

Diplomarbeit

**UNTERSUCHUNG DER VOLLJÄHRIGEN
PHENYLKETONURIE-PATIENT*INNEN DER
STOFFWECHSELAMBULANZ DER GRAZER
KINDERKLINIK HINSICHTLICH IHRER
MIKRONÄHRSTOFFVERSORGUNG**

eingereicht von

Christine Pascher

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,

Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Plecko

Dr.ⁱⁿ Michaela Brunner-Krainz

Graz, am 19.09.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.09.2023

Christine Pascher eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Betreuerinnen Univ.Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Plecko und Dr.ⁱⁿ Michaela Brunner-Krainz einen herzlichen Dank für ihre großartige Unterstützung aussprechen. Sie standen mir während des Schreibens stets mit ihrer fachlichen Kompetenz, einem offenen Ohr und wertvollen Ratschlägen zur Seite. Ich durfte mir in dieser Zeit ein detailliertes Wissen über mein Diplomarbeitsthema anreichern, lernen, wie man wissenschaftlich arbeitet und einen unglaublich interessanten Einblick in das weite Feld der Stoffwechselerkrankungen gewinnen. In ganz besonderer Erinnerung blieb mir die Teilnahme an der Fortbildung „Tagung der Arbeitsgruppe Angeborene Stoffwechselstörungen der ÖGKJ“. Vielen Dank für diese wertvolle Erfahrung!

Ein großer Dank gilt zudem meinem Partner, meiner Familie und meinen Freund*innen, die stets unterstützend hinter mir standen und meine Studienzeit unvergesslich machten.

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	1
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	2
<i>Tabellenverzeichnis</i>	3
<i>Zusammenfassung</i>	5
<i>Abstract</i>	7
<i>Einleitung</i>	8
1.1 Definition und Einordnung der Phenylketonurie	8
1.2 Historischer Überblick	9
1.3 Physiologie des Phenylalaninstoffwechsels	12
1.4 Störungen im Phenylalaninstoffwechsel	14
1.5 Pathophysiologie	16
1.6 Klinik	17
1.6.1 Früh behandelte PKU.....	18
1.6.2 Spät behandelte PKU	19
1.6.3 Unbehandelte PKU	19
1.7 Diagnostik	20
1.8 Therapie	21
1.8.1 Substratreduktion	21
1.8.2 Individuelle Phenylalanintoleranz.....	22
1.8.3 Supplementation	23
1.8.4 Medikamentöse Behandlung mit BH ₄	24
1.8.5 Enzymersatztherapie	24
1.8.6 Therapien der Zukunft	24
1.9 Mikronährstoffversorgung	25
1.9.1 Kalzium.....	25
1.9.2 Phosphat.....	26
1.9.3 Eisen	26
1.9.4 Selen	27
1.9.5 Zink.....	27
1.9.6 Kupfer	27
1.9.7 Folsäure.....	28

1.9.8	Vitamin B ₁₂	28
1.9.9	Vitamin D ₃	29
1.10	Komplikationen im Erwachsenenalter	29
1.10.1	Neurologische und neuropsychologische Komplikationen.....	29
1.10.2	Mikronährstoffmängel	30
1.10.3	Osteopenie und Osteoporose.....	30
1.10.4	Komorbiditäten	31
1.11	Fragestellung und Hypothese der Arbeit.....	31
2	<i>Material und Methoden</i>.....	33
2.1	Literaturrecherche.....	33
2.2	Retrospektive Datenanalyse.....	33
3	<i>Ergebnisse</i>.....	36
3.1	Literaturrecherche.....	36
3.2	Retrospektive Datenanalyse.....	40
3.2.1	Phenylalanin	40
3.2.2	Kalzium.....	62
3.2.3	Phosphat.....	63
3.2.4	Folsäure.....	64
3.2.5	Vitamin B ₁₂	65
3.2.6	Vitamin D ₃	66
3.2.7	Parathormon.....	67
3.2.8	Osteocalcin	68
3.2.9	Knochenspezifische alkalische Phosphatase.....	69
3.2.10	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid.....	70
3.2.11	β-Crosslaps	71
3.2.12	Ernährungsprotokolle.....	72
4	<i>Diskussion</i>.....	73
4.1	PKU-Diät im Erwachsenenalter	73
4.2	Mikronährstoffversorgung	74
4.3	Osteoporoserisiko.....	77
4.4	Schlussfolgerung	80
	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	81

Abkürzungsverzeichnis

4a-Hydroxy-BH ₄	<i>4-alpha-Hydroxy-Tetrahydrobiopterin</i>
BAP	<i>Knochenspezifische alkalische Phosphatase</i>
BH ₄	<i>Tetrahydrobiopterin</i>
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
DHPR	<i>Dihydropteridinreduktase</i>
DXA	<i>Röntgen-Osteodensitometrie</i>
GTP.....	<i>Guanosintriphosphat</i>
GTPCH.....	<i>GTP-Zyklohydrolase I</i>
H ₂ NTP	<i>Dihydroneopterin-Triphosphat</i>
LAT1	<i>L-Aminosäuretransporter-1</i>
LWS.....	<i>Lendenwirbelsäule</i>
OC.....	<i>Osteocalcin</i>
P1NP.....	<i>Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid</i>
PAH	<i>Phenylalaninhydroxylase</i>
PCD	<i>Pterin-4a-Carbinolamin-Dehydratase</i>
PKU	<i>Phenylketonurie</i>
PTP	<i>6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin</i>
PTPS	<i>6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin-Synthase</i>
q-BH ₂	<i>quinoide Dihydrobiopterin</i>
SR	<i>Sepiapterin-Reduktase</i>
β-CTX.....	<i>β-Crosslaps</i>
WHO.....	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Einordnung der Phenylketonurie	9
Abb. 2: Abbau von Phenylalanin. Biochemie des Menschen, Horn (3).....	13
Abb. 3: De-novo-Synthese und Regenerationsweg von BH4. Phenylketonuria, Blau (1)..	14
Abb. 4: Störungen im Phenylalaninstoffwechsel	16
Abb. 5: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 1	42
Abb. 6: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 2	43
Abb. 7: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 3	44
Abb. 8: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 4	45
Abb. 9: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 5	46
Abb. 10: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 6	47
Abb. 11: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 7	48
Abb. 12: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 8	49
Abb. 13: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 9	50
Abb. 14: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 10	51
Abb. 15: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 11	52
Abb. 16: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 12	53
Abb. 17: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 13	54
Abb. 18: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 14	55
Abb. 19: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 15	56
Abb. 20: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 16	57
Abb. 21: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 17	58
Abb. 22: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 18	59
Abb. 23: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 19	60
Abb. 24: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 20	61

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Pterin-Ausscheidungsmuster. Diffe[n]renzialdiagnose der Hyperphenylalaninämien, Blau (2).....	20
Tab. 2: Phenylalaninwerte in mg/dl.....	41
Tab. 3: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 1	42
Tab. 4: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 2	43
Tab. 5: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 3	44
Tab. 6: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 4	45
Tab. 7: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 5	46
Tab. 8: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 6	47
Tab. 9: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 7	48
Tab. 10: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 8.....	49
Tab. 11: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 9.....	50
Tab. 12: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 10.....	51
Tab. 13: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 11.....	52
Tab. 14: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 12.....	53
Tab. 15: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 13.....	54
Tab. 16: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 14.....	55
Tab. 17: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 15.....	56
Tab. 18: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 16.....	57
Tab. 19: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 17.....	58
Tab. 20: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 18.....	59
Tab. 21: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 19.....	60
Tab. 22: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 20.....	61
Tab. 23: Kalziumwerte in mmol/l	62
Tab. 24: Phosphatwerte in mg/dl.....	63
Tab. 25: Folsäurewerte in ng/ml.....	64
Tab. 26: Vitamin-B12-Werte in pg/ml	65
Tab. 27: Vitamin-D3-Werte in ng/ml.....	66
Tab. 28: Parathormonwerte in pg/ml.....	67
Tab. 29: OC-Werte in ng/ml.....	68
Tab. 30: BAP-Werte in U/L	69

Tab. 31: P1NP-Werte in ng/ml.....	70
Tab. 32: β -CTX-Werte in ng/ml.....	71
Tab. 33: Ernährungsprotokolle.....	72

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Phenylketonurie zählt zu den häufigsten Störungen des Aminosäurestoffwechsels. Eine mangelnde oder fehlende Aktivität des Enzyms Phenylalanin-Hydroxylase oder ein Mangel des Kofaktors BH₄ führt zu einer Akkumulation der essentiellen Aminosäure Phenylalanin. Dies hat unbehandelt eine Beeinträchtigung der geistigen und motorischen Entwicklung zur Folge. Den wichtigsten Grundpfeiler der Therapie stellt eine eiweißarme Diät mit Supplementation dar. Durch die strenge Nahrungsrestriktion sind Phenylketonurie-Patient*innen einem besonderen Risiko für diätassozierte Komplikationen ausgesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit soll die Mikronährstoffversorgung der volljährigen Phenylketonurie-Patient*innen der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik untersucht sowie insbesondere die Osteoporose als mögliche Komplikation im Erwachsenenalter diskutiert werden.

Methodik: Es wurde eine retrospektive Datenanalyse mit den von der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellten Daten durchgeführt. Hierbei wurden die im Rahmen von Routinekontrollen mehrfach gemessenen Blutwerte für Phenylalanin, Kalzium, Phosphat, Folsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin D₃ und Parathormon sowie die Blutwerte von vier spezifischen Knochenumsatzmarkern von 20 volljährigen Phenylketonurie-Patient*innen auf mögliche Abweichungen von den empfohlenen Normbereichen überprüft. Bei Vorliegen eines Ernährungsprotokolls wurde zusätzlich die Nahrungszufuhr analysiert. Basierend auf der Frage, ob Phenylketonurie-Patient*innen ein erhöhtes Risiko für Osteopenie oder Osteoporose aufweisen, wurde zudem die Onlinedatenbank PubMed auf vorhandene Literatur zu diesem Thema durchsucht.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Patient*innen in 49 % der Messungen erhöhte Blutwerte für Phenylalanin aufweisen. Die Mikronährstoffe weisen fast alle dem Normbereich entsprechende Blutwerte auf. Einzig die Blutwerte für Vitamin D₃ liegen in 65 % der Messungen unterhalb des Normbereiches. Dies spiegelt sich auch in den Ernährungsprotokollen wider, welchen zu entnehmen ist, dass die empfohlene Vitamin-D-Zufuhr über die natürliche Nahrung durchschnittlich zu 6 % erfüllt wird. Trotz normaler Blutwerte für Kalzium fällt zudem eine unzureichende Kalziumzufuhr auf. Die Knochenumsatzmarker liegen bei einigen Patient*innen durchschnittlich oberhalb des Normbereiches.

Schlussfolgerung: Die untersuchten Patient*innen weisen eine zufriedenstellende Mikronährstoffversorgung für Kalzium, Phosphat, Folsäure und Vitamin B₁₂ auf. Als Risikofaktoren für eine Osteoporose konnten eine verminderte Vitamin-D- und Kalziumzufuhr sowie verminderte Vitamin-D-Spiegel identifiziert werden. Die erhöhten Knochenumsatzmarker sind möglicherweise mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert.

Abstract

Background: Phenylketonuria is one of the most common disorders of amino acid metabolism. A deficiency or lack of activity of the enzyme phenylalanine hydroxylase or a deficiency of the cofactor BH₄ leads to an accumulation of the essential amino acid phenylalanine. If left untreated, this results in severe impairment of mental and motor development. The most important cornerstone of the treatment is a protein-restricted diet. Due to strict food restriction, patients are at risk for diet-associated complications. The aim of this study is to investigate the micronutrient status of adult phenylketonuria patients at the Metabolic Centre of the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine in Graz and to discuss osteoporosis as a possible complication in adulthood.

Methods: A retrospective data analysis was performed using data provided by the Medical University of Graz. The blood concentrations of phenylalanine, calcium, phosphate, folic acid, vitamin B₁₂, vitamin D₃ and parathyroid hormone as well as the blood concentrations of four specific bone turnover markers of 20 adult phenylketonuria patients which were measured several times during routine controls, were checked for deviations from the recommended normal ranges. If food records were available, the food intake was analysed. To find out whether phenylketonuria patients have an increased risk of osteopenia or osteoporosis, the online database PubMed was searched for existing literature on this topic.

Results: The patients show elevated blood phenylalanine concentrations in 49 % of the measurements. Almost all micronutrients show blood concentrations within the normal range. Except for vitamin D₃, where 65 % of measurements are below the normal range. This is also reflected in the food records, which indicate that 6 % of the recommended vitamin D intake is met through natural diet. Despite normal blood concentrations of calcium, insufficient calcium intake is evident. In several patients, the bone turnover markers are above the normal range.

Conclusion: The patients show a sufficient micronutrient status for calcium, phosphate, folic acid and vitamin B₁₂. Reduced intake of vitamin D and calcium as well as reduced blood levels of vitamin D₃ were identified as risk factors for osteoporosis. The elevated bone turnover markers might be associated with higher fracture risk.

Einleitung

1.1 Definition und Einordnung der Phenylketonurie

Die Phenylketonurie (PKU) zählt zu den angeborenen Stoffwechselstörungen. Sie wird autosomal rezessiv vererbt. Das bedeutet, dass Kinder nur dann erkranken, wenn von beiden Elternteilen ein krankheitsverursachendes Allel an sie weitervererbt wird. Personen mit einem gesunden und einem mutierten Allel werden als Überträger*innen bezeichnet. Sie können die Erbkrankheit weitervererben, sind selbst jedoch gesund. (1)

Angeborene Stoffwechselstörungen sind Erbkrankheiten, die sich aufgrund eines in der Struktur veränderten Genproduktes manifestieren. (2) Verantwortlich hierfür sind Mutationen, die häufig dazu führen, dass ein bestimmtes Enzym nicht oder nicht ausreichend wirken kann. Als mögliche Ursachen für den Enzymdefekt kommen Fehler im Aufbau der molekularen Struktur des Enzyms, Probleme bei dessen Transport sowie eine herabgesetzte Quantität oder Qualität des Enzyms in Frage. Ein defektes Enzym kann zu einem Substratstau oder auch Produktmangel führen. (3) Üblicherweise werden die angeborenen Stoffwechselstörungen nach dem betroffenen Substrat eingeteilt. So wird beispielsweise zwischen Störungen im Kohlenhydrat-, Fettsäure- und Aminosäurestoffwechsel unterschieden, wobei letzterer bei der PKU gestört ist. (4) Defekte des Aminosäurestoffwechsels lassen sich weiter unterteilen in Stoffwechselstörungen aromatischer, verzweigtkettiger, schwefelhaltiger und sonstiger Aminosäuren. (3) Bei der PKU ist der Abbau der aromatischen Aminosäure Phenylalanin zur aromatischen Aminosäure Tyrosin gestört. (5)

Die Aminosäure Phenylalanin gehört zur Gruppe der essentiellen Aminosäuren. Essentielle Aminosäuren können vom menschlichen Körper nicht selbstständig hergestellt werden und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Die Aminosäure Tyrosin gehört zur Gruppe der halbessentiellen Aminosäuren. Halbessentielle Aminosäuren können nur aus entsprechenden essentiellen Aminosäuren vom Körper hergestellt werden. Sind die dafür notwendigen essentiellen Aminosäuren in nur unzureichendem Ausmaß verfügbar, können auch halbessentielle Aminosäuren zu essentiellen werden. (5)

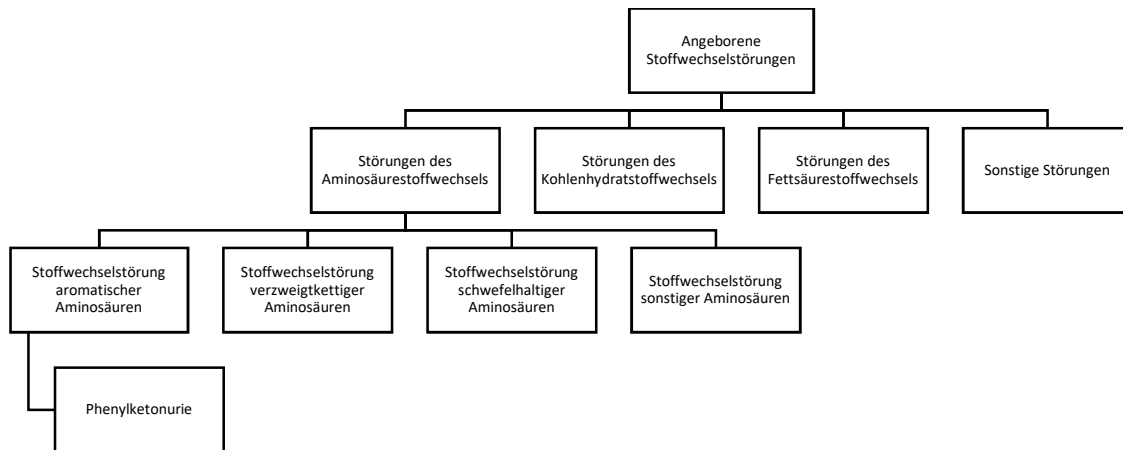


Abbildung 1: Einordnung der Phenylketonurie. Eigene Grafik.

1.2 Historischer Überblick

Die Entdeckung der PKU war ein wichtiger Meilenstein in der Geschichte der Kinderheilkunde. Die Erforschung der Krankheit führte in einigen naturwissenschaftlichen Fachgebieten zu wichtigen neuen Erkenntnissen. Des Weiteren wurde die PKU zum Paradebeispiel für erfolgreich therapierbare Störungen. (6)

In den 1920er Jahren, als noch nichts über diese Krankheit bekannt war, war die Schriftstellerin und Mutter Pearl Buck auf der Suche nach der Ursache für die geistige Zurückgebliebenheit ihrer dreijährigen Tochter. Nachdem sich das Mädchen in den ersten Lebensmonaten altersgemäß zu entwickeln schien, war es schließlich schleichend zu einem Stopp ihrer geistigen Entwicklung sowie einer Abnahme ihrer Intelligenz gekommen. Trotz der Hartnäckigkeit der Mutter und zahlreicher ärztlicher Konsultationen war die Suche zunächst vergeblich. (7) In ihrem Buch „The Child Who Never Grew“ schrieb Pearl Buck 1950 über ihre mittlerweile erwachsene Tochter: „She is one who has never grown mentally beyond her early childhood, therefore she is forever a child.“ (8) Erst weitere 10 Jahre später erfuhr die Mutter die Diagnose ihres Kindes: PKU. Für die eigene Tochter kam jede Hilfe zu spät, (6) doch die Hoffnung der Mutter, dass eines Tages Kindern mit demselben Schicksal geholfen werden kann, wurde erfüllt. (7)

Dr. Asbjörn Fölling war es, der die zugrundeliegende Krankheit dieser schweren mentalen Retardierung entdeckte. Borgny Egeland, Mutter von zwei geistig behinderten Kindern, war auf der Suche nach Hilfe auf ihn gestoßen. Ihr war der markante Geruch ihrer Kinder

aufgefallen und sie wollte wissen, ob dieser etwas mit dem Zustand der beiden zu tun hätte. Dr. A. Fölling beschloss daraufhin, eine Harnuntersuchung durchzuführen, wobei er den Urin des älteren Kindes durch Beigabe einer wässrigen Eisenchloridlösung auf das Vorhandensein von Ketonkörpern testete. Dabei machte er eine ungewöhnliche Beobachtung. Die Urinprobe färbte sich dunkelgrün. Nach wenigen Minuten verschwand die Verfärbung wieder. Dieses Phänomen ließ sich auch bei der Urinprobe des zweiten Kindes beobachten. Um herauszufinden, welche unbekannte Substanz für diese Reaktion verantwortlich war, ließ er die Mutter täglich Urinproben ihrer beiden Kinder vorbeibringen. In Summe soll sie ihn mit etwa 20 Litern Urin beliefert haben. (7) Nach wochenlangen Forschungsarbeiten gelang es ihm schließlich, unter anderem mit Hilfe der Oxidationsprodukte Benzaldehyd und Oxalsäure, die unbekannte Substanz zu identifizieren. Es handelte sich um Phenylbrenztraubensäure. (6) In weiterer Folge untersuchte er 430 Kinder, die aufgrund einer geistigen Retardierung in entsprechenden Versorgungseinrichtungen untergebracht waren. (7) Bei acht von ihnen konnte er ebenfalls Phenylbrenztraubensäure im Harn nachweisen. Diese acht Kinder zeigten zudem ähnliche Symptome wie das Geschwisterpaar. (6) In seiner 1934 veröffentlichten Publikation „Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität“ schrieb er von seiner Annahme, eine bisher unbekannte Stoffwechselanomalie entdeckt zu haben und nannte die Krankheit „Imbecillitas phenylpyrouvica“. (9) Erst später führte Dr. Lionel Penrose die Bezeichnung „Phenylketonurie“ ein. Nach ihrem Entdecker wird die Stoffwechselstörung auch „Fölling-Krankheit“ genannt. (7)

Ein weiterer Meilenstein wurde von Dr. Horst Bickel gelegt, als er 1951 auf eine Mutter traf, die sich mit der Diagnose PKU nicht so schnell zufriedengeben wollte und nach einer Therapie für ihr erkranktes Kind drängte. Dr. Horst Bickel kam daraufhin als erster die Idee, der Akkumulation der Aminosäure Phenylalanin im Blut durch eine phenylalaninfreie Ernährung entgegenzuwirken. (6) In seiner Publikation „Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria“ beschrieb er 1953 gemeinsam mit seinen Koautor*innen, was er beobachtet hatte. Nach einer vierwöchigen komplett phenylalaninfreien Ernährung des zweijährigen Mädchens normalisierte sich zwar die Phenylalaninkonzentration im Blut, doch das Kind entwickelte eine Aminoazidurie. Erst nachdem kleinste Mengen von Phenylalanin wieder in die Nahrung aufgenommen wurden, konnte die Aminoazidurie behoben werden. Zudem kam es allmählich zu einer Verbesserung der kognitiven

Funktionen. Das Mädchen erlernte Krabbeln und Stehen, konnte sogar Stühle beklettern und weinte nicht mehr unaufhörlich. (10) Sheila Jones wurde somit zur ersten PKU-Patientin, die von einer phenylalaninarmen Ernährung profitieren durfte. Dies war ein entscheidender Schritt in Richtung „PKU-Diät“. (6) Des Weiteren erkannten Dr. H. Bickel und seine Koautor*innen, dass sich eine frühe Diagnosestellung und Behandlung vermutlich positiv auf die Langzeitergebnisse der Therapie auswirken würden. (11)

Bald zeichnete sich daher die Notwendigkeit ab, die PKU bereits im frühen Säuglingsalter diagnostizieren zu können. Die bisher zur Diagnosestellung praktizierte Färbemethode von Dr. A. Fölling, auch unter dem Namen „Windeltest“ bekannt, erwies sich hierbei als wenig hilfreich, da der Test erst nach einigen Lebenswochen positiv ausfiel. Eine präzisere Methode musste gefunden werden, und genau dies gelang Prof. Dr. Robert Guthrie. (6) Er entwickelte ein Testverfahren, bei dem Phenylalanin mit Hilfe von *Bacillus subtilis* aus kleinsten Mengen von getrocknetem Blut oder Harn auf einem Stück Filterpapier bestimmt werden konnte. Für die Abnahme der wenigen Blutstropfen genügte die Punktion der Ferse von Neugeborenen. Da die neue Methode nicht nur zuverlässiger, sondern auch schnell und ökonomisch war, erwies sie sich als geeignet, um eine große Anzahl an Neugeborenen auf einen erhöhten Phenylalaninspiegel im Blut zu untersuchen. (12) So kam es, dass der „Guthrie-Test“ im Jahr 1963 zunächst in den USA und wenig später auch in Europa als Massenscreening für Neugeborene eingeführt wurde. (6) In Österreich fand das Neugeborenencreening im Jahr 1966 seinen Anfang. (13)

In den darauffolgenden Jahren kam es schließlich zur Entwicklung neuerer Methoden, sodass der „Guthrie-Test“ von anderen Testverfahren abgelöst wurde. (14) Mit Erfindung der Tandem-Massenspektrometrie, einem Verfahren zur Auftrennung von Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis, war es möglich, in kürzester Zeit einzelne chemische Verbindungen zu analysieren. (15) Dies führte in den 1990er Jahren zu einem gewaltigen Fortschritt im Neugeborenencreening, da getrocknete Blutproben auf eine Vielzahl von Stoffwechselstörungen gleichzeitig untersucht werden konnten. (14) Zudem konnte der Zeitraum der Blutabnahme vom 5. bis 7. Lebenstag auf die 36. bis 72. Lebensstunde vorgezogen werden. (16)

In Österreich werden heute alle Neugeborenen in den ersten Lebenstagen neben der PKU auch auf zahlreiche andere angeborene Stoffwechselstörungen getestet. (17) Dank des Vorsorgeprogramms werden jährlich 80 bis 100 Kinder mit seltenen angeborenen

Krankheiten diagnostiziert, die somit frühzeitig einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden können. (13) Für an PKU Erkrankte ergibt sich daraus die Möglichkeit auf ein normales Leben, da eine rechtzeitig begonnene und nach aktuellen Empfehlungen durchgeführte „PKU-Diät“ eine normale Entwicklung ermöglicht. (18)

1.3 Physiologie des Phenylalaninstoffwechsels

In diesem Kapitel soll der Abbau von Phenylalanin bei gesunden Personen beschrieben werden. Auf die jeweiligen Störungen im Phenylalaninstoffwechsel wird im darauffolgenden Kapitel eingegangen.

