Prozenträngen. Bei den Sapropterin-Einnehmern zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Mittelwert der Vorstudien-Phe-Werte und dem erreichten Fehlerindex-Prozentrang zu MZP 2. Für die Gesamtgruppe ergibt sich eine geringere Korrelation zwischen der Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte und dem zu MZP 3 erreichten Lerneffizienzindex-Prozentrang. (Vgl. Tab. 3.16).

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation zu Vorstudien-Phe-Mittelwert	Korrelation zu Vorstudien-Phe-Fluktuation
2	LEI	Klassische Diät	0,28 (p=0,281)	0,01 (p=0,978)
		Sapropterin	-0,40 (p=0,182)	-0,31 (p=0,308)
		Gesamt	0,15 (p=0,427)	-0,03 (p=0,881)
	FI	Klassische Diät	0,40 (p=0,114)	-0,01 (p=0,978)
		Sapropterin	<b>-0,67 (p=0,012)</b>	-0,33 (p=0,270)
		Gesamt	0,25 (p=0,177)	0,02 (p=0,933)
3	LEI	Klassische Diät	-0,02 (p=0,932)	-0,40 (p=0,111)
		Sapropterin	-0,38 (p=0,200)	-0,33 (p=0,271)
		Gesamt	-0,14 (p=0,452)	<b>-0,40 (p=0,029)</b>
	FI	Klassische Diät	0,26 (p=0,309)	-0,12 (p=0,647)
		Sapropterin	-0,29 (p=0,330)	-0,46 (p=0,115)
		Gesamt	0,10 (p=0,615)	-0,22 (p=0,243)

Tabelle 3.16: Korrelation von DCS-II mit Vorstudien-Phe-Mittelwert/-Fluktuation

### 3.6.4 Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Analog zu den Vorstudien-Phe-Werten soll auch ein möglicher Zusammenhang der Studien-Phe-Mittelwerte und -Fluktuation mit den Ergebnissen des DCS-II untersucht werden. Hierbei ergibt sich von 24 berechneten Korrelationen nur ein signifikanter Wert, welcher in der Gesamtgruppe für eine Assoziation eines hohen Studien-Phe-Mittelwertes mit einem hohen Fehlerindex-Prozentrang zu MZP 2 spricht ( $r=0,37$ ;  $p=0,038$ ).

## 3.7 Test d2-Revision

Der d2-R wurde ebenso wie der DCS-II bei 29 Kindern und Jugendlichen ab neun Jahren zu allen drei MZP durchgeführt. Drei weitere Kinder nahmen nach Erreichen der Altersgrenze ab MZP 2, ein weiteres Kind ab MZP 3 am d2-R teil. Es handelt sich um dieselben Teilnehmer wie beim DCS-II, sodass bezüglich der Geschlechts- und Altersverteilung auf das vorherige Kapitel verwiesen wird.

### 3.7.1 Ergebnisse im Verlauf

Im Rahmen des d2-R wurden Standardwerte für den Fehleranteil (F%) und die Konzentrationsleistung (KL) ermittelt. Mithilfe der Messwiederholung lassen sich in allen drei Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den zu drei verschiedenen MZP erreichten Ergebnissen für die Konzentrationsleistung nachweisen.

Die Teilnehmer mit klassischer Diät erreichten zu MZP 1 und 3 vergleichbare Standardwerte für die Konzentrationsleistung wie die Sapropterin-Einnehmer. In den beiden Gruppen liegt der Anstieg der durchschnittlichen Konzentrationsleistung von MZP 1 zu MZP 3 im Bereich von +10,54 bis +10,75 Punkten. (Vgl. Tab. 3.17).

Variable	Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
F%	Klassische Diät	103,38	107,50	107,63	0,171
	Sapropterin	104,77	106,54	110,69	0,074
	Gesamt	104,00	107,07	109,00	<b>0,012</b>
KL	Klassische Diät	97,44	103,69	108,19	<b>0,000</b>
	Sapropterin	97,69	102,15	108,23	<b>0,004</b>
	Gesamt	97,55	103,00	108,21	<b>0,000</b>

**Tabelle 3.17:** Durchschnittliche d2-R-Ergebnisse im Verlauf (n=29)

Betrachtet man alle ab MZP 2 vorliegenden Daten, so zeigt sich im Gegensatz zur Konzentrationsleistung bei den Standardwerten für den Fehleranteil keine signifikante Entwicklung über die beiden MZP. (Vgl. Tab. 3.18).

Variable	Therapiearm	MZP 2	MZP 3	p-Wert
F%	Klassische Diät	108,22	108,72	0,799
	Sapropterin	106,29	110,07	0,249
	Gesamt	107,38	109,31	0,276
KL	Klassische Diät	102,94	108,94	<b>0,010</b>
	Sapropterin	103,14	108,71	<b>0,024</b>
	Gesamt	103,03	108,84	<b>0,000</b>

**Tabelle 3.18:** Durchschnittliche d2-R-Ergebnisse im Verlauf (n=32)

### 3.7.2 Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Variable	Therapiearm	Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten	
		MZP 2	MZP 3
F%	Klassische Diät	<b>-0,53 (p=0,024)</b>	<b>-0,70 (p=0,001)</b>
	Sapropterin	0,12 (p=0,695)	0,09 (p=0,765)
	Gesamt	-0,31 (p=0,081)	<b>-0,52 (p=0,003)</b>
KL	Klassische Diät	-0,38 (p=0,120)	<b>-0,66 (p=0,003)</b>
	Sapropterin	0,26 (p=0,372)	-0,22 (p=0,442)
	Gesamt	-0,16 (p=0,397)	<b>-0,46 (p=0,009)</b>

**Tabelle 3.19:** Korrelation der d2-R-Standardwerte mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Bei der Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten zeigen sich signifikante Ergebnisse für den Therapiearm der klassischen Diät sowie für die Gesamtgruppe. Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät findet sich zu MZP 2 ein Zusammenhang zwischen den erreichten Fehleranteil-Standardwerten und den zeitnah gemessenen Blut-Phe-Werten. Zu MZP 3 korrelieren in dieser Gruppe beide gemessenen Variablen deutlich mit den konkurrenten Blut-Phe-Werten.

Auch in der Gesamtgruppe zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen beiden zu MZP 3 erreichten Standardwerten und den entsprechenden Blut-Phe-Werten, diese sind jedoch geringer ausgeprägt als im Therapiearm der klassischen Diät.

Bei den Sapropterin-Einnehmern liegen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den im d2-R erreichten Standardwerten und den zeitnah gemessenen Blut-Phe-Werten vor. (Vgl. Tab. 3.19).

### 3.7.3 Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Bei der Korrelation der Vorstudien-Phe-Werte mit den Standardwerten des d2-R ergeben sich für die zu MZP 3 erhobenen Ergebnisse signifikante Werte. In allen drei Gruppen zeigt sich ein negativer Zusammenhang zwischen der Konzentrationsleistung zu diesem MZP und den durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werten. Für die Teilnehmer mit klassischer Diät und geringer ausgeprägt auch für die Gesamtgruppe zeigt sich eine Assoziation einer höheren Vorstudien-Phe-Fluktuation mit niedrigeren Standardwerten für die Konzentrationsleistung.

Zu MZP 2 erreichen die Korrelationen der Vorstudien-Phe-Werte mit den d2-R-Standardwerten keine signifikanten Ergebnisse. (Vgl. Tab. 3.20).

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation mit Mittelwert	Vorstudien-Phe-Fluktuation
2	F%	Klassische Diät	-0,34 (p=0,184)	-0,11 (p=0,668)
		Sapropterin	-0,50 (p=0,079)	-0,45 (p=0,124)
		Gesamt	-0,27 (p=0,146)	-0,14 (p=0,449)
	KL	Klassische Diät	-0,33 (p=0,197)	-0,09 (p=0,744)
		Sapropterin	-0,42 (p=0,149)	-0,39 (p=0,184)
		Gesamt	-0,28 (p=0,137)	-0,17 (p=0,375)
3	F%	Klassische Diät	-0,39 (p=0,119)	-0,15 (p=0,576)
		Sapropterin	0,02 (p=0,956)	0,09 (p=0,783)
		Gesamt	-0,32 (p=0,084)	-0,13 (p=0,495)
	KL	Klassische Diät	<b>-0,57 (p=0,018)</b>	<b>-0,50 (p=0,043)</b>
		Sapropterin	<b>-0,57 (p=0,041)</b>	-0,41 (p=0,169)
		Gesamt	<b>-0,44 (p=0,016)</b>	<b>-0,38 (p=0,039)</b>

**Tabelle 3.20:** Korrelation der d2-R-Standardwerte mit Vorstudien-Phe-Werten

### 3.7.4 Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den vorab ermittelten Studien-Phe-Werten und den im d2-R erreichten Standardwerten ergeben sich zu MZP 3 signifikante Korrelationen. Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät zeigt sich hier eine Assoziation von niedrigen Studien-Phe-Mittelwerten mit höheren Standardwerten für den Fehleranteil und die Konzentrationsleistung. Ähnliches zeigt sich in abgeschwächter Ausprägung in der Gesamtgruppe.

Die Fluktuationen der Studien-Phe-Werte stehen in keinem signifikanten Zusammen-

### 3 Ergebnisse

hang mit den Ergebnissen des d2-R zur Zweit- oder Dritttestung. Ebenso zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Studien-Phe-Mittelwerten und den d2-R-Ergebnissen zu MZP 2.

Die d2-R-Ergebnisse der Sapropterin-Einnehmer korrelieren zu keinem der beiden MZP signifikant mit den Studien-Phe-Werten oder deren Fluktuation. (Vgl. Tab. 3.21).

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation mit Studien-Phe-	
			Mittelwert	Fluktuation
2	F%	Klassische Diät	-0,35 (p=0,152)	0,12 (p=0,632)
		Sapropterin	0,25 (p=0,393)	-0,16 (p=0,580)
		Gesamt	-0,17 (p=0,349)	0,06 (p=0,747)
	KL	Klassische Diät	-0,32 (p=0,200)	0,12 (p=0,641)
		Sapropterin	0,23 (p=0,436)	0,04 (p=0,883)
		Gesamt	-0,15 (p=0,410)	0,06 (p=0,731)
3	F%	Klassische Diät	<b>-0,56 (p=0,015)</b>	0,18 (p=0,468)
		Sapropterin	0,31 (p=0,278)	-0,02 (p=0,938)
		Gesamt	<b>-0,41 (p=0,021)</b>	0,06 (p=0,739)
	KL	Klassische Diät	<b>-0,69 (p=0,002)</b>	-0,08 (p=0,752)
		Sapropterin	0,01 (p=0,966)	-0,20 (p=0,485)
		Gesamt	<b>-0,42 (p=0,018)</b>	-0,10 (p=0,600)

**Tabelle 3.21:** Korrelation der d2-R-Standardwerte mit Studien-Phe-Werten

### 3.8 Child Behavior Checklist (CBCL/4-18)

In 38 der 41 gültigen Fälle wurde der CBCL/4-18 zu allen drei MZP bearbeitet. In zwei Fällen wurde der CBCL/4-18 aufgrund des Alters nur zu MZP 1 und 2 bearbeitet, bei einem Kind entfiel die Bearbeitung des CBCL/4-18 zu MZP 1.

Von den 38 Teilnehmern mit vollständiger Bearbeitung des CBCL/4-18 zählen 21 zum Therapiearm der klassischen Diät (Alter M 10,76 J., SD 3,99 J.; 14 Mädchen, 7 Jungen) und 17 zur Sapropterin-Gruppe (Alter M 11,53 J., SD 3,62 J.; 8 Mädchen, 9 Jungen).

Bei der Auswertung der Kompetenzskalen des CBCL/4-18 mussten jene Teilnehmer, welche aufgrund ihres Alters zum MZP noch keine Schule besuchten oder ihre schulische Laufbahn bereits beendet hatten, ausgeschlossen werden. Dies betraf insgesamt acht Kinder und Jugendliche. Von den übrigen 30 Teilnehmern, deren Kompetenzskalen zu allen drei MZP ausgewertet werden konnten, zählen 15 zur Gruppe der klassischen Diät (Alter M 11,20 J., SD 2,62 J.; 11 Mädchen, 4 Jungen) und 15 (Alter M 11,60 J., SD 3,38 J.; 6 Mädchen, 9 Jungen) zu den Sapropterin-Einsteigern.

