

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Sciences  
Studiengang Ökotrophologie

# **Systematische Literaturrecherche zum Zusammenhang zwischen Phenylketonurie und Knochengesundheit**

Bachelor-Arbeit

eingereicht von

**Cornelia Theresa Lang**

**Matrikelnummer:** XXXXXXXXXX

in Hamburg

21. Oktober 2019

- 1. Gutachterin:** Prof. Dr. Annegret Flothow (HAW Hamburg)
- 2. Gutachterin:** Prof. Dr. Sibylle Adam (HAW Hamburg)

## Vorwort

Die vorliegende Bachelorarbeit wurde im Rahmen meines Studiums der Ökotoxikologie an der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg angefertigt.

Die Idee für dieses Thema entstand bereits zu einem früheren Zeitpunkt des Studiums. Daher möchte ich mich an dieser Stelle besonders bei Prof. Dr. Flothow für die Unterstützung meiner Themenwahl und des gesamten Schreibprozesses als meine Betreuerin bedanken.

Ebenfalls geht mein Dank an Prof. Dr. Adam für die Betreuung dieser Bachelorarbeit als zweite Gutachterin.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich bei der Erreichung meines Bachelorstudiums unterstützt und ermutigt hat.

Wallehausen, 21.10.2019

Cornelia Theresa Lang

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	7
2 Theoretische Grundlagen .....	8
2.1 Klassifikation und Epidemiologie.....	8
2.2 Pathophysiologie und Symptomatik .....	10
2.3 Diagnostik .....	12
2.4 Ernährungstherapie.....	15
2.5 Zusätzliche Therapiemöglichkeiten .....	23
3 Methodik .....	25
4 Ergebnisse.....	27
5 Diskussion .....	39
6 Fazit.....	43
Literaturverzeichnis .....	45
Rechtsquellenverzeichnis.....	48
Abstract.....	49
Zusammenfassung.....	49
Eidesstattliche Erklärung.....	51

## Abkürzungsverzeichnis

AAM	Aminosäurenmischung (Amino acid mixture)
BCAA	verzweigtkettige Aminosäuren (Branched-Chain Amino Acids)
BH4	Tetrahydrobiopterin
BMD	Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density)
BMI	Body Mass Index
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (Datenbank)
DHA	Docosahexaensäure (Docosahexaenoic acid)
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry)
ECL	Elektrochemilumineszenz
EPA	Eicosapentaensäure (Eicosapentaenoic acid)
FA	Fettsäuren (Fatty acids)
FAO	Food and Agriculture Organization
GPAQ	Global Physical Activity Questionnaire
HPA	Hyperphenylalaninämie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)
IEM	angeborene Stoffwechselkrankheiten (inborn errors of metabolism)
iPTH	Intakt-Parathormon
KG	Körpergewicht
LC-PUFA	Langkettige ungesättigte Fettsäuren (Longchain Polyunsaturated Fatty Acids)
LJ	Lebensjahr
LNAA	Große neutrale Aminosäuren (Large Neutral Amino Acids)
LWS	Lendenwirbelsäule
MBD	Störung der Knochenmineralisierung (Mineral Bone Disease)
MF	Medical Food
Mg	Magnesium
MSR	Referenzwerte (Minimal safe recommendations)
NBS	Neugeborenen-Screening (Newborn-Screening)
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PAL	Phenylalaninammonialyase
Phe	Phenylalanin

PKU	Phenylketonurie
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLC	Dünnschichtchromatographie (thin layer chromatography)
TMS	Tandem-Massenspektrometrie
Tyr	Tyrosin
UNU	United Nations University
WHO	World Health Organization
WS	Wirbelsäule
ZZuIV	Zusatzstoff-Zulassungsverordnung

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phenylalaninhydroxylase-Stoffwechsel .....	10
Abbildung 2: Muster einer Testkarte für das Neugeborenen-Screening .....	13
Abbildung 3: PRISMA Flow Diagramm.....	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phänotypen der Hyperphenylalaninämien .....	8
Tabelle 2: Sollwerte der Plasma-Phe-Konzentrationen .....	16
Tabelle 3: Suchbegriff-Kombinationen in PubMed und ScienceDirect .....	25
Tabelle 4: Eigenschaften der eingeschlossenen Studien .....	32

## 1 Einleitung

Phenylketonurie ist eine seltene angeborene Störung des Aminosäurenstoffwechsels, darunter aber die am häufigsten auftretende Aminoazidopathie. Weltweit variiert die Prävalenz. Erstmals identifiziert wurde sie 1934 von Følling. Die Ursache ist ein Defekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase, welches Phenylalanin zu Tyrosin umwandelt. Dadurch kommt es zu einer pathologischen Erhöhung des Phenylalanspiegels im Blut. 1953 berichtete Bickel erstmals die Wirksamkeit einer Diät mit geringem Phenylalaningehalt bei einem Kind mit Phenylketonurie. Ohne diese protein-restriktive Ernährungstherapie kann es zu schweren neurologischen und psychointellektuellen Schäden sowie anderen Organschäden kommen (Bald, 2012; van Wegberg et al., 2017; Wendel & Ulrich, 2014). Diagnostiziert wird die Krankheit durch das Neugeborenen-Screening, für welches die PKU den Grundstein in den 1960er Jahren legte (damals noch als Guthrie-Test bezeichnet) (Bald, 2012; van Wegberg et al., 2017).

1962 wurde erstmals von einer Abnormalität im Knochenstatus von Patienten mit Phenylketonurie berichtet. Seither untersuchten einige Studien diesen Sachverhalt und berichteten ebenfalls von geringer Knochenmineraldichte, welche ein Risikofaktor für Frakturen darstellt, in Phenylketonurie. Aufgrund der Seltenheit der Krankheit gibt es allerdings keinen Konsens und es bestehen große Wissenslücken über den Schweregrad der Knochenanomalien, die biologische Ursache und Risikofaktoren für die geringe Knochenmineraldichte oder Frakturen (Demirdas et al., 2015).

Daher beschäftigt sich diese Bachelorarbeit durch eine systematische Literaturrecherche mit der Hypothese, dass Menschen mit Phenylketonurie aufgrund einer geringeren Knochenmineraldichte, ein höheres Risiko für Osteopenie bzw. Osteoporose haben als gesunde Menschen. Hierzu werden im ersten Teil die theoretischen Grundlagen zur Krankheit sowie Diagnostik und Therapie beschrieben. Im zweiten Teil werden Methodik und die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche dargestellt. Anschließend folgt die inhaltliche und methodische Diskussion der Ergebnisse mit sich daraus ergebenden Empfehlungen für Forschung und Praxis.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Klassifikation und Epidemiologie

Der Name Phenylketonurie (PKU) beschreibt, dass Phenylketone bei hohen Konzentrationen von Phenylalanin (Phe) im Blut durch den Urin ausgeschieden werden (Burgard & Wendel, 2014). In Europa hat PKU eine Inzidenz von 1 zu 10.000 neugeborenen Babys (van Spronsen et al., 2017). Zum Stand vom 11.07.2019 sind 16.244 PKU-Patienten bekannt (Blau, o. D.a).

Die PKU kann in drei Phänotypen eingeteilt werden: Klassische PKU, milde PKU/ Hyperphenylalaninämie (HPA) und milde HPA. In Tabelle 1 sind die drei Phänotypen mit den entsprechenden Serum-Phe-Konzentrationen und Restaktivität des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) dargestellt. Die Serum-Phe-Konzentrationen beziehen sich hierbei auf Blutwerte bei einer normalen Ernährung ohne Proteinrestriktion (Burgard & Wendel, 2014).

Tabelle 1: Phänotypen der Hyperphenylalaninämien

	<b>Serum-Phe-Konzentrationen</b>	<b>PAH-Restaktivität</b>
<b>Klassische PKU</b>	>1200 $\mu\text{mol/ L}$ (20 mg/ dL)	<1 %
<b>Milde PKU/ HPA</b>	>600 bis $\leq 1200 \mu\text{mol/ L}$ (10-20 mg/ dL)	1-5 %
<b>Milde HPA</b>	$\geq 120$ bis $\leq 600 \mu\text{mol/ L}$ (>1 und $\leq 10$ mg/ dL)	>5 %

Anmerkungen: Adaptiert nach Burgard & Wendel, 2014, S. 267.

In den europäischen Leitlinien wurde eine andere Einteilung zugrunde gelegt. Diese gibt außerdem an, ob eine Behandlung des Patienten notwendig ist. Es wird ebenfalls von Blut-Phe-Werten bei unbehandelter PKU ausgegangen. Patienten mit Phe-Konzentrationen von über 600  $\mu\text{mol/ L}$  sollten auf jeden Fall behandelt werden. Bei Phe-Konzentrationen zwischen 360 und 600  $\mu\text{mol/ L}$  wird eine Behandlung bis zum 12. Lebensjahr empfohlen. Im Falle von Phe-Konzentrationen von unter 360  $\mu\text{mol/ L}$  sollte der Patient während des ersten Lebensjahres beobachtet werden, aber keine Behandlung stattfinden (van Wegberg et al., 2017).