Bei einer ausgewogenen gemischten Ernährung macht die Aminosäure Phenylalanin etwa 5 % des aufgenommenen natürlichen Eiweißes aus. (16) Der Phenylalaninspiegel im Blut liegt beim gesunden Menschen zwischen 30 bis 120 $\mu\text{mol/l}$ beziehungsweise 0,5 bis 2 mg/dl. (16) Um große Schwankungen, vor allem nach Zufuhr von Nahrung, zu verhindern, ist es wichtig, dass einzelne Aminosäuren in andere umgewandelt oder abgebaut werden können. (5) Der Abbau der Aminosäure Phenylalanin erfolgt vorwiegend in der Leber über Tyrosin. Für die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin werden als Enzym die Phenylalaninhydroxylase (PAH) und als Kofaktor das Tetrahydrobiopterin (BH_4) unter Vorhandensein von Sauerstoff und Eisen benötigt. Die PAH ist eine Monooxygenase. Dies bedeutet, dass eines der zwei Sauerstoffatome zur Herstellung des Tyrosins auf das Phenylalanin übertragen wird. (5) Das verbleibende Sauerstoffatom wird zunächst auf den Kofaktor BH_4 übertragen, wodurch dieser zu 4-alpha-Hydroxy-Tetrahydrobiopterin (4 α -Hydroxy- BH_4) oxidiert. (19) Das entstandene Tyrosin kann nun weiter abgebaut oder zu den Neurotransmittern Dopamin, Noradrenalin bzw. Adrenalin verstoffwechselt werden. Zudem wird das Tyrosin für die Schilddrüsenhormon- sowie Melaninsynthese benötigt. Soll das Tyrosin abgebaut werden, wird es zunächst transaminiert. Das heißt, die Aminogruppe wird auf eine α -Ketosäure übertragen. In vier weiteren hier nicht näher beschriebenen Schritten erfolgt schließlich der Abbau zu Fumarat und Acetoacetat. (5) Fumarat kann in weiterer Folge in Oxalacetat umgewandelt und für die Gluconeogenese verwendet werden.

Bei Acetoacetat handelt es sich um einen Ketonkörper. Phenylalanin und Tyrosin sind somit glukoplastische wie auch ketoplastische Aminosäuren. (20)

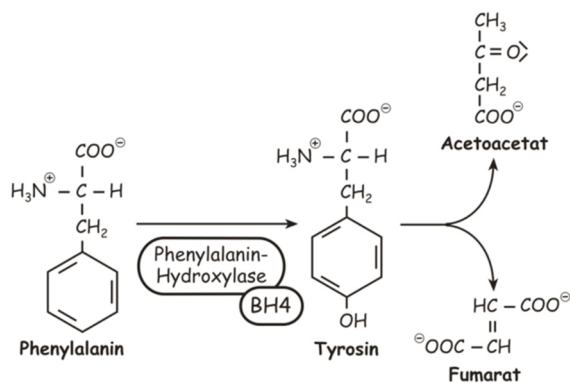


Abbildung 2: Abbau von Phenylalanin. Abkürzung: BH₄ = Tetrahydrobiopterin.

Übernommen aus: Biochemie des Menschen, Horn (3)

Damit der Kofaktor BH₄ immer in ausreichender Menge zur Verfügung stehen kann, unterliegt er einem Kreislauf zur Regeneration. Das Enzym Pterin-4a-Carbinolamin-Dehydratase (PCD) führt hierbei unter Abspaltung von Wasser das entstandene 4a-Hydroxy-BH₄ in das quinoide Dihydrobiopterin (q-BH₂) über. In weiterer Folge wird q-BH₂ in einer NADPH abhängigen Reaktion mit Hilfe des Enzyms Dihydropteridinreduktase (DHPR) wieder in die Ausgangsform BH₄ zurückgeführt. Neben diesem Regenerationsweg gibt es noch eine zweite Möglichkeit der BH₄ Gewinnung: Die De-novo-Synthese. Ausgangspunkt hierfür ist das Guanosintriphosphat (GTP). In einer NADPH abhängigen Reaktion und in Anwesenheit von Zink und Magnesium wird GTP von dem Enzym GTP-Zyklohydrolase I (GTPCH) in das erste Zwischenprodukt Dihydroneopterin-Triphosphat (H₂NTP) und dann weiter mittels der 6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin-Synthase (PTPS) in das zweite Zwischenprodukt 6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin (PTP) übergeführt. Den letzten Schritt erledigt die Sepiapterin-Reduktase (SR), indem sie PTP in BH₄ umwandelt. (19)

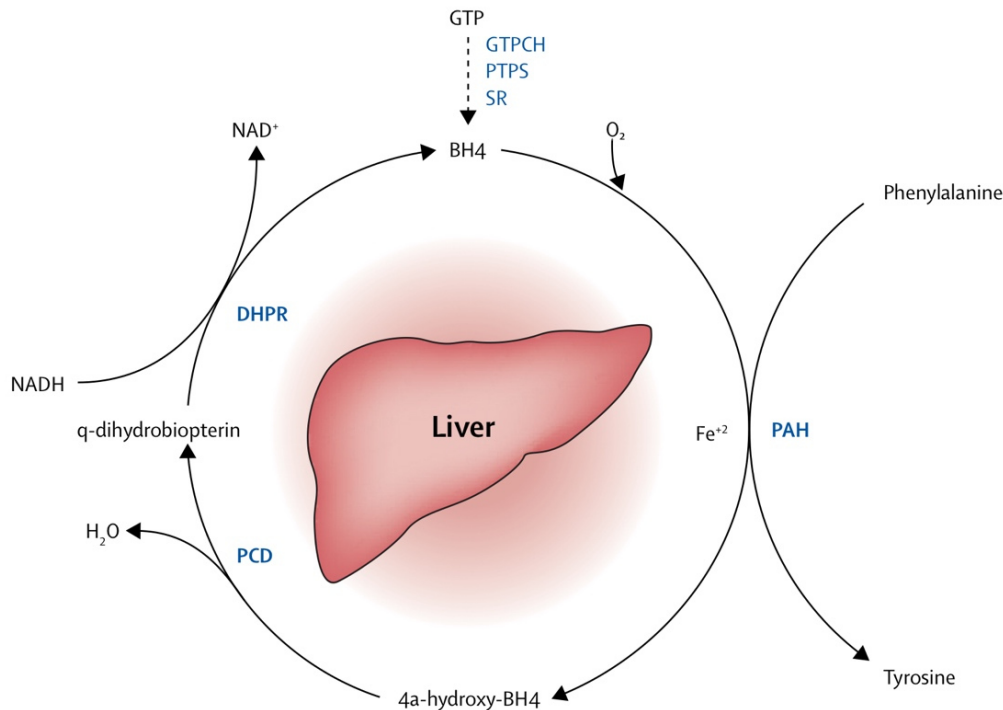


Abbildung 3: De-novo-Synthese und Regenerationsweg von BH₄. Abkürzungen: BH₄ = Tetrahydrobiopterin, DHPR = Dihydropteridinreduktase, Fe = Eisen, GTP = Guanosintriphosphat, GTPCH = GTP-Zyklohydrolase I, H₂O = Wasser, NAD = Nicotinamidadenindinukleotid, NADH = reduzierte Form von NAD, PAH = Phenylalaninhydroxylase, PCD = Pterin-4a-Carbinolamin-Dehydratase, PTPS = 6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin-Synthase, SR = Sepiapterin-Reduktase. Übernommen aus: Phenylketonuria, Blau (1)

1.4 Störungen im Phenylalaninstoffwechsel

An dieser Stelle sind zwei wichtige vererbare Mängel zu nennen, welche den normalen Ablauf des Phenylalaninstoffwechsels behindern und zu einer Hyperphenylalaninämie, also einem Anstieg der Phenylalaninkonzentrationen im Blut, führen können. Diese sind zum einen der Mangel des Enzyms PAH, zum anderen der Mangel des Kofaktors BH₄. Ohne das genannte Enzym sowie ohne Kofaktor BH₄ kann die Umwandlung von Phenylalanin zu Tyrosin nicht ablaufen. (3)

Weitaus häufiger, mit einer Prävalenz von 1 bis 5 pro 10.000, kommt der PAH-Mangel (= typische PKU) vor. (21) Das PAH-Gen ist auf Chromosom 12 an der Stelle q22-24.1 lokalisiert und besteht aus 13 Exons. Alle Exons können von einer Mutation betroffen sein. Inzwischen sind über 2200 verschiedene Mutationen des PAH-Gens bekannt, welche eine Dysfunktion des Enzyms PAH zur Folge haben. (22) Je nach Art und Lokalisation der

Mutation kann eine gewisse Restaktivität des Enzyms vorhanden sein. (1) So werden Betroffene vor Therapiebeginn anhand der Höhe des Phenylalaninspiegels im Blut in folgende drei Gruppen eingeteilt: Hyperphenylalaninämie (Phenylalaninspiegel < 10 mg/dl), milde PKU (Phenylalaninspiegel 10-20 mg/dl) und klassische PKU (Phenylalaninspiegel > 20 mg/dl). (2)

Bei Patient*innen der ersten beiden Gruppen liegt meist eine BH₄-responsive Form der PKU vor. Diese zeichnet sich durch ein Absinken des Phenylalaninspiegels nach Gabe von BH₄ aus. Das Phänomen lässt sich damit erklären, dass BH₄ neben seiner Funktion als Kofaktor auch als Chaperon wirkt. (23) Chaperone sind Substanzen, die andere Proteine beim Erlangen ihrer funktionsfähigen, dreidimensionalen Struktur unterstützen. (24) Sie verhindern Fehlfaltungen, können Korrekturen vornehmen, wirken stabilisierend und schützen vor intermolekularen Aggregationen sowie vor vorzeitigem Abbau. (25) Da Patient*innen mit PAH-Mangel oft Mutationen aufweisen, die in einer Fehlfaltung des PAH-Proteins resultieren, kann BH₄ durch den sogenannten „Chaperon-Effekt“ bei einigen Patient*innen zu einer funktionsfähigeren Form der PAH und damit zu einem Absinken des Phenylalaninspiegels führen. (23)

Von der typischen PKU abzugrenzen ist der BH₄-Mangel. Er stellt eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose dar und wird auch als „atypische PKU“ bezeichnet. (26) Die für die BH₄-Dysfunktion verantwortlichen Mutationen können sowohl die drei Enzyme der De-Novo-Synthese als auch die zwei Enzyme des Regenerationsweges von BH₄ betreffen. Im Gegensatz zum PAH-Mangel präsentieren sich hier nicht alle Mutationen mit einer Hyperphenylalaninämie im Neugeborenenalter. So weisen Patient*innen mit einem SR-Mangel sowie der autosomal dominant vererbaren Form des GTPCH-Mangels im Neugeborenenalter noch einen normalen Phenylalaninspiegel im Blut auf. Folglich werden diese beiden Formen – anders als die anderen Mutationen – im Rahmen des Neugeborenen Screenings nicht erkannt. (27)

Neben einer Störung im Phenylalaninstoffwechsel können auch sekundäre Störungen wie ein Leber- sowie Nierenversagen, Frühgeburtlichkeit, parenterale Ernährung oder bestimmte Medikamente zu einem erhöhten Phenylalaninspiegel im Blut führen. (26)

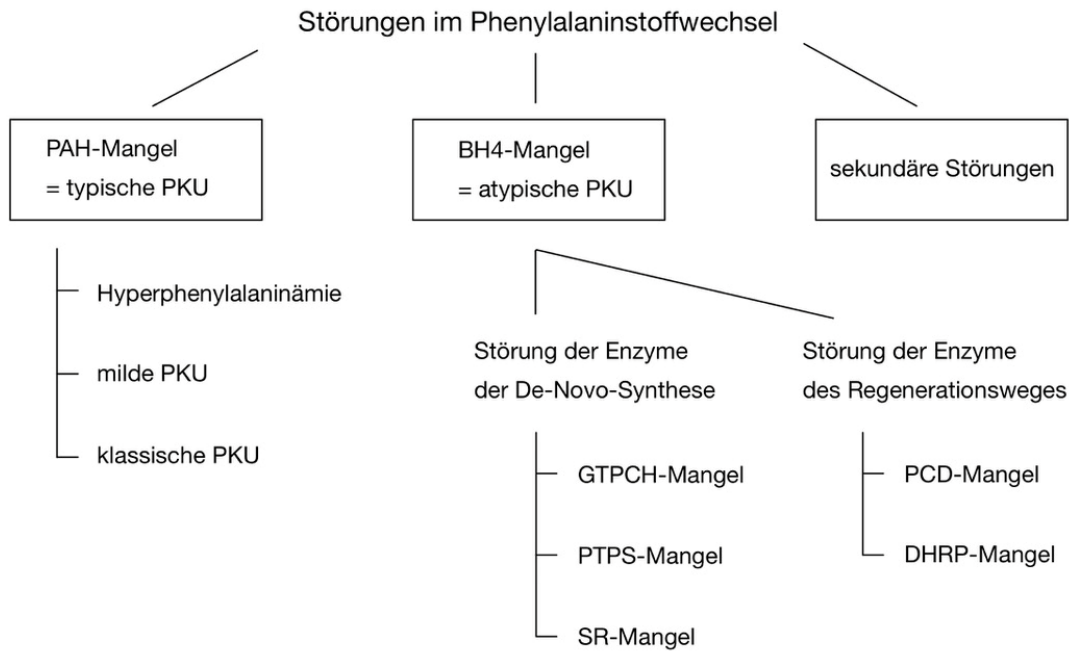


Abbildung 4: Störungen im Phenylalaninstoffwechsel. Abkürzungen: BH4 = Tetrahydrobiopterin, DHRP = Dihydropteridinreduktase, GTPCH = GTP-Zyklohydrolase I, PAH = Phenylalaninhydroxylase, PCD= Pterin-4a-Carbinolamin-Dehydratase, PKU = Phenylketonurie, PTPS = 6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin-Synthase, SR = Sepiapterin-Reduktase. Eigene Grafik.

1.5 Pathophysiologie

Ist der Stoffwechselweg von Phenylalanin zu Tyrosin gestört, wird ab einem Anstieg der Phenylalaninkonzentration im Blut auf über 1000 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 17 mg/dl (28) – was in etwa dem 10-fachen des Normwertes entspricht (29) – ein alternativer, sonst vernachlässigbarer Abbauweg eingeschlagen. (28) Als Folge fallen vermehrt die Metaboliten Phenylpyruvat, Phenyllaktat und Phenylazetat an, welche über den Harn ausgeschieden werden. (30)

Unbehandelt führt die Erkrankung zu einer schweren Schädigung des Gehirns, welche die geistige und in Folge auch motorische Entwicklung beeinträchtigt. Gemäß dem aktuellen Wissensstand sind jedoch weniger die anfallenden Metaboliten, sondern vielmehr die Auswirkungen des zu hohen Phenylalaninspiegels sowie der Tyrosinmangel für die Hirnschädigung verantwortlich. (31)

Die Aminosäure Phenylalanin passiert auf ihrem Weg ins Gehirn die Blut-Hirn-Schranke über den sogenannten L-Aminosäuretransporter-1 (LAT1), einem Transporter für

langkettige neutrale Aminosäuren. (1) Da bei Patient*innen mit PKU die Phenylalaninkonzentration im Gehirn erhöht ist, während gleichzeitig die Werte für alle übrigen langkettigen neutralen Aminosäuren erniedrigt sind, wird davon ausgegangen, dass die Aminosäure Phenylalanin die jeweiligen anderen Aminosäuren von ihrem gemeinsamen Transportsystem verdrängt. (31) Es handelt sich hierbei um einen Prozess der kompetitiven Hemmung, bei der das Phenylalanin durch seine höhere Konzentration und seine höhere Affinität zur Bindungsstelle des Transporters im Vorteil steht. Auf Kosten der übrigen Aminosäuren wird demnach vermehrt Phenylalanin ins Gehirn transportiert. Hinzu kommt, dass LAT1 für jede aufgenommene Aminosäure eine andere langkettige neutrale Aminosäure exportiert. (32) Der sich daraus ergebende Mangel einiger wichtiger Aminosäuren führt zu einer Beeinträchtigung der intrazerebralen Proteinbiosynthese und ist zudem womöglich für die reduzierte neuronale Myelinisierung bei PKU-Patient*innen verantwortlich. (30)

Betroffen von diesem Mangel sind unter anderem die Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan. Sie werden für die Herstellung der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin benötigt, welche bei der Ausführung exekutiver Funktionen und der Initiierung von Bewegungen eine wichtige Rolle spielen. (31) Darüber hinaus wird die Herstellung der Neurotransmitter zusätzlich erschwert, indem die erhöhte Phenylalaninkonzentration hemmend auf die notwendigen Enzyme Tyrosinhydroxylase und Tryptophanhydroxylase wirkt. (30) Der daraus resultierende intrazerebrale Mangel an Neurotransmittern sowie die durch den Mangel an Aminosäuren gestörte intrazerebrale Proteinbiosynthese werden heute als hauptverantwortlich für die Hirnschädigung angesehen. Es bedarf jedoch noch weiterer Forschung auf diesem Gebiet, da die pathophysiologischen Mechanismen noch nicht in allen Einzelheiten geklärt sind. (32)

1.6 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild hängt stark vom Zeitpunkt der Diagnose sowie der Qualität der Therapie ab. (16)

1.6.1 Früh behandelte PKU

Wird die PKU im Rahmen des Neugeborenen Screenings erkannt und das Kind konsequent, den Empfehlungen entsprechend, behandelt, kann von einer normalen Entwicklung des Kindes ausgegangen werden. (16) Betroffene erreichen in diesem Fall vergleichbare schulische und berufliche Abschlüsse wie nicht an PKU Erkrankte. (18) Dennoch treten bei PKU-Patient*innen auch bei frühzeitigem Behandlungsbeginn häufiger schulische Probleme, Aufmerksamkeitsdefizite und kognitive Störungen auf. Der IQ von früh behandelten Patient*innen liegt im Normbereich, ist jedoch durchschnittlich 10 Punkte niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen. (33) Zudem konnten Störungen in der Feinmotorik, eine langsamere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie verminderte visuell-räumliche Fähigkeiten beobachtet werden. (34) Störungen der exekutiven Funktionen stellen bei früh behandelten Patient*innen die am häufigsten beschriebene neurokognitive Beeinträchtigung dar. (18) Unter exekutiven Funktionen werden alle kognitiven Fähigkeiten, die für eine flexible Anpassung des Denkens und Verhaltens auf sich ändernde Anforderungen der Umwelt erforderlich sind, verstanden. Sie ermöglichen den Menschen die Durchführung komplexerer Fähigkeiten wie Planung und Organisation und spielen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von kurzfristigen Informationen. (35) Inwiefern die im Rahmen von neuropsychologischen Tests untersuchten exekutiven Funktionen jedoch relevante Aussagen in Bezug auf spätere neurokognitive Funktionen sowie die tatsächliche Anpassungsfähigkeit im alltäglichen Leben zulassen, ist unklar. (18) In allgemeinen Umfragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität schneiden früh behandelte PKU-Patient*innen überwiegend gleich gut ab wie gesunde Vergleichspersonen. Allerdings sind die Fragebögen an chronisch kranke Menschen adressiert und gehen nicht spezifisch auf PKU-assoziierte Probleme ein. In PKU-spezifischen Umfragen konnten sehr wohl mit der strengen Diät einhergehende Belastungen nachgewiesen werden. Angst und Sorge um einen zu hohen Phenylalaninwert sowie Schuldgefühle bei schlechtem Einhalten der Diät waren in allen Altersgruppen präsent. (18) Auftretende psychische Probleme wie etwa ein niedriges Selbstwertgefühl, Depressionen oder soziale Isolation sind vor allem auf das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung zurückzuführen. So konnten beispielsweise keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient*innen mit PKU und Patient*innen mit Diabetes Mellitus hinsichtlich ihrer psychischen Gesundheit gefunden werden. Als Einflussfaktoren auf das psychische Wohlbefinden werden kontinuierlich erhöhte Phenylalaninwerte sowie Störungen der

exekutiven Funktionen diskutiert. Auch die Bewältigungsstrategie der Eltern scheint eine wichtige Rolle zu spielen. (18)

1.6.2 Spät behandelte PKU

Werden PKU-Patient*innen erst nach Vollendung des ersten Lebensmonats einer Therapie zugeführt, wird von einer spät behandelten PKU gesprochen. Mit jedem weiteren Monat Verzögerung wird mit einem Abfall des IQs um etwa 0,25 Standardabweichungen gerechnet. Verstreicht bis zum Einsetzen der Therapie ein ganzes Jahr oder mehr, sind die aufgetretene Intelligenzminderung und der Entwicklungsrückstand nicht mehr vollständig reversibel. (16) Ein Therapieversuch sollte dennoch gestartet werden, da unter Umständen eine Verbesserung der Intelligenz erreicht werden kann. (18) Zudem wirkt sich eine Behandlung oft positiv auf das Verhalten der PKU-Patient*innen aus. Sie werden emotional stabiler, weniger aggressiv und kooperativer. (16)

1.6.3 Unbehandelte PKU

Neugeborene präsentieren sich in der Regel klinisch unauffällig, da ihr Enzymdefekt intrauterin durch den gesunden Stoffwechsel der Mutter kompensiert wurde. (36) Als erste Anzeichen können ekzematöse Hautveränderungen und ein typischer Geruch nach Mäuseurin – verursacht durch die Metaboliten des Phenylalanins – auftreten. Im weiteren Verlauf kann es zu Erbrechen sowie einer Gedeihstörung des Kindes kommen. Um das 3. Lebensmonat herum macht sich die fortschreitende Hirnschädigung schließlich durch eine Verzögerung der geistigen und motorischen Entwicklung bemerkbar. (3) Die Schädigung des Gehirns äußert sich in einer Mikrozephalie und hat eine deutliche Minderung der Intelligenz zur Folge, sodass Betroffene mehrheitlich einen IQ unter 40 aufweisen. Weiters können Unruhe, erhöhte Muskeleigenreflexe sowie ein gesteigerter Muskeltonus auftreten. Betroffene leiden häufig unter Verhaltens- und Angststörungen, Autismus und/oder Epilepsie. Weniger häufig kommen hyperkinetische oder choreiforme Bewegungsmuster vor. (36) Da die Aminosäure Tyrosin zudem für die Herstellung des Pigments Melanin benötigt wird, macht sich der Tyrosinmangel bei unbehandelten PKU-Patient*innen auch phänotypisch bemerkbar. (28) So haben Betroffene typischerweise eine helle Hautfarbe, blonde Haare und blaue Augen. (36)

1.7 Diagnostik

Fällt das Neugeborenencreening für ein Kind positiv aus oder besteht ein klinischer Verdacht auf PKU, sollte eine rasche Vorstellung im Stoffwechsellzentrum erfolgen. (18) Den nächsten diagnostischen Schritt stellt die Quantifizierung der Aminosäuren im Plasma dar. Dazu wird üblicherweise das Verfahren der Ionenaustauschchromatografie angewandt. (16) Bei einem Phenylalaninwert über 180 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 3 mg/dl gilt die Hyperphenylalaninämie als bestätigt. (26) Liegt der kontrollierte Wert darunter, ist das Neugeborenencreening als falsch positiv zu werten. Bei bestätigter Hyperphenylalaninämie muss in weiterer Folge differenziert werden, ob eine typische oder atypische PKU vorliegt. (16) Zum Ausschluss der atypischen PKU stehen vier Untersuchungen zur Verfügung:

1. Messung der Pterine im Harn
2. Aktivitätsbestimmung der DHPR aus dem Trockenblut
3. Durchführung eines BH_4 -Belastungstests
4. Veranlassung einer Genotypisierung. (26)

Zur Messung der Pterine werden 5ml Harn licht- und wärme geschützt zur Auswertung ans Labor geschickt. (26) Je nach zugrundeliegendem Defekt weisen Patient*innen ein spezifisches Pterin-Ausscheidungsmuster auf, wodurch es gelingt, die typische von der atypischen PKU abzugrenzen. Des Weiteren ist eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Formen der atypischen PKU möglich. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ausscheidungsmuster der einzelnen Enzymdefekte. (2)