#### 3.8.1 Ergebnisse im Verlauf

Variable	Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
INT	Klassische Diät	58,52	55,19	55,38	<b>0,021</b>
	Sapropterin	55,53	54,94	52,00	0,164
	Gesamt	57,18	55,08	53,87	<b>0,038</b>
EXT	Klassische Diät	55,95	53,71	55,33	0,055
	Sapropterin	50,59	50,06	49,00	0,676
	Gesamt	53,55	52,08	52,50	0,249
Gesamt	Klassische Diät	59,48	56,10	56,43	<b>0,006</b>
	Sapropterin	54,00	52,35	49,94	0,102
	Gesamt	57,03	54,42	53,53	<b>0,003</b>

**Tabelle 3.22:** Durchschnittliche CBCL/4-18-Syndromskalen im Verlauf

Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
Klassische Diät	54,07	52,80	51,33	0,480
Sapropterin	56,47	54,60	53,93	0,651
Gesamt	55,27	53,70	52,63	0,384

**Tabelle 3.23:** Durchschnittliche CBCL/4-18-Kompetenzskalen im Verlauf

### 3 Ergebnisse

Zu MZP 1 bis 3 ergeben sich in der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät signifikante Unterschiede für die durchschnittlichen Skalenwerte zu internalisierendem Verhalten sowie die durchschnittlichen Gesamtwerte für Problemverhalten. Während hier die erreichten Mittelwerte zu MZP 2 und 3 nur gering voneinander abweichen, zeigt sich von MZP 1 zu MZP 2 für beide Syndromskalen eine Reduktion der durchschnittlichen Skalenwerte um mehr als drei Punkte.

Bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme ergeben sich für keine der drei Syndromskalen signifikante Differenzen zwischen den drei MZP. (Vgl. Tab. 3.22).

Bei den Mittelwerten der Kompetenzskalen der beiden Therapiearme zeigen sich keine signifikanten Entwicklungen im Verlauf der drei MZP. Die Werte der Teilnehmer mit klassischer Diät liegen im Schnitt 1,8 bis 2,6 Punkte unterhalb der Kompetenzskalenwerte der Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme. (Vgl. Tab. 3.23).

Unterteilt man die Ergebnisse der einzelnen Teilnehmer anhand der Grenzbereiche in die drei Kategorien „unauffällig“ ( $T < 60$ ), „Übergangsbereich“ ( $T = 60-63$ ) und „klinisch auffällig“ ( $T > 63$ ), so fallen zu MZP 1 von den 21 Teilnehmern mit klassischer Diät 33% auf der Gesamtsyndromskala in die Kategorie „klinisch auffällig“ verglichen mit 18% der 17 Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme (vgl. Tab. 3.24). Zu MZP 3 kommt es bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme auf der Gesamtsyndromskala zu einer Reduktion des Anteils klinisch auffälliger Teilnehmer auf 6%, bei den Teilnehmern mit klassischer Diät fällt diese Reduktion bei einem Anteil von 29% klinisch auffälliger Teilnehmer zu MZP 3 geringer aus. Auf der Skala für internalisierende Auffälligkeiten fallen zu MZP 1 38% der Teilnehmer mit klassischer Diät in die Kategorie „klinisch auffällig“, während 24% der Sapropterin-Einnehmer hier einzuordnen sind. Zu MZP 3 liegt der Anteil klinisch auffälliger Teilnehmer mit klassischer Diät auf dieser Skala bei 29%, während noch 12% der Sapropterin-Einnehmer klinisch auffällige T-Werte erreichen. Als auf der externalisierenden Skala auffällig wurden zu MZP 1 29% der Teilnehmer mit klassischer Diät und 24% der Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme beurteilt. Auch hier reduziert sich der Anteil bei den Sapropterin-Einnehmern zu MZP 3 deutlich (MZP 3: 6%), während die Reduktion bei den Teilnehmern mit klassischer Diät geringer ausfällt (MZP 3: 19%). Insgesamt zeigt sich bei den Teilnehmern mit klassischer Diät also zu allen drei MZP ein größerer Anteil an Personen mit laut Fremdeinschätzung klinisch auffälligem Verhalten. Während sich die Anzahl auffälliger Teilnehmer in diesem Therapiearm zwischen MZP 1 und MZP 3 auf den drei Syndromskalen um 14% (Gesamtsyndromskala) bis 33% (Externalisierende Skala) reduziert, zeigt sich

### 3 Ergebnisse

bei den Sapropterin-Einnehmern eine Reduktion von MZP 1 zu MZP 3 um 50% (Internalisierende Skala) bis 75% (Externalisierende Skala).

Variable	Therapiearm	Anzahl klinisch Auffälliger (Anteil)		
		MZP 1	MZP 2	MZP 3
INT	Klassische Diät	8 (38%)	5 (24%)	6 (29%)
	Sapropterin	4 (24%)	3 (18%)	2 (12%)
EXT	Klassische Diät	6 (29%)	4 (19%)	4 (19%)
	Sapropterin	4 (24%)	1 (6%)	1 (6%)
Gesamt	Klassische Diät	7 (33%)	5 (24%)	6 (29%)
	Sapropterin	3 (18%)	3 (18%)	1 (6%)

**Tabelle 3.24:** Teilnehmer mit auffälligen T-Werten auf CBCL/4-18-Syndromskalen

Bei den Kompetenzskalen fallen zu MZP 1 in beiden Therapiearmen jeweils zwei Teilnehmer in den Grenzbereich ( $T=37-40$ ), während die restlichen 26 Teilnehmer im unauffälligen Bereich liegen. Zu MZP 2 fallen im Sapropterin-Therapiearm die Ergebnisse aller Teilnehmer in den unauffälligen Bereich, während bei den Teilnehmern mit klassischer Diät ein Teilnehmer auffällig geringe ( $T<37$ ) Ergebnisse auf der Kompetenzskala erzielt und die Ergebnisse eines weiteren Teilnehmers im Grenzbereich liegen. Bei den Sapropterin-Einnehmern bleiben alle 15 Teilnehmer zu MZP 3 im unauffälligen Bereich, im Therapiearm der klassischen Diät fallen zu diesem MZP zwei Teilnehmer in den Bereich der auffällig geringen Ergebnisse.

#### 3.8.2 Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Zu MZP 2 und 3 liegen für 39 Teilnehmer Ergebnisse in den Syndromskalen vor, während für 35 dieser Teilnehmer ebenfalls Ergebnisse in den Kompetenzskalen des CBCL/4-18 vorliegen. Untersucht man die Ergebnisse des CBCL/4-18 auf mögliche Zusammenhänge mit den konkurrenten Blut-Phe-Werten zu MZP 2 und 3, so erhält man für die Gruppe der Sapropterin-Einnehmer zu MZP 3 signifikante Korrelationen der konkurrenten Blut-Phe-Werte zu allen vier im CBCL/4-18 getesteten Variablen. Für die drei Syndromskalen (internalisierend, externalisierend und Gesamtwert) ist in diesem Therapiearm der Korrelationskoeffizient nach Pearson bei Werten von  $r=0,57$  bis  $r=0,61$  positiv. (Vgl. Tab. 3.25). Im Bereich der Kompetenzskalen korreliert ein hoher konkurrenter Blut-Phe-Wert zu MZP 3 mit einem niedrigeren T-Wert. (Vgl. Tab. 3.26).

Variable	Therapiearm	Korrelation zum Blut-Phe-Wert zu MZP 2	Korrelation zum Blut-Phe-Wert zu MZP 3
INT	Klassische Diät	-0,13 (p=0,571)	-0,31 (p=0,176)
	Sapropterin	<b>0,51 (p=0,030)</b>	<b>0,61 (p=0,008)</b>
	Gesamt	0,05 (p=0,750)	0,01 (p=0,958)
EXT	Klassische Diät	-0,05 (p=0,846)	-0,08 (p=0,724)
	Sapropterin	0,32 (p=0,192)	<b>0,57 (p=0,013)</b>
	Gesamt	0,08 (p=0,643)	0,15 (p=0,353)
Gesamt	Klassische Diät	-0,05 (p=0,840)	-0,15 (p=0,509)
	Sapropterin	0,45 (p=0,059)	<b>0,60 (p=0,009)</b>
	Gesamt	0,11 (p=0,489)	0,12 (p=0,479)

**Tabelle 3.25:** Korrelation der CBCL/4-18-Syndromskalen (n=39) mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Variable	Therapiearm	Korrelation zum Blut-Phe-Wert zu MZP 2	Korrelation zum Blut-Phe-Wert zu MZP 3
Kompetenzen	Klassische Diät	-0,38 (p=0,116)	-0,40 (p=0,102)
	Sapropterin	-0,30 (p=0,248)	<b>-0,53 (p=0,027)</b>
	Gesamt	<b>-0,35 (p=0,038)</b>	<b>-0,44 (p=0,008)</b>

**Tabelle 3.26:** Korrelation der CBCL/4-18-Kompetenzskalen (n=35) mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

### 3.8.3 Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Korreliert man die Syndromskalen-Werte mit den Vorstudien-Phe-Werten, ergeben sich für den Sapropterin-Therapiearm zwei signifikante Zusammenhänge. Ein hoher Vorstudien-Phe-Mittelwert ist in dieser Gruppe mit einem hohen Wert für die gesamte Problemskala zu MZP 2 sowie mit einem hohen Wert in der externalisierenden Skala zu MZP 3 assoziiert. (Vgl. Tab. 3.27).

Bei der Betrachtung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Vorstudien-Phe-Werten und den erreichten Werten auf der Kompetenzskala zeigen sich für die Teilnehmer mit klassischer Diät zu beiden MZP signifikante negative Korrelationen. Hohe Vorstudien-Phe-Mittelwerte sowie in geringerem Ausmaß auch hohe Fluktuationen dieser Werte sind in diesem Therapiearm mit niedrigeren Werten auf der Kompetenzskala des CBCL/4-18 assoziiert. Diese Korrelationen stellen sich zu MZP 2 deutlicher dar als zu MZP 3.

In der Gesamtgruppe stellt sich dieser Zusammenhang mit geringeren Korrelati-

### 3 Ergebnisse

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation mit Mittelwert	Vorstudien-Phe-Fluktuation
2	INT	Klassische Diät	-0,03 (p=0,894)	0,33 (p=0,156)
		Sapropterin	0,47 (p=0,056)	0,21 (p=0,426)
		Gesamt	0,06 (p=0,735)	0,26 (p=0,117)
	EXT	Klassische Diät	0,01 (p=0,973)	0,29 (p=0,211)
		Sapropterin	0,42 (p=0,093)	0,11 (p=0,668)
		Gesamt	0,14 (p=0,415)	0,29 (p=0,080)
	Gesamt	Klassische Diät	0,07 (p=0,768)	0,34 (p=0,145)
		Sapropterin	<b>0,49 (p=0,048)</b>	0,28 (p=0,269)
		Gesamt	0,18 (p=0,277)	<b>0,36 (p=0,030)</b>
3	INT	Klassische Diät	-0,05 (p=0,820)	0,10 (p=0,669)
		Sapropterin	0,27 (p=0,289)	-0,03 (p=0,912)
		Gesamt	0,07 (p=0,684)	0,12 (p=0,476)
	EXT	Klassische Diät	0,03 (p=0,899)	0,34 (p=0,147)
		Sapropterin	<b>0,49 (p=0,046)</b>	-0,01 (p=0,983)
		Gesamt	0,21 (p=0,220)	<b>0,34 (p=0,043)</b>
	Gesamt	Klassische Diät	0,05 (p=0,851)	0,18 (p=0,443)
		Sapropterin	0,37 (p=0,142)	-0,03 (p=0,916)
		Gesamt	0,20 (p=0,245)	0,23 (p=0,165)

**Tabelle 3.27:** Korrelation von CBCL/4-18-Syndromskalen und Vorstudien-Phe-Werten

onskoeffizienten dar, im Sapropterin-Therapiearm zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Vorstudien-Phe-Werten und den Kompetenzskala-Werten. (Vgl. Tab. 3.28).