Von einer maternalen PKU spricht man bei der Schwangerschaft einer Patientin mit PKU. Um eine Entstehung des maternalen PKU-Syndroms zu verhindern wird die Blut-Phe-Konzentration vor und während der Schwangerschaft auf 120-360  $\mu\text{mol/L}$  eingestellt. Dies geschieht mittels einer Diätbehandlung und eventuellem Einsatz von BH<sub>4</sub>, die in Kapitel 2.4 und 2.5 näher erläutert werden (Trefz, 2014; van Wegberg et al., 2017). Sind die Blut-Phe-Konzentrationen bei Frauen mit unbehandelter PKU unter 360  $\mu\text{mol/L}$ , so ist keine Behandlung zur Senkung der Phe-Werte erforderlich. Mädchen und Frauen werden daher bei jeder Routineuntersuchung angehalten, ungeplante Schwangerschaften zu vermeiden und bei Planung einer Schwangerschaft eine Ernährungs- oder BH<sub>4</sub>-Therapie (oder beides) zur Einstellung der Blut-Phe-Konzentrationen auf oben genannten Bereich durchzuführen. Die Folgen von zu hohen Phe-Konzentrationen für den Fötus können intrauterine Wachstums- und geistige Retardierung, Mikrozephalie, sowie angeborene Herzfehler sein (van Wegberg et al., 2017).

Spät diagnostizierte PKU (Diagnose im Alter von  $\geq 3$  Monaten bis  $< 7$  Jahre) und unbehandelte PKU (Diagnose im Alter von  $> 7$  Jahre) kommen aufgrund fehlender Neugeborenen-Screenings (NBS; vor 1960er Jahren), fehlerhafter NBS-Diagnosen oder Einwanderung aus Ländern ohne NBS bzw. Therapie vor. Diese spät diagnostizierten Patienten weisen meist schwere geistige Behinderungen, Verhaltensstörungen und einen geringen IQ auf. Eine Ernährungstherapie mit eingeschränkter Phe-Aufnahme kann eine signifikante Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit und sogar eine Reversibilität des IQ-Verlustes bei Kindern zwischen 4-6 Jahren herbeiführen. Bei einigen, aber nicht allen unbehandelten PKU-Patienten wird ebenfalls von positiven Verbesserungen, z. B. der motorischen Funktionen und des Verhaltens, nach Einführung einer Phe-restriktiven Diät berichtet (van Wegberg et al., 2017).

Aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Arbeit wird im weiteren Verlauf auf die Phänotypen der PKU, nicht aber auf die maternale, spät-diagnostizierte oder unbehandelte PKU eingegangen.

## 2.2 Pathophysiologie und Symptomatik

PKU ist eine angeborene Stoffwechselkrankheit, bei der ein Mangel des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) vorliegt. Dadurch ist der Phe-Stoffwechsel gestört und Phe kann nicht oder nur sehr gering in Tyrosin (Tyr) umgewandelt werden, was hauptsächlich in der Leber geschieht. Der genaue Prozess des PAH-Stoffwechsels ist in Abbildung 1 beschrieben, an welchem Tetrahydrobiopterin (BH4) als Ko-Faktor beteiligt ist, sowie auch Eisen und Sauerstoff (van Wegberg et al., 2017).

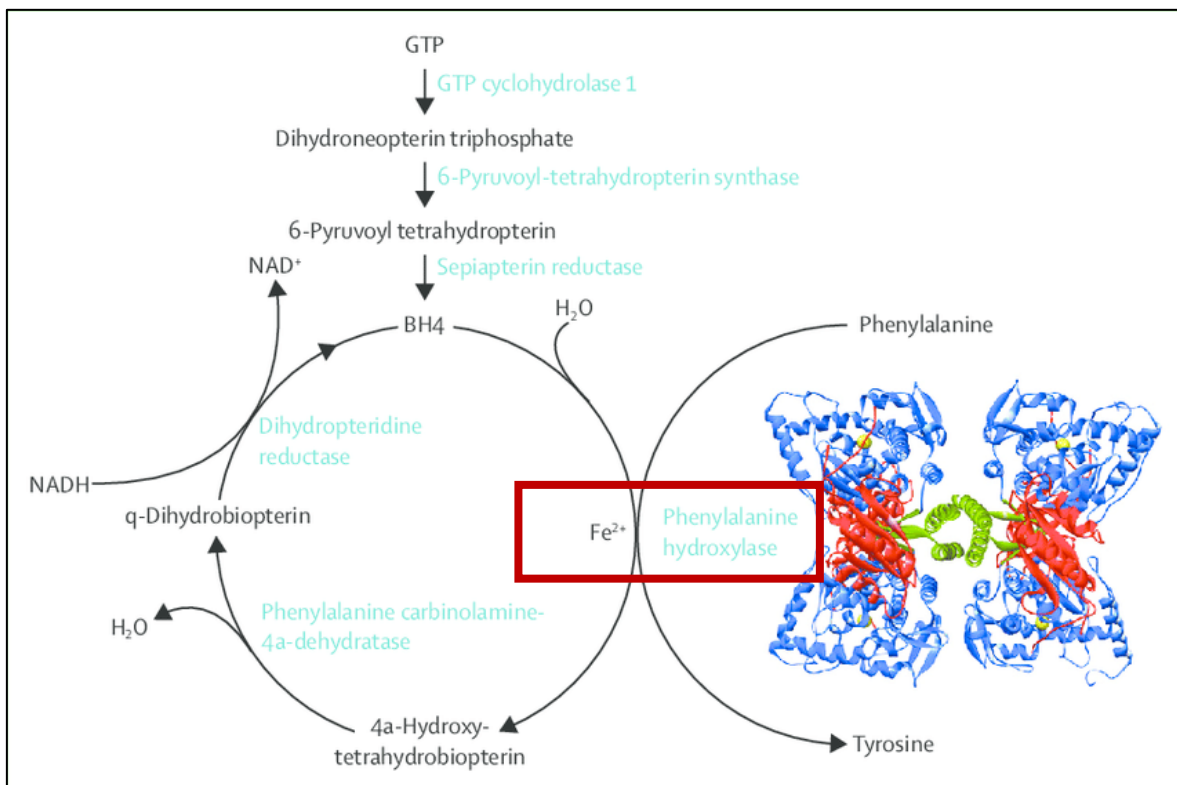


Abbildung 1: Phenylalaninhydroxylase-Stoffwechsel

Anmerkungen: aus: van Spronsen et al., 2017, S. 745. BH4 – Tetrahydrobiopterin. GTP – Guanosin-triphosphat

Die Folge dieser Störung ist die Kumulierung von Phe und seinen Stoffwechselprodukten in Blut und Gehirn, was bei nicht-Behandlung zu irreversibler geistiger Retardierung, Mikrozephalie, Epilepsien, Krampfanfällen, Verhaltensstörungen, Bewegungsstörungen, Ekzem-ähnlichen Hautausschlägen und weiteren Komplikationen führen kann (Teufel, 2014; van Wegberg et al., 2017). PKU gehört somit zu den „Stoffwechselkrankheiten vom Intoxikationstyp“ (Wendel & Ulrich, 2014, S. 7). Das Aussehen von Menschen mit unbehandelter PKU ist durch einen Mangel an Melanin

von heller Hautfarbe, blonden Haaren und blauen oder sogar roten Augen gekennzeichnet. Unbeeinträchtigt bleibt jedoch die körperliche Entwicklung und die Lebenserwartung von Patienten mit PKU im Vergleich zu gesunden Menschen (Teufel, 2014; van Wegberg et al., 2017).

PKU wird autosomal-rezessiv vererbt, d. h. das Kind erkrankt nur, wenn es jeweils von Mutter und Vater dasselbe Allel erhält. Bei PKU handelt es sich um eine Mutation auf dem Chromosom 12 (Teufel, 2014). Derzeit sind 1159 (Stand: 10.09.2019) unterschiedliche Mutationen bekannt, die die Phänotypen der PKU auslösen (Blau, o. D.b).

Es ist zwischen HPA bzw. PKU und einer BH<sub>4</sub>-Mangelerkrankung zu unterscheiden. Letztere liegt nur in ca. 2 % der PKU-Diagnosen vor. Bei der HPA handelt es sich um eine Störung der Synthese des Ko-Faktors BH<sub>4</sub>, welcher im Stoffwechsel der PAH benötigt wird. Daraus folgt ebenfalls eine verringerte Umwandlung von Phe in Tyr, die allerdings nur mit einer BH<sub>4</sub>-Supplementation ohne Phe-reduzierte Diät behandelt wird. Neurologische Probleme treten trotz normalem Blut-Phe-Spiegel auf, da BH<sub>4</sub> an der Synthese verschiedener Neurotransmitter beteiligt ist, aber kaum die Blut-Liquor-Schranke passieren kann (Bald, 2012).