Enzymdefekt	Pterin-Ausscheidungsmuster
PAH-Mangel	Neopterin und Biopterin erhöht
GTPCH-Mangel	Neopterin und Biopterin kaum detektierbar
PTPS-Mangel	Neopterin erhöht, Biopterin kaum detektierbar
PCD-Mangel	Vorkommen des Biopterin-Isomers Primapterin
DHPR-Mangel	Neopterin normal bis leicht erhöht, Biopterin erhöht

Tabelle 1: Pterin-Ausscheidungsmuster. Abkürzungen: DHPR = Dihydropteridinreduktase, GTPCH = GTP-Zyklohydrolase I, PAH = Phenylalaninhydroxylase, PCD = Pterin-4a-Carbinolamin-Dehydratase, PTPS = 6-Pyrovoyl-Tetrahydropterin-Synthase. Erstellt in Anlehnung an: Differenzialdiagnose der Hyperphenylalaninämien, Blau (2)

Da sich ein Mangel des Enzyms DHPR in seltenen Fällen auch mit einem unauffälligen Ausscheidungsmuster präsentieren kann, ist es notwendig, zusätzlich zur Pterinanalyse immer auch eine Bestimmung der DHPR-Aktivität aus dem Trockenblut zu veranlassen. (2)

Der BH₄-Belastungstest dient der Überprüfung, ob nach Verabreichung von BH₄ ein Absinken des Phenylalaninspiegels erzielt werden kann oder nicht. Bei Enzymdefekten im BH₄-Stoffwechsel ist nach BH₄-Gabe mit einem starken Abfall des Phenylalaninspiegels sowie einem Anstieg der Tyrosinwerte zu rechnen. Ein viel langsamerer und geringerer Abfall des Phenylalanins kommt bei der BH₄-responsiven Form der PKU vor. Die klassische Form der PKU zeichnet sich durch ein Gleichbleiben der zu hohen Phenylalaninwerte nach BH₄-Gabe aus. (26)

Eine Genotypisierung ist für die Diagnose der PKU nicht zwingend notwendig, allerdings kann sie wertvolle Informationen zum metabolischen Phänotyp, zur PAH-Restaktivität bzw. zum Ausmaß der Enzym-Dysfunktion liefern, was im Umgang mit Hyperphenylalaninämien bei Neugeborenen hilfreich sein kann. (18)

1.8 Therapie

Den wichtigsten Grundpfeiler der Therapie stellt die sogenannte „PKU-Diät“ im Sinne einer Substratreduktion mit Supplementation dar. (18) Es handelt sich hierbei um eine streng phenylalaninarme Diät mit dem Ziel, die Phenylalaninkonzentration im Blut und in weiterer Folge im Gehirn innerhalb eines gesunden Zielbereiches zu halten. (16) Dieser liegt bis zum Ende des 12. Lebensjahres zwischen 120 bis 360 µmol/l bzw. 2 bis 6 mg/dl. Mit Beginn des 13. Lebensjahres weitet sich der Zielbereich auf 120 bis 600 µmol/l bzw. 2 bis 10 mg/dl aus. Daraus ergibt sich die Empfehlung, alle Kinder zu behandeln, die bis zum Ende des 12. Lebensjahres unbehandelt eine Phenylalaninkonzentration von über 360 µmol/l bzw. 6 mg/dl im Blut aufweisen. Ab dem 13. Lebensjahr liegt eine Behandlungsempfehlung nur mehr für Patient*innen vor, die unbehandelt eine Phenylalaninkonzentration von über 600 µmol/l bzw. 10 mg/dl im Blut aufweisen. (18)

1.8.1 Substratreduktion

Als Fachterminus hat sich der Begriff „Substratreduktion“ etabliert, wobei Phenylalanin das zu reduzierende Substrat darstellt. (6) Da Phenylalanin im natürlichen, mit der Nahrung

zugeführten Eiweiß enthalten ist, kann eine phenylalaninarme Diät nur durch eine eiweißarme Ernährung erzielt werden. Auf eiweißreiche Nahrungsmittel wie Fleisch, Fisch, Tiermilch, Käse, Eier, Soja, Weizen, Hafer, Roggen, Gerste, Quinoa, Samen, Nüsse oder Hülsenfrüchte müssen Betroffene daher verzichten. Alternativ sollten von Natur aus eiweißarme Nahrungsmittel wie pflanzliche Milch, veganer Käse, Maisstärke, Pfeilwurzelmehl, Butter, Margarine, pflanzliche Öle, Marmelade oder Honig sowie speziell hergestellte eiweißarme Produkte wie eiweißarmes Brot oder eiweißarme Nudeln zum Kochen verwendet werden. Obst und Gemüse können, sofern sie nicht über 75 mg pro 100 g Phenylalanin enthalten, ohne Einschränkung verzehrt werden. Kartoffeln sind mit Vorsicht zu genießen, da ihr Phenylalanin Gehalt über dem genannten Grenzwert liegt. Auch der synthetisch hergestellte Süßstoff Aspartam, der in vielen Softdrinks, Süßigkeiten, Kaugummis, einigen Nachspeisen (37) sowie zur Geschmacksverbesserung auch in zahlreichen Medikamenten (38) enthalten ist, sollte gemieden werden, da er im Körper zu Phenylalanin umgewandelt wird. Einige andere Zuckeralternativen wie Xylitol, Sorbitol oder Mannitol sowie Zucker selbst sind jedoch erlaubt. Des Weiteren befinden sich speziell für PKU-Patient*innen hergestellte Süßigkeiten wie etwa eiweißarme Kekse (37), Backmischungen oder Müsliflocken auf dem Markt. (39) Im Säuglingsalter gelingt die Einhaltung der Diät zumeist recht gut, da Muttermilch wenig Phenylalanin enthält und Säuglinge zusätzlich zu einer speziellen Flaschennahrung auch gestillt werden dürfen. (16)

1.8.2 Individuelle Phenylalanintoleranz

An dieser Stelle soll noch einmal hervorgehoben werden, dass es sich bei der PKU-Diät um eine streng eiweißarme, nicht jedoch völlig eiweißfreie Diät handelt, (18) da Phenylalanin zu den essentiellen Aminosäuren gehört (5) und vom Körper für die Proteinbiosynthese benötigt wird. (5) Es ist daher wichtig, die individuelle Phenylalanintoleranz zu berücksichtigen. In den europäischen Guidelines wird diese als die Menge an Phenylalanin definiert, die pro Tag aufgenommen werden kann, ohne dass die Phenylalaninkonzentration im Blut den Zielbereich überschreitet. Diese Toleranz ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich, abhängig vom Genotyp, der jeweiligen Wachstumsphase, der Energieaufnahme, dem Proteinstoffwechsel und der später noch beschriebenen Supplementation. Je milder die Form der Erkrankung, desto mehr Phenylalanin vertragen Betroffene und desto weniger streng muss die Diät geführt werden. Für gewöhnlich ist die Phenylalanintoleranz in den ersten Lebensmonaten am höchsten und nimmt ab dem Alter

von einem Jahr langsam und kontinuierlich ab. (18) Die individuelle Phenylalanintoleranz wird im frühen Säuglingsalter bestimmt (37) und sollte im Laufe des Lebens regelmäßig evaluiert und adaptiert werden. Ein Mangel an Phenylalanin kann sich durch Appetit- und Antriebslosigkeit, mangelndes Wachstum im Kindesalter sowie im Extremfall durch eine lebensbedrohliche Aminoazidurie bemerkbar machen. (18) Um täglich die erforderliche Menge an Phenylalanin über die Nahrung aufzunehmen, müssen Betroffene bzw. deren Eltern über den Phenylalanin Gehalt von Lebensmitteln informiert sein. Schulungen und Ernährungsberatungen sollen dabei helfen, für jede Mahlzeit die enthaltene Menge an Phenylalanin berechnen zu können. Mittlerweile existieren auch ausführliche Sammlungen an Nährwerttabellen, die als Nachschlagewerk dienen. Zudem geben immer mehr Hersteller die Aminosäuren-Zusammensetzung ihrer Produkte bekannt. (6)

1.8.3 Supplementation

Damit Betroffene trotz der streng eiweißarmen Diät keine Mangelerscheinungen erleiden und ein normales Wachstum gewährleistet ist, müssen ergänzend zur Diät Eiweißersatzprodukte in Form von Pulver, Tabletten, Riegeln oder Flüssigkeit supplementiert werden. Es handelt sich hierbei um Aminosäure-Mischungen, die frei von Phenylalanin sind. (37) Die zu supplementierende Menge variiert in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Wachstum sowie der individuellen Phenylalanintoleranz und soll den täglichen Eiweißbedarf Betroffener decken. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist der tägliche Eiweißbedarf bei PKU-Patient*innen aufgrund der etwas schlechteren Verwertung der Aminosäuren aus den Eiweißersatzprodukten gering höher. (37) Es hat sich gezeigt, dass die Einnahme von Aminosäure-Mischungen einen positiven Effekt auf den Phenylalaninspiegel sowie die individuelle Phenylalanintoleranz hat. Dieser Effekt lässt sich mit der Annahme erklären, dass die supplementierten Aminosäuren das Phenylalanin im Darm von ihrem gemeinsamen Transportsystem verdrängen und daher weniger Phenylalanin aufgenommen wird. Derselbe Effekt soll auch bei der Blut-Hirn-Schranke zur Wirkung kommen. Um den Phenylalaninspiegel im Blut möglichst konstant zu halten und möglichen Nebenwirkungen der Supplementation wie Bauchschmerzen, Durchfall oder Verstopfung vorzubeugen, sollten die Eiweißersatzprodukte täglich auf mindestens drei kleinere Portionen aufgeteilt (18) und zusammen mit natürlicher Nahrung sowie ausreichend Wasser eingenommen werden. (37)

1.8.4 Medikamentöse Behandlung mit BH₄

Ergänzend zur PKU-Diät profitieren Patient*innen mit der BH₄-responsiven Form der PKU von einer medikamentösen Behandlung mit Sapropterindihydrochlorid, einem BH₄-Präparat. Durch Gabe von Sapropterindihydrochlorid kann bei ihnen eine Senkung der Phenylalaninkonzentration im Blut um $\geq 30\%$ erzielt werden. (16) Dies bedeutet eine Erhöhung ihrer individuellen Phenylalanintoleranz und ermöglicht in der Regel zwar kein diätfreies Leben, jedoch eine Lockerung ihrer sonst sehr strengen Diät. (18) Die zweite Gruppe, die von einer medikamentösen Behandlung mit BH₄ profitiert, sind die Patient*innen mit atypischer PKU. Durch Gabe von BH₄ gemeinsam mit Vorstufen von Neurotransmittern konnte bei vielen von ihnen eine Verbesserung fast aller klinischen Symptome beobachtet werden. (40)

1.8.5 Enzymersatztherapie

Seit 2019 ist in der EU das Enzym Pegvaliase als Enzymersatztherapie für PKU-Patient*innen ab einem Alter von 16 Jahren zugelassen. (41) Pegvaliase baut unabhängig von der PAH Phenylalanin zu Ammoniak und trans-Zimtsäure ab und entfernt auf diese Weise überschüssiges Phenylalanin aus dem Blut. (42) Indiziert ist die neue Therapie für Patient*innen, die ihre Phenylalaninwerte mit den herkömmlichen Therapiemöglichkeiten nicht im Zielbereich halten können. In Studien konnte gezeigt werden, dass unter Therapie mit Pegvaliase die Einhaltung der PKU-Diät für einen Therapieerfolg nicht mehr notwendig war. Als unerwünschte Nebenwirkungen der Enzymersatztherapie sind jedoch Gelenkschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen (41) sowie ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie beschrieben. (42)

1.8.6 Therapien der Zukunft

Die Gentherapie sowie die Transplantation von gesunden Leberzellen bei PKU-Patient*innen sind aktuell noch Gegenstand der Forschung. Ob es irgendwann gelingen wird, die Stoffwechselstörung auf diese Weise heilen zu können, wird sich zeigen. (43)

1.9 Mikronährstoffversorgung

Die meisten Eiweißersatzprodukte sind mittlerweile mit einer altersentsprechenden Menge an Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen angereichert, um eine ausreichende Versorgung der PKU-Patient*innen mit Mikronährstoffen zu gewährleisten. (6) Folglich ist die Versorgung mit Mikronährstoffen oft von der supplementierten Menge an Eiweißersatzprodukten abhängig. (44) Eine nicht optimale Supplementation geht mit einem erhöhten Risiko einher, einen Mikronährstoffmangel zu entwickeln. (18) Bei unzuverlässiger Supplementation oder Bevorzugung von Eiweißersatzprodukten, die nicht schon mit Mikronährstoffen angereichert sind, sollten Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine zusätzlich verabreicht werden. (37) Es gilt jedoch zu beachten, dass sich die für die Supplementation chemisch gewonnenen Mikronährstoffe in ihrer Bioverfügbarkeit von in natürlicher Nahrung vorkommenden Mikronährstoffen unterscheiden. (45) Weiters kann tierisches Eiweiß lösliche Verbindungen mit Eisen, Kupfer und Zink eingehen, wodurch deren Aufnahme verbessert wird. Dieser Vorteil fällt bei der PKU-Diät weg. (46) Dennoch orientiert man sich bei PKU-Patient*innen bei der mengenmäßigen Zufuhr von Mikronährstoffen an den empfohlenen Richtwerten für die Allgemeinbevölkerung. (18) Im Folgenden werden einige wichtige Mikronährstoffe genauer beschrieben.

1.9.1 Kalzium

Kalzium kommt vorwiegend in Milch und Milchprodukten, jedoch auch in einigen grünen Gemüsesorten wie Lauch, Broccoli oder Grünkohl sowie Kräutern und Nüssen vor. Abhängig von der Löslichkeit des zugeführten Kalziums, der Zusammensetzung der Nahrung sowie der hormonellen Sekretion werden etwa 20-60 % des zugeführten Kalziums resorbiert. (47) Die empfohlene Tagesdosis liegt zwischen 1000 und 2500 mg pro Tag (48) und wird durchschnittlich von der Allgemeinbevölkerung nicht erreicht. (47) PKU-Patient*innen, die sich an ihre Diät halten und adäquat supplementieren, scheinen hingegen gut mit Kalzium versorgt zu sein. (49) Wird der Kalziumbedarf über die Nahrung nicht abgedeckt, greift der Körper auf seine Kalziumspeicher im Knochen zurück. Der Kalziumspiegel im Blut wird auf diese Weise im Zielbereich gehalten, jedoch steigt langfristig durch eine ungenügende Kalzifikation der Knochen die Gefahr, an Osteoporose zu erkranken. Auch ein Überschuss an Kalzium kann negative Auswirkungen haben wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz bis hin zu einem lebensbedrohlichen Koma.

Als renale Komplikation ist die Nephrokalzinose zu nennen. (50) Der Überschuss kann sich durch zu hohe Supplementation, nicht jedoch durch alleinige nutritive Zufuhr entwickeln. (47)

1.9.2 Phosphat

Als besonders phosphathaltig gelten Schmelzkäse, Fleisch und Fisch. (47) Etwa 55-70 % des über die Nahrung zugeführten Phosphats werden resorbiert. Die empfohlene Tageszufuhr liegt für Erwachsene bei 700 mg, im Kindes- und Jugendalter ist der Bedarf etwas gesteigert. (48) In der Allgemeinbevölkerung liegt die zugeführte Menge über den Empfehlungen, (47) aber noch unterhalb der als sicher erachteten Obergrenze. (48) Es wird vermutet, dass ein über einen längeren Zeitraum bestehender Mangel – wie er in der Allgemeinbevölkerung nur bei parenteraler Ernährung beobachtet wird – negativen Einfluss auf das Skelett hat. (47) Bei PKU-Patient*innen konnten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, niedrigere Phosphatwerte im Blut beobachtet werden. Welchen Effekt dies auf ihre Knochenmineralisation hat, muss noch genauer untersucht werden. (51)

1.9.3 Eisen

Leber, Hülsenfrüchte und Vollkorngetreide stellen gute Eisenquellen dar. (48) Bei tierischer Kost werden etwa 10-25 %, bei vegetarischer Kost nur 3-8 % des Eisens resorbiert. Bei vegetarischer Kost ist die aufgenommene Menge außerdem von der Zusammensetzung der Nahrung abhängig. Vitamin C wirkt sich beispielsweise positiv, große Mengen an Ballaststoffen negativ auf die Eisenaufnahme aus. Der Tagesbedarf liegt für Männer bei etwa 10 mg pro Tag, für menstruierende Frauen bei etwa 15 mg pro Tag. (47) Weltweit wird die Prävalenz eines Eisenmangels mit einhergehender Anämie auf etwa 25 % geschätzt. Die Wahrscheinlichkeit, einen Eisenmangel zu entwickeln, scheint für PKU-Patient*innen gleich hoch zu sein wie für die Allgemeinbevölkerung. (46) Eisen spielt eine entscheidende Rolle beim Sauerstofftransport und im Energiestoffwechsel. Zudem stellt es eine wichtige Komponente einiger Enzyme dar. (48) Ein Eisenmangel präsentiert sich typischerweise mit Blässe, Müdigkeit und Leistungsabfall als Zeichen einer Anämie. (52)

1.9.4 Selen

Wie selenreich pflanzliche Nahrungsmittel sind, hängt vor allem davon ab, ob diese aus einem selenreichen Gebiet oder einem Selenmangelgebiet stammen. (47) In der Regel enthalten Fisch, Eier und Getreide vergleichsweise viel Selen. (46) Bei ausgewogener Ernährung werden etwa 50-60 % des zugeführten Selen resorbiert. Der genaue Selenbedarf ist unbekannt. Bei einer Zufuhr von 20-100 µg pro Tag werden keine Mangelerscheinungen beobachtet. Die Allgemeinbevölkerung weist oft eine grenzwertige Versorgung mit Selen auf. (47) Ein Selenmangel kann bei der Entstehung von Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielen. (46) Weiters handelt es sich bei Selen um ein essentielles Spurenelement, das für die Funktion einiger Proteine unerlässlich ist. (47) Seitdem den Aminosäure-Mischungen Selen beigemischt wird, kommen bei PKU-Patient*innen mit begleitender Supplementation kaum noch Selenmängel vor. (46)

1.9.5 Zink

Zink kommt beispielsweise in Getreidekeimen und Nüssen vor, am relevantesten ist jedoch die Zufuhr durch Fleisch. Wie viel Zink über die Nahrung resorbiert wird, hängt von der zugeführten Menge und der Zusammensetzung der Nahrung ab. Bei einer ausgewogenen Ernährung sollte die Tageszufuhr 8 mg pro Tag für Frauen und 14 mg pro Tag für Männer betragen. Bei veganer Ernährung kann weniger Zink aufgenommen werden, wodurch eine entsprechend höhere Zufuhr notwendig ist. (47) In Österreich ist die Bevölkerung im Mittel ausreichend mit Zink versorgt. (53) Bei PKU-Patient*innen sind niedrige Zinkspiegel im Blut beschrieben, doch Berichte zu symptomatischen Mangelerscheinungen fehlen. (46) Ein Mangel würde sich beispielsweise durch eine erhöhte Infektanfälligkeit, gestörte Wundheilung, Hautveränderungen oder Haarausfall und bei Kindern insbesondere durch eine Wachstumsretardierung bemerkbar machen. (48)

1.9.6 Kupfer

Einen sehr hohen Kupfergehalt weisen Innereien und Krustentiere auf. Im Alltag ist vor allem die Zufuhr über Getreide, Fleisch, Obst und Gemüse relevant. Wie viel Kupfer resorbiert wird, hängt stark von der Zusammensetzung der Nahrung ab. Der exakte Kupferbedarf ist unbekannt, doch Empfehlungen liegen bei 1-1,5 mg pro Tag. Die tatsächlich zugeführte Menge liegt in der Allgemeinbevölkerung etwas über der

Empfehlung, doch da Kupfer keine große Toxizität aufweist, ist keine Vergiftung über die Ernährung zu erwarten. (47) Bei PKU-Patient*innen konnten, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, ähnliche Kupferspiegel im Blut nachgewiesen werden. (49) Ein Kupfermangel kann sich durch ZNS-Störungen, Hautveränderungen sowie eine Wachstumsretardierung bei Kindern bemerkbar machen. (47)

1.9.7 Folsäure

In der natürlichen Nahrung kommt Folsäure unter anderem in Tomaten, Bohnen und Spinat vor. Etwa 40-60 % der über die Nahrung zugeführten Folsäure werden resorbiert. Der Tagesbedarf ist bei einer Zufuhr von rund 300 µg gedeckt. Bei der supplementierten Folsäure handelt es sich um freie Folsäure, die zu 100 % resorbiert wird. Während bei der Allgemeinbevölkerung oft eine grenzwertige Versorgung mit Folsäure vorliegt, (47) konnten bei PKU-Patient*innen, die sich an ihre Diätempfehlung halten, höhere Folsäurespiegel im Blut detektiert werden. Die Ursache liegt in den meist gut mit Folsäure angereicherten Aminosäure-Mischungen. Besonders wichtig ist eine ausreichende Versorgung mit Folsäure vor allem bei vorhandenem Kinderwunsch sowie während der Schwangerschaft, da das ungeborene Kind Folsäure für seine DNA-Synthese benötigt und die Gefahr von Neuralrohrdefekten bei Neugeborenen mit einer ausreichenden Supplementation reduziert werden kann. Zu hohe Folsäurespiegel bieten allerdings den Nachteil eines möglichen Verkennens einer perniziösen Anämie sowie der Förderung des Wachstums von vorbestehenden Tumorzellen. Die erhöhten Folsäurespiegel der PKU-Patient*innen werden zwar als nicht toxisch und gesundheitlich sicher erachtet, (46) doch Studien zu möglichen Langzeitfolgen fehlen. (18)

1.9.8 Vitamin B₁₂

Da Pflanzen kein Vitamin B₁₂ produzieren (46), wird die Vitamin B₁₂-Zufuhr hauptsächlich durch tierische Kost gewährleistet. In vergleichsweise geringen Mengen ist Vitamin B₁₂ außerdem in fermentierten Nahrungsmitteln wie etwa Sauerkraut enthalten. Während bei einer ausgewogenen gemischten Ernährung der Tagesbedarf (für Erwachsene 4 µg) gut gedeckt werden kann, stellt dies bei streng veganer Ernährung oftmals eine Schwierigkeit dar. (47) PKU-Patient*innen müssen daher auf eine ausreichende Supplementation achten, um einem Mangel, der mit Tremor, spastischen Paresen und einer verwachsenen Sprache

(46) sowie bei Kindern mit einer Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung und Mikrozephalie (3) einhergehen kann, vorzubeugen. Typisch für einen Vitamin-B₁₂-Mangel ist außerdem eine Anämie, die sich mit Herzklopfen, Müdigkeit und Blässe bemerkbar machen kann. (47)

1.9.9 Vitamin D₃

Vitamin D kann von Tieren und Menschen endogen unter Sonneneinstrahlung auf die Haut gebildet oder exogen über die Nahrung zugeführt werden. Tierisches Vitamin D wird Cholecalciferol (Vitamin D₃), pflanzliches Ergocalciferol (Vitamin D₂) genannt. Beides kann vom Körper zum aktiveren Metaboliten Calcitriol verstoffwechselt werden. Calcitriol führt zu einer vermehrten Aufnahme von Kalzium und Phosphat über den Darm, zu einer vermehrten Rückresorption dieser beiden Mineralstoffe in den Nieren und zu einem vermehrten Einbau in die Knochen. (5) Da in unseren Breiten die Sonneneinstrahlung auf die Haut zur Deckung des täglichen Bedarfs häufig zu gering ist, sind wir auf eine exogene Zufuhr angewiesen. Über die Nahrung ist vor allem die Zufuhr über fettreichen Fisch relevant, jedoch meist immer noch nicht ausreichend, weswegen insbesondere Personen, die der Sonne wenig ausgesetzt sind, eine Supplementation von 20 µg Vitamin D₃ pro Tag empfohlen wird. (47) Da die Eiweißersatzprodukte für PKU-Patient*innen in der Regel mit Vitamin D angereichert sind, ist ihre Vitamin-D-Versorgung umso besser, je genauer sie sich an ihre Diät Empfehlung halten. (49) Folgen eines Vitamin-D-Mangels sind im Kindesalter die Rachitis und im Erwachsenenalter die Osteomalazie sowie ein erhöhtes Frakturrisiko und eine erhöhte Mortalität. (47)

1.10 Komplikationen im Erwachsenenalter

1.10.1 Neurologische und neuropsychologische Komplikationen

Die aus einer mangelnden Kontrolle der Phenylalaninwerte resultierenden neurologischen sowie neuropsychologischen Komplikationen wurden bereits in Kapitel 1.1.6 genauer beschrieben. Eine gute Kontrolle der Phenylalaninwerte stellt hierfür die beste Prävention dar. (54)

1.10.2 Mikronährstoffmängel

Mikronährstoffmängel werden bei PKU-Patient*innen insbesondere für die Mikronährstoffe Eisen, Vitamin B₁₂, Selen und Zink beschrieben. Inwieweit biochemisch festgestellte Mikronährstoffmängel bei gleichzeitigem Fehlen von klinischen Symptomen für PKU-Patient*innen relevant sind, ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Zudem sind oftmals die Ursachen eines Mikronährstoffmangels unklar, insbesondere wenn PKU-Patient*innen eine als ausreichend empfundene Menge an Mikronährstoffen zu sich nehmen. (46) Die wichtigsten Mikronährstoffe und mögliche Mangelerscheinungen sind dem Kapitel 1.1.9 zu entnehmen.