Variable	MZP	Therapiearm	Korrelation mit Mittelwert	Vorstudien-Phe-Fluktuation
Kompetenzen	2	Klassische Diät	<b>-0,80 (p=0,000)</b>	<b>-0,69 (p=0,002)</b>
		Sapropterin	-0,10 (p=0,722)	-0,43 (p=0,096)
		Gesamt	<b>-0,59 (p=0,000)</b>	<b>-0,54 (p=0,001)</b>
	3	Klassische Diät	<b>-0,71 (p=0,002)</b>	<b>-0,53 (p=0,029)</b>
		Sapropterin	0,04 (p=0,882)	-0,23 (p=0,403)
		Gesamt	<b>-0,49 (p=0,004)</b>	<b>-0,46 (p=0,008)</b>

**Tabelle 3.28:** Korrelation von CBCL/4-18-Kompetenzskalen und Vorstudien-Phe-Werten

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation mit Studien-Phe-Mittelwert	Studien-Phe-Fluktuation
2	INT	Klassische Diät	0,00 (p=0,989)	0,18 (p=0,431)
		Sapropterin	<b>0,74 (p=0,000)</b>	0,01 (p=0,955)
		Gesamt	0,14 (p=0,396)	0,12 (p=0,485)
	EXT	Klassische Diät	0,11 (p=0,630)	0,19 (p=0,417)
		Sapropterin	0,44 (p=0,071)	0,27 (p=0,271)
		Gesamt	0,19 (p=0,246)	0,26 (p=0,105)
	Gesamt	Klassische Diät	0,14 (p=0,555)	0,20 (p=0,374)
		Sapropterin	<b>0,66 (p=0,003)</b>	0,14 (p=0,588)
		Gesamt	0,25 (p=0,124)	0,24 (p=0,135)
3	INT	Klassische Diät	-0,04 (p=0,873)	-0,07 (p=0,770)
		Sapropterin	<b>0,63 (p=0,005)</b>	0,04 (p=0,869)
		Gesamt	0,14 (p=0,406)	0,08 (p=0,627)
	EXT	Klassische Diät	0,13 (p=0,569)	0,11 (p=0,631)
		Sapropterin	0,34 (p=0,173)	0,33 (p=0,186)
		Gesamt	0,22 (p=0,176)	<b>0,32 (p=0,045)</b>
	Gesamt	Klassische Diät	0,12 (p=0,601)	-0,01 (p=0,974)
		Sapropterin	<b>0,52 (p=0,029)</b>	0,18 (p=0,484)
		Gesamt	0,24 (p=0,134)	0,22 (p=0,170)

Tabelle 3.29: Korrelation von CBCL/4-18-Syndromskalen und Studien-Phe-Werten

### 3.8.4 Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Im Sapropterin-Therapiearm korrelieren die Studien-Phe-Mittelwerte signifikant mit den Syndromskalen für internalisierendes Verhalten sowie mit den Gesamtwerten für Problemverhalten zu MZP 2 und 3. Hierbei ist ein höherer Studien-Phe-Mittelwert mit einem höheren T-Wert für die Syndromskalen assoziiert.

Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Studien-Phe-Fluktuation und den CBCL/4-18-Syndromskalen-Ergebnissen.

Für den Therapiearm der klassischen Diät ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen den Studien-Phe-Mittelwerten oder den Fluktuationen und CBCL/4-18-Syndromskalen. (Vgl. Tab. 3.29).

Betrachtet man statt der Syndromskalen die Kompetenzskalen des CBCL/4-18, so ergeben sich im Therapiearm der klassischen Diät zu beiden MZP signifikante negative Korrelationen zu den Studien-Phe-Mittelwerten und Fluktuationen. Hierbei fällt die Korrelation der T-Werte für die Kompetenzskalen mit den Studien-Phe-Mittelwerten deutlicher aus als mit der Studien-Phe-Fluktuation.

Für die Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme ergeben sich keine signifikanten

Variable	MZP	Therapiearm	Korrelation mit Studien-Phe-Mittelwert	Studien-Phe-Fluktuation
Kompetenzen	2	Klassische Diät	<b>-0,68 (p=0,002)</b>	<b>-0,47 (p=0,050)</b>
		Sapropterin	-0,34 (p=0,186)	-0,44 (p=0,075)
		Gesamt	<b>-0,58 (p=0,000)</b>	<b>-0,35 (p=0,039)</b>
	3	Klassische Diät	<b>-0,68 (p=0,002)</b>	-0,41 (p=0,091)
		Sapropterin	-0,31 (p=0,222)	-0,25 (p=0,328)
		Gesamt	<b>-0,55 (p=0,001)</b>	<b>-0,36 (p=0,033)</b>

**Tabelle 3.30:** Korrelation von CBCL/4-18-Kompetenzskalen und Studien-Phe-Werten

Korrelationen der Studien-Phe-Werte zu den erreichten T-Werten der CBCL/4-18-Kompetenzskala. (Vgl. Tab. 3.30).

### 3.9 Fragebogen für Jugendliche (YSR/11-18)

Von den 41 gültigen Fällen erreichten 22 Jugendliche zu MZP 1 das Mindestalter von 11 Jahren zur Bearbeitung des YSR. In drei weiteren Fällen wurde der Fragebogen ab MZP 2 bearbeitet. Von den 22 Teilnehmern mit vollständiger Bearbeitung des YSR zählen 13 zum Therapiearm der klassischen Diät (Alter M 14,54 J., SD 2,67 J.; 10 Mädchen, 3 Jungen) und neun zur Sapropterin-Gruppe (Alter M 14,56 J., SD 1,42 J.; 3 Mädchen, 6 Jungen). (Vgl. Tab. 3.31).

Von den 25 Teilnehmern mit Bearbeitung des YSR ab MZP 2 zählen 14 zur Gruppe der klassischen Diät (Alter M 14,21 J., SD 2,83 J.; 11 Mädchen, 3 Jungen) und elf zur Gruppe der Sapropterin-Einnehmer (Alter M 13,72 J., SD 2,24 J.; 4 Mädchen, 7 Jungen).

Bei der Auswertung der Kompetenzskalen ab MZP 1 konnten je 17 Fragebögen von Jugendlichen, welche das Mindestalter von elf Jahren erreicht und zu allen drei MZP eine Schule besucht haben, berücksichtigt werden. Hiervon zählen neun zur Gruppe der klassischen Diät (Alter M 13,78 J., SD 2,33 J.; 7 Mädchen, 2 Jungen) und acht zur Gruppe der Sapropterin-Einnehmer (Alter M 14,38 J., SD 1,41 J.; 2 Mädchen, 6 Jungen). (Vgl. Tab. 3.32).

Zu MZP 2 und 3 liegen für 20 Jugendliche gültige Kompetenzskalen vor, hiervon zählen zehn zur Gruppe der klassischen Diät (Alter M 13,40 J., SD 2,50 J.; 8 Mädchen, 2 Jungen) und zehn zum Sapropterin-Therapiearm (Alter M 13,50 J., SD 2,22 J.; 3 Mädchen, 7 Jungen).

## 3.9.1 Ergebnisse im Verlauf

Variable	Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
INT	Klassische Diät	54,77	52,00	54,62	0,423
	Sapropterin	57,56	54,78	56,78	0,318
	Gesamt	55,91	53,14	55,50	0,160
EXT	Klassische Diät	50,92	49,85	52,46	0,296
	Sapropterin	48,44	46,44	46,00	0,559
	Gesamt	49,91	48,45	49,82	0,268
Gesamt	Klassische Diät	54,92	52,69	54,46	0,408
	Sapropterin	53,89	52,56	52,67	0,714
	Gesamt	54,50	52,64	53,73	0,261

Tabelle 3.31: Durchschnittliche YSR/11-18-Syndromskalen im Verlauf (n=22)

Variable	Therapiearm	MZP 1	MZP 2	MZP 3	p-Wert
Kompetenzen	Klassische Diät	50,11	54,78	52,89	0,331
	Sapropterin	54,13	54,50	50,63	0,431
	Gesamt	52,00	54,65	51,82	0,238

Tabelle 3.32: Durchschnittliche YSR/11-18-Kompetenzskalen im Verlauf (n=17)

## 3.9.2 Korrelation mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Variable	Therapiearm	Korrelation zum Blut-Phe-Wert	
		zu MZP 2	zu MZP 3
INT	Klassische Diät	-0,29 (p=0,311)	0,03 (p=0,921)
	Sapropterin	0,05 (p=0,879)	<b>0,80 (p=0,003)</b>
	Gesamt	-0,22 (p=0,299)	0,18 (p=0,381)
EXT	Klassische Diät	0,42 (p=0,133)	0,47 (p=0,090)
	Sapropterin	-0,21 (p=0,533)	<b>0,64 (p=0,033)</b>
	Gesamt	0,29 (p=0,163)	<b>0,53 (p=0,006)</b>
Gesamt	Klassische Diät	0,11 (p=0,711)	0,23 (p=0,429)
	Sapropterin	-0,07 (p=0,836)	<b>0,79 (p=0,004)</b>
	Gesamt	0,05 (p=0,820)	0,34 (p=0,098)

**Tabelle 3.33:** Korrelation der YSR/11-18-Syndromskalen (n=25) mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

Korreliert man die erreichten T-Werte der YSR/11-18-Syndromskalen mit den konkurrenten Blut-Phe-Werten, zeigen sich im Sapropterin-Therapiearm zu MZP 3 signifikante Koeffizienten. Hierbei korrelieren die Werte für internalisierendes Verhalten deutlicher als das externalisierende Verhalten mit den zeitnah gemessenen Phenylalaninspiegeln im Blut. (Vgl. Tab. 3.33).

In der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät zeigen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den konkurrenten Blut-Phe-Werten und den erreichten Syndromskalenwerten des YSR/11-18.

Die Gesamtergebnisse der Kompetenzskalen korrelieren zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikant mit den konkurrenten Blut-Phe-Werten. (Vgl. Tab. 3.34).

Variable	Therapiearm	Korrelation zum Blut-Phe-Wert	
		zu MZP 2	zu MZP 3
Kompetenzen	Klassische Diät	0,26 (p=0,461)	-0,24 (p=0,510)
	Sapropterin	0,00 (p=0,994)	-0,51 (p=0,131)
	Gesamt	0,20 (p=0,405)	-0,24 (p=0,311)

**Tabelle 3.34:** Korrelation der YSR/11-18-Kompetenzskalen (n=20) mit konkurrenten Blut-Phe-Werten

### 3.9.3 Korrelation mit Vorstudien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Bei der Korrelation der Vorstudien-Phe-Mittelwerte mit den Syndromskalenwerten des YSR/11-18 erhält man für die Gesamtgruppe signifikante Werte im Bereich des externalisierenden Verhaltens zu MZP 2 und 3. Zu MZP 2 korrelieren darüber hinaus auch in der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät die Vorstudien-Phe-Mittelwerte mit dem YSR/11-18-T-Wert für externalisierendes Verhalten.

Die Vorstudien-Phe-Fluktuation korreliert nur in der Gesamtgruppe zu MZP 3 signifikant mit dem externalisierenden Verhaltensskalenwert. Bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme zeigt sich kein Zusammenhang zwischen den Vorstudien-Phe-Werten und den YSR/11-18-Syndromskalen. (Vgl. Tab. 3.35).

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation mit Vorstudien-Phe-Mittelwert	Vorstudien-Phe-Fluktuation
2	INT	Klassische Diät	-0,01 (p=0,985)	0,14 (p=0,639)
		Sapropterin	0,42 (p=0,233)	-0,03 (p=0,925)
		Gesamt	-0,08 (p=0,716)	-0,04 (p=0,840)
	EXT	Klassische Diät	<b>0,70 (p=0,007)</b>	0,35 (p=0,243)
		Sapropterin	0,04 (p=0,903)	-0,04 (p=0,921)
		Gesamt	<b>0,54 (p=0,007)</b>	0,31 (p=0,150)
	Gesamt	Klassische Diät	0,46 (p=0,111)	0,31 (p=0,297)
		Sapropterin	0,33 (p=0,350)	0,00 (p=1,000)
		Gesamt	0,30 (p=0,172)	0,17 (p=0,437)
3	INT	Klassische Diät	-0,02 (p=0,948)	0,32 (p=0,283)
		Sapropterin	0,35 (p=0,316)	-0,04 (p=0,915)
		Gesamt	-0,00 (p=0,991)	0,09 (p=0,679)
	EXT	Klassische Diät	0,50 (p=0,083)	0,52 (p=0,067)
		Sapropterin	0,09 (p=0,798)	-0,17 (p=0,641)
		Gesamt	<b>0,49 (p=0,018)</b>	<b>0,45 (p=0,030)</b>
	Gesamt	Klassische Diät	0,35 (p=0,235)	0,54 (p=0,057)
		Sapropterin	0,32 (p=0,370)	-0,16 (p=0,659)
		Gesamt	0,29 (p=0,185)	0,30 (p=0,158)

**Tabelle 3.35:** Korrelation von YSR/11-18-Syndromskalen und Vorstudien-Phe-Werten

Bei den Kompetenzskalen zeigen sich zwischen Vorstudien-Phe-Mittelwert und erreichtem Skalenwert zu keinem der beiden MZP signifikante Korrelationen. Für den Zusammenhang der Vorstudien-Phe-Fluktuation mit dem im YSR/11-18 erreichten Kompetenzskalenwert ergeben sich im Therapiearm der klassischen Diät zu beiden MZP signifikante negative Korrelationskoeffizienten. (Vgl. Tab. 3.36).