Bei einer sogenannten Dual-Röntgen-Absorptiometrie-Messung (DXA-Messung) findet sich bei Kindern und Jugendlichen mit PKU eine geringere Knochenmineraldichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule und dem Femur (Oberschenkelknochen). Es wird vermutet, dass es sich hierbei um intrinsische Mechanismen handelt, da verschiedene Knochenmarker auf eine erhöhte Osteoklasten-Aktivität hinweisen. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Knochenumsatz mit gesteigerter Knochenresorption, auch wenn die Versorgung mit Kalzium, Magnesium, Zink, Vitamin D und Protein ausreichend und deren Plasmakonzentrationen inkl. Phosphor, Parathormon und alkalischer Phosphatase im Normalbereich sind. Die geringe Knochen-dichte zieht ebenfalls eine eventuell erhöhte Knochenbrüchigkeit und Fraktur- neigung mit sich (Wendel & Ulrich, 2014). Die europäischen Leitlinien empfehlen ebenfalls – neben der ausreichenden Versorgung mit Kalzium und Vitamin D – auf regelmäßige Bewegung und die Optimierung der natürlichen Proteinaufnahme zu achten, wenn möglich auch in Kombination mit BH<sub>4</sub> (van Wegberg et al., 2017).

## 2.3 Diagnostik

### Phenylketonurie

PKU wird im Regelfall durch das Neugeborenen-Screening festgestellt. Dieses ist in den Kinder-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) in Deutschland seit 2005 verbindlich geregelt (Wendel, Bettendorf & Lindner, 2009).

„Das nach diesen Richtlinien durchzuführende `erweiterte Neugeborenen-Screening´ dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten und endokrinen Störungen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden“ (Wendel et al., 2009, S. 2).

Dadurch sind schwere symptomatische Verläufe in Deutschland sehr selten geworden (Bald, 2012; Teufel, 2014)

Im Neugeborenen-Screening werden Säuglinge auf 12 Stoffwechselkrankheiten untersucht, die in die Obergruppen Endokrinopathien, Aminoazidopathien, Organoazidopathien, Fettsäureoxidationsstörungen und Carnitinzyklusdefekte sowie Andere eingeteilt werden können. Phenylketonurie gehört zusammen mit der Hyperphenylalaninämie (HPA) und der Ahornsirupkrankheit (MSUD) zu den Aminoazidopathien. Schon wenige Tage nach der Geburt führen die meisten der untersuchten Krankheiten zu schweren Schäden, u. a. am zentralen Nervensystem (Wendel et al., 2009).

Das erweiterte Neugeborenen-Screening umfasst die Aufklärung der Eltern vor der Durchführung des Screenings mittels eines Informationsblatts und durch einen Arzt/ eine Ärztin, in Ausnahmefällen auch einer Hebamme oder des Laborarztes/ der Laborärztin eines Screening-Labors (Nennstiel et al., 1997/2019). Dabei wird

„eine Erläuterung des Screening-Zieles [...], des Screening-Prozesses, des voraussichtlichen Nutzens, des möglichen Schadens (Konsequenzen) bei Nicht-Teilnahme, der möglichen Risiken sowie der Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse“ (Nennstiel et al., 1997/2019, S. 5)

vorgenommen. Das Labor kann die Analyse nur dann durchführen, wenn die Einwilligung durch die Unterschrift mindestens eines Elternteils und der aufklärenden Person nachgewiesen werden kann. Der Leistungserbringer, also der behandelnde Arzt/ die behandelnde Ärztin oder Hebamme, ist für die Durchführung und die Sicherstellung des Erhalts eines Befundes verantwortlich (Nennstiel et al., 1997/2019).

Um die angeborenen Stoffwechselkrankheiten diagnostizieren zu können, wird dem Neugeborenen im Normalfall zwischen der 36. und 72. Lebensstunde eine Blutprobe an der Ferse entnommen. Das Blut wird auf eine Testkarte mit 4 Kreisen aus Filterpapier gegeben, wie in Abbildung 2 zu sehen (Nennstiel et al., 1997/2019).

**Kostenträger**  
 gesetzlich versichert → Nr. der Krankenkasse  
 Selbstzahler (siehe Rückseite) Name der Krankenkasse

**Neugeborenes**  
 Nachname  
 Vorname  
 Geburtstag  
 Geburtszeit (Uhr)  
 Probenentnahmedatum  
 Probenentnahmezeit (Uhr)  
 Geburtsgewicht bzw. Gewicht bei Kontrolle (g)  
 Gestationsalter (SSW)  
 Geschlecht: M W ja  
 Z.n. Transfusion  
 Z.n. Corticoid-Gabe  
 Z.n. Dopamin-Gabe  
 parenterale Ernährung

**Mutter**  
 Nachname  
 Vorname  
 Adresse  
 Postleitzahl Ort  
 Telefonnummer der Mutter mit Vorwahl  
 Sonstiges (z.B. Nummer der Erstscreeningkarte, positive Familienanamnese etc.):

**Erstkarte**  
 Zweitkarte  
 Kontrollkarte

0302  
 ABCDEF  
 Barcode-Etikette bitte hier aufkleben  
 1234567890  
 09.2008.CP

Möglichst alle Kreise vollständig mit Blut füllen. Filterpapier nicht anrassern! Blutproben gut lufttrocknen lassen.

Abbildung 2: Muster einer Testkarte für das Neugeborenen-Screening

Anmerkungen: aus Nennstiel et al., 1997/2019, S. 11.

Auf der Testkarte müssen wichtige Daten wie Angaben zum Neugeborenen und die Adresdaten und Telefonnummer eines Elternteils vermerkt sein. Die vier Kreise werden rasch mit Kapillar- oder Venenblut betropft und anschließend an der Luft getrocknet. Es ist darauf zu achten, dass die Blutstropfen nicht durch Wärme, Feuchtigkeit, Desinfektionsmittel oder andere Substanzen kontaminiert werden, da sonst das Ergebnis verfälscht wird (Nennstiel et al., 1997/2019).

Die Testkarten müssen schnellstmöglich, jedoch spätestens am übernächsten Tag, an ein berechtigtes Labor zur Durchführung des Screenings gesendet werden. Der

Befund wird der verantwortlichen ärztlichen Person schriftlich übersandt. Bei einem unauffälligen Ergebnis werden die Eltern nur auf Nachfrage informiert. Besteht der Verdacht, dass eine Zielkrankheit vorliegt, so muss das Screening-Labor umgehend den behandelnden Arzt/ die behandelnde Ärztin telefonisch verständigen. Diese wiederum müssen die Eltern sofort über das Ergebnis des Neugeborenen-Screenings in Kenntnis setzen und das weitere Vorgehen besprechen. Das Screening-Labor spricht hierzu Empfehlungen für weitere Behandlungsschritte, wie eine Wiederholungsuntersuchung mit Trockenblut, aus. Die Eltern und das Neugeborene werden an ein Stoffwechselzentrum überwiesen, welches die ausführliche Aufklärung der Eltern über die vermutete Krankheit, weitere Tests, um die Diagnose zu bestätigen, und die anschließende geeignete Diättherapie je nach Ausmaß der Phe-Konzentrationen einleitet. In diesen Stoffwechselzentren sollte eine lebenslange Nachsorge stattfinden, auch noch im Erwachsenenalter (Nennstiel et al., 1997/2019).

Bei einer Differenzial-Diagnose von Hyperphenylalaninämie aller Art sollte ausgeschlossen werden, dass eine BH4-Mangelkrankung vorliegt. Diese wird mithilfe der Messung von Pterinen in Blut und Urin und der Aktivität von Dihydropterin-Reduktase in Trockenblutproben nachgewiesen (van Wegberg et al., 2017).

Weitere Informationen und das genaue Vorgehen des Neugeborenen-Screenings können in den Leitlinien für das Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen von Nennstiel et al. (1997/2019) oder in „Neugeborenen-Screening in Deutschland“ (Wendel et al., 2009) ausführlich nachgelesen werden.

#### Knochengesundheit/ BMD:

In den europäischen Leitlinien wird die Messung der BMD bei PKU-Patienten erläutert. Diese sollte über einen DXA-Scan, der erstmalig im späten Jugendalter (12-18 Jahre) durchgeführt wird. Ist der BMD normal, so ist keine weitere Messung erforderlich, außer es gibt klinische Gründe dafür. Bei einer abnormalen BMD sollte die DXA nach einem Jahr wiederholt werden. Bleibt eine Osteoporose ( $BMD < -2,5 SD$ ) trotz Ernährungsanpassung und körperlicher Bewegung bestehen, so sollte auf andere mögliche Auslöser für Osteoporose untersucht werden. Eine Behandlung soll sich am Schweregrad der Osteoporose orientieren. Wenn die BMD-Ergebnisse

weiterhin niedrig, aber stabil sind, ist eine jährliche Messung unnötig (van Wegberg et al., 2017).