1.10.3 Osteopenie und Osteoporose

Die Osteopenie bezeichnet eine Abnahme der Knochendichte durch den Verlust von Mineralanteil und Knochenmatrix (50) und wird nach der WHO durch einen T-Score von -1 bis -2,5 definiert. (18) Der T-Score gibt an, wie viele Standardabweichungen die Knochendichte vom Mittelwert junger Erwachsener entfernt liegt. Von einer Osteoporose spricht man bei einem T-Score von kleiner -2,5. Diese wird bei fehlendem Frakturgeschehen als präklinische, bei positivem Frakturgeschehen als manifeste Osteoporose bezeichnet. (50) Zur Basisdiagnostik der Osteoporose gehören neben der Knochendichtemessung mittels Röntgen-Osteodensitometrie (DXA) ein konventionelles Röntgen zur Detektion von Wirbelkörperfrakturen sowie ein Basislabor. Die Laborwerte sind für die Diagnosestellung allerdings nicht sehr aussagekräftig, da sie häufig im Normbereich liegen und eine Osteoporose weder ausschließen noch bestätigen können. Das Basislabor umfasst unter anderem den Kalzium- und Phosphatspiegel sowie die alkalische Phosphatase und dient vor allem dem Ausschluss anderer Krankheiten. (50) Zur Risikoabschätzung einer Osteoporose hingegen können bestimmte Laborwerte hilfreich sein, wie etwa der Vitamin-D-Spiegel, die alkalische Phosphatase oder der Knochenabbaumarker Crosslaps. (55) Allgemeine Risikofaktoren, an Osteoporose zu erkranken, stellen das weibliche Geschlecht, eine positive Familienanamnese, wenig Bewegung, ein Body-Mass-Index (BMI) von unter 20 kg/m², eine späte Menarche und frühe Menopause sowie Alkohol und Nikotin dar. Weiters werden Milchunverträglichkeit sowie eine kalziumarme Ernährung als Risikofaktoren angeführt. (50) Da im Alter die Kalziumaufnahme über die Nahrung vermindert ist, führt eine kalziumarme Ernährung schnell zu einem Kalziummangel. Dieser hat eine vermehrte

Ausschüttung des Parathormons zur Folge, welches dem Knochen das fehlende Kalzium entzieht. Auch ein Mangel an Vitamin D begünstigt die Ausschüttung von Parathormon und damit die Entkalkifizierung der Knochen. (56) Für PKU-Patient*innen bedeutet dies, dass insbesondere jene gefährdet sind, an Osteoporose zu erkranken, die ihre Supplemente kaum oder nicht mehr einnehmen, sich aber weiterhin streng eiweißarm ernähren. Gerade im Erwachsenenalter kommt es vor, dass sich Patient*innen für eine Lockerung ihrer Diät entscheiden, aus Gewohnheit ihren veganen Lebensstil jedoch beibehalten. So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass PKU-Patient*innen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung etwas häufiger eine verminderte Knochendichte aufweisen. Als mögliche Ursachen werden ein langjähriger Protein-, Vitamin-D- oder Kalziummangel oder aber auch ein direkt durch die Stoffwechselkrankheit selbst gestörter Knochenumsatz diskutiert. (54)

1.10.4 Komorbiditäten

Bei PKU-Patient*innen konnte eine erhöhte Prävalenz für Komorbiditäten wie beispielsweise Alopezie, Asthma, Gastritis, Refluxkrankheit, Niereninsuffizienz mit Hypertonie, Nierensteine und Anämie festgestellt werden. (57) Außerdem sind weibliche PKU-Patientinnen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung häufiger übergewichtig. (18) Die höhere Anfälligkeit für Krankheiten wird einerseits den erhöhten Phenylalaninwerten, andererseits der strengen PKU-Diät zugeschrieben. Hohe Phenylalaninwerte sind beispielsweise mit einer arteriellen Gefäßsteifigkeit assoziiert, wodurch das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten erhöht ist. Ein strenges Einhalten der Diät wiederum geht mit einem geringeren Sättigungsgefühl sowie weiteren übergewichtsfördernden Faktoren einher. Dennoch führt ein Einhalten der PKU-Diät über das Kindesalter hinaus zu weniger Komorbiditäten und Arztbesuchen im Erwachsenenalter als ein Nichteinhalten. (57)

1.11 Fragestellung und Hypothese der Arbeit

Bis vor wenigen Jahren war die Datenlage von behandelten PKU-Patient*innen zu möglichen Komplikationen im Erwachsenenalter noch sehr gering. Wenn man bedenkt, dass die mit der Einführung des Neugeborenen Screenings diagnostizierten PKU-Patient*innen heute höchstens 60 Jahre alt sind, wird deutlich, dass retrospektive Studien mit großen Kohorten zu eventuellen Langzeitfolgen der PKU-Diät noch nicht sehr alt sein können. Als

mögliche Komplikation im Erwachsenenalter wird insbesondere die Osteoporose stark diskutiert.

Der Hauptteil der Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Der erste Teil umfasst eine Literaturrecherche und Übersicht über vorhandene Studien zur Knochengesundheit von PKU-Patient*innen. Ergebnisse werden miteinander verglichen und analysiert sowie Unterschiede aufgezeigt und interpretiert. Im zweiten Teil wird anhand von erhobenen Blutwerten und Ernährungsprotokollen die Mikronährstoffversorgung für Kalzium, Phosphat, Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin D₃ der volljährigen PKU-Patient*innen der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik untersucht. Es stellt sich die Frage, ob diese von altersentsprechenden Normwerten abweichen. Wir nehmen an, dass sie nicht relevant von den Durchschnittswerten der gesunden Altersklasse abweichen, sofern die Diät wie empfohlen durchgeführt wurde. Sekundär ergibt sich die Fragestellung, ob ein Abweichen von klinischer Relevanz ist und einen Risikofaktor für Osteoporose darstellen kann. Hierzu wurden die Knochenumsatzmarker Osteocalcin (OC), Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (PINP) und β -Crosslaps (β -CTX) sowie Parathormon aus dem Blut bestimmt. Ein mögliches Abweichen von den Normbereichen soll untersucht und interpretiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Literaturrecherche

Basierend auf der Frage, ob PKU-Patient*innen ein erhöhtes Risiko für Osteopenie oder Osteoporose aufweisen, wurde die Onlinedatenbank PubMed auf vorhandene Literatur zu diesem Thema durchsucht. Es wurde nach „Phenylketonuria“ jeweils in Kombination mit den Schlagwörtern „Osteoporosis“, „Bone Disease, Metabolic“, „Bone Density“ und „Bone and Bones“ gesucht. Die Einschlusskriterien zur Berücksichtigung von Studien wurden wie folgt gewählt: primäre Beobachtungsstudien an Menschen, deren Ergebnisse klar und deutlich hervorgehoben und zusammengefasst wurden und Veröffentlichung im Zeitraum 01.01.2015 bis 01.01.2023 in englischer oder deutscher Sprache. Ausschlusskriterien waren fehlende Verfügbarkeit von Volltexten, fehlende themenspezifische Relevanz nach Begutachtung von Titel und/oder Abstract sowie Studien, die nur ein Geschlecht miteinbeziehen.

2.2 Retrospektive Datenanalyse

Im Rahmen von Routinekontrollen wurden an der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik über einige Jahre die Blutwerte für Phenylalanin, Kalzium, Phosphat, Folsäure, Vitamin B₁₂, Vitamin D₃, Parathormon, OC, BAP, P1NP und β -CTX bei PKU-Patient*innen bestimmt. Die bereits erhobenen Daten wurden uns – nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (EK-Nummer: 33-368 ex 20/21) – vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt. Hierbei wurde zunächst im Krankenhaus-Informationen-System MEDOCS nach allen Patient*innen mit der Diagnose ICD-10-E70 gesucht. Der ICD-Code wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ins Leben gerufen und dient der internationalen Klassifikation von Krankheiten und Gesundheitsproblemen. (58) Der Code ICD-10-E70 umfasst alle Störungen des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren. (59) Es konnten 51 Patient*innen mit dieser Diagnose gefunden werden. Die 51 Patient*innen konnten weiter klassifiziert werden in 20 Patient*innen mit der Diagnose ICD-10-E70.0 (klassische PKU), 25 Patient*innen mit der

Diagnose ICD-10-E70.1 (sonstige Hyperphenylalaninämien) und 6 Patient*innen mit der Diagnose ICD-10-E70.2 (Störungen des Tyrosinstoffwechsels). (59) Unter allen Patient*innen mit fehlender ICD-10 Diagnose konnten 8 weitere studienrelevante Patient*innen identifiziert werden. Von den nun insgesamt 59 Patient*innen wurden alle oben genannten Laborparameter inklusive Abnahmedatum, das jeweilige Alter zum Zeitpunkt der Abnahme sowie laborspezifische Normwerte in eine Excel-Tabelle exportiert. Es wurden alle Patient*innen mit einer Nummer pseudonymisiert, sodass die auszuwertenden Daten nicht mehr einer Person zugeordnet werden können.

Als Einschlusskriterien für unsere Studie wurden eine Störung im Phenylalaninstoffwechsel, regelmäßige Verlaufskontrollen an der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik sowie ein Alter von mindestens 18 Jahren zum Zeitpunkt der Bestimmung der Laborparameter definiert. Ein Alter von mindestens 18 Jahren wurde gewählt, da die Diät im Erwachsenenalter in der Regel lockerer eingehalten wird als im Kindesalter. Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob eine gelockerte Diätführung im Erwachsenenalter mit Veränderungen in der Mikronährstoffversorgung einhergeht und ob die jahrelange, strenge Diät Auswirkungen zeigt, die sich womöglich erst im Erwachsenenalter manifestieren. Die einzige Ausnahme stellen die Phenylalaninwerte dar. Da diese Rückschlüsse auf die Therapie-Compliance der Patient*innen geben, sind hier auch die Laborparameter von Interesse, die im Alter von unter 18 Jahren erfasst wurden. Als Ausschlusskriterien wurden ein gänzlich Missachten der Diät sowie mangelnde Verlaufskontrollen und fehlende Laborparameter definiert. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die 6 Patient*innen mit der Diagnose ICD-10-E70.2 sowie 29 Patient*innen aufgrund ihres zu jungen Alters und 4 Patient*innen aufgrund von fehlenden Laborparametern von der Studie ausgeschlossen. Im Anschluss wurden die Daten der 20 verbleibenden studienrelevanten Patient*innen in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Excel und SPSS.

Bei 6 von 20 Patient*innen liegt zusätzlich ein Ernährungsprotokoll über die Dauer von drei Tagen vor. Die Ernährungsprotokolle wurden uns bereits ausgewertet zur Verfügung gestellt, was bedeutet, dass die dokumentierte Nahrungszufuhr bereits in den einzelnen Inhaltsstoffen angegeben ist. Für jeden Inhaltsstoff wurde die durchschnittliche tägliche Zufuhr basierend auf den drei protokollierten Tagen berechnet. Im Rahmen der Diplomarbeit

soll untersucht werden, wie die Nahrungszufuhr mit den gemessenen Blutwerten korreliert. Weiters soll die Nahrungszufuhr der PKU-Patient*innen mit der durchschnittlichen Nahrungszufuhr der österreichischen Allgemeinbevölkerung verglichen werden, welche dem österreichischen Ernährungsbericht 2017 entnommen wird.

3 Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

In der Querschnittsstudie von Coakley et al. 2016 wurden mögliche Zusammenhänge zwischen klinischen bzw. ernährungsbezogenen Parametern und der Knochendichte untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden 88 Patient*innen mit PAH-Mangel sowie Behandlungsbeginn innerhalb des ersten Lebensjahres. Die Patient*innen waren zwischen 4 und über 40 Jahre alt und zu 61 % weiblich. Erfasst wurden neben Alter und Geschlecht ihre demografischen Daten, Körpergröße, Körpergewicht und Compliance. Blut- und Urinproben wurden nach einer Nahrungskarenz von mindestens acht Stunden abgenommen und die drei Tage zuvor wurde ein Ernährungsprotokoll geführt. Des Weiteren wurde mittels DXA die Gesamtknochendichte gemessen. Bei 14 von 88 Patient*innen (16 %) lag der Z-Score zwischen -1 und -2. Bei 4 von 88 Patient*innen (5 %) war der Z-Score kleiner oder gleich -2. Die Auswertung der Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede der Z-Scores hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, Mutationen im PAH-Gen oder hinsichtlich der Zeitpunkte im Menstruationszyklus. Es konnte jedoch eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Z-Score und der Compliance der Patient*innen, der Einnahme von Supplementen und auch der Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr festgestellt werden. Eine signifikant negative Korrelation bestand zwischen dem Z-Score und der Kohlenhydrat-, Zucker- und auch Koffeinzufuhr. Die Phenylalanin- und Eiweißzufuhr sowie die Phenylalanin- und Vitamin-D-Spiegel im Blut korrelierten nicht mit dem Z-Score. Ein konsequentes Einhalten der PKU-Diät mit entsprechender Supplementation scheint demnach einen positiven Einfluss auf die Knochendichte zu haben. (60)

In der Querschnittsstudie von Geiger et al. 2016 wurden zunächst die Blutwerte für Vitamin D von 88 Patient*innen mit einer angeborenen Stoffwechselstörung sowie diätbedingten verminderten Zufuhr von natürlichem Vitamin D mit den Werten von 445 sich uneingeschränkt ernährenden Kontrollpersonen verglichen. Die Patient*innen waren zwischen 8 und 20 Jahre alt und zu 51 % weiblich. Die Blutwerte für Vitamin D wurden retrospektiv den Krankenakten der Patient*innen entnommen. Entgegen den Erwartungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei 23 % der Stoffwechselfatient*innen sowie 21 % der Kontrollpersonen lag der Vitamin-D-Spiegel

unterhalb des Normbereiches (> 20 ng/ml). Im zweiten Teil der Studie wurden 19 PKU-Patient*innen prospektiv mittels DXA auf eine verminderte Knochendichte im Bereich der LWS und Hüfte untersucht. Sie waren zwischen 9 und 19 Jahre alt und zu 47,4 % weiblich. Die Auswertung der Daten ergab eine verminderte Knochendichte im Bereich der LWS bei 1 von 19 Patient*innen (5 %) sowie eine verminderte Knochendichte im Bereich der Hüfte bei 2 von 19 Patient*innen (11 %). Niemand zeigte eine verminderte Knochendichte an beiden Lokalisationen. 16 von 19 Patient*innen (84 %) zeigten eine unauffällige Knochendichte an beiden Lokalisationen. Weiters wurden die PKU-Patient*innen auf biochemische Hinweise eines gestörten Knochenstoffwechsels untersucht, indem die Konzentrationen für Parathormon, Kalzium und alkalische Phosphatase aus dem Blut bestimmt wurden. Die Werte für Parathormon lagen bei 13 von 19 Patient*innen (68 %) im Normbereich und bei 6 von 19 Patient*innen (32 %) darüber. Der Kalziumspiegel befand sich bei allen Patient*innen im Normbereich. Die Werte für alkalische Phosphatase waren bei 18 von 19 Patient*innen (95 %) im Normbereich und lagen bei einer Patientin (5 %) darüber. Diese Ergebnisse sprechen gegen einen biochemischen Hinweis auf einen gestörten Knochenstoffwechsel. 12 der 19 PKU-Patient*innen führten außerdem ein Ernährungsprotokoll über die Dauer von drei Tagen, mit dessen Hilfe eine signifikant positive Korrelation zwischen der Kalziumzufuhr bzw. Einnahme von synthetischem Eiweiß und der LWS-Knochendichte gefunden werden konnte. (61)

In der multizentrischen Querschnittsstudie von Demirdas et al. 2017 wurden 60 niederländische, im Rahmen des Neugeborenen Screenings diagnostizierte und kontinuierlich behandelte, PKU-Patient*innen hinsichtlich Nahrungszufuhr, Versorgung mit essentiellen Fettsäuren sowie Mikronährstoffen, Knochendichte und Frakturgeschehen untersucht. Die Patient*innen waren zwischen 1 und 39 Jahre alt und zu 58 % weiblich. Die essentiellen Fettsäuren sowie Mikronährstoffe wurden nach einer Nahrungskarenz von mindestens drei Stunden aus Blutproben bestimmt und mit laboreigenen Referenzwerten, basierend auf einer großen Gruppe an Kontrollpatient*innen, verglichen. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden Nahrungszufuhr, Frakturgeschehen sowie sportliche Betätigung abgefragt. Des Weiteren wurden Informationen zu Medikamenten, Diät und Supplementation sowie die Phenylalaninkonzentrationen der letzten 12 Monate in Erfahrung gebracht. Zur Erfassung der Knochendichte wurden die Z-Scores von DXA-Scans aus dem Zeitraum von zwei Jahre vor bis sechs Monate nach Studieneinschluss herangezogen. Die Auswertung der Daten ergab bei 12 von 59 Patient*innen (20 %) eine Vitamin-D-Zufuhr unterhalb der

empfohlenen Tagesdosis sowie bei 7 von 59 Patient*innen (12 %) zu niedrige Blutwerte für Vitamin D₂ und D₃. Diese Ergebnisse sind jedoch vergleichbar mit jenen der Allgemeinbevölkerung. Die Blutwerte für Selen waren bei 27 von 60 Patient*innen (45 %) zu niedrig, wobei 13 von 27 (48 %) eine zu niedrige und 6 von 27 (22 %) eine zu hohe tägliche Zufuhr aufwiesen. Selen wird am besten über die natürliche Nahrung aufgenommen, was den fehlenden Unterschied zwischen Patient*innen ohne bzw. mit zusätzlicher Selen-Supplementation erklärt. Die Blutwerte für Zink waren bei 8 von 59 Patient*innen (14 %) zu niedrig, obwohl die tägliche Zufuhr von Zink bei 48 von 59 Patient*innen (81 %) oberhalb des Referenzbereiches lag. Die Ursache wird in der schlechteren Aufnahme von Zink bei eiweißarmer Diät vermutet. Die Zufuhr von Folsäure lag bei 5 von 26 Patient*innen (9 %) über der empfohlenen Menge und bei 26 von 56 (46 %) waren die Blutwerte für Folsäure zu hoch. Da der Folsäurespiegel vor allem bei Patient*innen, welche Supplemente einnehmen, sehr hoch war, sollte eine Reduktion der Folsäurekonzentration in Supplementen angedacht werden. Weiters fiel bei der Auswertung der Daten auf, dass die Eiweißzufuhr aller untersuchten Patient*innen über der ihnen empfohlenen Menge lag. Die durchschnittlichen Z-Scores der Regionen Lendenwirbelsäule (LWS), Hüfte und Femur lagen im Normbereich. Ein Z-Score kleiner -2 konnte bei 2 von 41 Patient*innen (5 %) im Bereich der LWS, bei 2 von 27 (7 %) im Bereich des Femurs und bei 2 von 34 (6 %) im Bereich der Hüfte gefunden werden. 25 von 60 Patient*innen (42 %) erlitten in ihrem Leben eine oder mehrere Frakturen, welche jedoch alle mit einem adäquaten Trauma in Zusammenhang gebracht werden konnten und komplikationslos ausheilten. (62)

In der multizentrischen Querschnittsstudie von Lubout et al. 2020 wurden 183 erwachsene und früh behandelte PKU-Patient*innen retrospektiv auf die Prävalenz einer verminderten Knochendichte untersucht. Einschlusskriterien der Studie waren ein Behandlungsbeginn innerhalb der ersten vier Lebenswochen, das vollendete 18. Lebensjahr sowie verfügbare Ergebnisse eines DXA-Scans. Im Falle von mehreren vorliegenden DXA-Scans bei einer Person wurden immer die Ergebnisse des aktuellsten DXA-Scans für die Studie herangezogen. Ausgeschlossen wurden beispielsweise Patient*innen mit chronischer Malabsorption, Immobilität oder chronischen Krankheiten, welche Auswirkungen auf die Knochengesundheit haben können, sowie postmenopausale Frauen. Die an der Studie teilnehmenden und auf die Behandlung von PKU-Patient*innen spezialisierten Zentren wurden gebeten, Fragebögen für alle studienrelevanten Patient*innen auszufüllen. Erfragt wurden unter anderem demografische und anthropometrische Daten sowie Informationen

zur Diät, zur Supplementation, zu den Vitamin-D-Spiegeln, zu den durchschnittlichen Phenylalaninwerten im Jahr vor der letzten DXA und zum Frakturgeschehen. Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 46 Jahre alt und zu 58 % weiblich. Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass die durchschnittlichen Z-Scores der PKU-Patient*innen für alle untersuchten Regionen – mit Ausnahme des Radius – signifikant niedriger waren als die der Allgemeinbevölkerung, aber dennoch im Normbereich lagen. Eine verminderte Gesamtknochendichte konnte bei 4 von 88 Patient*innen (5 %) nachgewiesen werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich möglicher Risikofaktoren zwischen Patient*innen mit verringerter und Patient*innen mit normaler Knochendichte gefunden werden. Bei 30 von 183 Patient*innen (16 %) wurden Frakturen vermerkt, was deutlich geringer ist als die für England beschriebene altersstandardisierte Frakturprävalenz von 38 %. Es wird jedoch darauf verwiesen, dass die Anzahl der Frakturen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns unterschätzt worden sein könnte. (63)

In der Längsschnittstudie von Daly et al. 2021 wurden 48 PKU-Patient*innen über einen Zeitraum von 36 Monaten auf die Merkmale Knochenmasse, Knochendichte und Geometrie untersucht. Sie wurden alle im Rahmen des Neugeborenen Screenings diagnostiziert und lagen in den sechs Monaten vor Studienbeginn mit ihren Phenylalaninwerten zu 70 % innerhalb des empfohlenen Zielbereiches. Die Patient*innen waren zwischen 5 und 16 Jahre alt und zu 44 % weiblich. Blut- und Urinproben zur Messung von Knochenumsatzmarkern und zur Detektion von biochemischen Hinweisen auf einen gestörten Knochenstoffwechsel wurden zu Beginn der Studie sowie nach 6, 12 und 36 Monaten abgenommen. Zur Beurteilung der Knochendichte sowie -masse und Geometrie wurden eine DXA der LWS zu Beginn der Studie sowie nach 36 Monaten und eine periphere quantitative Computertomographie des nicht dominanten Unterarmes am Ende der Studie aufgenommen. Bei der Auswertung der Daten fiel auf, dass die durchschnittlichen Z-Scores der PKU-Patient*innen etwas unterhalb der durchschnittlichen Z-Scores der Allgemeinbevölkerung lagen, sich aber trotzdem noch innerhalb des Normbereiches befanden, was für eine klinisch normale Knochendichte spricht. Die durchschnittlichen Konzentrationen der untersuchten biochemischen Marker Phosphat, Kalzium, Magnesium, Vitamin D und Parathormon lagen alle innerhalb des Normbereiches. (64)

3.2 Retrospektive Datenanalyse

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden retrospektiv die Blutwerte von 20 volljährigen PKU-Patient*innen der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Blutabnahmen waren die Patient*innen zwischen 18 und 53 Jahre alt. Einzige Ausnahme stellen die Blutwerte für Phenylalanin dar. Da hier auch die Werte der Patient*innen im Alter von unter 18 Jahren berücksichtigt wurden, liegt das Alter hier zwischen 1 und 53 Jahren. Unter den 20 Patient*innen fanden sich 11 Frauen (55 %) und 9 Männer (45 %).