Variable	MZP	Therapiearm	Korrelation mit Mittelwert	Vorstudien-Phe- Fluktuation
Kompetenzen	2	Klassische Diät	-0,16 (p=0,676)	<b>-0,89 (p=0,002)</b>
		Sapropterin	0,00 (p=0,992)	-0,10 (p=0,808)
		Gesamt	-0,03 (p=0,892)	-0,31 (p=0,209)
	3	Klassische Diät	-0,31 (p=0,423)	<b>-0,88 (p=0,002)</b>
		Sapropterin	-0,54 (p=0,138)	-0,04 (p=0,911)
		Gesamt	-0,23 (p=0,353)	-0,36 (p=0,149)

**Tabelle 3.36:** Korrelation von YSR/11-18-Kompetenzskalen und Vorstudien-Phe-Werten

### 3.9.4 Korrelation mit Studien-Phe-Werten und deren Fluktuation

Die Korrelation der Studien-Phe-Werte mit den YSR/11-18-Syndromskalen ergibt ähnlich wie die der Vorstudien-Phe-Werte bei den Teilnehmern mit klassischer Diät signifikante Korrelationskoeffizienten. Zu beiden MZP ist ein hoher Studien-Phe-Mittelwert mit einem hohen Skalenwert für externalisierendes Verhalten assoziiert. Zu MZP 3 korreliert ein solcher ebenso mit einem hohen Skalenwert für die Gesamtauffälligkeit.

Bei der Studien-Phe-Fluktuation zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zu den YSR/11-18-Ergebnissen der beiden MZP.

Ebenso ergeben sich bei Sapropterin-Einnahme keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Studien-Phe-Werten und den YSR/11-18-Ergebnissen. (Vgl. Tab. 3.37).

### 3 Ergebnisse

MZP	Variable	Therapiearm	Korrelation mit Studien-Phe-Mittelwert	Studien-Phe-Fluktuation
2	INT	Klassische Diät	0,00 (p=0,999)	0,02 (p=0,959)
		Sapropterin	0,39 (p=0,237)	-0,10 (p=0,765)
		Gesamt	-0,01 (p=0,975)	-0,10 (p=0,625)
	EXT	Klassische Diät	<b>0,77 (p=0,001)</b>	0,01 (p=0,986)
		Sapropterin	0,16 (p=0,647)	-0,30 (p=0,372)
		Gesamt	<b>0,59 (p=0,002)</b>	0,03 (p=0,890)
	Gesamt	Klassische Diät	0,51 (p=0,063)	0,03 (p=0,907)
		Sapropterin	0,29 (p=0,392)	-0,21 (p=0,533)
		Gesamt	0,36 (p=0,080)	-0,04 (p=0,863)
3	INT	Klassische Diät	0,36 (p=0,201)	-0,05 (p=0,875)
		Sapropterin	0,35 (p=0,292)	-0,05 (p=0,891)
		Gesamt	0,21 (p=0,319)	-0,08 (p=0,711)
	EXT	Klassische Diät	<b>0,76 (p=0,002)</b>	0,15 (p=0,609)
		Sapropterin	0,09 (p=0,790)	-0,41 (p=0,206)
		Gesamt	<b>0,60 (p=0,001)</b>	0,19 (p=0,377)
	Gesamt	Klassische Diät	<b>0,66 (p=0,011)</b>	0,13 (p=0,647)
		Sapropterin	0,24 (p=0,484)	-0,14 (p=0,687)
		Gesamt	<b>0,45 (p=0,026)</b>	0,08 (p=0,707)

**Tabelle 3.37:** Korrelation von YSR/11-18-Syndromskalen und Studien-Phe-Werten

Für die Kompetenzskalen ergibt sich nur eine signifikante Korrelation zu der Studien-Phe-Fluktuation bei den Teilnehmern mit klassischer Diät. Hier ist eine hohe Fluktuation der Studien-Phe-Werte mit einem niedrigen Kompetenz-T-Wert zu MZP 2 assoziiert.

Für die Studien-Phe-Mittelwerte ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge zu den Kompetenz-T-Werten des YSR/11-18. (Vgl. Tab. 3.38).

Variable	MZP	Therapiearm	Korrelation mit Studien-Phe-Mittelwert	Studien-Phe-Fluktuation
Kompetenzen	2	Klassische Diät	-0,12 (p=0,745)	<b>-0,65 (p=0,040)</b>
		Sapropterin	-0,21 (p=0,557)	-0,16 (p=0,662)
		Gesamt	-0,10 (p=0,674)	-0,32 (p=0,175)
	3	Klassische Diät	-0,41 (p=0,235)	-0,46 (p=0,185)
		Sapropterin	-0,38 (p=0,285)	-0,63 (p=0,052)
		Gesamt	-0,30 (p=0,193)	-0,26 (p=0,278)

**Tabelle 3.38:** Korrelation von YSR/11-18-Kompetenzskalen und Studien-Phe-Werten

## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss der Blut-Phe-Werte

#### 4.1.1 Einfluss der konkurrenten Blut-Phe-Werte

Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät sind hohe konkurrente Blut-Phe-Werte mit einem niedrigeren Gesamt-IQ-Wert im WAIS/WISC-IV, niedrigeren Werten für die Genauigkeit (F%) im d2-R zu MZP 2 und 3, sowie mit geringeren Werten für Sprachverständnis, Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken und den ZVT-IQ zu MZP 2 assoziiert. Für den Sapropterin-Therapiearm zeigt sich beim Sprachverständnis und ZVT-IQ ebenso wie bei allen drei Syndromskalen der CBCL- und YSR-Fragebögen zu MZP 3 ein signifikanter Zusammenhang zum konkurrenten Blut-Phe-Wert.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen also die bereits 1996 von Schmidt et al. unterstützte Auffassung, dass auch akut erhöhte Blut-Phe-Spiegel einen negativen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten ausüben können. Die in beiden Therapiearmen signifikanten Korrelationen der konkurrenten Blut-Phe-Werte mit den ZVT-IQ-Ergebnissen sprechen für eine negative Auswirkung höherer Phenylalaninspiegel auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit. Passend hierzu berichten auch Schmidt et al. von negativen Auswirkungen hoher konkurrenter Phe-Werte auf die Bearbeitungsgeschwindigkeit einfacher Rechenaufgaben und von signifikant längeren Reaktionszeiten. [78]

Bei den Teilnehmern mit klassischer Diät fallen die negativen Korrelationen der konkurrenten Blut-Phe-Werte mit den d2-R-Ergebnissen zu MZP 3 am deutlichsten aus (F%:  $r=-0,70$ ; KL:  $r=-0,66$ ). Auch Didycz et al. kamen im Rahmen einer Studie mit dem Vorgängertest d2 zu der Erkenntnis, dass insbesondere die kurzfristige metabolische Kontrolle, also die Phenylalaninspiegel innerhalb eines Monats vor dem jeweiligen MZP, am deutlichsten mit der im Aufmerksamkeitstest erreichten Konzentrationsleistung korreliert. [24] Hierzu passen auch die 2011 von ten Hoedt et al. publizierten Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit neun erwachsenen frühtherapierten PKU-Patienten. In den Phasen mit kurzfristig erhöhter Phe-Einnahme und somit erhöhten Blut-Phe-Spiegeln zeigten die Teilnehmer eine signifikante Verschlechterung ihrer Daueraufmerksamkeit und vermehrtes Auftreten

von Müdigkeit ( $p \leq 0,05$ ), depressiver Verstimmung und Wut ( $p < 0,1$ ). [81]

Bei den Sapropterin-Einnehmern bleiben signifikante Korrelationen mit den Ergebnissen des d2-R aus. Allerdings zeigte sich insbesondere bei den Sapropterin-Einnehmern, dass hohe konkurrente Blut-Phe-Werte mit auffälligeren Ergebnissen auf den CBCL- und YSR-Syndromskalen assoziiert sind. Diese Ergebnisse passen also zu den in der Publikation von ten Hoedt et al. beschriebenen negativen Auswirkungen kurzfristig erhöhter Blut-Phe-Werte auf das emotionale und soziale Verhalten der Patienten. Im Gegensatz hierzu fanden Jahja et al. in der PKU-COBESO-Studie von 2016 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen konkurrenten Phe-Werten und den sozial-kognitiven Fähigkeiten der PKU-Patienten. [47]

Didycz et al. untersuchten in einer Studie von 2018 den Zusammenhang zwischen konkurrenten Phe-Werten beziehungsweise der Lebenszeit-Fluktuation der Phe-Werte und dem Auftreten von anhand des State-Trait-Angstinventars (STAI) gemessener Ängstlichkeit bei 25 frühtherapierten PKU-Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren. Hierbei stellte sich die Korrelation einer generellen Ängstlichkeit der Teilnehmer (A-Trait) zur Fluktuation der Phe-Werte deutlicher dar als zur Höhe der konkurrenten Phe-Werte. [23] Wohingegen sich in unserer Studie keine signifikante Korrelation zwischen der Phe-Fluktuation und den Ergebnissen der CBCL- oder YSR-Syndromskalen fand.

Insgesamt legen die signifikanten Korrelationen zwischen den in minimalem Abstand zum jeweiligen MZP gemessenen Blut-Phe-Werten und den Ergebnissen des ZVT, d2-R und der Wechsler Intelligenztests einen Zusammenhang zwischen konkurrentem Phe und der kognitiven Verfassung nahe. Diese Theorie wird von den erwähnten Studien von Schmidt, Didycz und ten Hoedt et al. ebenfalls unterstützt. Für eindeutigere Ergebnisse könnte man eine Blut-Phe-Spiegel-Ermittlung zum Testzeitpunkt erwägen. In der vorliegenden Studie stammen die konkurrenten Blut-Phe-Werte zu MZP 2 nur für 16 Teilnehmer und zu MZP 3 für 24 der 41 Teilnehmer vom Tag der Testung.

### 4.1.2 Einfluss der Vorstudien-Phe-Werte

In der Gesamtgruppe korreliert der Durchschnitt der vor Studienbeginn gesammelten Blut-Phe-Werte negativ mit dem WAIS/WISC-IV-Sprachverständnis zu allen drei MZP, während die Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte für die Gesamtgruppe keine signifikanten Zusammenhänge mit den WAIS/WISC-IV-Ergebnissen zeigt. Betrachtet man die Teilnehmergruppen getrennt voneinander, so zeigen sich bei den Teilnehmern mit klassischer Diät Korrelationen zwischen den Vorstudien-Phe-Mittelwerten und dem Gesamt-IQ sowie SV zu MZP 1 und 2. Bei den Teilnehmern mit Sapropterin-

#### 4 Diskussion

Einnahme zeigen sich mehrere deutliche negative Korrelationen ( $r=-0,50$  bis  $r=-0,64$ ) zwischen der Fluktuation dieser Blut-Phe-Werte und dem Gesamt-IQ zu allen drei MZP sowie den Subskalen WLD (zu MZP 1 bis 3) und AG (zu MZP 1 und 2), während im Therapiearm der klassischen Diät kein solcher Zusammenhang zwischen der Fluktuation und den WAIS/WISC-IV-Ergebnissen zu finden ist. Es stellt sich die Frage, wieso die Fluktuationen der Vorstudien-Phe-Werte gemessen als Standardabweichung dieser Werte im Therapiearm der klassischen Diät in keinem signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des WAIS/WISC-IV stehen, während bei den Sapropterin-Einnehmern der Gesamt-IQ und das Wahrnehmungsgebundene logische Denken zu allen drei MZP mit der Vorstudien-Phe-Fluktuation korrelieren. Wie bereits kürzlich von Feldmann et al. thematisiert, könnten geringere interindividuelle Unterschiede in den Phe-Spiegeln der Patienten mit milder PKU ursächlich für eine nur hier sichtbare signifikante Korrelation mit den IQ-Werten sein [30].