Bei Kindern unter 12 Jahren sollte nur eine BMD-Messung durchgeführt werden, wenn konkrete klinische Gründe vorliegen oder wenn bekannt ist, dass ein besonderes Risiko für stoffwechselbedingte Knochenerkrankungen vorliegt. Dies gilt ebenfalls für erwachsene Patienten über 18 Jahren (van Spronsen et al., 2017).

Die Ergebnisse der BMD-Messung werden in T-Scores ausgegeben. Sie beschreiben, um wie viele Standardabweichungen (SD) der BMD eines Patienten vom erwarteten Durchschnittswert eines gesunden, jungen Erwachsenen abweicht. Ein T-Score zwischen -1 und -2,5 wird nach der Definition der World Health Organization (WHO) als Osteopenie, ein T-Score von  $<-2,5$  als Osteoporose bezeichnet (Demirdas et al., 2015).

Z-Scores hingegen beschreiben die Anzahl an SDs, um die sich der BMD eines Patienten und der Durchschnittswert für alters- und geschlechtsspezifische BMD, unterscheiden. Für Kinder findet am Häufigsten die Verwendung von Z-Scores statt (Demirdas et al., 2015). Die Organisation „The International Society for Clinical Densitometry“ (ISCD) gibt in ihrer offiziellen Stellungnahme zur Beurteilung der Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen an, dass die bevorzugte Bezeichnung für BMD Z-Scores  $\leq -2$  SD „Low bone mineral mass or bone mineral density“ (International Society for Clinical Densitometry Inc. [ISCD], 2013/2019, o. S.) ist. Die Diagnose von Osteoporose sollte sich nicht nur auf densitometrische Werte stützen, sondern mit einer signifikanten Krankengeschichte von Frakturen gekoppelt werden (ISCD, 2013/2019).

Bei erwachsenen Patienten mit PKU sollte regelmäßig auf Osteopenie unter Verwendung eines Frakturrisikoprofils untersucht und generell auf eine Osteoporose- und Frakturprophylaxe geachtet werden (Wendel & Ulrich, 2014).

## 2.4 Ernährungstherapie

2017 wurden die europäischen Leitlinien für PKU veröffentlicht. Dadurch sollte eine Vereinheitlichung des Managements dieser Krankheit gewährleistet werden, da es viele unterschiedliche lokale und nationale Leitlinien in Europa gab. Sie umfassen 70 Aussagen von denen 10 als wichtigste Kernaussagen mit der höchsten Priorität

gelten. Die Evidenzlevel der einzelnen Aussagen geht von „✓“ (aufgrund eines Mangels an Publikationen zu einem Thema besteht keine Möglichkeit das Evidenzlevel zu beurteilen) bis „B“, wobei am häufigsten die Evidenzgrade „C“ und „D“ vorliegen (van Spronsen et al., 2017). Diese Arbeit konzentriert sich auf die Empfehlungen zu Ernährung bei PKU und zur Knochengesundheit, alle weiteren Aspekte der Leitlinie werden nicht thematisiert.

Die Basis der Behandlung von PKU bildet eine spezielle Diät, die normalerweise ein Leben lang eingehalten werden muss. Die Einleitung und Betreuung der Ernährungstherapie bei Patienten mit PKU findet in einem dafür spezialisierten Stoffwechselforschungszentrum statt. Generell sollte die Therapie so früh wie möglich (vor dem 10. Lebensstag) eingeleitet werden, um neurologische, psychointellektuell oder andere Organ-Schäden zu vermeiden (van Wegberg et al., 2017). Dabei sollen die Sollwerte der Plasma-Phe-Konzentrationen, wie in Tabelle 2 dargestellt, eingehalten werden.

*Tabelle 2: Sollwerte der Plasma-Phe-Konzentrationen*

<b>Alter der Patienten</b>	<b>Plasma-Phe-Konzentration</b>
0-9 Jahre	40-240 µmol/ L = 0,7-4 mg/dl
10-16 Jahre	40-900 µmol/ L = 0,7-15 mg/dl
>16 Jahre	40-1200 µmol/ L = 0,7-20 mg/dl
Umrechnungsfaktor für Plasmaphenylalanin: mg/dl ↔ µmol/ L: (60,54).	

*Anmerkungen:* aus Burgard & Wendel, 2014, S. 267

In den europäischen Leitlinien werden die Sollwerte in zwei Gruppen definiert:

- 1) Patienten <12 Jahre: Obergrenze der Plasma-Phe-Konzentration = 360 µmol/ L
- 2) Patienten >12 Jahre: Obergrenze der Plasma-Phe-Konzentration = 600 µmol/ L.

Es werden keine Werte für die Mindestaufnahme von Phe angegeben (van Spronsen et al., 2017).

Die Ernährungstherapie besteht aus drei Teilen: einer Einschränkung der Proteinaufnahme aus (natürlichen) Lebensmitteln, einem Phe-freien L-Aminosäuren Supplement und Lebensmitteln mit niedrigem Proteingehalt (van Wegberg et al., 2017; Wendel & Ulrich, 2014). Auf diese drei Teile wird im Folgenden näher eingegangen.



### Einschränkung der Proteinaufnahme aus (natürlichen) Lebensmitteln:

Phe ist eine essenzielle aromatische L-Aminosäure, die für die Synthese von Proteinen im Körper benötigt wird. Daher muss sie in einem Maß zugeführt werden, indem die Phe-Konzentrationen im Plasma zwar im empfohlenen Bereich bleiben, aber genug für Wachstum und Geweberegeneration zur Verfügung steht (van Wegberg et al., 2017).

Die Phe-Toleranz eines Patienten sollte individuell ermittelt werden. Sie wird angegeben in mg Phe/ Tag, die die Blut-Phe-Konzentration im Sollbereich hält bzw. kann auch von einer Toleranz von natürlichem Protein gemessen in g Protein/ Tag gesprochen werden. Die Toleranzgrenze ist u. a. abhängig vom Phänotyp der PKU, der Energiezufuhr, der Dosierung und Aufteilung des Phe-freien L-Aminosäuren Supplements und dem Sollbereich der Blut-Phe-Konzentrationen. Die Höhe der Phe-Toleranz ist wichtig, um die Aufnahme von natürlichem Protein eines Patienten zu maximieren. Die Phe-Toleranz ist im Säuglingsalter am höchsten, nimmt aber ab dem Alter von 1 Jahr stetig ab. Kinder mit klassischer PKU vertragen nur zwischen 200-500 mg Phe pro Tag, bei den anderen Phänotypen der PKU können die Kinder in der Regel mehr als 500 mg Phe pro Tag vertragen. Im Vergleich hierzu haben gesunde Menschen eine durchschnittliche tägliche Phe-Aufnahme aus der Nahrung von bis zu 3400 mg/ Tag, unabhängig von Alter und Geschlecht. Die Toleranz sollte regelmäßig geprüft werden, vor allem nach Wachstumsschüben oder Umstellung der Behandlungsmodalitäten, um eventuell die Aufnahme von natürlichem Protein steigern zu können (van Wegberg et al., 2017).

Aufgrund dessen ist ein Phe-Mangel (Plasma Phe-Konzentrationen  $<120 \mu\text{mol/ L}$ ) ebenso zu vermeiden, wie zu viel Phe in der Ernährung. Symptome eines Mangels können Anorexia nervosa, Haarausfall, Apathie oder Wachstumsstörungen bei Vorschulkindern sein. Ein extremer Mangel kann sogar zum Tod führen (van Wegberg et al., 2017).

Zur Einschränkung der Phe-Aufnahme müssen Lebensmittel mit hohem Proteingehalt vermieden werden. Brot, Mehl und Nudeln aus Weizenmehl enthalten zu viel natürliches Protein und sind somit in einer Phe-restriktiven Diät nicht erlaubt. Getreidemehlprodukte können durch Ersatzprodukte aus Weizen-, Kartoffel- oder

Maisstärke ausgetauscht werden. Ebenso sind Fisch, Fleisch, Milch und Milchprodukte sowie Eier zu vermeiden (Böhles, 2016; van Wegberg et al., 2017).

#### Phe-freie L-Aminosäuren Supplementation:

Durch die geringe Proteinaufnahme in Folge der Phe-reduzierten Diät muss der Proteinbedarf für das Wachstum von Kindern und andere physiologische Prozesse anderweitig gedeckt werden. Hierbei kommen Phe-freie L-Aminosäuren Supplemente zum Einsatz, die alle notwendigen L-Aminosäuren (außer Phe) in ausreichender Menge liefern sollen. 35 % bis 50 % des gesamten Aminosäuren-Bedarfs werden durch große neutrale Aminosäuren (LNAA's) gedeckt, die im weiteren Verlauf dieses Kapitels betrachtet werden (van Wegberg et al., 2017).