3.2.1 Phenylalanin

Bei 10 von 20 Patient*innen konnten einzelne Blutwerte für Phenylalanin gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei allen Patient*innen konnten Blutwerte für Phenylalanin gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches zwischen 0,42 und 0,57 mg/dl und die Obergrenze zwischen 1,23 und 1,54 mg/dl. Die Obergrenze markiert jedoch den Bereich, in dem gesunde Menschen liegen und stellt nicht die im Rahmen der PKU-Diät empfohlene Obergrenze dar. Demnach ist es relevanter zu überprüfen, ob unsere Patient*innen die altersabhängige empfohlene Obergrenze von 6 mg/dl bzw. 10 mg/dl überschreiten. 1700 Blutwerte für Phenylalanin wurden im Alter von 12 Jahren oder jünger bestimmt, wobei 708 von 1700 Messwerten (42 %) oberhalb der empfohlenen Obergrenze von 6 mg/dl liegen. 1299 Blutwerte für Phenylalanin wurden im Alter von 13 Jahren oder älter bestimmt, wobei 756 von 1299 Messwerten (58 %) oberhalb der empfohlenen Obergrenze von 10 mg/dl liegen. Die Mittelwerte der Patient*innen für Phenylalanin ergeben im Durchschnitt einen Wert von 10,4 mg/dl.

Tabelle 2: Phenylalaninwerte in mg/dl

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	155	0	153	0,80	11,10	5,77	2,15
2	5	0	5	15,90	26,70	23,36	4,30
3	62	1	49	0,50	33,70	7,92	8,85
4	129	0	121	1,00	22,60	6,30	5,04
5	65	0	65	9,40	28,90	14,50	3,97
6	8	0	8	9,80	22,80	16,63	4,26
7	196	2	186	0,10	19,30	6,92	3,97
8	117	3	105	0,30	15,20	7,17	3,39
9	92	0	92	11,30	29,70	19,56	4,53
10	114	0	114	1,79	22,00	11,21	5,40
11	151	1	145	0,36	27,20	11,29	6,53
12	190	0	187	0,48	34,30	14,01	5,32
13	220	4	201	0,03	19,20	7,74	5,14
14	164	0	160	0,70	42,70	17,25	9,25
15	165	6	142	0,01	19,90	6,04	4,78
16	213	1	181	0,36	21,10	6,20	4,57
17	180	10	143	0,10	22,20	5,21	4,33
18	391	19	327	0,01	24,30	6,18	4,87
19	231	0	220	0,48	20,80	8,24	4,67
20	151	4	120	0,01	18,90	6,47	5,27

Da die Blutwerte für Phenylalanin Rückschlüsse auf die Therapie-Compliance der Patient*innen geben – je höher der Wert, desto weniger streng wurde die Diät geführt – wurden für den Parameter Phenylalanin zusätzlich die Jahresmittelwerte von allen Patient*innen ermittelt und tabellarisch zusammengefasst. Zur grafischen Darstellung wurde zudem pro Patient*in ein Streudiagramm erstellt, in dem die Phenylalaninwerte in Abhängigkeit vom Alter abgebildet sind.

Bei Patient*in 1 ist das Alter von 11 bis 27 Jahren abgebildet. Es fällt auf, dass alle 17 Jahresmittelwerte im empfohlenen Bereich liegen. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,77 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 5: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 1

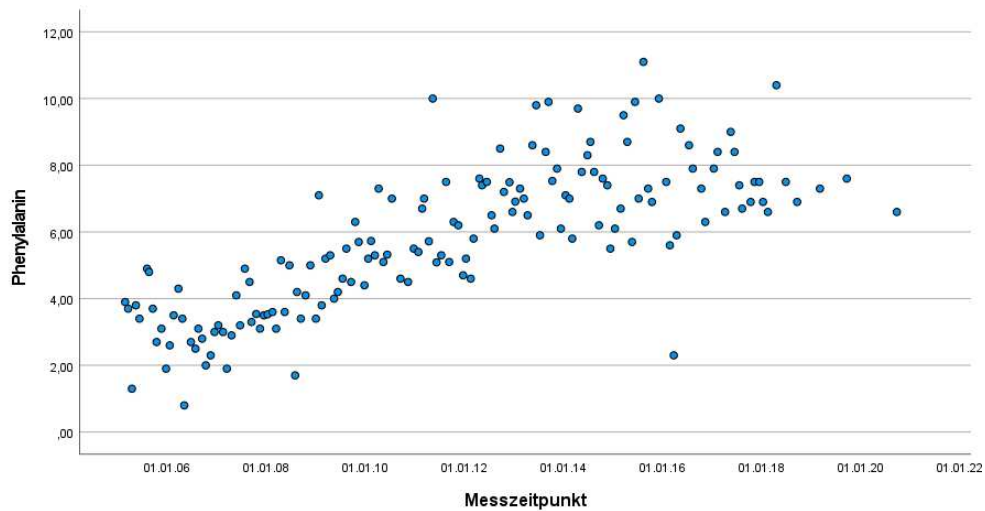
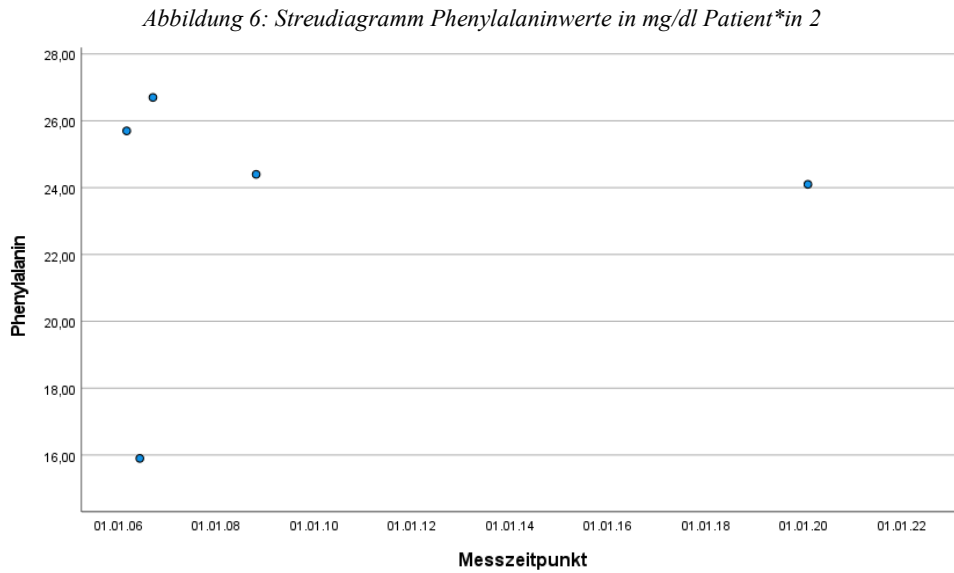


Tabelle 3: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 1

Alter	<i>n</i>	MW	SD
11	3	2,97	1,45
12	12	3,51	0,89
13	12	2,52	0,69
14	12	3,79	0,71
15	12	4,32	1,34
16	12	5,23	0,96
17	10	5,68	0,92
18	12	6,12	1,57
19	12	7,08	0,63
20	12	7,81	1,50
21	12	7,53	1,21
22	11	7,20	2,47
23	8	7,76	0,97
24	10	7,73	1,21
25	3	7,23	0,31
26	1	7,60	-
27	1	6,60	-

Bei Patient*in 2 ist das Alter von 25 bis 39 lückenhaft abgebildet. Es liegen 3 von 3 Jahresmittelwerten oberhalb des empfohlenen Bereiches. Mit insgesamt 5 Messungen lassen sich keine statistischen Zusammenhänge erkennen.



*Tabelle 4: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 2*

Alter	<i>n</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
25	3	22,77	5,97
27	1	24,40	-
39	1	24,10	-

Bei Patient*in 4 ist das Alter von 25 bis 31 Jahren abgebildet. 5 von 7 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass die Jahresmittelwerte nur im Alter von 30 und 31 Jahren im empfohlenen Bereich liegen und in diesen beiden Jahren auch am meisten Messungen vorgenommen wurden. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark negativ mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $-0,73$ und das Signifikanzniveau liegt bei unter $0,001$.

Abbildung 8: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 4

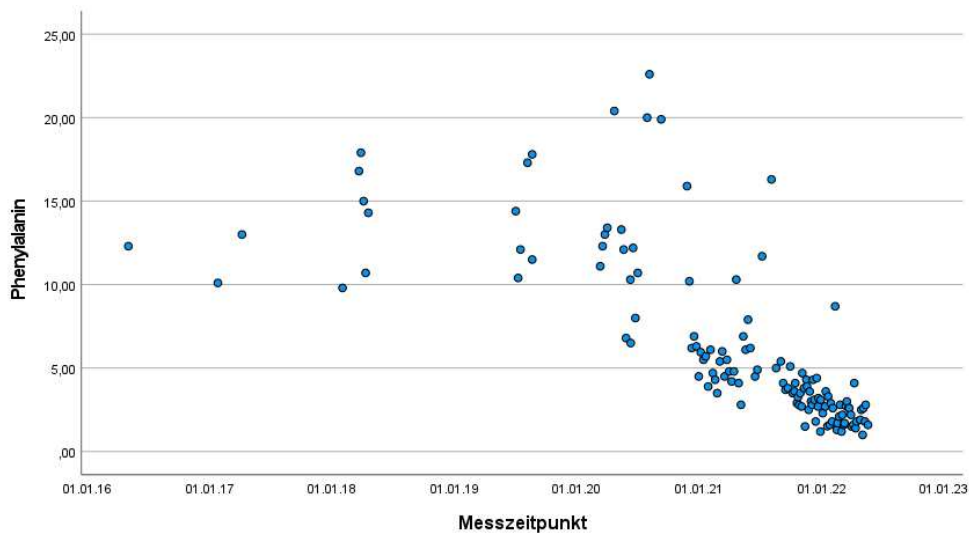


Tabelle 6: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 4

Alter	<i>n</i>	MW	SD
25	1	12,30	-
26	2	11,55	2,05
27	6	14,08	3,24
28	6	13,92	3,11
29	16	13,29	4,94
30	37	6,18	3,06
31	61	2,77	1,24

Bei Patient*in 5 ist das Alter von 48 bis 53 Jahren abgebildet. Alle 6 Jahresmittelwerte liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches.

Abbildung 9: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 5

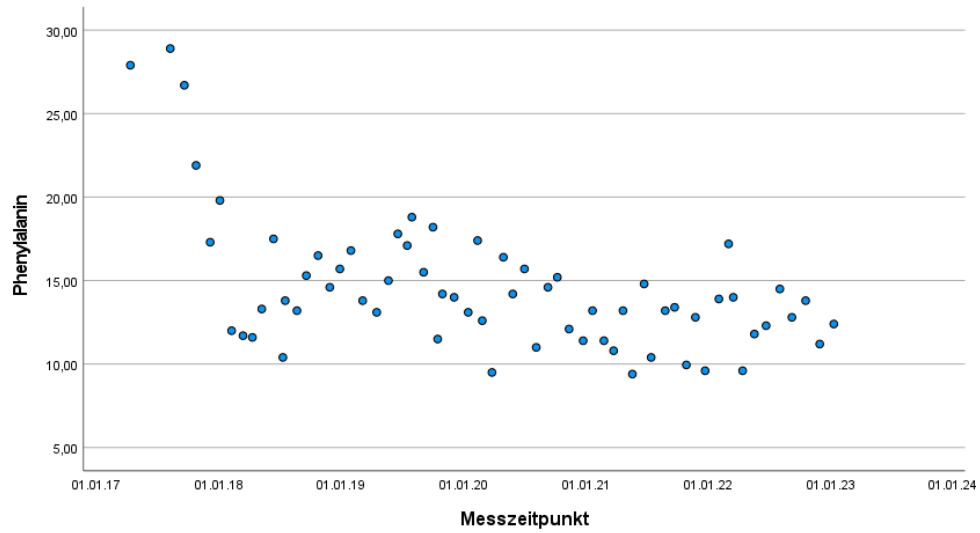


Tabelle 7: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 5

Alter	<i>n</i>	MW	SD
48	6	23,75	4,76
49	13	14,03	2,24
50	12	15,18	2,32
51	12	13,61	2,38
52	11	11,72	1,83
53	11	13,05	1,99

Bei Patient*in 6 ist das Alter von 10 bis 21 Jahren mit nur 1 bis 2 Messungen pro Jahr lückenhaft abgebildet. Alle 6 Jahresmittelwerte liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Mit insgesamt 8 Messungen lassen sich keine statistischen Zusammenhänge erkennen.

Abbildung 10: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 6

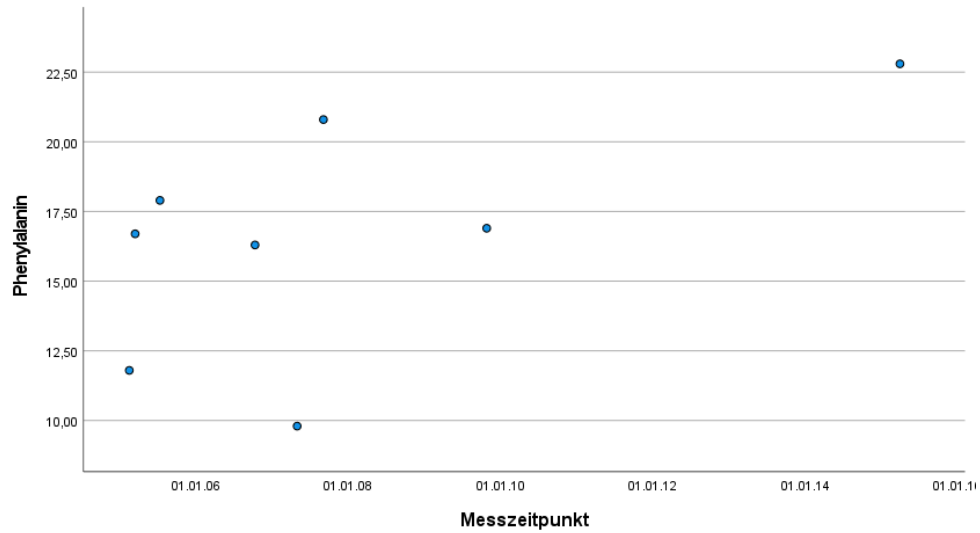


Tabelle 8: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 6

Alter	n	MW	SD
10	1	11,80	-
11	2	17,30	0,85
12	1	16,30	-
13	2	15,30	7,78
15	1	16,90	-
21	1	22,80	-

Bei Patient*in 7 ist das Alter von 2 bis 19 Jahren abgebildet. Es liegen 10 von 18 Jahresmittelwerten oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass im Alter von 8 Jahren besonders viele Messungen vorgenommen wurden und der Phenylalaninspiegel in diesem Lebensjahr sehr gut eingestellt war. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,76 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 11: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 7

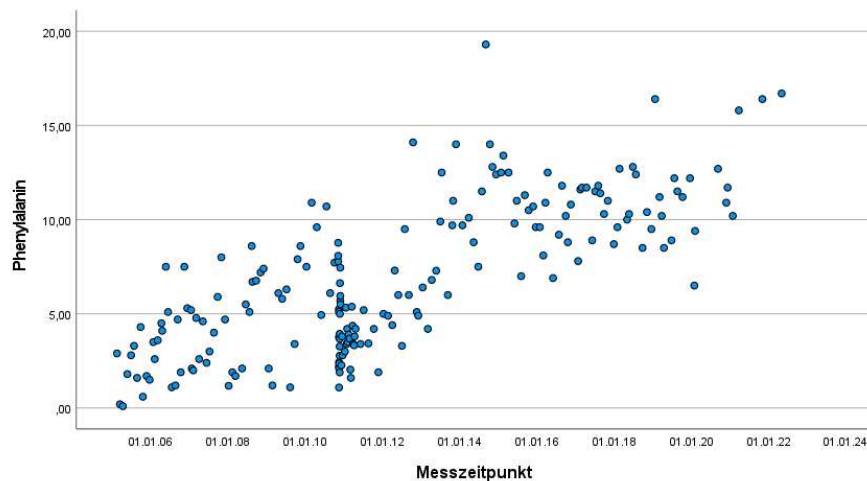


Tabelle 9: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 7

Alter	<i>n</i>	MW	SD
2	4	1,25	1,35
3	14	3,34	1,77
4	13	3,49	1,96
5	10	3,80	2,22
6	10	5,70	2,34
7	9	6,69	3,11
8	44	4,38	2,10
9	10	4,56	1,51
10	9	7,14	3,04
11	9	10,19	2,25
12	11	12,43	2,91
13	10	9,71	1,86
14	10	10,25	1,48
15	10	10,73	1,18
16	9	11,10	2,50
17	7	10,27	2,11
18	5	12,26	2,19
19	2	16,55	0,21

Bei Patient*in 8 ist das Alter von 9 bis 25 Jahren abgebildet. Es liegen 5 von 17 Jahresmittelwerten oberhalb des empfohlenen Bereiches.

Abbildung 12: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 8

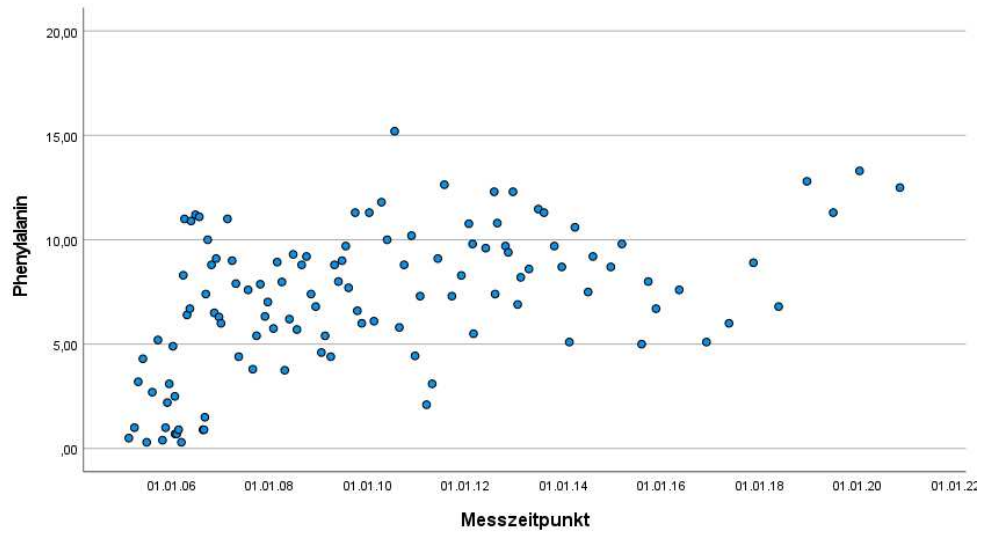


Tabelle 10: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 8

Alter	<i>n</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
9	6	2,00	1,64
10	20	4,47	4,11
11	14	7,09	2,59
12	12	6,92	1,69
13	11	7,36	1,86
14	9	9,34	3,36
15	8	7,21	3,69
16	9	9,08	2,13
17	8	9,73	1,85
18	6	8,47	1,95
19	3	7,83	2,52
20	3	7,43	0,67
21	2	5,55	0,64
22	2	7,85	1,49
23	2	12,05	1,06
24	1	13,30	-
25	1	12,50	-

Bei Patient*in 9 ist das Alter von 11 bis 29 Jahren lückenhaft abgebildet. Alle 16 Jahresmittelwerte liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass im Alter von 17 Jahren am meisten Messungen vorgenommen wurden und der Phenylalaninspiegel verhältnismäßig gut, aber dennoch zu hoch eingestellt war.

Abbildung 13: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 9

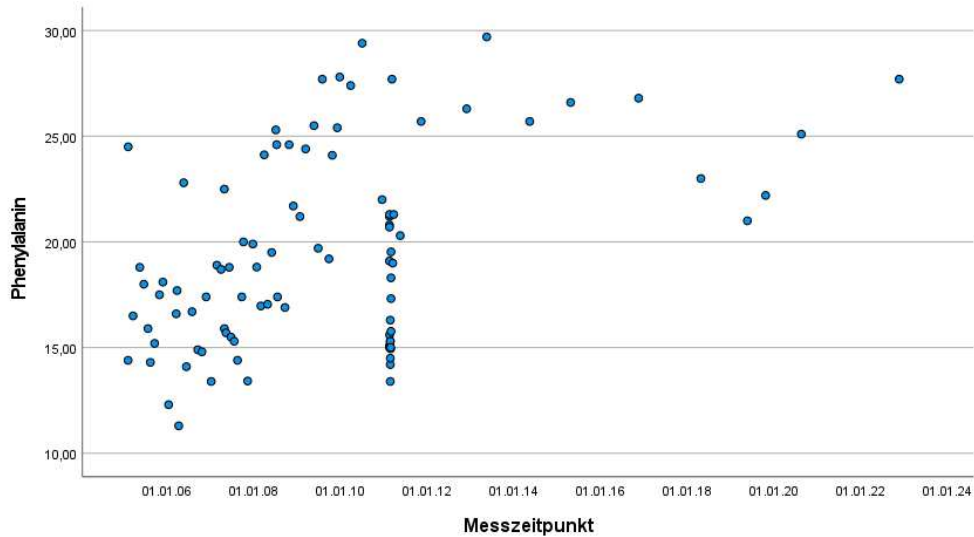


Tabelle 11: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 9

Alter	<i>n</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>
11	8	17,20	3,36
12	11	16,07	3,14
13	13	17,22	2,52
14	12	19,88	3,89
15	8	22,94	2,97
16	4	27,50	1,65
17	25	17,96	3,41
18	1	25,70	-
19	2	28,00	2,40
20	1	25,70	-
21	1	26,60	-
23	1	26,80	-
24	1	23,00	-
25	1	21,00	-
26	2	23,65	2,05
29	1	27,70	-

Bei Patient*in 10 ist das Alter von 7 bis 25 Jahren abgebildet. 18 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass der Jahresmittelwert nur im Alter von 12 Jahren innerhalb des empfohlenen Bereiches liegt und in diesem Lebensjahr auch am meisten Messungen vorgenommen wurden.

Abbildung 14: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 10

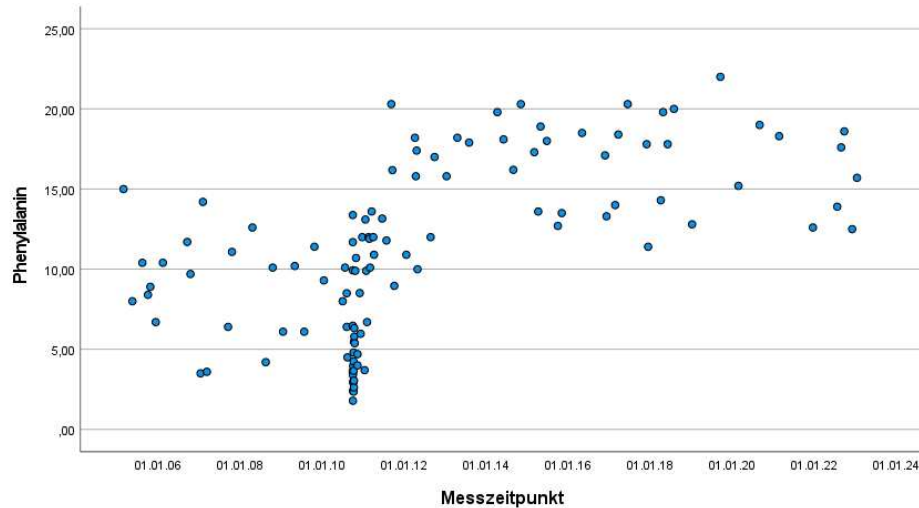


Tabelle 12: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 10

Alter	<i>n</i>	MW	SD
7	6	9,57	2,92
8	4	8,82	3,65
9	4	8,82	4,73
10	4	8,25	3,80
11	4	9,25	2,27
12	35	5,91	3,15
13	14	12,19	3,25
14	8	14,64	3,19
15	2	18,05	0,21
16	4	18,60	1,86
17	6	15,67	2,70
18	3	16,30	2,69
19	5	16,38	3,60
20	5	16,94	3,26
21	1	22,00	-
22	2	17,10	2,69
23	2	15,45	4,03
24	4	15,65	2,92
25	1	15,70	-

Bei Patient*in 11 ist das Alter von 7 bis 25 Jahren abgebildet. 14 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass im Alter von 14 Jahren besonders viele Messungen vorgenommen wurden und der Phenylalaninspiegel in diesem Lebensjahr sehr gut eingestellt war. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,68 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 15: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 11

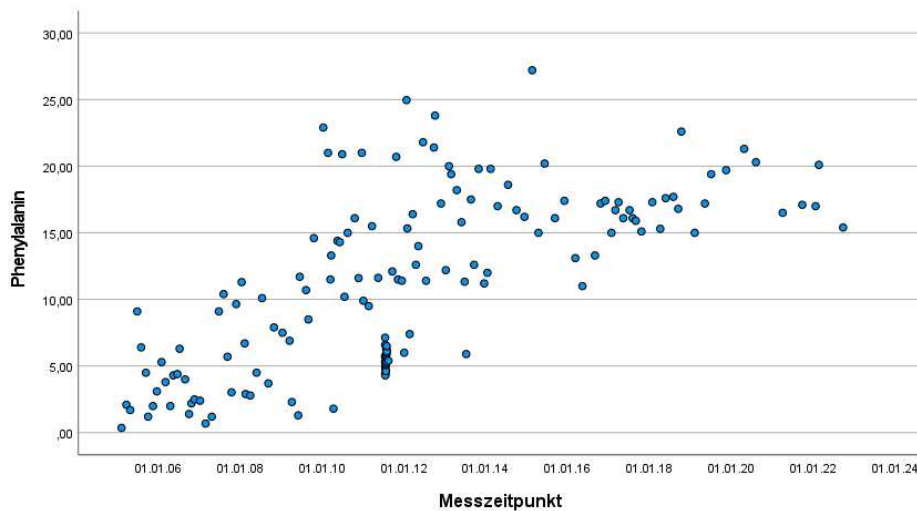


Tabelle 13: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 11

Alter	<i>n</i>	MW	SD
7	3	1,39	0,91
8	10	4,17	2,36
9	9	2,79	1,80
10	10	6,61	3,30
11	7	5,67	3,26
12	11	13,15	5,68
13	10	14,13	4,31
14	34	8,20	5,02
15	10	18,12	4,06
16	9	14,13	4,68
17	6	18,98	4,43
18	4	14,40	2,90
19	7	16,14	1,51
20	7	16,29	0,96
21	5	17,86	2,84
22	3	20,13	1,02
23	2	18,40	2,69
24	3	18,07	1,76
25	1	15,40	-

Bei Patient*in 12 ist das Alter von 7 bis 24 Jahren abgebildet. 17 von 18 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches.