Dass die Fluktuation der Phenylalaninspiegel im Blut auch bei PKU-Patienten ohne Sapropterin-Einnahme Auswirkungen auf deren kognitive Entwicklung haben könnte, zeigten die Ergebnisse einer Studie von Rupp et al. 2001, welche als Messwert der Fluktuation statt der Standardabweichung den Standard Error of the Estimate (SEE) wählten. Hierbei korrelierten die ebenfalls anhand des WAIS/WISC gemessenen Werte für den IQ bei den 17 teilnehmenden erwachsenen ETPKU-Patienten deutlich negativ mit dem SEE der Phenylalaninspiegel im Blut ( $r=-0,60$ ). [74]

Nimmt man Bezug zu der eingangs erwähnten Studie von Anastasoiaie et al., lässt sich der Trend einer Korrelation zwischen Gesamt-IQ und Standardabweichung der Phe-Werte zumindest für die Gruppe der Sapropterin-Einnehmer bestätigen. Interessant ist hierbei die deutlich höhere Effektstärke ( $r=-0,50$  bis  $r=-0,64$  vs.  $r=-0,36$ ) und das Erreichen statistischer Signifikanz zu allen drei MZP mit p-Werten im Bereich von 0,007 bis 0,016 trotz einer weniger als halb so großen Gruppengröße ( $n=18$  vs.  $n=46$ ). Während die Korrelationen in der vorliegenden Studie erst bei Aufteilung in die beiden Therapiearme signifikant werden, fand bei Anastasoiaie et al. keine in Anlehnung an die Genotypen getrennte Betrachtung der Patienten mit klassischer, milder oder moderater PKU statt. Da insbesondere Patienten mit milder PKU auf die Sapropterin-Einnahme ansprechen, fand in unserer Studie hingegen eine Selektion nach Genotypen statt. Ebenso liegt das mittlere Alter der Studienteilnehmer bei Anastasoiaie mit 7,5 Jahren unter dem unserer Studienteilnehmer. Bei einer Aufteilung in verschiedene Altersgruppen zeigte sich bei Anastasoiaie et al. insbesondere für die kleine Gruppe der älteren Studienteilnehmer ab einem Alter von 10 Jahren eine Korrelation zwischen der Fluktuation der Phe-Werte und dem letzten Full Scale IQ (FSIQ) ( $r=-0,45$ ), welche bei der geringen Teilnehmerzahl allerdings nicht signifikant

ist. [2]

Auch in der 2014 publizierte Studie von Hood et al. findet sich bei den 47 früh therapierten PKU-Patienten eine Korrelation zwischen IQ und den vor Studienbeginn ermittelten Fluktuationen der Phenylalaninspiegel im Blut, welche hier sogar deutlicher ausfällt als jene zwischen dem IQ und den Maßen für die Höhe der Phenylalaninspiegel (Mean, IDC). Bei Anwendung verschiedener Variablen zur Erfassung der Fluktuation (SD, SEE, %spikes) zeigt sich zwischen den IQ-Werten und den Werten für die exekutiven Funktionen die größte Korrelation mit der auch in unserer Studie verwendeten SD der Phenylalaninspiegel. Ebenso wie auch bei Anastasoia et al. findet sich ein stärkerer Zusammenhang zwischen den exekutiven Funktionen und der Fluktuation der Phenylalaninspiegel ab dem zehnten Lebensjahr verglichen mit den Fluktuationen im Alter von bis zu fünf Jahren und fünf bis zehn Jahren. Im Gegensatz zum vorliegenden Studienkollektiv fand bei keinem der Studienteilnehmer von Hood et al. zum Messzeitpunkt eine Therapie mit Sapropterin statt. Vor diesem Hintergrund sollte die Tatsache, dass sich in unserer Studie nur für den Sapropterin-Therapiearm signifikante Zusammenhänge zwischen IQ und Fluktuation zeigten, kritisch betrachtet werden. [45]

Romani et al. untersuchten anhand eines Kollektives von 37 früh therapierten erwachsenen Patienten mit klassischer PKU die Auswirkungen der Phe-Fluktuation in verschiedenen Altersabschnitten auf differenzierte Bereiche des kognitiven Outcomes. Mithilfe linearer Regression konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FSIQ und der Höhe der Phe-Spiegel, jedoch zwischen dem FSIQ und der Lebenszeit-Phe-Fluktuation ermittelt werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hood et al. ließen sich die gemessenen komplexen exekutiven Funktionen bei Romani et al. durch die Höhe der Phe-Fluktuationen bis zum zehnten Lebensjahr besser vorhersagen als durch die Phe-Fluktuationen in höheren Altersabschnitten. Auch in unserer Studie fand sich ein stärkerer Zusammenhang zwischen dem kognitiven Outcome und der Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte als zu der Fluktuation der zu einem späteren Zeitpunkt gemessenen Studien-Phe-Werte. Der zweitbeste Prädiktor für die erreichten Messwerte der Daueraufmerksamkeit hingegen war in der Studie von Romani et al. nach den konkurrenten Phe-Werten die Höhe der Phe-Fluktuationen im Erwachsenenalter. Aus dieser differenzierten Analyse der Auswirkungen der Phenylalaninspiegel und deren Schwankungen lässt sich ableiten, dass beide Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung unterschiedliche Einflüsse auf die einzelnen Aspekte des kognitiven Outcomes der PKU-Patienten ausüben können. Da auch die von uns eingesetzten Tests differenzierte Aspekte der kognitiven Entwicklung abbilden, könnte dies eine Erklärung für den unterschiedlichen Ausfall der

Korrelationen sein. [72] Ebenso könnte man die Herangehensweise von Romani et al. als Vorbild für eine weitergehende Untersuchung unseres Studienkollektives nehmen, um über eine Ermittlung der 26 Vorstudien-Phe-Werte hinausgehend noch weitere Phenylalaninspiegel zur Bestimmung der Phe-Fluktuation über die Lebenszeit und der Phe-Fluktuation in differenzierten Altersstufen zu erhalten. Eine erneute Messung des kognitiven Outcomes aller Teilnehmer bei Erreichen des Erwachsenenalters wäre im Rahmen einer fortführenden Studie ebenso interessant, wenn auch aufgrund des langen Zeitraumes mit einem größeren Anteil von Studienabbrechern zu rechnen ist. Die Fluktuation der Vorstudien-Phe-Werte korreliert bei den Teilnehmern mit klassischer Diät mit allen vier T-Werten des VLMT ebenso wie mit der Konzentrationsleistung im d2-R und dem ZVT-IQ zu MZP 3. Darüber hinaus korreliert die Fluktuation dieser Phe-Werte hier mit den Kompetenz-T-Werten der Fragebögen für Eltern und Jugendliche zu MZP 2 und 3. Die Kompetenz-T-Werte des CBCL/4-18 korrelieren bei den Teilnehmern mit klassischer Diät neben der Fluktuation auch mit der Höhe der Vorstudien-Phe-Werte. Je höher die Phe-Werte vor Studienbeginn waren und je größer ihre Fluktuation bei diesen Teilnehmern war, desto niedrigere Werte erreichen sie auf der Kompetenzskala. Diese Ergebnisse bezüglich der sozialen Fähigkeiten von PKU-Patienten decken sich mit den Ergebnissen einer Studie von Jahja et al. (2016), in welcher 95 PKU-Patienten mit 95 gesunden Kontrollpersonen bezüglich ihrer sozialen Fähigkeiten verglichen wurden. Auch in diesem Studienkollektiv fand sich für die Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme ( $n=30$ ) keine signifikante Korrelation zwischen den über die Lebenszeit durchschnittlich gemessenen Phe-Werten und den sozialen Fähigkeiten, während dieser Zusammenhang bei den Teilnehmern ohne Sapropterin-Einnahme signifikant ausfiel. Am deutlichsten fiel die negative Korrelation zwischen den sozial-kognitiven Fähigkeiten und der Höhe der Phe-Spiegel zwischen dem achten und zwölften Lebensjahr bei den Teilnehmern im Alter von zwölf bis 17 Jahren aus ( $r=-0.52$ ,  $p=0.033$ ). [47]

### 4.1.3 Einfluss der Studien-Phe-Werte

Die durchschnittlich ermittelten Studien-Phe-Werte stehen bei den Teilnehmern mit klassischer Diät in negativem Zusammenhang mit den Ergebnissen für Gesamt-IQ und Sprachverständnis zu MZP 1 und 2. Ebenso finden sich signifikante Korrelationen zu den Ergebnissen des ZVT zu MZP 2 und den Ergebnissen des d2-R zu MZP 3, sowie zu den Kompetenz-T-Werten des CBCL/4-18 zu beiden MZP. Bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme erweist sich dieser Mittelwert als irrelevant für die erreichten Test-Ergebnisse.

Die Fluktuation der Studien-Phe-Werte scheint keinen Einfluss auf die mittels

WAIS-IV, WISC-IV, d2-R, ZVT oder DCS-II gemessene kognitive Entwicklung der Teilnehmer zu haben. Lediglich bei den Teilnehmern mit klassischer Diät zeigen die Kompetenz-T-Werte beider Fragebögen einen signifikanten Zusammenhang zur Schwankung der Studien-Phe-Werte.

## 4.2 Vergleich beider Therapiearme

### 4.2.1 Kognitive Entwicklung im Verlauf

Betrachtet man die Ergebnisse der Hamburg-Wechsler-Intelligenztests im Verlauf der drei MZP, zeigt sich in der Teilnehmergruppe mit Sapropterin-Einnahme im Vergleich zur Teilnehmergruppe mit klassischer Diät ein mehr als doppelt so hoher und signifikanter Anstieg des durchschnittlichen Gesamt-IQ. Während die Ergebnisse für das Sprachverständnis und das Arbeitsgedächtnis in beiden Gruppen keine signifikante Entwicklung zeigen, ist im Verlauf eine Verbesserung des Wahrnehmungsgebundenen logischen Denkens beider Gruppen zu verzeichnen. Auch hier ist der Zuwachs der durchschnittlichen IQ-Werte von MZP 1 zu MZP 3 bei den Teilnehmern mit Sapropterin-Einnahme mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe mit klassischer Diät. Ebenso zeigt sich bei den Sapropterin-Einnehmern eine signifikante Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit, während sich dieser Index-Wert bei den Teilnehmern mit klassischer Diät im Verlauf nicht signifikant entwickelt. Zusammenfassend ergibt sich hieraus die Frage nach einem positiven Effekt der Sapropterin-Einnahme auf die kognitive Entwicklung, insbesondere das logische Denken und die Verarbeitungsgeschwindigkeit der Teilnehmer.

Beim ZVT lässt sich nur für die Gesamtgruppe eine signifikante Steigerung der erreichten ZVT-IQ-Werte über die drei MZP feststellen, welche auf einem möglichen Lerneffekt beruhen könnte.

Bei den Ergebnissen des DCS-II zeigt sich über die drei MZP in beiden Therapiearmen ein signifikanter Anstieg. Betrachtet man jedoch nur die Entwicklung von MZP 2 zu MZP 3, so stellt sich dieser Anstieg nur bei den Sapropterin-Einnehmern als signifikant dar. Während die Ergebnisse der Teilnehmer mit Sapropterin-Einnahme im figuralen Gedächtnistest zu MZP 2 noch denen mit klassischer Diät unterlegen sind, übertreffen sie zu MZP 3 die Ergebnisse dieser Teilnehmergruppe in beiden Variablen des DCS-II.

Es ergibt sich hieraus die Frage, ob die Sapropterin-Einnahme bezüglich der Verbesserung der figuralen Gedächtnisleistung mit einem Vorteil gegenüber einer rein diätetischen Therapie verbunden ist.

Im Verlauf der drei MZP ergeben sich beim d2-R für beide Therapiearme signifikante

Verbesserungen bezüglich der durchschnittlich erreichten Konzentrationsleistung. Die durchschnittlichen Werte für die Konzentrationsleistung beider Gruppen unterscheiden sich zu keinem der drei MZP signifikant voneinander. Anhand des d2-R lässt sich also kein signifikanter Unterschied bezüglich der Konzentration und Aufmerksamkeit der Teilnehmer beider Therapiearme aufzeigen.

Aus den Ergebnissen des VLMT im Verlauf der drei MZP lässt sich kein eindeutiger Unterschied zwischen beiden Therapiearmen in der Entwicklung des verbalen Gedächtnisses festmachen.