Den Supplementen sind oft Kohlenhydrate, LC-PUFA's, Vitamine und Mineralien zugesetzt, um einem Mangel dieser Nährstoffe vorzubeugen. Die Dosis des Supplements hängt vom Gesamtbedarf an Protein des Patienten ab, der sich nach den anerkannten Empfehlungen der WHO/FAO/UNU von 2007 für die Zufuhrmenge an Proteinen richtet. Der Proteinbedarf sollte außerdem nach dem größten- und altersabhängigen Idealgewicht berechnet werden, da der Bedarf sonst, z. B. bei übergewichtigen Patienten, zu hoch angesetzt wird. Allgemein sollten nicht mehr als 20 % des Energiebedarfs mit Proteinen gedeckt werden. Allerdings sind die Supplemente biologisch weniger wirksam als natürliches Protein. Um dies auszugleichen und die Wirkung auf die Blut-Phe-Kontrolle zu verbessern, wird empfohlen, einen Aufschlag von ca. 40 % zusätzlich an L-Aminosäuren-Supplement zu geben (Böhles, 2016; van Wegberg et al., 2017).

Eine Beispielrechnung für die Menge an L-Aminosäuren eines Mannes mit 100 kg (Idealgewicht wären 70 kg), der 6 g/ Tag natürliches Protein aufnehmen darf, ist:

$70 \text{ kg Idealgewicht} * 0,8$  (*Empfehlung zur Proteinaufnahme*)

$= 56 \text{ g pro Tag}$  (*Gesamtproteinbedarf*)

$56 \text{ g pro Tag (Gesamtproteinbedarf)} - 6 \text{ g pro Tag (natürliche Proteinaufn.)}$

$= 50 \text{ g pro Tag}$  (*Bedarf an L – Aminosäuren*)

$50 \text{ g pro Tag (Bedarf an L – Aminosäuren)} * 1,4$  (*40 % Aufschlag*)

$= 70 \text{ g pro Tag}$  (*Sollaufnahme von L – Aminosäuren*)

(van Wegberg et al., 2017).

Die L-Aminosäuren senken den Blut-Phe-Spiegel. Werden die Phe-freien L-Aminosäuren Supplemente nicht wie verschrieben eingenommen, so steigt die Phe-Konzentration im Blut wieder an. Eine höhere Phe-Toleranz und verbesserte Phe-Kontrolle werden mit höheren Dosen der Supplemente in Zusammenhang gebracht. Die optimale Zusammensetzung der einzelnen L-Aminosäuren in den Supplementen ist nicht bekannt (van Wegberg et al., 2017).

Die Phe-freien L-Aminosäuren Supplemente haben auch Nebenwirkungen, da sie hyperosmolar sind. Mögliche unerwünschte Wirkungen können Magen-Darm-Störungen, Diarrhöe, Obstipation oder Abdominalschmerzen sein. Die lebenslange Einnahme steht im Zusammenhang mit Proteinurie und verminderter glomerulärer Filtrationsrate bei Erwachsenen (van Wegberg et al., 2017).

Die Einnahme des Aminosäuren-Supplements sollte in mindestens 3 gleichen Portionen über den Tag verteilt stattfinden, um Verluste der Aminosäuren durch Oxidation und Schwankungen der Blut-Phe-Konzentration zu vermeiden. Dosis und Administration sollten durch den behandelnden Arzt und/ oder den spezialisierten Ernährungsberater ermittelt werden. Um den Patienten die Einnahme der Supplemente zu erleichtern, können sie aus verschiedenen Darreichungsformen, wie z. B. als Pulver (mit oder ohne Geschmack), in verzehrfertiger, flüssiger Form, Tabletten, etc., wählen. Aufgrund mangelnder Daten kann allerdings kein konkreter Rückschluss in Bezug auf die Dosis der Supplemente in der PKU-Behandlung gezogen werden (van Wegberg et al., 2017).

### Lebensmittel mit geringem Proteingehalt:

Als Alternative zu oben genannten zu vermeidenden Lebensmitteln wurden einige Ersatzprodukte mit geringem Proteingehalt entwickelt. Diese sind wichtig, um PKU-Patienten bei der erfolgreichen Einhaltung der Diät zu unterstützen und eine Lebensmittelvielfalt zu schaffen. Sie sollten allerdings nicht mehr Energie, Fett, Kohlenhydrate oder Zucker enthalten als die entsprechenden natürlichen Lebensmittel. Ebenso sollte der maximale Phe-Gehalt nicht mehr als 50 mg Phe pro 100 g Ersatzprodukt sein (entspricht ca. 1 g Protein/ 100 g Produkt). Diese Produkte liefern ungefähr 35 % bis 50 % der gesamten Energiezufuhr bei Patienten mit klassischer PKU (van Wegberg et al., 2017).

Obst und Gemüse enthält in der Regel nur ca. 30-40 mg Phe/ g Protein. Im Vergleich hierzu enthalten Milch und Getreide ca. 50 mg Phe/ g Protein. Mit Ausnahme von Kartoffeln, die einen variierenden Phe-Gehalt haben, können Obst und Gemüse mit einem Phe-Gehalt <75 mg/ 100 g Lebensmittel unbegrenzt in kleinen Portionen gegessen werden. Sie haben nur geringe Auswirkungen auf die Blut-Phe-Konzentration. Dadurch ist eine größere Vielfalt in der Ernährung möglich, die helfen können, die Einhaltung der strengen Diät zu erleichtern (van Wegberg et al., 2017).

### Zusätzliche Supplementationen:

Da die Umwandlung von Phe in Tyr bei PKU gestört ist, „entsteht ein relativer Tyrosinmangel; Tyrosin wird zu einer partiell essenziellen Aminosäure“ (Burgard & Wendel, 2014, S. 266). Da sie nicht mehr oder nur teilweise im Körper hergestellt werden kann, muss sie somit supplementiert werden. Tyr wird bei der Biosynthese der Neurotransmitter Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin, sowie von Thyroxin und dem Hautfarbstoff Melanin benötigt. Es wird allen Phe-freien L-Aminosäuren Supplementen zugesetzt. Die meisten Supplemente weisen einen Tyr-Gehalt von ca. 100 mg/ g Proteinäquivalent auf, welcher deutlich die Menge in einer normalen ausgewogenen Ernährung übersteigt. Es ist nicht bekannt, wie hoch die optimale Menge an Tyr in einer Phe-reduzierten Diät sein soll, allerdings ist die zusätzliche Einnahme von Tyr-Supplementen zum Aminosäuren-Supplement nicht zu empfehlen (van Wegberg et al., 2017; Wendel & Ulrich, 2014).

Eine weitere mögliche Ergänzung der PKU-Diät sind die sogenannten „Large Neutral Amino Acids (LNAA)“ (van Wegberg et al., 2017, S. 28). Neben Phe gehören hierzu Tryptophan, Tyrosin, Histidin, Methionin, Threonin, Leucin, Isoleucin und Valin. In der Behandlung der PKU werden ihnen mehrere mögliche Funktionen zugeschrieben. Zum einen sollen sie die Blut-Phe-Konzentrationen in Blut und Gehirn senken, indem sie mit Phe an der Blut-Darm-Schranke bzw. an der Blut-Hirnschranke in Konkurrenz treten. Zum anderen sollen sie die Konzentrationen von Neurotransmittern (Serotonin, Norepinephrin und Epinephrin) und LNAAs (Tyr, Tryptophan, Valin, Leucin, Isoleucin und BCAA) erhöhen. PKU-Patienten, die nur schwer die Phe-reduzierte Diät durchhalten, könnten von diesem Supplement profitieren. Der standardmäßige Einsatz der LNAAs findet aufgrund von zu geringer Evidenzlage aber nicht statt. Es werden hierfür mehr Studien zu Dosierung und optimaler Zusammensetzung der Aminosäuren in LNAA-Supplementen benötigt. Kinder unter 12 Jahren und schwangere PKU-Patientinnen sollten ebenfalls von dieser Therapiemöglichkeit ausgeschlossen werden (van Wegberg et al., 2017).

#### Weitere Besonderheiten:

Bei einem PKU-Patienten wird von denselben durchschnittlichen Referenzmengen der Energiezufuhr, Makro- und Mikronährstoffen wie für einen gesunden Menschen ausgegangen. Es sollte auf eine ausgewogene Ernährung geachtet werden, damit kein Nährstoffmangel oder Katabolismus eintritt. Ebenfalls ist eine Überversorgung von Nährstoffen, die eventuell toxisch wirken kann, zu vermeiden. Die den Phe-freien L-Aminosäuren-Supplementen zugesetzten Nährstoffe (Vitamine, Mineralstoffe, LC-PUFA's) sollten ebenfalls in einer Menge vorliegen, die den normalen Referenzmengen eines gesunden Menschen entsprechen. Bei den routinemäßigen Untersuchungen wird empfohlen, eine Erfassung der Ernährungsdaten durchzuführen, um Nährstoffmängel besonders bei Patienten ohne verschriebene Phe-freie L-Aminosäuren-Supplemente (mit zugesetzten Mikronährstoffen) oder bei Patienten, die die Diät nicht einhalten, frühzeitig zu erkennen (van Wegberg et al., 2017).