Abbildung 16: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 12

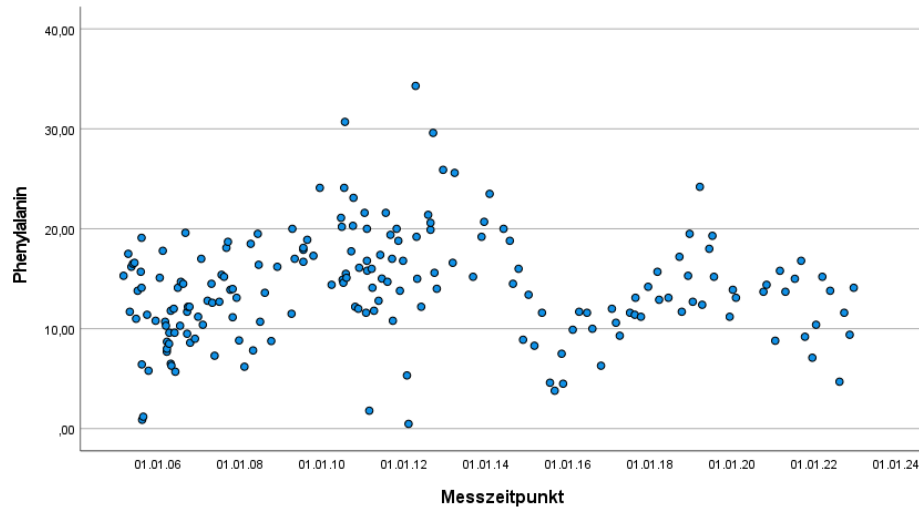


Tabelle 14: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 12

Alter	n	MW	SD
7	19	12,47	5,39
8	27	10,76	3,21
9	15	12,96	3,52
10	8	13,94	4,43
11	9	17,94	3,31
12	20	17,89	4,76
13	18	13,76	5,95
14	11	20,70	6,86
15	6	20,13	3,98
16	6	15,27	4,00
17	7	7,17	2,99
18	5	10,32	2,38
19	7	11,63	1,61
20	8	14,76	2,66
21	8	15,91	4,34
22	3	12,30	3,05
23	7	12,57	3,69
24	6	11,47	3,91

Bei Patient*in 13 ist das Alter von 3 bis 21 Jahren abgebildet. 13 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,75 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 17: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 13

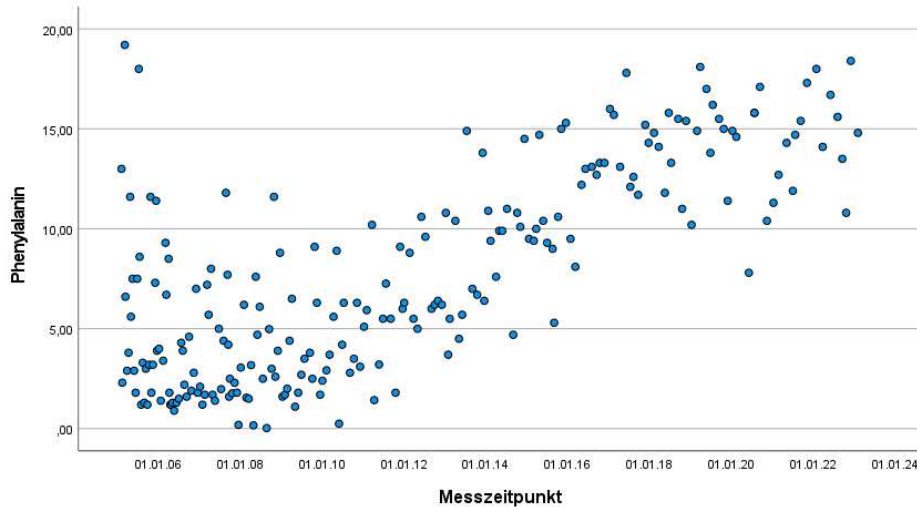


Tabelle 15: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 13

Alter	n	MW	SD
3	11	7,02	5,49
4	27	4,72	4,28
5	18	3,37	2,25
6	20	3,66	2,90
7	16	3,91	3,07
8	13	4,11	2,66
9	11	4,73	2,40
10	11	6,49	2,39
11	11	6,82	2,37
12	10	9,65	2,93
13	10	10,51	2,79
14	10	10,73	3,15
15	8	14,38	1,87
16	8	13,33	1,43
17	9	14,58	2,62
18	8	13,65	2,77
19	7	13,91	2,52
20	7	15,44	2,10
21	5	14,62	2,79

Bei Patient*in 14 ist das Alter von 2 bis 20 Jahren abgebildet. 18 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Im Lebensjahr mit den meisten Messungen ist der Phenylalaninspiegel dennoch nicht gut eingestellt. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,83 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 18: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 14

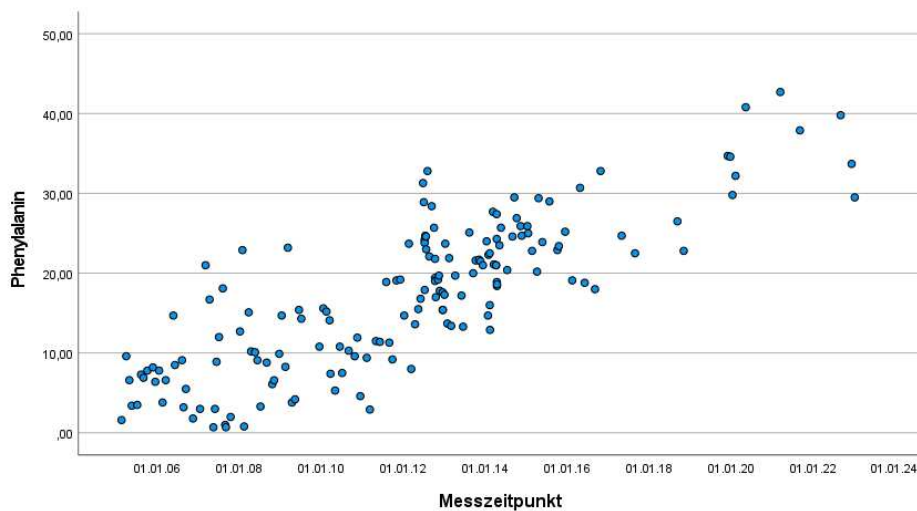


Tabelle 16: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 14

Alter	n	MW	SD
2	2	5,60	5,66
3	11	6,21	1,79
4	8	8,35	6,62
5	13	8,81	7,90
6	12	9,51	5,30
7	8	12,13	4,27
8	9	8,04	3,12
9	10	14,70	5,23
10	31	20,82	5,14
11	18	20,26	3,99
12	17	23,69	3,32
13	7	24,70	3,60
14	4	25,08	7,76
15	2	23,60	1,56
16	2	24,65	2,62
17	4	32,83	2,32
18	2	41,75	1,34
19	1	37,90	-
20	3	34,33	5,18

Bei Patient*in 15 ist das Alter von 1 bis 19 Jahren abgebildet. 10 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass im Alter von 8 Jahren besonders viele Messungen vorgenommen wurden und der Phenylalaninspiegel in diesem Lebensjahr sehr gut eingestellt war. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,75 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 19: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 15

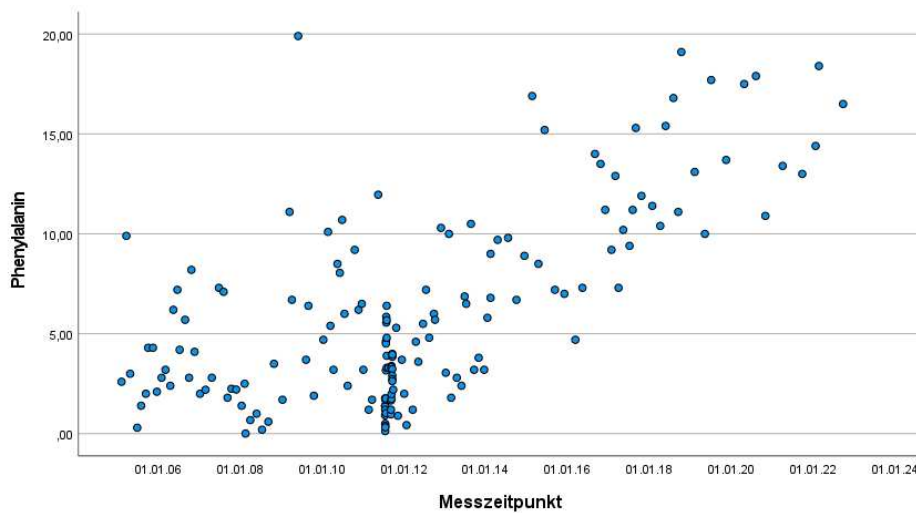


Tabelle 17: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 15

Alter	n	MW	SD
1	1	2,60	-
2	9	3,34	2,78
3	10	4,60	2,13
4	9	3,28	2,26
5	7	1,10	1,19
6	7	7,77	6,08
7	12	6,62	2,77
8	47	2,85	2,14
9	11	5,63	2,75
10	12	5,22	2,78
11	4	8,78	1,44
12	5	10,96	4,72
13	6	9,98	3,63
14	8	11,20	2,38
15	6	14,32	3,39
16	3	13,80	3,85
17	3	15,43	3,93
18	3	13,60	0,72
19	2	17,45	1,34

Bei Patient*in 16 ist das Alter von 1 bis 19 Jahren abgebildet. 5 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,76 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 20: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 16

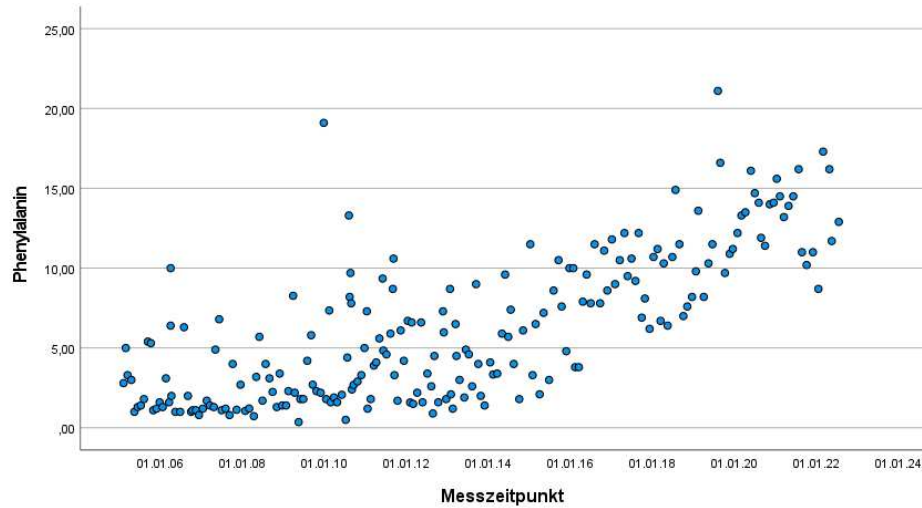


Tabelle 18: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 16

Alter	n	MW	SD
1	3	3,70	1,15
2	16	2,97	2,55
3	11	1,69	1,57
4	12	2,24	1,97
5	13	3,09	1,99
6	13	4,07	4,90
7	18	4,56	3,41
8	16	5,22	2,80
9	15	3,95	2,54
10	12	3,69	2,00
11	11	5,81	2,99
12	10	6,93	2,88
13	10	9,56	1,57
14	11	9,41	2,18
15	11	9,84	2,72
16	10	13,03	3,46
17	10	13,96	1,47
18	8	12,85	3,07
19	3	13,60	2,33

Bei Patient*in 17 ist das Alter von 1 bis 19 Jahren abgebildet. 5 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass der Phenylalaninspiegel in den ersten 14 Jahren sehr gut eingestellt war und ab dem 15. Lebensjahr die Jahresmittelwerte etwas über dem empfohlenen Bereich liegen.

Abbildung 21: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 17

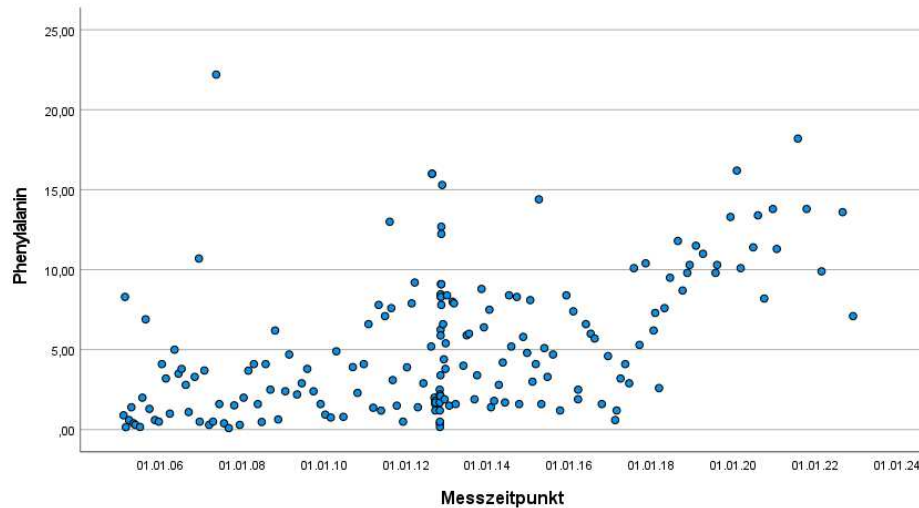


Tabelle 19: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 17

Alter	n	MW	SD
1	8	1,53	2,77
2	10	2,81	2,12
3	11	4,59	6,53
4	9	1,58	1,48
5	8	3,21	1,73
6	7	2,17	1,63
7	8	4,30	2,61
8	10	5,10	4,10
9	40	5,56	4,43
10	12	4,52	2,77
11	12	5,44	3,54
12	8	4,84	2,70
13	8	2,99	1,78
14	8	7,38	2,66
15	6	10,52	1,16
16	6	11,85	2,49
17	4	11,68	2,56
18	3	13,97	4,15
19	2	10,35	4,60

Bei Patient*in 18 ist das Alter von 1 bis 19 Jahren abgebildet. 5 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Es fällt auf, dass im Alter von 7 Jahren besonders viele Messungen vorgenommen wurden und der Phenylalaninspiegel in diesem Lebensjahr sehr gut eingestellt war.

Abbildung 22: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 18

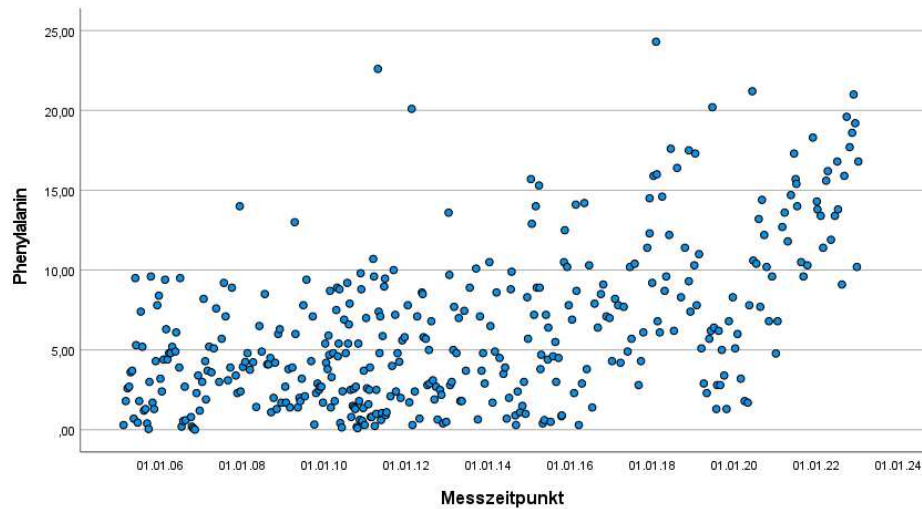


Tabelle 20: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 18

Alter	<i>n</i>	MW	SD
1	14	3,30	2,73
2	27	4,12	2,98
3	20	3,78	2,77
4	18	4,92	2,97
5	22	3,97	3,06
6	32	4,43	2,60
7	43	3,92	4,36
8	24	5,51	4,06
9	21	4,34	3,49
10	18	5,26	3,26
11	25	5,59	4,85
12	20	6,43	4,52
13	14	7,25	2,00
14	19	11,32	5,46
15	18	8,51	5,42
16	17	6,75	5,05
17	16	11,73	3,71
18	14	13,52	2,60
19	9	16,46	4,15

Bei Patient*in 19 ist das Alter von 1 bis 19 Jahren abgebildet. 14 von 19 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,73 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 23: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 19

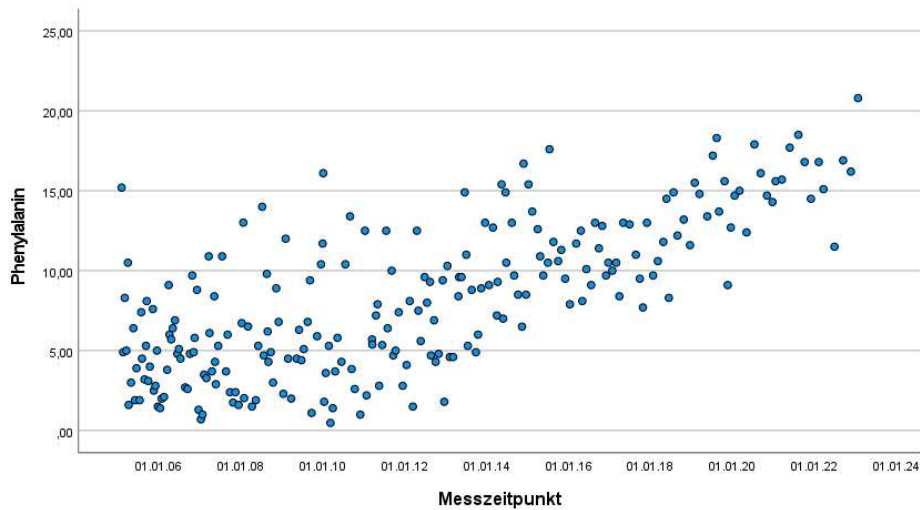


Tabelle 21: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 19

Alter	n	MW	SD
1	18	5,46	3,46
2	21	4,62	2,41
3	20	4,78	3,05
4	16	5,49	3,87
5	13	5,70	3,13
6	16	6,30	4,67
7	14	6,33	3,48
8	14	6,59	2,95
9	15	7,60	3,38
10	13	10,71	2,80
11	12	12,04	3,32
12	10	10,46	1,79
13	11	10,55	1,78
14	9	12,02	2,18
15	8	15,01	2,14
16	7	13,99	2,87
17	7	16,19	1,55
18	5	14,96	2,20
19	2	18,50	3,25

Bei Patient*in 20 ist das Alter von 6 bis 23 Jahren abgebildet. 8 von 18 Jahresmittelwerten liegen oberhalb des empfohlenen Bereiches. Die Höhe der Phenylalaninwerte korreliert stark positiv mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,80 und das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001.

Abbildung 24: Streudiagramm Phenylalaninwerte in mg/dl Patient*in 20

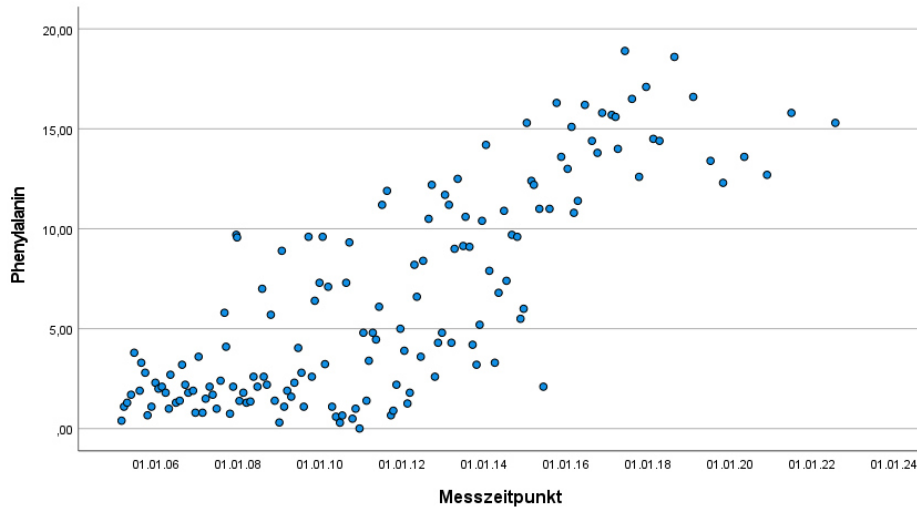


Tabelle 22: Jahresmittelwerte Phenylalanin Patient*in 20

Alter	n	MW	SD
6	9	1,89	1,18
7	12	1,91	0,65
8	11	2,34	1,57
9	13	3,42	3,15
10	13	3,33	2,97
11	12	4,45	3,72
12	12	4,22	3,96
13	11	5,79	3,67
14	12	7,79	3,51
15	10	7,90	3,50
16	10	10,14	4,46
17	8	13,54	1,80
18	7	15,59	1,97
19	4	16,15	2,06
20	2	15,00	2,26
21	2	12,95	0,92
22	2	14,25	2,19
23	1	15,30	-

3.2.2 Kalzium

Es konnten keine Blutwerte für Kalzium gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 3 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für Kalzium gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Die Untergrenze des Normbereiches liegt für alle Messungen bei 2,2 mmol/l, die Obergrenze liegt methodenabhängig bei 2,55 bzw. 2,65 mmol/l. Insgesamt liegen 4 von 74 Messwerten (5 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen 2 Patient*innen mit ihren Werten oberhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 2,24 mmol/l, der höchste gemessene Wert bei 2,63 mmol/l. Die Mittelwerte der Patient*innen für Kalzium ergeben im Durchschnitt einen Wert von 2,44 mmol/l.

Tabelle 23: Kalziumwerte in mmol/l

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	5	0	0	2,43	2,54	2,49	0,05
2	3	0	0	2,31	2,48	2,39	0,09
3	8	0	0	2,24	2,48	2,35	0,09
4	1	0	0	2,34	2,34	2,34	-
5	6	0	0	2,25	2,36	2,30	0,05
6	2	0	0	2,46	2,64	2,55	0,13
7	4	0	0	2,34	2,37	2,36	0,01
8	7	0	0	2,36	2,51	2,44	0,06
9	3	0	0	2,42	2,50	2,45	0,04
10	8	0	0	2,40	2,55	2,47	0,06
11	4	0	0	2,35	2,45	2,40	0,04
12	7	0	1	2,37	2,60	2,46	0,07
13	4	0	0	2,37	2,50	2,41	0,06
14	4	0	0	2,46	2,57	2,51	0,06
15	1	0	0	2,52	2,52	2,52	-
16	2	0	2	2,56	2,56	2,56	0,00
17	1	0	0	2,47	2,47	2,47	-
18	1	0	0	2,31	2,31	2,31	-
19	1	0	1	2,63	2,63	2,63	-
20	3	0	0	2,38	2,47	2,43	0,05

3.2.3 Phosphat

Bei 4 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für Phosphat gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 2 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für Phosphat gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches bei 2,3 bzw. 2,6 mg/dl und die Obergrenze für alle Messungen bei 4,5 mg/dl. Insgesamt liegen 8 von 69 Messwerten (12 %) unterhalb und 3 von 69 Messwerten (4 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegt 1 Patient*in mit einem Wert unterhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 2,2 mg/dl, der höchste gemessene Wert bei 4,91 mg/dl. Die Mittelwerte der Patient*innen für Phosphat ergeben im Durchschnitt einen Wert von 3,18 mg/dl.