### 4.2.2 Soziale und emotionale Entwicklung im Verlauf

Die aus den Fragebögen für Eltern und Jugendliche ermittelten T-Werte für die Syndrom- und Kompetenzskalen geben Rückschlüsse auf die soziale und emotionale Entwicklung der Teilnehmer beider Therapiearme. Auch wenn die durchschnittlichen T-Werte der CBCL/4-18-Syndromskalen für beide Therapiegruppen im unauffälligen Bereich ( $T < 60$ ) liegen, übertreffen die Durchschnittswerte der Teilnehmer mit klassischer Diät zu allen drei MZP jene der Sapropterin-Einnehmer. Der Anteil auf den Syndromskalen auffälliger Teilnehmer ist im Therapiearm der klassischen Diät durchweg höher als bei den Sapropterin-Einnehmern und zeigt eine deutlich geringere Reduktion im Verlauf der drei MZP. In beiden Therapiearmen liegt der Schwerpunkt auf der internalisierenden Syndromskala. Auf den Kompetenzskalen lässt sich zwischen MZP 1 und 3 eine Reduktion des Anteils grenzwertiger Teilnehmer im Sapropterin-Therapiearm beobachten. Bei gleichem Anteil grenzwertiger Teilnehmer zu MZP 1 in beiden Therapiearmen (2 von 15), fallen zu MZP 3 alle Sapropterin-Einnehmer in den unauffälligen Bereich, während zwei Teilnehmer mit klassischer Diät auffällig geringe Werte auf der Kompetenzskala erzielen. Es handelt sich hierbei nicht um die selben zwei Teilnehmer, welche zu MZP 1 in den grenzwertigen Bereich fallen.

Während sich beide Therapiearme bei den durchschnittlichen Gesamt-Syndromskalen des YSR/11-18 nicht wesentlich unterscheiden, übertreffen die T-Werte der Sapropterin-Einnehmer auf der internalisierenden Syndromskala zu allen drei MZP jene der Teilnehmer mit klassischer Diät. Im Gegensatz hierzu liegen die durchschnittlichen T-Werte der Teilnehmer mit klassischer Diät auf der externalisierenden Syndromskala durchweg oberhalb derer der Sapropterin-Einnehmer. Bei beiden Therapiearmen liegt nach Selbsteinschätzung der T-Wert für externalisierendes unterhalb jenem für internalisierendes Problemverhalten. Insbesondere bei den Sapropterin-Einnehmern liegt zu allen drei MZP eine deutliche Differenz zwischen den T-Werten beider Syndromskalen vor. Die teilnehmenden PKU-Patienten berichten also eher

über internalisierende Probleme (körperliche Beschwerden, sozialer Rückzug oder ängstlich/depressives Verhalten) als über externalisierendes (dissoziales) Problemverhalten. Die durchschnittlichen T-Werte der internalisierenden, externalisierenden und Gesamt-Syndromskala liegen für beide Therapiearme im unauffälligen Bereich ( $T < 60$ ). Bezüglich der YSR/11-18-Kompetenzskalen zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen.

Auch wenn bei der Selbst- und Fremdeinschätzung die Mittelwerte beider Therapiearme auf allen drei Syndromskalen im unauffälligen Bereich liegen, lässt sich bei der Auswertung beider Fragebögen ein Überwiegen der internalisierenden Problemskala festmachen. Die Eltern der Teilnehmer mit klassischer Diät berichten eher über ein auffälliges Verhalten ihrer Kinder als jene der Sapropterin-Einnehmer. In der Selbsteinschätzung der Teilnehmer lässt sich dieses Bild nur bei der externalisierenden Syndromskala wiederfinden.

### 4.2.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, welche bei der Beurteilung der Ergebnisse mit berücksichtigt werden sollten. Die durchgeführten Tests sind zum Teil stark abhängig von der Motivation der Teilnehmer. Insbesondere die Bearbeitung der am Ende der im Durchschnitt etwa dreistündigen Testsitzungen durchgeführten Tests und YSR-Fragebögen könnte unter der Erschöpfung der Teilnehmer gelitten haben. Durch das Fehlen einer gesunden Kontrollgruppe lässt sich leider keine Aussage über derartige krankheitsunabhängige Faktoren machen. Es ist möglich, dass es bei zu eifriger Bearbeitung der Fragebögen für Jugendliche zu einem Underreporting von auffälligem Verhalten kam. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie begrenzt durch ein Fehlen der genannten Kontrollgruppe. Hierbei wäre es nicht nur interessant, die Ergebnisse der PKU-Patienten im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen zu sehen, sondern auch im Vergleich mit Kindern und Jugendlichen, welche unter einer anderen chronischen Erkrankung leiden. Als ein weiterer zu bemängelnder Aspekt der Studie wären die zum Teil langen Abstände zwischen konkurrenten Phe-Werten und den MZP zu nennen. Für nur 39% der Teilnehmer stammen die so genannten konkurrenten Phe-Werte zu MZP 2 vom Tag der Testung, zu MZP 3 sind es immerhin 59%. Durch eine Blutentnahme zum Testzeitpunkt ließe sich diese Lücke bei künftigen Studien vermeiden. Für die Aussagekraft der Studie sollte diese Limitation jedoch keine große Rolle spielen, da die Auswirkungen konkurrierender Phe-Werte nicht Teil der Kernfragestellungen sind, sondern nur nebenbei betrachtet werden sollten. Die Heterogenität des Studienkollektivs bezüglich des Alters und PKU-Genotyps beziehungsweise Schweregrades der Erkrankung stellt

#### 4 Diskussion

einen weiteren limitierenden Aspekt dar. So wurde von den Teilnehmern im Alter von bis zu acht Jahren zusätzlich zum WISC-IV noch Frostigs Entwicklungstest der visuellen Wahrnehmung - 2 (FEW-2) bearbeitet, aus welchem sich aber aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen (in der Gesamtgruppe zu MZP 2 neun, zu MZP 3 sechs Testpersonen) keine aussagekräftigen Korrelationen ergaben. Während für die älteren Teilnehmer der Wechsler-Intelligenztest vor der Bearbeitung der ergänzenden Tests (VLMT, DSC-II, d2-R, ZVT) an erster Stelle stand, könnten die Wechsler-Testergebnisse der besagten jüngeren Teilnehmer unter dem Voranstellen des FEW-2 gelitten haben.

Darüber hinaus konnten die ergänzenden Tests erst ab einem gewissen Alter bearbeitet werden, sodass die Teilnehmerzahlen auch hier aufgrund der weiten Altersspanne zum Teil deutlich geringer ausfallen. Durch die Streckung der Studie über einen Zeitraum von mehreren Jahren erreichten einige Teilnehmer zu MZP 2 beziehungsweise MZP 3 die Altersgrenzen der ergänzenden Tests, sodass für einen Teil der Teilnehmer über die drei MZP unvollständige Datensätze zu den einzelnen Tests vorliegen.

## 5 Fazit

Mithilfe der vorliegenden Studienergebnisse zum Thema Fluktuation der Phenylalaninwerte im Blut von früh therapierten PKU-Patienten sollen die beiden anfangs definierten Fragestellungen dieser Dissertation beantwortet werden.

Bezüglich der ersten Fragestellung, ob und inwiefern sich die Fluktuation dieser Werte auf die kognitive, soziale und emotionale Entwicklung genannter Patienten auswirkt, zeigt sich im Rahmen der Auswertung der Studienergebnisse, dass zunächst die Fluktuation näher definiert werden sollte. So ergibt sich für die Studien-Phe-Fluktuation, also die Standardabweichung der 26 zu Studienbeginn wöchentlich gemessenen Phenylalaninwerte im Blut, kein Zusammenhang mit den Ergebnissen der psychologischen Leistungstests. Bei der Vorstudien-Phe-Fluktuation, also der Standardabweichung der 26 retrospektiv ermittelten monatlichen Phenylalaninspiegel, finden sich hingegen mehrere signifikante Korrelationen zu den Ergebnissen der eingesetzten Tests, welche differenziert zu betrachten sind. Die Tatsache, dass sich in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer über alle drei MZP signifikante Korrelationen zwischen den Vorstudien-Phe-Fluktuationen und den Ergebnissen der Wechsler-Intelligenztests zeigen, spricht für einen möglichen Einfluss. Für eine besondere Bedeutung dieser Fluktuation spricht auch die Tatsache, dass die Korrelationen mit dem IQ hier höher ausfallen als bei den konkurrenten Phenylalaninspiegeln oder den durchschnittlichen Vorstudien-Phe-Werten. Bei insgesamt größeren interindividuellen Unterschieden bezüglich der Vorstudien-Phe-Fluktuation bei den Teilnehmern mit klassischer Diät finden wir auch in dieser Gruppe einen Hinweis auf mögliche Auswirkungen dieser Fluktuationen auf die mittels VLMT, d2-R und ZVT gemessenen Bereiche der Kognition, also das Verbalgedächtnis, die Konzentrationsfähigkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Da sich diese Zusammenhänge jedoch nur zu MZP 3 zeigen, wäre eine weitere Untersuchung der Teilnehmer im Verlauf zur Untersuchung der Relevanz dieser Ergebnisse erforderlich.

Hinsichtlich der sozialen Entwicklung konnten wir in der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät für zwei der drei MZP eine Assoziation hoher Vorstudien-Phe-Fluktuationen mit niedrigeren Kompetenz-T-Werten in beiden Fragebögen aufzeigen. Bei diesen Teilnehmern findet sich also eine Assoziation zwischen im Vorfeld der Stu-

die gemessenen Phenylalaninschwankungen im Blut und der nach eigener Beurteilung und Einschätzung durch enge Kontaktpersonen ermittelten sozialen Kompetenz sowie der schulischen Leistungen und außerschulischen Aktivitäten ein beziehungsweise zwei Jahre nach Beginn der Studie. Teilnehmer mit klassischer PKU, bei denen anhand der Vorstudien-Phe-Fluktuationen auf eine schlechtere diätetische Einstellung geschlossen werden kann, zeigen im Verlauf neben einer geringeren sozialen Kompetenz auch schlechtere schulische und außerschulische Leistungen als jene mit geringerer Fluktuation dieser Werte. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Didycz et al. fand sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen der Fluktuation der Phenylalaninspiegel im Blut und der emotionalen Entwicklung der Teilnehmer gemessen anhand der YSR- und CBCL-Syndromskalen.

Bezüglich der zweiten Fragestellung dieser Dissertation, ob sich die beiden Therapiearme hinsichtlich ihrer kognitiven Entwicklung über die drei MZP voneinander unterscheiden, muss auf die signifikante Verbesserung des Gesamt-IQs, WLD und der VG der Sapropterin-Einnehmer hingewiesen werden. Während der durchschnittliche Gesamt-IQ-Wert zu MZP 1 bei den Sapropterin-Einnehmern noch deutlich unter jenem der Teilnehmer mit klassischer Diät liegt, zeigt sich hier im Verlauf ein Zuwachs, sodass beide Therapiearme zu MZP 3 ähnliche durchschnittliche IQ-Werte erreichen. Der beobachtete Unterschied beider Therapiearme zu MZP 1 könnte seine Ursache in einer weniger restriktiven Führung der Teilnehmer mit milderer PKU-Form haben. Bei dem generellen Zuwachs des WLD sowie der Ergebnisse im DCS-II, ZVT und der Konzentrationsleistung im d2-R über die drei MZP könnte es sich um einen Beobachtungseffekt handeln, da diese Verbesserungen in beiden Therapiearmen messbar sind. Ebenso könnten hier Lerneffekte eine Rolle spielen. Bei einem Intervall von etwa zwölf Monaten zwischen den MZP ist es nicht ausgeschlossen, dass sich zu MZP 2 und 3 einige Teilnehmer an die zugrundeliegenden Regeln der Tests und eventuelle Momente der Erkenntnis erinnern. Hierfür spricht auch ein Ausbleiben dieser Besserungstendenz beim VLMT, in welchem zu jedem MZP eine andere Liste an Wörtern verwendet wurde. Der deutliche Anstieg des Gesamt-IQs in der Gruppe der Sapropterin-Einnehmer verglichen mit den Werten in der Gruppe der Teilnehmer mit klassischer Diät könnte zuletzt für einen positiven Effekt der Sapropterin-Einnahme auf die kognitive Entwicklung sprechen.

In vorangegangenen Arbeiten zu der vorliegenden Studie konnte bereits ein Zusammenhang zwischen der im Wechsler-Intelligenztest gemessenen kognitiven Entwicklung und der Vorstudien-Phe-Fluktuation bei Patienten mit milder PKU dargelegt

## 5 Fazit

werden [30]. Bei der Auswertung des ersten MZP ergaben sich nur wenige signifikante Korrelationen zwischen der Fluktuation und den Ergebnissen der ergänzend zum Wechsler-Intelligenztest durchgeführten Tests [79]. Durch die Fortführung der Studie über zwei weitere MZP konnte nun jedoch auch bei Teilnehmern mit klassischer Diät eine mögliche Relevanz der Phenylalanin-Fluktuation im Blut für die kognitive und soziale Entwicklung, gemessen anhand des ZVT, VLMT und d2-R sowie der Fragebögen für Eltern und Jugendliche, gezeigt werden.