Das Süßungsmittel Aspartam besteht zu 50 % aus Phe, 40 % aus Asparaginsäure und 10 % aus Methanol. Daher ist es eine Phe-Quelle und sollte vermieden werden. Es wird häufig Softdrinks, Kaugummi, Süßigkeiten, Süßspeisen zugesetzt und auch

als Tafelsüße verwendet. Beispielsweise enthält eine Dose Diät-Cola (360 mL) ca. 130 mg, ein Stück zuckerfreier Kaugummi ca. 5 mg Aspartam. Alternativ sollten Süßungsmittel ohne Phe, wie Sucralose, Saccharin oder Acesulfam K verwendet werden (van Wegberg et al., 2017). Auf Produkten, die Aspartam (oder Aspartam-Acesulfamsalz) enthalten ist der Warnhinweis „Enthält eine Phenylalaninquelle“ verpflichtend anzugeben (§ 9 Abs. 4 ZZuIV).

Bei Säuglingen mit PKU sollte Stillen in Kombination mit einer Phe-freien Säuglings-L-Aminosäuren-Formula eingesetzt werden, da es mit ausreichender Kontrolle der Blut-Phe-Werte und Wachstum assoziiert wird. Zudem bietet das Stillen einige ernährungsphysiologische, psychologische und praktische Vorteile. Muttermilch hat generell eine geringe Phe-Konzentration (46 mg/ 10 mL), enthält mehrfach ungesättigte Fettsäuren und gibt der Mutter einen Teil der Kontrolle über den Fütterungsprozess (van Wegberg et al., 2017). Dabei gibt es unterschiedliche Ansätze zur Still-Technik. Beim Stillen nach Bedarf wird dem Säugling vor dem Stillen eine abgemessene Menge an Phe-freier Säuglingsformula gegeben. Erst dann wird der Säugling mit Muttermilch bis zur Sättigung gestillt. So wird die aufgenommene Menge an Phe durch die Muttermilch reduziert. Die Menge an Phe-freier Säuglingsnahrung wird anhand der Blut-Phe-Konzentrationen bemessen. Bei der alternierenden Fütterung wird zwischen Phe-freier Säuglingsnahrung und Muttermilch abgewechselt (Böhles, 2016; van Wegberg et al., 2017).

Allgemein sollten Patienten, die sich Phe-arm ernähren, eine jährliche Überprüfung ihres Ernährungsstatus durchführen lassen. Diese schließt eine klinische Untersuchung (inkl. Gewicht, Größe, BMI) und die Überprüfung klinischer Parameter (Plasma-Aminosäuren, -Homozystein, Hämoglobin, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen und Eisen) ein. Mikronährstoffe (Kalzium, Zink, Selen) und Nebenschilddrüsenhormone sollten bei klinischer Indikation ebenfalls gemessen werden (van Wegberg et al., 2017).

Bei Krankheit sollte sich die medizinische Behandlung nicht von der eines gesunden Menschen unterscheiden, auch wenn sich Änderungen der Stoffwechsellage ergeben können. Durch z. B. Infektionen oder Gastroenteritis steigt die Phe-Konzentration im Blut, da durch katabole Prozesse das Muskelprotein abgebaut und Phe freigesetzt wird. Um diesen Prozessen entgegenzuwirken, wird empfohlen, den

Patienten Phe-freie L-Aminosäuren Supplemente und kohlenhydratreiche Getränke zu geben, sowie die Phe-Aufnahme durch die Nahrung zu reduzieren. Wenn möglich sollten Aspartam-freie Medikamente eingesetzt werden. Falls diese nicht vorhanden sind, wird empfohlen, Medikamente mit Aspartam (z. B. Antibiotika) einzusetzen, bevor der Patient unbehandelt bleibt. Um die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zu verbessern, sollte eine Behandlung mit Antipyretika/ Analgetika (z. B. Ibuprofen oder Paracetamol) in Erwägung gezogen werden. Ebenso ist auf einen ausreichenden Impfschutz zu achten und eventuell sollten Säuglinge gegen Rotaviren mittels einer Schluckimpfung geschützt werden (van Wegberg et al., 2017).

Die Phe-reduzierte Diät sollte ein Leben lang durchgeführt werden. Eine Absetzung der Diät (im Teenager- bis Erwachsenenalter) wird nicht empfohlen, auch wenn die Einhaltung mit einer großen Belastung für den PKU-Patienten verbunden ist. Wird die Diät abgesetzt, treten nicht unmittelbar klinische Veränderungen auf. Allerdings sind nach einiger Zeit Verschlechterungen in Reaktionszeit, Aufmerksamkeit und im Arbeitsgedächtnis sowie Zeichen von Organschäden zu beobachten (van Wegberg et al., 2017; Wendel & Ulrich, 2014).

Weitere Empfehlungen für die Behandlung der PKU sind in den europäischen Leitlinien (van Wegberg et al., 2017) und ihrer Kurzfassung (van Spronsen et al., 2017) zu finden. Deutsche Leitlinien zur Behandlung und Diagnostik der PKU sind bisher nicht vorhanden.

## 2.5 Zusätzliche Therapiemöglichkeiten

Die diätetische Therapie der PKU kann in manchen Fällen von einer medikamentösen Behandlung unterstützt werden.

Die bisher effektivste medikamentöse Behandlung ist das Präparat Sapropterindihydrochlorid (Kuvan®), die synthetische Form des Tetrahydrobiopterin (BH4). Es wird auf individueller Basis geprüft, ob ein Patient auf BH4 anspricht. Dies hängt u. a. von der Restaktivität der PAH und dem Genotyp der PAH-Mutation ab. Getestet wird dies vor der Einleitung der Therapie durch einen BH4-Belastungstest über die Dauer von 24-48 Stunden. Hierzu wird den Patienten eine Tages-Dosis von 20 mg BH4/ kg Körpergewicht verabreicht. Spricht der PKU-Patient auf BH4 an, so sollte der Ausgangswert der Blut-Phe-Konzentration um mehr als 30 % abgesunken sein.

Eine ärztliche Verschreibung von BH4 erfolgt nach einem positiven Belastungstest nur, wenn die Langzeitwirkung über mehrere Wochen bis Monate durch die jeweilige Anpassung der BH4-Dosis, Aufnahme natürlicher Proteine und Phe-freien L-Aminosäuren Supplements überprüft wurde. Die BH4-Behandlung zeigt eine signifikante Senkung der Blut-Phe-Konzentration, geringe Schwankungen in der Blut-Phe-Kontrolle und eine verbesserte Phe-Toleranz bei keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Sollte sich der Blut-Phe-Spiegel trotz der Erhöhung der BH4-Dosis nicht verbessern und die empfohlenen Sollwerte ständig überschreiten oder sich der Ernährungszustand verschlechtern (z. B. Übergewicht oder Nährstoffmängel), ist die Behandlung abzubrechen. Die Behandlung mit BH4 scheint eine Verbesserung bzw. zumindest ein Gleichbleiben der kognitiven Leistung, Verhaltensprobleme und allgemeine Lebensqualität zu begünstigen. Unbehandelte erwachsene PKU-Patienten zeigen signifikant weniger Verhaltensstörungen und verbessertes Sozialverhalten. Für schwangere Patienten gibt es unzureichende Daten für eine BH4-Behandlung. Sie wird nur in Betracht gezogen, wenn die Patientin vor und während der Schwangerschaft die empfohlenen Sollwerte allein mit der Phe-reduzierten Diät nicht erreicht. Trotz der guten Ergebnisse durch die BH4-Therapie ist sie in einigen europäischen Ländern noch nicht verfügbar (Das, 2014; van Spronsen et al., 2017; van Wegberg et al., 2017).

Ein weiterer Ansatz ist eine Enzymersatztherapie mit Phenylalanin-Ammonialyase (PAL), auch Pegvaliase genannt, bei der eine kurzzeitige Senkung der Blut-Phe-Konzentration bei erwachsenen Patienten mit PKU beobachtet wurde. Dies soll durch den Abbau eines Großteils des Phe erreicht werden, das mit dem Nahrungsprotein aufgenommen wird, noch bevor es im Darm absorbiert wird. Diese Therapie befindet sich allerdings erst in einer klinischen Phase-II-Studie und bedarf weiterer Untersuchungen, um die Langzeitwirkung und Sicherheit zu prüfen (van Wegberg et al., 2017; Wendel & Ulrich, 2014).