Tabelle 24: Phosphatwerte in mg/dl

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	0	0	2,66	3,30	3,02	0,29
2	3	0	0	2,65	3,28	2,92	0,32
3	6	1	0	2,36	3,44	2,94	0,38
4	1	1	0	2,34	2,34	2,34	-
5	6	0	2	3,41	4,91	3,98	0,62
6	2	0	0	3,14	3,40	3,27	0,18
7	3	0	0	3,21	4,01	3,66	0,41
8	7	3	0	2,48	3,40	2,82	0,34
9	3	0	0	2,89	3,44	3,25	0,31
10	7	3	0	2,20	3,62	2,84	0,60
11	4	0	0	2,67	3,46	3,14	0,36
12	7	0	1	3,17	4,57	3,69	0,53
13	4	0	0	2,88	3,28	3,11	0,17
14	4	0	0	2,50	3,85	2,94	0,61
15	1	0	0	2,83	2,83	2,83	-
16	2	0	0	2,94	3,30	3,12	0,25
17	1	0	0	3,56	3,56	3,56	-
18	1	0	0	3,99	3,99	3,99	-
19	1	0	0	2,59	2,59	2,59	-
20	2	0	0	3,23	3,83	3,53	0,42

3.2.4 Folsäure

Bei 1 von 20 Patient*innen konnte ein Blutwert für Folsäure gefunden werden, welcher unterhalb des Normbereiches liegt. Es konnten keine Blutwerte für Folsäure gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches bei 2,7 bzw. 3,1 ng/ml und die Obergrenze bei 20,5 bzw. 34 ng/ml. Insgesamt liegt 1 von 63 Messwerten (2 %) unterhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen alle Patient*innen mit ihren Werten innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 2,3 ng/ml, der höchste gemessene Wert bei 31,9 ng/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für Folsäure ergeben im Durchschnitt einen Wert von 9,9 ng/ml.

Tabelle 25: Folsäurewerte in ng/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	0	0	7,50	13,60	11,33	2,69
2	3	0	0	4,40	5,70	5,23	0,72
3	5	0	0	8,40	24,00	13,82	6,36
4	1	0	0	4,30	4,30	4,30	-
5	5	0	0	12,40	16,50	14,86	1,71
6	2	0	0	13,00	17,40	15,20	3,11
7	2	1	0	2,30	4,20	3,25	1,34
8	6	0	0	4,80	8,30	6,07	1,25
9	2	0	0	5,00	5,10	5,05	0,07
10	7	0	0	6,20	9,60	8,11	1,25
11	4	0	0	6,10	14,00	9,85	3,60
12	7	0	0	13,20	31,90	18,23	6,31
13	3	0	0	8,20	10,30	9,53	1,16
14	4	0	0	4,20	7,10	5,18	1,31
15	1	0	0	8,10	8,10	8,10	-
16	2	0	0	13,50	15,90	14,70	1,70
17	1	0	0	11,30	11,30	11,30	-
18	1	0	0	15,10	15,10	15,10	-
19	1	0	0	8,00	8,00	8,00	-
20	2	0	0	8,90	12,80	10,85	2,76

3.2.5 Vitamin B₁₂

Es konnten keine Blutwerte für Vitamin B₁₂ gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 6 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für Vitamin B₁₂ gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches bei 180 bzw. 187 pg/ml und die Obergrenze zwischen 883 und 1100 pg/ml. Insgesamt liegen 11 von 65 Messwerten (17 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen 4 Patient*innen mit ihren Werten oberhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 264 pg/ml, der höchste gemessene Wert bei 1301 pg/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für Vitamin B₁₂ ergeben im Durchschnitt einen Wert von 638,04 pg/ml.

Tabelle 26: Vitamin-B12-Werte in pg/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	0	0	292,00	404,00	331,75	51,02
2	3	0	0	351,00	466,00	392,67	63,71
3	6	0	1	510,00	987,00	673,50	202,02
4	1	0	0	381,00	381,00	381,00	-
5	5	0	0	418,00	764,00	536,80	138,75
6	2	0	0	559,00	698,00	628,50	98,29
7	2	0	0	678,00	716,00	697,00	26,87
8	6	0	0	264,00	565,00	374,67	105,57
9	2	0	0	585,00	622,00	603,50	26,16
10	7	0	0	472,00	739,00	592,86	108,31
11	4	0	0	370,00	485,00	409,25	52,90
12	7	0	1	665,00	1164,00	810,71	167,11
13	4	0	3	697,00	1210,00	967,25	222,25
14	4	0	4	912,00	1301,00	1066,25	183,80
15	1	0	0	368,00	368,00	368,00	-
16	2	0	0	785,00	802,00	793,50	12,02
17	1	0	0	726,00	726,00	726,00	-
18	1	0	1	932,00	932,00	932,00	-
19	1	0	1	1144,00	1144,00	1144,00	-
20	2	0	0	303,00	360,00	331,50	40,31

3.2.6 Vitamin D₃

Bei 19 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für Vitamin D₃ gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 1 von 20 Patient*innen konnte ein Blutwert für Vitamin D₃ gefunden werden, welcher oberhalb des Normbereiches liegt. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches bei 28 bzw. 30 ng/ml und die Obergrenze bei 58 bzw. 60 ng/ml. Insgesamt liegen 44 von 68 Messwerten (65 %) unterhalb und 1 von 68 Messwerten (1 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen 12 Patient*innen mit ihren Werten unterhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 7,3 ng/ml, der höchste gemessene Wert bei 71,5 ng/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für Vitamin D₃ ergeben im Durchschnitt einen Wert von 28,09 ng/ml.

Tabelle 27: Vitamin-D3-Werte in ng/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	1	0	28,20	41,50	36,23	5,66
2	1	1	0	12,50	12,50	12,50	-
3	6	4	0	7,30	48,70	27,87	13,45
4	3	3	0	12,80	24,10	19,20	5,80
5	6	4	0	18,30	33,80	28,28	5,57
6	2	2	0	14,00	25,90	19,95	8,41
7	2	1	1	24,40	71,50	47,95	33,30
8	7	6	0	17,50	33,00	23,40	5,85
9	3	3	0	14,70	21,20	18,17	3,27
10	7	2	0	26,30	37,60	33,31	4,60
11	4	4	0	19,50	28,40	24,23	3,76
12	7	4	0	26,30	41,50	31,04	5,44
13	4	0	0	32,80	42,40	36,73	4,35
14	4	4	0	14,40	21,00	17,55	2,90
15	1	1	0	29,20	29,20	29,20	-
16	2	1	0	27,70	37,50	32,60	6,93
17	1	1	0	28,00	28,00	28,00	-
18	1	1	0	21,50	21,50	21,50	-
19	1	0	0	45,50	45,50	45,50	-
20	2	1	0	24,70	32,50	28,60	5,52

3.2.7 Parathormon

Bei 2 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für Parathormon gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 1 von 20 Patient*innen konnte ein Wert gefunden werden, welcher oberhalb des Normbereiches liegt. Der Normbereich beträgt für alle Messungen 15 bis 65 pg/ml. Insgesamt liegen 4 von 64 Messwerten (6 %) unterhalb und 1 von 64 Messwerten (2 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen alle Patient*innen mit ihren Werten im Normbereich. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 13,2 pg/ml, der höchste gemessene Wert bei 69,6 mg/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für Parathormon ergeben im Durchschnitt einen Wert von 29,03 pg/ml.

Tabelle 28: Parathormonwerte in pg/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	0	0	18,40	20,60	19,60	1,07
2	1	0	0	42,50	42,50	42,50	-
3	6	0	0	32,10	43,90	38,15	4,63
4	1	0	0	29,80	29,80	29,80	-
5	5	0	0	25,80	43,00	35,80	6,73
6	2	0	0	32,00	33,10	32,55	0,78
7	2	0	0	23,20	51,00	37,10	19,66
8	7	0	1	25,30	69,60	47,00	15,08
9	3	0	0	19,80	36,70	27,47	8,56
10	7	3	0	13,20	30,20	20,26	6,65
11	4	0	0	26,60	49,40	37,28	11,02
12	6	1	0	14,30	23,50	17,30	3,18
13	4	0	0	32,50	41,30	37,90	3,81
14	4	0	0	16,70	26,70	23,05	4,50
15	1	0	0	21,20	21,20	21,20	-
16	2	0	0	17,90	19,50	18,70	1,13
17	1	0	0	35,90	35,90	35,90	-
18	1	0	0	19,10	19,10	19,10	-
19	1	0	0	16,40	16,40	16,40	.
20	2	0	0	21,00	26,10	23,55	3,61

3.2.8 Osteocalcin

Es konnten keine Blutwerte für OC gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 9 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für OC gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Der Normbereich beträgt für alle Messungen 1 bis 35 ng/ml. Insgesamt liegen 18 von 61 Messwerten (30 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen 7 Patient*innen mit ihren Werten oberhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 13,4 ng/ml, der höchste gemessene Wert bei 72,6 ng/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für OC ergeben im Durchschnitt einen Wert von 30,89 ng/ml.

Tabelle 29: OC-Werte in ng/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	0	0	24,40	29,10	26,23	2,09
2	1	0	0	18,40	18,40	18,40	-
3	6	0	1	13,40	39,60	19,57	10,01
4	1	0	0	26,80	26,80	26,80	-
5	5	0	0	15,40	22,30	18,66	2,72
6	2	0	0	17,90	27,90	22,90	7,07
7	2	0	0	25,40	26,70	26,05	0,92
8	6	0	4	22,90	57,80	40,33	12,33
9	2	0	1	34,70	43,10	38,90	5,94
10	7	0	4	17,20	72,60	40,07	19,00
11	4	0	1	30,00	50,40	35,48	9,96
12	6	0	0	21,20	34,00	28,25	5,86
13	4	0	4	40,70	44,50	43,10	1,69
14	4	0	1	25,90	36,20	29,65	4,75
15	1	0	1	41,40	41,40	41,40	-
16	2	0	0	23,80	27,30	25,55	2,47
17	1	0	1	40,40	40,40	40,40	-
18	1	0	0	34,90	34,90	34,90	-
19	1	0	0	34,60	34,60	34,60	-
20	1	0	0	26,50	26,50	26,50	-

3.2.9 Knochenspezifische alkalische Phosphatase

Es konnten keine Blutwerte für BAP gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 2 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für BAP gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches zwischen 35 und 60 U/L und die Obergrenze zwischen 95 und 165 U/L. Insgesamt liegen 2 von 73 Messwerten (3 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegt 1 Patient*in mit den Werten oberhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 44 U/L, der höchste gemessene Wert bei 127 U/L. Die Mittelwerte der Patient*innen für BAP ergeben im Durchschnitt einen Wert von 81,05 U/L.

Tabelle 30: BAP-Werte in U/L

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	5	0	0	64,00	88,00	74,40	10,33
2	3	0	0	80,00	88,00	84,67	4,16
3	6	0	0	44,00	50,00	47,17	2,32
4	1	0	0	76,00	76,00	76,00	-
5	6	0	0	46,00	60,00	52,00	5,18
6	2	0	0	77,00	96,00	86,50	13,44
7	3	0	0	72,00	83,00	76,00	6,08
8	7	0	0	62,00	101,00	71,71	13,68
9	3	0	0	74,00	101,00	86,67	13,58
10	9	0	0	47,00	114,00	68,33	22,49
11	4	0	1	88,00	107,00	95,50	8,58
12	7	0	0	69,00	80,00	73,57	4,50
13	4	0	0	71,00	89,00	78,75	8,02
14	4	0	0	93,00	127,00	106,50	14,82
15	1	0	1	122,00	122,00	122,00	-
16	2	0	0	74,00	83,00	78,50	6,36
17	1	0	0	107,00	107,00	107,00	-
18	1	0	0	72,00	72,00	72,00	-
19	1	0	0	103,00	103,00	103,00	-
20	3	0	0	51,00	69,00	60,67	9,07

3.2.10 Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid

Es konnten keine Blutwerte für P1NP gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 10 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für P1NP gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Methodenabhängig liegt die Untergrenze des Normbereiches zwischen 16 und 28 ng/ml und die Obergrenze zwischen 67 und 369 ng/ml. Insgesamt liegen 25 von 60 Messwerten (42 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen 9 Patient*innen mit ihren Werten oberhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 23,2 ng/ml, der höchste gemessene Wert bei 253,6 ng/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für P1NP ergeben im Durchschnitt einen Wert von 92,37 ng/ml.

Tabelle 31: P1NP-Werte in ng/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	2	0	1	59,90	77,10	68,50	12,16
2	1	0	0	63,10	63,10	63,10	-
3	5	0	0	23,20	36,60	29,76	5,31
4	1	0	0	56,90	56,90	56,90	-
5	6	0	1	44,90	77,10	56,28	12,35
6	2	0	1	51,00	85,40	68,20	24,32
7	2	0	0	83,70	106,70	95,20	16,26
8	6	0	6	85,10	155,30	106,75	25,08
9	2	0	2	108,50	115,10	111,80	4,67
10	7	0	4	54,70	253,60	126,21	69,44
11	4	0	2	73,30	111,80	83,90	18,62
12	7	0	4	43,60	82,60	72,84	13,70
13	4	0	3	157,30	221,70	178,20	29,42
14	4	0	0	92,80	177,90	125,38	37,98
15	1	0	0	83,20	83,20	83,20	-
16	2	0	0	26,50	106,10	66,30	56,29
17	1	0	0	130,80	130,80	130,80	-
18	1	0	0	111,80	111,80	111,80	-
19	1	0	0	132,30	132,30	132,30	-
20	1	0	1	79,90	79,90	79,90	-

3.2.11 β -Crosslaps

Es konnten keine Blutwerte für β -CTX gefunden werden, welche unterhalb des Normbereiches liegen. Bei 12 von 20 Patient*innen konnten Blutwerte für β -CTX gefunden werden, welche oberhalb des Normbereiches liegen. Der Normbereich beträgt für alle Messungen 0,08 bis 0,46 ng/ml. Insgesamt liegen 28 von 61 Messwerten (46 %) oberhalb des Normbereiches. Im Durchschnitt liegen 8 Patient*innen mit ihren Werten oberhalb des Normbereiches. Alle übrigen Patient*innen liegen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches. Der niedrigste gemessene Wert liegt bei 0,15 ng/ml, der höchste gemessene Wert bei 1,13 ng/ml. Die Mittelwerte der Patient*innen für β -CTX ergeben im Durchschnitt einen Wert von 0,48 ng/ml.

Tabelle 32: β -CTX-Werte in ng/ml

Patient*in	<i>n</i>	↓	↑	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
1	4	0	0	0,18	0,29	0,23	0,06
2	1	0	0	0,24	0,24	0,24	-
3	6	0	1	0,15	0,53	0,24	0,15
4	1	0	0	0,32	0,32	0,32	-
5	5	0	0	0,19	0,41	0,29	0,08
6	2	0	0	0,27	0,40	0,34	0,09
7	2	0	1	0,36	0,76	0,56	0,28
8	6	0	4	0,34	0,68	0,55	0,15
9	2	0	2	0,83	1,13	0,98	0,21
10	7	0	6	0,44	1,08	0,68	0,23
11	4	0	2	0,27	0,67	0,43	0,19
12	6	0	1	0,31	0,51	0,42	0,07
13	4	0	4	0,72	0,84	0,78	0,06
14	4	0	4	0,67	0,93	0,76	0,12
15	1	0	0	0,25	0,25	0,25	-
16	2	0	1	0,37	0,52	0,45	0,11
17	1	0	1	0,83	0,83	0,83	-
18	1	0	0	0,41	0,41	0,41	-
19	1	0	1	0,55	0,55	0,55	-
20	1	0	0	0,37	0,37	0,37	-

3.2.12 Ernährungsprotokolle

Von den Patient*innen mit den Nummern 1 bis 6 liegt jeweils ein Ernährungsprotokoll über die Dauer von drei Tagen vor. Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurde retrospektiv die als Mittelwert von drei Tagen berechnete tägliche Zufuhr von Energie, Kalzium, Phosphat, Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin D₃ dieser Patient*innen in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Der Tabelle kann jeweils die prozentuale Erfüllung der empfohlenen täglichen Zufuhr – basierend auf den Empfehlungen des österreichischen Ernährungsberichtes 2017 – entnommen werden. In diesem wird Frauen eine tägliche Energiezufuhr von 1800 kcal und Männern eine tägliche Energiezufuhr von 1815 kcal empfohlen. Für Kalzium liegt die empfohlene tägliche Zufuhr unabhängig vom Geschlecht bei 1000 mg, für Phosphat bei 700 mg, für Folsäure bei 300 µg, für Vitamin B₁₂ bei 3 µg und für Vitamin D bei fehlender endogener Synthese bei 20 µg. (53) Zum Zeitpunkt der Protokollierung waren die Patient*innen zwischen 23 und 47 Jahren alt. Unter den 6 Patient*innen fanden sich 4 Frauen (67 %) und 2 Männer (33 %). In den beiden rechten Spalten der Tabelle ist jeweils die durchschnittliche tägliche Zufuhr der österreichischen Frauen bzw. Männer angegeben, welche dem österreichischen Ernährungsbericht 2017 entnommen wurde und dem Vergleich von PKU-Patient*innen mit der Allgemeinbevölkerung dient. (53)

Tabelle 33: Ernährungsprotokolle

Inhaltsstoff	Patient*in 1	Patient*in 2	Patient*in 3	Patient*in 4	Patient*in 5	Patient*in 6	Vergleichsgruppe Frauen	Vergleichsgruppe Männer
Energie in kcal	1407,1	1021,8	1368,9	738,7	2496,8	1508,9	1815,0	2452,0
prozentuale Erfüllung	78	41	76	41	139	60	101	98
Kalziumzufuhr in mg	307,6	428,9	487,5	272,3	1542,8	215,1	832,0	979,0
prozentuale Erfüllung	31	43	49	27	154	22	83	98
Phosphor in mg	723,4	693,4	797,7	483,1	1157,1	427,8	1102,0	1437,0
prozentuale Erfüllung	103	99	114	69	165	61	157	205
Folsäure in µg	189,6	146,8	424,7	109,6	199,4	271,0	253,0	305,0
prozentuale Erfüllung	63	49	142	37	66	68	84	102
Vitamin B12 in µg	1,3	0,6	0,0	-	4,0	-	3,8	5,9
prozentuale Erfüllung	44	19	0	-	134	-	127	197
Vitamin D3 in µg	1,8	0,6	0,1	-	2,4	-	2,3	2,7
prozentuale Erfüllung	9	3	1	-	12	-	12	14

4 Diskussion

4.1 PKU-Diät im Erwachsenenalter

Ob die PKU-Diät lebenslang fortzuführen ist oder im Erwachsenenalter gelockert bzw. beendet werden darf, wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. (54) Einerseits sind langsamere Reaktionszeiten, geringe Defizite in Aufmerksamkeit und Gedächtnis sowie eine höhere Anfälligkeit für emotionalen Stress und Verhaltensauffälligkeiten bei Beendigung der Diät beschrieben. Auf der anderen Seite konnten bei Patient*innen mit erhöhten Phenylalaninspiegeln im Erwachsenenalter keine Verschlechterung des IQs, der Informationsverarbeitung oder der Aufmerksamkeit in Studien nachgewiesen werden. Aufgrund von mangelnder Evidenz für eine sichere Beendigung der Diät wird in den europäischen Guidelines PKU-Patient*innen daher eine lebenslange Therapie empfohlen. (18)

Trotz dieser Empfehlung ist bei vielen unserer Patient*innen – analog zur internationalen Literatur – zu erkennen, dass die Phenylalaninwerte mit zunehmendem Alter steigen. Bei einigen Patient*innen deutet die Verteilung der Punkte im Streudiagramm mit der Variablen Phenylalanin auf der y-Achse und der Variablen Zeit auf der x-Achse sogar auf einen linearen Zusammenhang hin. Um diesen statistisch zu quantifizieren, wurden jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson und das Signifikanzniveau berechnet. Bei 9 von 20 Patient*innen beträgt der Korrelationskoeffizient nach Pearson über 65, was dafürspricht, dass die Höhe der Phenylalaninwerte mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung bei diesen Patient*innen stark positiv miteinander korreliert. Das bedeutet, je älter die Patient*innen, desto weniger streng scheinen sie ihre Diät einzuhalten. Das Signifikanzniveau liegt bei unter 0,001. Ein statistisch messbarer Zusammenhang ist somit gegeben. Da pro Patient*in mehrere Messungen durchgeführt wurden, können die Daten jedoch nicht unabhängig voneinander betrachtet werden, wodurch ein stärkerer Zusammenhang vorgetäuscht werden könnte, als tatsächlich vorliegt. Eindeutig zu erkennen ist hingegen, dass bei fast allen unserer Patient*innen die Phenylalaninwerte im Erwachsenenalter oberhalb der empfohlenen Grenze von 10 mg/dl liegen. Nur zwei Patient*innen liegen mit ihren Phenylalaninwerten mehrheitlich im Zielbereich. Auf Basis dieser Daten zeigt sich, dass sich ein Großteil der PKU-Patient*innen im Erwachsenenalter nicht mehr so streng an die Diät

hält wie empfohlen. Da eine Lockerung der Diät häufig damit einhergeht, dass weniger Eiweißersatzprodukte eingenommen werden, welche wichtige Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine enthalten, ist diese Gruppe an Patient*innen besonders gefährdet, Mikronährstoffmängel zu entwickeln. (54)

4.2 Mikronährstoffversorgung

Da es keine allgemein gültigen Empfehlungen gibt, mit welcher Menge an Mineralstoffen und Vitaminen Eiweißersatzprodukte für PKU-Patient*innen angereichert sein sollten, um eine optimale Mikronährstoffversorgung zu gewährleisten, (49) sollte die Mikronährstoffversorgung von PKU-Patient*innen regelmäßig in Studien untersucht und die Zusammensetzung der Eiweißersatzprodukte entsprechend angepasst werden. Aufgrund der geringen Größe unserer Stichprobe ist es nicht möglich, von unseren Patient*innen auf die Gesamtheit der PKU-Patient*innen zu schließen. Die Ergebnisse liefern jedoch wichtige Informationen zur Mikronährstoffversorgung der volljährigen an der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik behandelten PKU-Patient*innen und erlauben gegebenenfalls Vorschläge für eine zukünftig noch optimiertere Behandlung der Patient*innen.

Bei Durchsicht der Ernährungsprotokolle fällt auf, dass die Energiezufuhr mancher Patient*innen auffallend gering ist. Von einer unvollständigen Protokollierung der Nahrungszufuhr als mögliche Ursache wird Abstand genommen, da es sich in diesen Fällen um sehr gewissenhafte Patient*innen handelt. Es scheint wahrscheinlicher, dass diese Patient*innen an den Tagen der Protokollierung weniger konsumierten als gewöhnlich, da sie sich besonders „gesund“ ernähren wollten bzw. bei diätfreier Kost die erlaubte Menge an Phenylalanin schnell erreicht war und sie diese nicht überschreiten wollten.