Ziel fortführender Studien könnte sein, die weitere soziale, emotionale und kognitive Entwicklung der Teilnehmer im Langzeitverlauf zu messen. Hierbei ließe sich auch ein möglicher positiver Effekt der Sapropterin-Einnahme auf die Langzeitentwicklung untersuchen. Wie bereits erwähnt, könnte die Aussagekraft der Studie durch das Hinzufügen einer Kontrollgruppe optimiert werden. Um die PKU-spezifischen Unterschiede in der kognitiven Entwicklung von den Einflüssen des Status der PKU-Patienten als chronisch kranke Jugendliche abzugrenzen, würde sich beispielsweise eine Kontrollgruppe aus Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus oder einer vergleichbaren Erkrankung anbieten. Bei einer Neuauflage der Studie könnte man darüber hinaus auf die Verwendung der aktuellsten Testversionen von beispielsweise dem Zahlen-Verbindungs-Test und dem Wechsler-Intelligenztest für Kinder (WISC-V) achten. Wie bereits mit Bezug auf die Studienlimitationen erwähnt, sollte bei einer Fortführung der Studie auf eine größere Dichte an Blutwerten sowie die zeitliche Nähe der konkurrenten Phe-Werte zu den jeweiligen MZP geachtet werden. Um die Studienergebnisse von der Bedeutung weiterer Variablen auf die Entwicklung abzugrenzen, wäre, wie bereits Frau Meike Schöll in ihrer Dissertation thematisierte, eine nähere Untersuchung des Studienkollektivs bezüglich des jeweils vorliegenden Genotyps sowie sozioökonomischer Einflüsse sinnvoll. [79]

# Literatur

- [1] Al Hafid N, Christodoulou J (2015) Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational pediatrics* 4.4, S. 304. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07.
- [2] Anastasoae V, Kurzius L, Forbes P, Waisbren S (2008) Stability of blood phenylalanine levels and IQ in children with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 95.1-2, S. 17–20. DOI: 10.1016/j.ymgme.2008.06.014.
- [3] Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998a) *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung, 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim*. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- [4] Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998b) *Fragebogen für Jugendliche; deutsche Bearbeitung der Youth Self-Report Form der Child Behavior Checklist (YSR). Einführung und Anleitung zur Handauswertung mit deutschen Normen, bearbeitet von M. Döpfner, J. Plück, S. Bölte, K. Lenz, P. Melchers & K. Heim (2. Aufl.)* Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend u. Familiendiagnostik (KJFD).
- [5] Bickel H (1953) Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *The Lancet* 265(6790):812–3. DOI: 10.1016/s0140-6736(53)90473-5.
- [6] BioMarin Pharmaceutical Inc. (2016) *Kuvan Prescribing Information*. [http://www.kuvan.com/wp-content/file/KUVAN\\_Prescribing\\_Information1.pdf](http://www.kuvan.com/wp-content/file/KUVAN_Prescribing_Information1.pdf). Online; Letzter Zugriff am 02.10.2020.
- [7] BioPKU.org (2020) *PAHvdb : Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database*. <http://www.biopku.org/home/pah.asp>. Online; Letzter Zugriff am 02.10.2020.
- [8] Blau N (2010) Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria and tetrahydrobiopterin deficiency. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 5.4, S. 483–494. DOI: 10.1586/eem.10.39.

## Literatur

- [9] Blau N (2016) Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Human Mutation* 37.6, S. 508–515. DOI: 10.1002/humu.22980.
- [10] Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL (2010) Phenylketonuria. *The Lancet* 376.9750, S. 1417–1427. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
- [11] Böhles H (2016) *Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Stuttgart, New York: Thieme.
- [12] Brantley KD, Douglas TD, Singh RH (2018) One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphanet journal of rare diseases* 13.192. DOI: 10.1186/s13023-018-0923-2.
- [13] Brickenkamp R (2002) *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests (3., voll-ständig überarbeitete und erweiterte Auflage)*. Göttingen: Hogrefe.
- [14] Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L, Liepmann D (2010) *Test d2-Revision: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest*. Göttingen: Hogrefe.
- [15] Burgard P, Rupp A, Konecki D, Trefz F, Schmidt H, Lichter-Konecki U (1996) Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and phenotypic parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria. *European Journal of pediatrics* 155, S11–S15. DOI: 10.1007/p100014222.
- [16] Burgard P, Wendel U (2014) Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie (PKU). In: *Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U (Hrsg.) Angeborene Stoffwechselerkrankungen bei Erwachsenen*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 265–274. DOI: 10.1007/978-3-642-45188-1\_29.
- [17] Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, Cazzorla C, Celato A, van Spronsen FJ, Burlina A (2019) The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: a systematic review. *Journal of inherited metabolic disease* 42, S. 209–219. DOI: 10.1002/jimd.12065.
- [18] Burton BK, Bausell H, Katz R, LaDuca H, Sullivan C (2010) Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). *Molecular genetics and metabolism* 101.2-3, S. 110–114. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.06.015.
- [19] Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, Bodamer OA, Brosco JP, Brown CS, Burlina AB u. a. (2014) Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism* 112.2, S. 87–122. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.013.
- [20] Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, Bélanger-Quintana A, Gizewska M, Gasteyger C, Bettiol E u. a. (2013) Fluctuations in

- phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Molecular genetics and metabolism* 110.4, S. 418–423. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.09.001.
- [21] Cui Z, Feng R, Jacobs S, Duan Y, Wang H, Cao X, Tsien JZ (2013) Increased NR2A: NR2B ratio compresses long-term depression range and constrains long-term memory. *Scientific reports* 3.1036. DOI: 10.1038/srep01036.
- [22] Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH (2015) Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases* 10.17. DOI: 10.1186/s13023-015-0232-y.
- [23] Didycz B, Bik-Multanowski M (2018) Blood phenylalanine instability strongly correlates with anxiety in phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism reports* 14, S. 80–82. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2017.12.003.
- [24] Didycz B, Nitecka M, Bik-Multanowski M (2017) The use of d2 and benton tests for assessment of attention deficits and visual memory in teenagers with phenylketonuria. *JIMD Reports, Volume 40*, S. 23–29. DOI: 10.1007/8904\_2017\_60.
- [25] Döpfner M, Berner W, Schmeck K, Lehmkuhl G, Poustka F (1995) Internal consistency and validity of the CBCL and the TRF in a German sample—a cross cultural comparison. In: *Sergeant J (Hrsg.) Eunethydis. European approaches to hyperkinetic disorder*. Zürich: Fotorotar, Egg, S. 51–81.
- [26] Döpfner M, Berner W, Lehmkuhl G (1994) *Handbuch: Fragebogen für Jugendliche. Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der Youth Self-Report Form (YSR) der Child Behavior Checklist*. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- [27] Döpfner M, Berner W, Lehmkuhl G (1995) Reliabilität und faktorielle Validität des Youth Self-Report der Child Behavior Checklist bei einer klinischen Stichprobe. *Diagnostica* 41(3), S. 221–244.
- [28] Döpfner M, Lehmkuhl G (1997) Von der kategorialen zur dimensionalen Diagnostik. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 46, S. 519–547.
- [29] EMA Press office (2019) *CHMP recommends authorisation of new treatment for phenylketonuria, a rare inherited metabolic disease*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/chmp-recommends-authorisation-new-treatment-phenylketonuria-rare-inherited-metabolic-disease>. Online; Letzter Zugriff am 12.10.2020.
- [30] Feldmann R, Schallert M, Nguyen T, Och U, Rutsch F, Weglage J (2019) Children and adolescents with phenylketonuria display fluctuations in their

## Literatur

- blood phenylalanine levels. *Acta Paediatrica* 108.3, S. 541–543. DOI: 10.1111/apa.14517.
- [31] Feldmann R, Wolfgart E, Weglage J, Rutsch F (2017) Sapropterin treatment does not enhance the health-related quality of life of patients with phenylketonuria and their parents. *Acta Paediatrica* 106.6, S. 953–959. DOI: 10.1111/apa.13799.
- [32] Flydal MI, Martinez A (2013) Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB life* 65.4, S. 341–349. DOI: 10.1002/iub.1150.
- [33] Gassió R, Vilaseca MA, Lambruschini N, Boix C, Fusté ME, Campistol J (2010) Cognitive functions in patients with phenylketonuria in long-term treatment with tetrahydrobiopterin. *Molecular genetics and metabolism* 99, S75–S78. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.187.
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020) *Kinder-Richtlinie*. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2156/Kinder-RL\\_2020-05-14\\_iK-2020-03-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2156/Kinder-RL_2020-05-14_iK-2020-03-25.pdf). Heruntergeladen am 07.10.2020.
- [35] Gersting SW, Kemter KF, Staudigl M, Messing DD, Danecka MK, Lagler FB, Sommerhoff CP, Roscher AA, Muntau AC (2008) Loss of function in phenylketonuria is caused by impaired molecular motions and conformational instability. *The American Journal of Human Genetics* 83.1, S. 5–17. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.05.013.
- [36] Glushakov AV, Dennis DM, Morey TE, Sumners C, Cucchiara RF, Seubert CN, Martynyuk AE (2002) Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. *Molecular Psychiatry* 7.4, S. 359–367. DOI: 10.1038/sj.mp.4000976.
- [37] Glushakov AV, Dennis DM, Sumners C, Seubert CN, Martynyuk AE (2003) L-phenylalanine selectively depresses currents at glutamatergic excitatory synapses. *Journal of Neuroscience Research* 72.1, S. 116–124. DOI: 10.1002/jnr.10569.
- [38] Glushakov AV, Glushakova O, Varshney M, Bajpai LK, Sumners C, Laipis PJ, Embury JE, Baker SP, Otero DH, Dennis DM u. a. (2005) Long-term changes in glutamatergic synaptic transmission in phenylketonuria. *Brain* 128.2, S. 300–307. DOI: 10.1093/brain/awh354.
- [39] González MJ, Polo MR, Ripollés P, Gassió R, Ormazabal A, Sierra C, Roura RC, Artuch R, Campistol J (2018) White matter microstructural damage in early treated phenylketonuric patients. *Orphanet journal of rare diseases* 13.188. DOI: 10.1186/s13023-018-0912-5.

## Literatur

- [40] Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC (2018) *Duale Reihe Pädiatrie*. Stuttgart: Thieme.
- [41] Guthrie R, Susi A (1963) A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 32.3, S. 338–343.
- [42] Hargreaves K, Pardridge W (1988) Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *Journal of Biological Chemistry* 263.36, S. 19392–7.
- [43] Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Göttingen: Beltz Test.
- [44] Hood A, Antenor-Dorsey JAV, Rutlin J, Hershey T, Shimony JS, McKinstry RC, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA (2015) Prolonged exposure to high and variable phenylalanine levels over the lifetime predicts brain white matter integrity in children with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 114.1, S. 19–24. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.11.007.
- [45] Hood A, Grange DK, Christ SE, Steiner R, White DA (2014) Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 111.4, S. 445–451. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.012.
- [46] Huijbregts SCJ, Bosch AM, Simons QA, Jahja R, Brouwers MCGJ, Sonnevile LMJ de, De Vries MC, Hofstede FC, Hollak CEM, Janssen MCH u. a. (2018) The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Molecular genetics and metabolism* 125.1-2, S. 96–103. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.07.002.
- [47] Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, Rubio-Gozalbo ME, Brouwers MCGJ, Hofstede FC, de Vries MC u. a. (2016) Social-cognitive functioning and social skills in patients with early treated phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Journal of inherited metabolic disease* 39.3, S. 355–362. DOI: 10.1007/s10545-016-9918-0.
- [48] Jahja R, van Spronsen FJ, de Sonnevile LMJ, van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM, Rubio-Gozalbo ME, Brouwers MCGJ, Hofstede FC, de Vries MC u. a. (2017) Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Behavior genetics* 47.5, S. 486–497. DOI: 10.1007/s10519-017-9863-1.
- [49] Koletzko B (2007) *Kinder- und Jugendmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- [50] Kure S, Sato K, Fujii K, Aoki Y, Suzuki Y, Kato S, Matsubara Y (2004) Wild-type phenylalanine hydroxylase activity is enhanced by tetrahydrobiopterin sup-