Die Europäischen Leitlinien berichten ebenfalls von weiteren Ansätzen, wie „Gene therapy and therapeutic liver repopulation“ (van Wegberg et al., 2017, S. 42). Dies wurde bisher nur an Mäusen getestet, weitere Tier- und Human-Studien sind im Aufbau (van Wegberg et al., 2017).



In Notfallsituationen von schweren Entgleisungen des Stoffwechsels mit Enzephalopathie können beispielsweise durch Hämodialyse oder Hämofiltration toxische Substanzen aus dem Körper entfernt werden (Wendel & Ulrich, 2014).

### 3 Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wurde vom 24.07.2019 bis 04.08.2019 durchgeführt. Für die Recherche wurden die Datenbanken PubMed und ScienceDirect durchsucht.

Es wurden die Begriffe „Phenylketonuria“ bzw. „PKU“ bzw. „Phenylketonurias“ mit den Begriffen „Bone“, „Bones“, „Bone Health“, „Bone Density“, „Lumbar Bone Mineral Density“ und „Nutrition“ verwendet. Die Suchbegriff-Kombinationen und Suchergebnisse in den Datenbanken sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Suchbegriff-Kombinationen in PubMed und ScienceDirect

Suchbegriffe	PubMed	ScienceDirect
(Phenylketonuria OR PKU OR Phenylketonurias) AND (Bone OR Bones OR Bone Health OR Bone Density)	4	17
(Phenylketonuria) AND (Lumbar Bone Mineral Density)	1	3
(Phenylketonuria) AND (Bone Health) AND (Nutrition)	3	1

Anmerkung: eigene Tabelle.

Für die Recherche in PubMed wurden folgende Filter verwendet:

- Studiendesign: Multicenter Study, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trials
- Publikation: 10 years
- Sprache: English, German
- Studienobjekt: Humans

Die angewendeten Filter in ScienceDirect waren:

- Publikation: 2009-2019
- Suche in: Title, Abstract, Keywords
- Artikeltyp: Review articles, Research articles

Drei Artikel wurden zusätzlich durch manuelle Suche in der Rubrik „related Articles“ in der Datenbank PubMed gefunden, die bei relevanten Artikeln angezeigt wurde.

Von den Ergebnissen der einzelnen Suchbegriff-Kombinationen und manuellen Suche wurden die Titel und Abstracts durchgesehen und frei verfügbare Volltexte möglicher relevanter Artikel heruntergeladen. Einige Volltexte waren nicht frei verfügbar und wurden bei den Autoren angefragt. Diese Anfragen wurden jedoch nicht beantwortet und die Studien somit ausgeschlossen.

Es wurden Studien als geeignet angesehen, die den Zusammenhang zwischen PKU und BMD (gemessen mittels DXA), Phe-Konzentrationen und/ oder Ernährungsparameter (Vitamine, Mineralien, etc.) untersucht haben.

Ausgeschlossen wurden Studien, die die folgenden Kriterien aufwiesen:

- Studien, die nur ein Geschlecht untersuchten
- Messung der BMD mit anderen Messmethoden als DXA (z. B. pQCT)
- Untersuchung von „Bone Turnover Markers“/ Knochenumsatzwerten
- Meta-Analysen, die Studien mit den oben genannten Kriterien untersuchten
- Veröffentlichung in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch
- Volltexte nicht verfügbar

Abbildung 3 zeigt den Auswahlprozess und die inkludierten Studien nach dem PRISMA Flow-Diagramm. Insgesamt wurden 5 Studien inkludiert, die im folgenden Kapitel näher betrachtet werden.

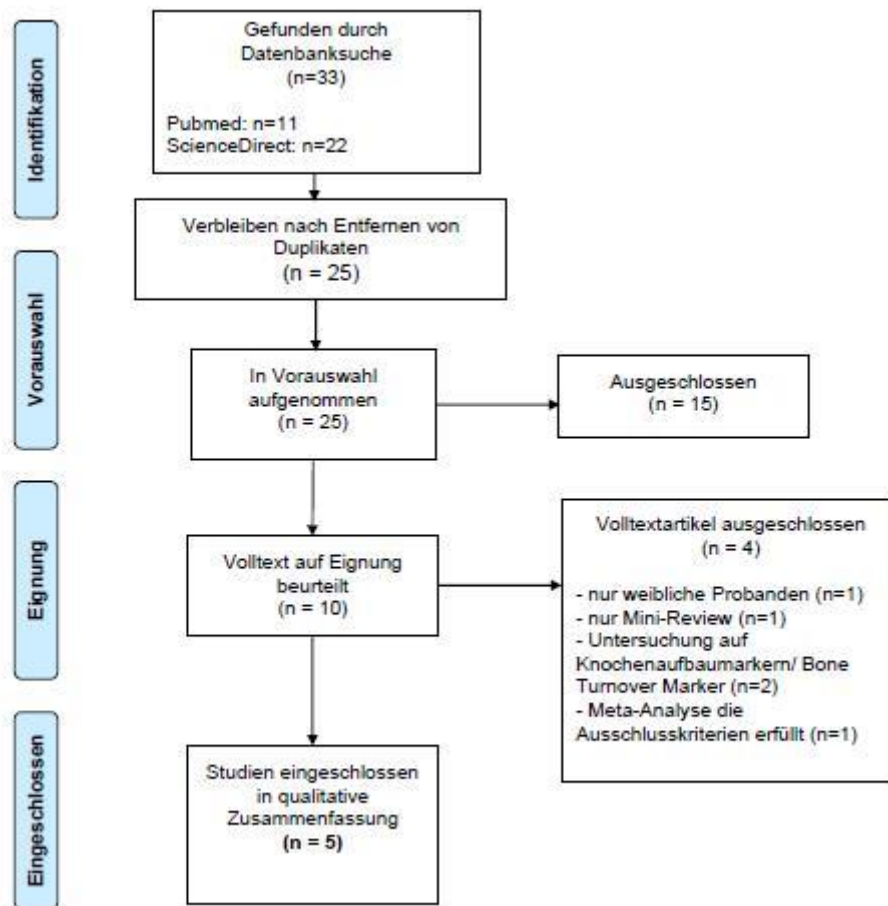


Abbildung 3: PRISMA Flow Diagramm

Anmerkungen: adaptiert nach Moher, Liberati, Tetzlaff & Altman, 2009, S. 3 (Übersetzung nach Ziegler, Antes & König, 2011, e11)

## 4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vier untersuchten Studien und der Meta-Analyse beschrieben.

De Groot et al. führten 2012 eine retrospektive Kohorten-Studie durch, die die Zusammenhänge der LWS-BMD und biochemischen Parametern untersuchen sollte. Der BMD von 53 kaukasischen PKU-Patienten wurde mittels DXA-Messung erfasst und in Z-Scores dargestellt. Zusätzlich wurden die Phe-Konzentrationen (alle 2-4 Wochen) und Vitamin- und Mineralstoffkonzentrationen (am Tag der DXA-Messung) im Blut evaluiert. Die Ergebnisse wurden in drei Altersgruppen (0-9,9 Jahre, 10,1-19,9 Jahre,  $\geq 20,0$  Jahre) verglichen. Die Autoren fanden eine signifikant reduzierte BMD der Lendenwirbelsäule ( $p < 0,01$ ). Es bestehen keine signifikanten

Korrelationen zwischen den Z-Scores für BMD und der Altersgruppe, Ausprägung der PKU, durchschnittlichen Phe-Konzentration und -Variation sowie anderen biochemischen Parametern. Eine signifikante negative Korrelation besteht allerdings zwischen den Blut-Kalzium-Konzentrationen und dem Z-Score für BMD der PKU-Probanden ( $p=0,004$ ). Ebenso korrelieren höhere Blut-Phosphor-Konzentrationen signifikant mit geringeren Z-Scores für BMD ( $p=0,009$ ) (de Groot, Hoeksma, van Rijn, Slart & van Spronsen, 2012).