Aus den Ernährungsprotokollen geht hervor, dass fast alle unserer Patient*innen die empfohlene Zufuhr an Kalzium über die natürliche Nahrung unterschreiten. Dennoch liegen alle Blutwerte für Kalzium im Normbereich oder gering darüber. Dies entspricht auch den Ergebnissen der wissenschaftlichen Literatur. In den Studien von Crujeiras et al. 2015 (65) und Kose et al. 2018 (49) konnte gezeigt werden, dass fast alle untersuchten PKU-Patient*innen mit ihren Kalziumspiegeln im Normbereich lagen. Unser Ergebnis lässt sich damit erklären, dass der Körper bei kalziumarmer Ernährung mit einer vermehrten Ausschüttung an Parathormon reagiert, welches den Kalziumspiegel im Blut – durch

Mobilisation des Kalziums aus den Knochen – im Normbereich hält. (56) Da bei unseren Patient*innen keine signifikant erhöhten Parathormonspiegel gefunden werden konnten, ist von keinem massiven Kalziummangel auszugehen. Dennoch könnten unsere Patient*innen von einer höheren Kalziumzufuhr profitieren, da kalziumarme Ernährung einen Risikofaktor für Osteoporose darstellt. (50)

Beim Vergleich von älteren mit neueren Studien fällt auf, dass sich die Mikronährstoffversorgung von PKU-Patient*innen im Laufe der Jahre verbessert hat. Während in der Studie von McMurry et al. 1992 (51) bei Kindern mit PKU signifikant niedrigere Phosphatspiegel verglichen mit der Kontrollgruppe beschrieben sind, konnte in der Studie von Kose et al. 2018 (49) gezeigt werden, dass die Phosphatspiegel der untersuchten PKU-Patient*innen sogar signifikant höher als die der Kontrollgruppe waren. In der Studie von Crujeiras et al. 2015 (65) konnte eine negative Korrelation zwischen den Phenylalanin- und Phosphatspiegeln festgestellt werden. Die Phosphatspiegel lagen bei fast allen untersuchten PKU-Patient*innen im Normbereich. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen. Da durchschnittlich fast alle unserer Patient*innen mit ihren Phosphatspiegeln im Normbereich liegen, kann die Phosphatversorgung unserer Patient*innen als ausreichend angenommen werden. Auch aus den Ernährungsprotokollen geht hervor, dass fast alle Patient*innen der empfohlenen täglichen Zufuhr nachkommen. Einige liegen mit ihrer täglichen Zufuhr sogar oberhalb der empfohlenen Menge.

Die Zufuhr von Folsäure über die natürliche Nahrung liegt bei unseren Patient*innen mehrheitlich unter der empfohlenen täglichen Menge. Dennoch liegen alle Patient*innen mit ihren Blutwerten für Folsäure durchschnittlich im Normbereich. Es kann daher von einer ausreichenden Supplementation von Folsäure – beispielsweise über Aminosäure-Mischungen – ausgegangen werden. Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen sind in der Literatur häufig hohe Folsäurespiegel beschrieben, wie etwa in den Studien von MacDonald et al. 2008 (66), MacDonald et al. 2011 (67), Crujeiras et al. 2015 (65) und Kose et al. 2018. (49) Die beschriebenen hohen Folsäurespiegel werden mit dem zu hohen Folsäuregehalt in Aminosäure-Mischungen in Verbindung gebracht. (18) In manchen Aminosäure-Mischungen wurde der Folsäuregehalt inzwischen bereits angepasst und reduziert, (46) was erklären könnte, warum bei unseren Patient*innen keine erhöhten Folsäurespiegel gefunden werden konnten. Eine weitere Erklärung wäre, dass unsere Patient*innen die Aminosäure-Mischungen in geringeren Mengen als empfohlen

einnehmen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist es jedoch nicht möglich, von unseren Patient*innen auf die Gesamtheit der PKU-Patient*innen zu schließen. Es bedarf daher größerer Studien, um zu überprüfen, ob die Folsäurespiegel von PKU-Patient*innen mehrheitlich innerhalb des Normbereiches liegen.

In der Literatur wird von mehreren PKU-Patient*innen berichtet, die einen Vitamin-B₁₂-Mangel entwickelt haben. Insbesondere Patient*innen, welche keine Supplemente einnehmen, sind einem größeren Risiko ausgesetzt. (68) Unseren Ernährungsprotokollen kann entnommen werden, dass PKU-Patient*innen über die natürliche, jedoch weitgehend vegane Nahrung mit Vitamin B₁₂ unterversorgt sind und auf die Supplementierung in der Aminosäure-Mischung angewiesen sind. In der Studie von Crujeiras et al. 2015 (65) konnte gezeigt werden, dass fast alle untersuchten PKU-Patient*innen mit ihren Blutwerten für Vitamin B₁₂ im Normbereich lagen. Auch in der Studie von Kose et al. 2018 (49) sind hohe Blutwerte für Vitamin B₁₂ bei PKU-Patient*innen beschrieben und es konnte sogar eine geringere Häufigkeit des Vitamin-B₁₂- Mangels bei PKU-Patient*innen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen. Alle Blutwerte unserer Patient*innen für Vitamin B₁₂ liegen im Normbereich oder gering darüber. Die Versorgung unserer Patient*innen mit Vitamin B₁₂ kann daher als ausreichend angenommen werden und das Risiko, einen Vitamin-B₁₂-Mangel zu entwickeln, wird als gering eingestuft.

Bei Durchsicht der Ernährungsprotokolle hinsichtlich Vitamin D fällt auf, dass alle Patient*innen die empfohlene tägliche Zufuhr über die natürliche Nahrung deutlich unterschreiten. Gemäß des österreichischen Ernährungsberichtes von 2017 nehmen österreichische Frauen täglich 2,3 µg und österreichische Männer täglich 2,7 µg an Vitamin D über die natürliche Nahrung zu sich. Dies erfüllt die empfohlene Menge zu 12 bzw. 14 %. Unsere PKU-Patient*innen nehmen täglich durchschnittlich 1,2 µg Vitamin D über die natürliche Nahrung zu sich. Dies erfüllt die empfohlene Menge zu 6 %. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in den Blutwerten für Vitamin D₃ wider. 60 % unserer Patient*innen liegen durchschnittlich unterhalb des Normbereiches und sind somit von einem Vitamin-D₃-Mangel betroffen. In der Studie von Crujeiras et al. 2015 (65) konnte bei 14 % der untersuchten PKU-Patient*innen ein Vitamin-D₃-Mangel festgestellt werden. In der Studie von Kose et al. 2018 (49) ist bei 53,6 % der PKU-Patient*innen und bei 47,2 % der Kontrollgruppe ein Vitamin-D₃-Mangel beschrieben. Ein Vitamin-D₃-Mangel ist

demnach auch bei gesunden Menschen häufig, jedoch scheinen PKU-Patient*innen durch ihre streng eiweißarme Kost ein höheres Risiko aufzuweisen. Da die meisten Eiweißersatzprodukte für PKU-Patient*innen mit Vitamin D angereichert sind, ist die Vitamin-D-Versorgung umso besser, je konsequenter sich die Patient*innen an ihre Diättempfehlung halten. (49) Da ein Vitamin-D-Mangel die Entstehung einer Osteoporose begünstigt, (56) sollte vor allem Patient*innen, die auf Eiweißersatzprodukte verzichten oder nur wenig supplementieren, zusätzlich ein Vitamin-D-Präparat verordnet werden.

4.3 Osteoporoserisiko

Basierend auf der Frage, ob PKU-Patient*innen ein erhöhtes Risiko für Osteopenie oder Osteoporose aufweisen, erfolgte eine Literaturrecherche über vorhandene Studien zur Knochengesundheit von PKU-Patient*innen. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die Knochendichte bei fast allen PKU-Patient*innen innerhalb des Normbereiches liegt. Eine verminderte Knochendichte wurde in fast allen Studien als Z-Score kleiner oder gleich -2 definiert. Die einzige Ausnahme stellt die Studie von Demirdas et al. 2017 dar, in der eine verminderte Knochendichte als Z-Score kleiner -2 definiert wurde. In der Studie von Coakley et al. 2016 konnte bei 5 % der PKU-Patient*innen eine verminderte Gesamtknochendichte festgestellt werden. (60) In der Studie von Geiger et al. 2016 fiel bei 5 % der PKU-Patient*innen im Bereich der LWS und bei 11 % im Bereich der Hüfte eine verminderte Knochendichte auf. (61) In der Studie von Demirdas et al. 2017 lag bei 5 % der PKU-Patient*innen im Bereich der LWS, bei 7 % im Bereich des Femurs und bei 6 % im Bereich der Hüfte eine verminderte Knochendichte vor. (62) In der Studie von Lubout et al. 2020 wiesen 5 % der PKU-Patient*innen eine verminderte Gesamtknochendichte auf. (63) Obwohl bei den meisten PKU-Patient*innen eine normale Knochendichte nachgewiesen werden konnte, zeigten einige Studien, dass die Z-Scores bei PKU-Patient*innen durchschnittlich etwas unterhalb der Z-Scores der Allgemeinbevölkerung lagen. Als mögliche Ursache wurde insbesondere eine unzureichende Mikronährstoffversorgung untersucht. In der Studie von Coakley et al. 2016 konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Z-Score und der Einnahme von Supplementen sowie der Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr festgestellt werden. (60) Auch in der Studie von Geiger et al. 2016 ist eine signifikant positive Korrelation zwischen der LWS-Knochendichte und der Kalziumzufuhr beschrieben. (61) Betrachtet man die Blutwerte einzelner Mikronährstoffe,

fällt auf, dass PKU-Patient*innen trotz ihrer komplexen Diät zumeist innerhalb der Normbereiche liegen. (62) So sind in der Studie von Geiger et al. 2016 bei allen PKU-Patient*innen normale Kalziumspiegel beschrieben. (61) In der Studie von Daly et al. 2021 liegen die durchschnittlichen Blutwerte bei PKU-Patient*innen für Phosphat, Kalzium, Magnesium, Vitamin D und Parathormon alle innerhalb des Normbereiches. (64) Der in der Literatur am häufigsten beschriebene Mikronährstoffmangel ist der Vitamin-D-Mangel. So konnten in der Studie von Demirdas et al. 2017 bei 20 % der PKU-Patient*innen eine zu niedrige Vitamin-D-Zufuhr sowie bei 12 % der PKU-Patient*innen zu niedrige Blutwerte für Vitamin D nachgewiesen werden. In der Studie von Geiger et al. 2016 lagen 23 % der Stoffwechselfpatient*innen mit ihren Vitamin-D-Spiegeln unterhalb des Normbereiches. (62) Zur Abschätzung des Osteoporoserisikos bei PKU-Patient*innen wurde in einigen Studien ergänzend die Frakturprävalenz untersucht. In der Studie von Demirdas et al. 2017 zeigte sich die Lebenszeitprävalenz für Frakturen bei PKU-Patient*innen vergleichbar mit jener der Allgemeinbevölkerung. (62) In einem Brief an die Autoren wurde jedoch kritisiert, dass die deutliche Mehrheit der Studienteilnehmer*innen unter 18 Jahren alt war und dass in der Kindheit ermittelte Frakturen nicht mit Fragilitätsfrakturen im Alter verglichen werden können. Weiters wurde auf Studien verwiesen, welche darauf hindeuten, dass Frakturen ein nicht unerhebliches Problem bei PKU-Patient*innen darstellen. So seien laut einer systematischen Übersichtsarbeit 53 von 264 PKU-Patient*innen (20 %) von einer klinischen Fraktur betroffen. (69) In der Studie von Lubout et al. 2020 lag die Frakturprävalenz wiederum deutlich unter jener der Allgemeinbevölkerung, welche jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns unterschätzt worden sein könnte. (63)

Studienergebnisse zur Knochengesundheit von PKU-Patient*innen sind zum Teil widersprüchlich. Zudem wurden in den Studien die Begriffe Osteopenie und Osteoporose nicht einheitlich definiert und die gewählten Definitionen entsprechen nicht den Definitionskriterien der WHO. Unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Ergebnisse wird in den europäischen Guidelines eine Empfehlung zur Knochendichtemessung mittels DXA bei PKU-Patient*innen ausgesprochen, wobei die erste Messung im späten Jugendalter erfolgen sollte. Bei einem auffälligen Messergebnis ist eine Zweitmessung nach einem Jahr empfohlen, wobei bei einem wiederholt auffälligen Messergebnis neben der Optimierung der PKU-Diät auch nach weiteren möglichen Ursachen für eine verminderte Knochendichte gesucht werden sollte. (18)

Mit dem Wunsch, Änderungen der Knochendichte möglichst früh und einfach detektieren zu können, wurde in den letzten Jahren zunehmend die Rolle von Knochenumsatzmarkern sowie deren Aussagekraft hinsichtlich Osteoporose untersucht. (70) Knochenumsatzmarker werden von Osteoblasten bzw. Osteoklasten beim Umbau von Knochen freigesetzt und dementsprechend in Knochenbildungs- sowie Knochenabbaumarker eingeteilt. Ihre Bedeutung liegt insbesondere im Monitoring der Osteoporosetherapie, da Veränderungen als Reaktion auf eine antiresorptive Therapie innerhalb von zwei Wochen auftreten, während Veränderungen in DXA-Scans erst deutlich später sichtbar sind. (71) Zudem können sie hilfreich in der Diagnostik von Knochenstoffwechselstörungen sein sowie unter Zusammenschau mit DXA-Scans prognostische Informationen bezüglich des Frakturrisikos liefern. Da Knochenumsatzmarker jedoch von physiologischen Faktoren und diversen Krankheitsbildern beeinflusst werden (70) und einer hohen analytischen Variabilität unterliegen, ist ihr Einsatz limitiert. Sie sind daher aktuell nicht zur Diagnosestellung einer Osteoporose geeignet. (71)

Bei Durchsicht der aus dem Blut bestimmten Knochenumsatzmarker unserer Patient*innen fällt auf, dass Messwerte außerhalb des Normbereiches in keinem Fall zu niedrig, sondern zu hoch sind. So liegen bei den Knochenbildungsmarkern 30 % der OC-Messwerte, 3 % der BAP-Messwerte und 42 % der P1NP-Messwerte oberhalb des Normbereiches. Beim Knochenabbaumarker β -CTX liegen 46 % der Messwerte oberhalb des Normbereiches. Erhöhte Werte für Knochenumsatzmarker sind mit einem erhöhten Umbau von Knochen assoziiert. (71) Es wäre erstrebenswert, aus dem Verhältnis von Knochenbildungs- zu Knochenabbaumarkern den Netto-Knochenverlust berechnen zu können, jedoch stellt dies aktuell eine große Herausforderung dar, zu der es weiterer Forschung bedarf. (70) Im Falle unserer Patient*innen besteht ein Hinweis auf einen erhöhten Knochenumsatz. In Studien konnte gezeigt werden, dass erhöhte Spiegel an Knochenumsatzmarkern mit einem höheren Frakturrisiko assoziiert sind. Zudem konnte bei postmenopausalen Frauen ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhten Knochenumsatzmarkern und schnellerem Knochenverlust festgestellt werden, wobei sich gezeigt hat, dass Knochenabbaumarker die Geschwindigkeit des Knochenverlustes besser vorhersagen als Knochenbildungsmarker. (71) Aufgrund oben genannter Gründe ist die Aussagekraft der Knochenumsatzmarker limitiert, sodass deren Interpretation immer in Zusammenschau mit Klinik und Knochendichtemessungen erfolgen sollte. Die nicht erhobene Frakturprävalenz unserer

Patient*innen sowie fehlende DXA-Scans stellen daher wichtige Limitationen unserer Studie dar.

4.4 Schlussfolgerung

Obwohl sich die untersuchten PKU-Patient*innen der Stoffwechselambulanz der Grazer Kinderklinik im Erwachsenenalter nicht mehr so streng an ihre Diätempfehlung halten, weisen sie durchschnittlich dennoch für fast alle untersuchten Mikronährstoffe dem Normbereich entsprechende Blutwerte auf. Einzig die Blutwerte für Vitamin D₃ liegen mehrheitlich unterhalb des Normbereiches, weswegen die Empfehlung ausgesprochen werden kann, den Patient*innen zusätzlich ein Vitamin-D-Präparat zu verordnen. Zudem kann trotz normaler Blutwerte für Kalzium die Kalziumzufuhr als verbesserungswürdig angesehen werden. So könnten die Patient*innen von einer höheren Kalziumzufuhr durch gesteigerte Einnahme ihrer Supplemente oder ein zusätzlich verordnetes Kalziumpräparat profitieren. Die bei einigen Patient*innen erhöhten Knochenumsatzmarker erlauben keine klare Aussage bezüglich eines erhöhten Osteoporoserisikos, könnten jedoch Anlass geben, diese Patient*innen auf mögliche Risikofaktoren für Osteoporose zu untersuchen und gegebenenfalls radiologisch auf eine verminderte Knochendichte zu testen.

Literaturverzeichnis

- (1) Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376(9750):1417-1427.
- (2) Blau N. Differenzialdiagnose der Hyperphenylalaninämien. *Kinder- und Jugendmedizin* 2006;6(4):225-232.
- (3) Gortner L, Meyer S. *Duale Reihe Pädiatrie*. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. p. 473-189.
- (4) Demczko M. Angeborene Stoffwechselstörungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.msmanuals.com/de/profi/pädiatrie/angeborene-stoffwechselstörungen/angeborene-stoffwechselstörungen>. Abgerufen am 27.01.2021.
- (5) Horn F, Blaeschke F. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 8. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2021. p. 490-207.
- (6) Wachtel U. Phenylketonurie: Ein Modellfall für die Entwicklung der Kinderheilkunde. Stuttgart: Schattauer; 2004. p. 56-7.
- (7) Centerwall SA, Centerwall WR. The discovery of phenylketonuria: the story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 2000;105(1):89-103.
- (8) Buck PS. *The Child Who Never Grew*. New York: John Day & Co; 1950.
- (9) Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyl Z* 1934;227(1-4):169-181.
- (10) Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;265(6790):812-813.
- (11) Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuria child. *Acta Paediatrica* 1954;43(1):64-77.

- (12) Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32(3):338-343.
- (13) Müller M. Neugeborenen-Screening: Österreichisches Programm zur Früherfassung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Hormonstörungen. o.J. Verfügbar unter: <https://www.meduniwien.ac.at/hp/neugeborenen-screening/allgemeine-informationen>. Abgerufen am 09.08.2023.
- (14) Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: A review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(6):694-699.
- (15) Rinaldo P, Tortorelli S, Matern D. Recent developments and new applications of tandem mass spectrometry in newborn screening. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(4):427-433.
- (16) Burgard P, Lindner M. Hyperphenylalaninämien: Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung. Bremen: UNI-MED-Verl; 2009. p. 32-14.
- (17) Gesundheit Österreich GmbH. Neugeborenencreening. 2019. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/geburt/geburtsablauf/neugeborenencreening>. Abgerufen am 09.02.2021.
- (18) van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162-2.
- (19) Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J* 2000;347(1):1-16.
- (20) Plata I. Biochemie: Aminosäuren, Proteine, Enzyme. 7. Aufl. Ottendorf: MEDI-LEARN Verlag GbR; 2016.
- (21) Blau N. Phenylketonurie. 2012. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=611&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=716&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=PAH-Mangel&title=PAH-Mangel&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=611&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=716&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=PAH-Mangel&title=PAH-Mangel&search=Disease_Search_Simple). Abgerufen am: 09.08.2023.

- (22) Blau N, Yue W, Perez B. Phenylalanine hydroxylase gene locus-specific database. 2023. Verfügbar unter: <http://www.biopku.org/home/pah.asp>. Abgerufen am: 09.08.2023.
- (23) Jaffe EK. New protein structures provide an updated understanding of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2017;121(4):289-296.
- (24) Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 2011;475(7356):324-332.
- (25) Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science* 2002;295(5561):1852-1858.
- (26) Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Diagnose und Therapie erblicher Stoffwechselkrankheiten*. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 54-37.
- (27) Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. *Hum Mutat* 2006 Sep;27(9):870-878.
- (28) Silbernagl S, Lang F, Gay W, Rothenburger A. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 258.
- (29) Albus C, Alexy U, Anastassiades A, Biesalski HK, Brombach C, Bub A et al. *Lexikon der Ernährung: Phenylalaninspiegel*. 2001. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/lexikon/ernaehrung/phenylalaninspiegel/6941>. Abgerufen am: 09.08.2023.
- (30) Muntau AC, Beblo S, Koletzko B. Phenylketonurie und Hyperphenylalaninämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2000;148:179-193.
- (31) Surtees R, Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(2):109.
- (32) de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, Reijngoud DJ, van Spronsen FJ. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab* 2010;99 (1):86.

- (33) Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33(4):267-271.
- (34) Janzen D, Nguyen M. Beyond. Executive function: non-executive cognitive abilities in individuals with PKU. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):47.
- (35) Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(1):22.
- (36) Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner Reinhard. Pädiatrie. 5. Aufl. Berlin: Springer; 2020. p. 673.
- (37) MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):171.
- (38) Redaktion Gelbe Liste. Aspartam. 2017. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Aspartam_15167#:~:text=Aspartam%20ist%20ein%20nahezu%20kalorienfreier,zur%20Geschmacksverbesserung%20von%20Medikamenten%20eingesetzt. Abgerufen am: 09.08.2023.
- (39) Danone Deutschland GmbH. Nutricia Loprofin. o.J. Verfügbar unter: <https://www.loprofin.de/de.html>. Abgerufen am 09.08.2023.
- (40) Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):126-8.
- (41) Brunn C. Erste Enzymsubstitutionstherapie bei PKU: Pegvaliase für Patienten mit Phenylketonurie zugelassen. 2019. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2019/daz-35-2019/erste-enzymsubstitutionstherapie-bei-pku>. Abgerufen am 09.08.2023.
- (42) Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvaliase: a novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Curr Med Res Opin* 2019;35(4):647-651.

- (43) Grisch-Chan HM, Schwank G, Harding CO, Thöny B. State-of-the-Art 2019 on Gene Therapy for Phenylketonuria. *Hum Gene Ther* 2019;30(10):1274-1283.
- (44) Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110(1).
- (45) Evans S, Daly A, MacDonald J, Preece MA, Santra S, Vijay S et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: an ongoing challenge. *Ann Nutr Metab* 2014;65(1):42-48.
- (46) Robert M, Rocha JC, van Rijn M, Ahring K, Bélanger-Quintana A, MacDonald A et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110 (6).
- (47) Biesalski H, Grimm P, Nowitzki-Grimm S. Die Nährstoffe. In: Taschenatlas Ernährung. 8. Aufl. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 300-63.
- (48) Elmadfa I, Meyer AL. Mengen- und Spurenelemente: eine Auswahl. In: Ernährungslehre. 4. Aufl. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer; 2019. p. 176-163.
- (49) Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clin Nutr* 2019;38(1):197-203.
- (50) Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Aufl. München: Elsevier; 2018. p. 909-695.
- (51) McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, Ernst SL. Bone mineral status in children with phenylketonuria--relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992;55(5):997-1004.
- (52) Clemm C. Eisenmangel: Anzeichen und Symptome. 2022. Verfügbar unter: <https://www.internisten-im-netz.de/krankheiten/eisenmangel/krankheitsbild.html#c211>. Abgerufen am 19.03.2022.
- (53) Rust P, Hasenegger V, Koenig J. Österreichischer Ernährungsbericht 2017. Wien: Department für Ernährungswissenschaften der Universität Wien; 2017.

- (54) Hoeks MP, den Heijer M, Janssen MC. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med* 2009;67(1):2-7.
- (55) Synlab Holding Deutschland GmbH. Osteoporose. o.J. Verfügbar unter: <https://www.synlab.de/human/fuer-aerzte/fachinformationen/gynaekologie/osteoporose>. Abgerufen am 09.08.2023.
- (56) Piper W. *Innere Medizin*. Berlin: Springer; 2013. p. 827.
- (57) Burton BK, Jones KB, Cederbaum S, Rohr F, Waisbren S, Irwin DE et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2018;125(3):228-234.
- (58) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). o.J. Verfügbar unter: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>. Abgerufen am 21.08.2023.
- (59) Krollner B, Krollner DM. ICD-Code: Störungen des Stoffwechsels aromatischer Aminosäuren. o.J. Verfügbar unter: <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/E70-.html?sp=SE70>. Abgerufen am 09.08.2023.
- (60) Coakley KE, Douglas TD, Goodman M, Ramakrishnan U, Dobrowolski SF, Singh RH. Modeling correlates of low bone mineral density in patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):363-372.
- (61) Geiger KE, Koeller DM, Harding CO, Huntington KL, Gillingham MB. Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food-based diets. *Nutr Res* 2016;36(1):101-108.
- (62) Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab* 2017;70(2):111-121.
- (63) Lubout CMA, Arrieta Blanco F, Bartosiewicz K, Feillet F, Gizewska M, Hollak C et al. Bone mineral density is within normal range in most adult phenylketonuria patients. *J Inherit Metab Dis* 2020;43(2):251-258.

- (64) Daly A, Högler W, Crabtree N, Shaw N, Evans S, Pinto A et al. A Three-Year Longitudinal Study Comparing Bone Mass, Density, and Geometry Measured by DXA, pQCT, and Bone Turnover Markers in Children with PKU Taking L-Amino Acid or Glycomacropeptide Protein Substitutes. *Nutrients* 2021;13(6):2075.
- (65) Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, Vitoria I, Andrade F, Roca I et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* 2015;115(4):145-150.
- (66) MacDonald A, Lee P, Davies P, Daly A, Lilburn M, Gokmen Ozel H et al. Long-term compliance with a novel vitamin and mineral supplement in older people with PKU. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(6):718-723.
- (67) MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104(10).
- (68) Walter JH. Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104(52).
- (69) Hansen KE, Binkley N, Ney DM. High Fracture Rates in Young Patients with Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab* 2018;72(1):1-2.
- (70) Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem* 2017;63(2):464-474.
- (71) Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt 2):189-202.