- plementation in vivo: an implication for therapeutic basis of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular genetics and metabolism* 83.1-2, S. 150–156. DOI: 10.1016/j.ymgme.2004.06.016.
- [51] Lenke RR, Levy HL (1980) Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *New England Journal of Medicine* 303.21, S. 1202–1208. DOI: 10.1056/NEJM198011203032104.
- [52] Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, Whitley CB, Feillet F, Feigenbaum AS, Bechuk JD u. a. (2007) Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *The Lancet* 370.9586, S. 504–510. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61234-3.
- [53] Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fonnesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML (2012) A systematic review of BH4 (sapropterin) for the adjuvant treatment of phenylketonuria. *JIMD Reports - Case and Research Reports, 2012/5*, S. 109–119. DOI: 10.1007/8904\_2012\_168.
- [54] Lipsius M, Petermann F, Daseking M (2008) Wie beeinflussen Testleiter die HAWIK-IV-Befunde? *Kindheit und Entwicklung* 17.2, S. 107–117. DOI: 10.1026/0942-5403.17.2.107.
- [55] Manti F, Nardecchia F, Chiarotti F, Carducci C, Carducci C, Leuzzi V (2016) Psychiatric disorders in adolescent and young adult patients with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism* 117.1, S. 12–18. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.11.006.
- [56] Markham A (2018) Pegvaliase: First Global Approval. *BioDrugs* 32.4, S. 391–395. DOI: 10.1007/s40259-018-0292-3.
- [57] Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L, Caputi C, Carducci C, Di Biasi C, Manti F, Nardecchia F, Leuzzi V (2015) The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: A retrospective longitudinal long-term study. *Molecular genetics and metabolism* 116.3, S. 171–177. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.08.005.
- [58] Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, Grady J, Tying SK, Guttler F (2006) Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *Journal of inherited metabolic disease* 29.6, S. 732–738. DOI: 10.1007/s10545-006-0395-8.
- [59] Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Burlina AB, Burlina AP, Braga C, Fiori L, Giovannini M, Grechanina E, Novikov P u. a. (2007) Double blind

## Literatur

- placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *Journal of inherited metabolic disease* 30.2, S. 153–158. DOI: 10.1007/s10545-007-0556-4.
- [60] Michals Matalon K, Acosta PB, Azen C (2003) Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 112 (Supplement 4), S. 1534–1536.
- [61] Muntau AC, Beblo S, Koletzko B (2000) Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 148.2, S. 179–193.
- [62] Novato, CA: BioMarin Pharmaceutical Inc (2018) *PALYNZIQ [package insert]*. <https://www.palynziq.com/prescribinginformation.pdf>. Online; Letzter Zugriff am 19.10.2020.
- [63] Opladen T, Blau N (2014) “Tetrahydrobiopterin-(BH<sub>4</sub>-)Mangelkrankheiten”. In: *Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U (Hrsg.) Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 317–324. DOI: 10.1007/978-3-642-45188-1\_34.
- [64] Oswald WD, Roth E (1987) *Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Handanweisung. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Göttingen: Hogrefe.
- [65] Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C (2017) Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology* 31.3, S. 255–267. DOI: 10.1037/neu0000337.
- [66] Pardridge WM (1998) Blood-brain barrier carrier-mediated transport and brain metabolism of amino acids. *Neurochemical Research* 23.5, S. 635–644. DOI: 10.1023/A:102482604276.
- [67] Penrose LS (1935) Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *The Lancet* 226.5839, S. 192–194. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)04897-8.
- [68] Petermann F (2012) *WAIS-IV. Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition: Grundlagen, Testauswertung und Interpretation*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH.
- [69] Petermann F, Petermann U (2011) *WISC-IV. Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH.
- [70] Pey AL, Pérez B, Desviat LR, Martínez MA, Aguado C, Erlandsen H, Gámez A, Stevens RC, Thórolfsson M, Ugarte M u. a. (2004) Mechanisms underlying responsiveness to tetrahydrobiopterin in mild phenylketonuria mutations. *Human mutation* 24.5, S. 388–399. DOI: 10.1002/humu.20097.

## Literatur

- [71] Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, Rating D, Meinck HM, Schmidt H, Bremer HJ u. a. (1998) Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *European journal of pediatrics* 157.10, S. 824–830. DOI: 10.1007/s004310050945.
- [72] Romani C, Palermo L, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Geberhiwot T (2017) The impact of phenylalanine levels on cognitive outcomes in adults with phenylketonuria: Effects across tasks and developmental stages. *Neuropsychology* 31.3, S. 242–254. DOI: 10.1037/neu0000336.
- [73] Roth M (2000) Überprüfung des Youth Self-Report an einer nichtklinischen Stichprobe. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 21.1, S. 105–110. DOI: 10.1024//0170-1789.21.1.105.
- [74] Rupp A, Kreis R, Zschocke J, Slotboom J, Boesch C, Rating D, Pietz J (2001) Variability of blood-brain ratios of phenylalanine in typical patients with phenylketonuria. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 21.3, S. 276–284. DOI: 10.1097/00004647-200103000-00011.
- [75] Sarkissian CN, Ying M, Scherer T, Thöny B, Martínez A (2012) The mechanism of BH4-responsive hyperphenylalaninemia — as it occurs in the ENU1/2 genetic mouse model. *Human mutation* 33.10, S. 1464–1473. DOI: 10.1002/humu.22128.
- [76] Schaaf CP, Zschocke J (2018) *Basiswissen Humangenetik*. 3, überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.
- [77] Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, Rae C, Green K, Wilcken B, Christodoulou J (2007) The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Molecular genetics and metabolism* 91.1, S. 48–54. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.02.002.
- [78] 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* 155.1, S82–S86. DOI: 10.1007/PL00014258.
- [79] Schöll MK (2018) *The impact of phenylalanine fluctuations on neurocognitive function in children and adolescents with early and continuously treated phenylketonuria*. Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.
- [80] Seyd C (2016) *Das fetale Alkohol-Syndrom und seine Differentialdiagnosen in Bezug auf das fetale Wachstum*. Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

## Literatur

- [81] ten Hoedt AE, de Sonnevile LMJ, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, Wijburg FA, Hollak CEM, Bosch AM (2011) High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of inherited metabolic disease* 34.1, S. 165–171. DOI: 10.1007/s10545-010-9253-9.
- [82] Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, Harding CO, Bilder DA, Weng HH, Olbertz J u. a. (2018) Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular genetics and metabolism* 124.1, S. 27–38. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.03.006.
- [83] Trefz FK (2014) Schwangerschaft bei Frauen mit Phenylketonurie. In: *Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U (Hrsg.) Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 275–283. DOI: 10.1007/978-3-642-45188-1\_30.
- [84] Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MMP, Gruskin DJ, Dorenbaum A, Kakkis ED, Crombez EA, Grange DK, Harmatz P u. a. (2009) Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Pediatrics* 154.5, S. 700–707. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.11.040.
- [85] van Spronsen FJ (2011) Mild hyperphenylalaninemia: to treat or not to treat. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34.3, S. 651–656. DOI: 10.1007/s10545-011-9283-y.
- [86] van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M u. a. (2017) Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5.9, S. 743–756. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5.
- [87] van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, van Faassen MHJR, de Blaauw P, Kema IP, Heiner-Fokkema MR, van Anholt RD, van der Zee EA, van Spronsen FJ (2015) Large neutral amino acid supplementation exerts its effect through three synergistic mechanisms: proof of principle in phenylketonuria mice. *PLoS ONE* 10.12, e0143833. DOI: 10.1371/journal.pone.0143833.
- [88] van Vliet D, van Wegberg AM, Ahring K, Bik-Multanowski M, Blau N, Bulut FD, Casas K, Didycz B, Djordjevic M, Federico A u. a. (2018) Can untreated

## Literatur

- PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review. *Orphanet journal of rare diseases* 13.1, S. 149. DOI: 10.1186/s13023-018-0890-7.
- [89] van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska M u. a. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases* 12.1, S. 162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- [90] Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH, Berry SA u. a. (2014) Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine* 16.2, S. 188–200. DOI: 10.1038/gim.2013.157.
- [91] Wachtel U (2003) *Phenylketonurie: Ein Modellfall für die Entwicklung der Kinderheilkunde*. Stuttgart, New York: Schattauer.
- [92] Walter JH, White FJ, Hall SK, MacDonald A, Rylance G, Boneh A, Francis DE, Shortland GJ, Schmidt M, Vail A (2002) How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *The Lancet* 360.9326, S. 55–57. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09334-0.
- [93] Weglage J, Fromm J, van Teeffelen-Heithoff A, Möller HE, Koletzko B, Marquardt T, Rutsch F, Feldmann R (2013) Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long term study. *Molecular genetics and metabolism* 110, S44–S48. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.013.
- [94] Weidlich S, Derouiche A, Hartje W (2011) *Diagnosticum für Cerebralschädigung II (DCS-II). Ein figuraler visueller Lern- und Gedächtnistest; nach F. Hillers*. Bern: Verlag Hans Huber.
- [95] Zurflüh MR, Zschocke J, Lindner M, Feillet F, Chery C, Burlina A, Stevens RC, Thöny B, Blau N (2008) Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Human mutation* 29.1, S. 167–175. DOI: 10.1002/humu.20637.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
AF	Auslassungsfehler
AGD	Arbeitsgedächtnis
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure
AVLT	Auditiv-Verbaler Lerntest
BH4	Tetrahydrobiopterin
BZO	Bearbeitete Zielobjekte
CBCL	Child Behavior Checklist
CFT3	Culture Fair Intelligence Tests - Skala 3
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
d2-R	Test d2-Revision
DCS-II	Diagnosticum für Cerebralschädigung II
DHPR	Dihydropteridinreduktase
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ETPKU	Early Treated Phenylketonuria
FDA	Food and Drug Administration
FEW-2	Frostigs Entwicklungstest der visuellen Wahrnehmung 2
FI	Fehlerindex
FSIQ	Full Scale Intelligence Quotient
GTP	Guanosintriphosphat
GTPCH	GTP-Zyklohydrolase I
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
IDC	Index of Dietary Control
IQ	Intelligenzquotient
IST	Intelligenz-Struktur-Test
KL	Konzentrationsleistung
LAT1	Large Amino Acid Transporter 1
LEI	Lerneffizienzindex
LGT-3	Lern- und Gedächtnistest 3
LNAAs	Large Neutral Amino Acids

## 6 Abkürzungsverzeichnis

M	Mean
MRT	Magnetresonanztomographie
MZP	Messzeitpunkt
NH <sub>2</sub> TP	Dihydroneopterintriphosphat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PCD	Pterin-4 $\alpha$ -Carbinolamindehydratase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
PSB	Prüfsystem für Schul- und Bildungsberatung
PTPS	6-Pyruvoyl-Tetrahydropterinsynthase
SD	Standardabweichung
SEE	Standard Error of the Estimate
SR	Sepiapterinreduktase
STAI	State-Trait-Angstinventar
SV	Sprachverständnis
VF	Verwechslungsfehler
VG	Verarbeitungsgeschwindigkeit
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WLD	Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken
YSR	Youth Self-Report
ZVT	Zahlen-Verbindungs-Test

## **7 Lebenslauf**

## 8 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Dr. Reinhold Feldmann für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Fluktuations-Studie sowie der Datenauswertung und Verfassung dieser Promotionsarbeit bedanken.

Ich danke Herrn Professor Dr. Dr. Josef Weglage für die Übernahme der Doktorvaterschaft und somit die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit anzufertigen. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Frank Rutsch für seine Bereitschaft zur Übernahme des Zweitgutachtens.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz herzlich bei den Familien der an der Fluktuations-Studie teilnehmenden Kinder, Jugendlichen und mittlerweile Erwachsenen bedanken. Ich danke Frau Ulrike Och stellvertretend für das gesamte Team der Kinderdiätabteilung des Universitätsklinikums Münster für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Ich danke Frau Lan Nguyen und Frau Meike Schöll für die kollegiale Einarbeitung in die Fluktuations-Studie und ihre Unterstützung bei der Auswertung der Testergebnisse.

Besonderer Dank gebührt meinen Freunden, insbesondere Herrn Dr. Matthias Carnein und Herrn Dennis Assenmacher für die Bereitstellung ihrer Expertise im Umgang mit LaTeX und die Motivation zur Fertigstellung der Arbeit, sowie Herrn Dr. Matthias Gruner für den fachlichen und emotionalen Support. Ich danke meiner großartigen Schwester Frau Dominique Röhl und Herrn Florian Heien für ihre Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit. Ebenso danke ich Nugget für seine bedingungslose Liebe und Treue.

Der größte Dank jedoch gebührt meinen Eltern Frau Elke Hasenclever-Röhl und Herrn Thomas Röhl für all ihre Unterstützung in den letzten 27 Jahren, die mir das Verfassen dieser Arbeit erst möglich gemacht hat. Danke für eure Geduld und Liebe!