In der Querschnittstudie von Mirás et al. (2013) versuchten die Autoren Risikofaktoren für die Entwicklung einer Störung der Knochenmineralisierung (MBD) in PKU-Patienten zu finden. 43 spanische PKU-Probanden im Alter von 7-41 Jahren nahmen an der Studie teil. Es wurden allgemeine Daten, wie Alter oder Geschlecht sowie Ernährungs- und Bewegungsverhalten mittels Fragebögen erhoben. Die BMD wurde durch einen DXA-Scan an LWS und proximalem Femur gemessen sowie eine Laboranalyse auf verschiedene Blutparameter durchgeführt. Die Ergebnisse der DXA-Messung wurden in T-Scores für Erwachsene und Z-Scores für Patienten unter 20 Jahren ausgegeben. Vier Probanden wiesen nach den Definitionen der Studie eine Osteopenie und zwei Probanden eine Osteoporose auf, was einer MBD-Prävalenz von 14 % entspricht. Das Signifikanz-Niveau wurde auf  $p=0,05$  festgelegt. Insgesamt nahmen Probanden mit Osteopenie wenig natürliches Protein auf ( $p<0,05$ ) und die durchschnittliche tägliche Aufnahme von natürlichem Protein war in Probanden mit MBD geringer als bei den restlichen PKU-Probanden ( $p<0,05$ ). Kein statistischer Unterschied zwischen Probanden mit und ohne MBD war beim wöchentlichen Bewegungsniveau, der Aufnahme von Kalzium, Phosphor und Fett, sowie bei den Blutkonzentrationen von DHA und EPA festzustellen. Probanden mit MBD hatten in den Altersgruppen  $\leq 20$  Jahren und  $>20$  Jahren jeweils einen signifikant geringeren BMI (jeweils  $p<0,05$ ). Auffällig ist, dass unter einer BH4-Behandlung kein Proband eine MBD entwickelte, die Aufnahme von natürlichem Protein sowie die EPA-Blutkonzentrationen signifikant höher waren (jeweils  $p<0,05$ ). Die Kalzium-Aufnahme in dieser Gruppe war signifikant geringer ( $p<0,05$ ) (Mirás et al., 2013).

In der dritten Studie von Geiger et al. (2016) wurden der BMD und normale Vitamin D Level in Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen bei einer Diät, basierend auf medizinischer Spezialnahrung, untersucht. Die Autoren sichteten zuerst in

einer retrospektiven Querschnittsüberprüfung Krankenakten von Patienten mit IEMs. Hierbei wurden 88 Probanden in die Studie aufgenommen, wobei 62 Probanden PKU hatten. Als Kontrollgruppe wurden die Krankenakten von 445 Kindern mit uneingeschränkter Ernährung herangezogen. Es wurde noch mindestens eine 25(OH)D-Konzentration aus den Akten gesucht und die Probanden anschließend in geographische Wohnsitzregionen eingeteilt. Der Zeitpunkt der Blutabnahme wurde in Sommer (Juni-September) oder Winter (Oktober-Mai) eingeteilt. Geiger et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen IEM-Probanden und der Kontrollgruppe in Bezug auf Geschlecht und geografische Wohnsitzregion oder Vitamin D-Konzentrationen ( $p=0,672$ ). Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen den 25(OH)D-Spiegeln und der Saison der Blutabnahme ( $p=0,001$ ). Im zweiten Teil der Studie wurde prospektiv eine Stichprobe der PKU-Probanden und der BMD zwischen Januar und Juni 2012 untersucht. 20 Probanden mit PKU wurden aus oben genannten Probanden rekrutiert. Die BMD an LWS und Hüfte wurde bei 19 Probanden mittels DXA-Scans gemessen und am selben Tag die Plasma-Phe-Konzentration aller 20 Probanden bestimmt. Zusätzlich wurden Plasma-Analysen von Proben aus Routineuntersuchungen von 19 Probanden auf verschiedene Parameter hin untersucht. 12 Probanden füllten ein dreitägiges Ernährungsprotokoll aus, welches auf Makro- und Mikronährstoffe analysiert wurde. Eine normale BMD an LWS und Hüfte wiesen 16 Probanden auf. Zwei Probanden hatten eine verminderte BMD an der Hüfte und ein Proband an der LWS. Keiner der Studienteilnehmer hatte eine geringere BMD an LWS und Hüfte. 25(OH)D<sub>3</sub>- und iPTH-Konzentrationen waren in einem Teil der Probanden im Normalbereich, ansonsten waren die Werte erhöht. Bei 17 von 19 Probanden waren die 25(OH)D<sub>2</sub>-Konzentrationen nicht nachweisbar. Es wurden normale Kalziumwerte bei 19 Probanden und normale alkaline Phosphatase-Konzentrationen in 18 Studienteilnehmern festgestellt. Den empfohlenen Bereich der Plasma-Phe-Konzentrationen von 120-360  $\mu\text{mol/L}$  hielten elf Probanden ein, alle anderen überschritten die empfohlenen Phe-Konzentrationen. Des Weiteren fanden die Autoren heraus, dass die Probanden Vitamin D<sub>3</sub>, Kalzium und Protein primär aus medizinischer Spezialnahrung bekommen. Ebenso wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen der Kalziumaufnahme und der BMD an der Wirbelsäule ( $p=0,027$ ) bzw. der Aufnahme von synthetischem Protein und der Wirbelsäulen-BMD ( $p=0,041$ ) festgestellt (Geiger, Koeller, Harding, Huntington & Gillingham, 2016).

Demirdas et al. erfassten 2017 in einer multizentrischen Querschnittstudie Mikronährstoffe, essenzielle Fettsäuren (FS) und Knochengesundheit von PKU-Probanden aus drei niederländischen Stoffwechsellzentren (Amsterdam, Maastricht und Groningen). Bei 60 Probanden im Alter von 1-39 Jahren wurden verschiedene Mikronährstoffe und essenzielle FS in einer Blutprobe nach mindestens drei-stündigem Fasten bestimmt. Ebenfalls wurde die tägliche Nahrungsaufnahme, Bewegungsverhalten im Jahr vor Studienbeginn, Krankengeschichte in Bezug auf Frakturen und Einnahme von Medikamenten mit Hilfe eines Fragebogens evaluiert. Den Patientenakten der Probanden wurden die Phe-Konzentrationen der letzten 12 Monate vor Studienbeginn sowie die mittels DXA-Scans ermittelten Z-Scores für BMD im Zeitraum von zwei Jahren vor und sechs Monaten nach Inklusion entnommen. Zusätzlich wurden Gewicht und Größe jedes Probanden aufgenommen und alters- und geschlechtsspezifische Z-Scores berechnet. Die Auswertung der Daten ergab, dass alle Probanden eine Proteinaufnahme über den Referenzwerten hatten. 14 Probanden wurden zusätzlich mit BH4 behandelt, von denen zehn Probanden eine proteinrestriktive Diät unter Verwendung von AAM's und vier Probanden keine spezielle Diät einhielten. Demirdas et al. konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Probanden, die zusätzlich zu den AAM's weitere Supplemente nutzten und Probanden, die keine zusätzlichen Supplemente einnahmen, in Bezug auf Vitamin D (n=12 supplementierten; 72 vs. 70 nmol/ L), Selen (n=6 supplementierten; 0,87 vs. 0,80 µmol/ L), Folsäure, Magnesium, Vitamin B<sub>12</sub> und Vitamin B<sub>6</sub>. Probanden mit klassischer PKU hatten im Vergleich zu Probanden mit milder PKU signifikant höhere Median-Zink-Konzentrationen (12,5 vs. 10,6 µmol/ L) und Vitamin B<sub>12</sub>-Konzentrationen (600 vs. 482 pmol/ L). Blut-Phe-Konzentrationen waren in allen Altersgruppen hoch. Alle Probanden hatten Konzentrationen der Gesamt-Erythrozyt-FS im Referenzbereich. Die Median-Konzentrationen von DHA und EPA waren bei Probanden erhöht, die entweder keiner restriktiven Diät folgten oder AAMs mit zugesetzten FS einnahmen im Vergleich zu Probanden, die AAMs ohne zusätzliche FS verwendeten. Die durchschnittlichen Z-Scores für BMD an LWS, Hüfte und Femur waren im Normalbereich von <-2 Standardabweichungen. Es wurden keine Unterschiede zwischen BMD und einer BH4-Behandlung bzw. dem Phänotyp der PKU festgestellt. Insgesamt 25 Probanden berichteten von einer oder mehrerer Frakturen, die alle durch Trauma verursacht wurden und deren Heilung ohne Komplikationen verlief (Demirdas et al., 2017).

Hansen und Ney (2014) führten eine systematische Literaturrecherche zu BMD und Frakturen bei PKU in den Datenbanken PubMed, CINAHL und Cochrane durch. Eingeschlossen wurden Studien, die die BMD der Wirbelsäule mittels DXA-Scans gemessen haben oder von Frakturen bei Kindern oder Erwachsenen mit PKU berichteten. Die Studien wurden nur inkludiert, wenn ebenfalls in einer alters- und geschlechts-angepassten Kontrollgruppe die BMD gemessen wurde. Die Autoren berücksichtigten Studien in sämtlichen Sprachen, die von Januar 1966 bis November 2013 veröffentlicht wurden. 16 Studien mit insgesamt 616 Probanden wurden betrachtet. Drei Studien mit 67 PKU-Probanden führten eine Messung der WS-BMD mittels DXA durch, sechs Studien mit 263 PKU-Probanden berichteten von Frakturaten und 12 Studien mit 412 PKU-Probanden analysierten einen Zusammenhang zwischen Plasma-Phe-Spiegeln und BMD. Die Studie von de Groot et al. ist hier ebenfalls mit einbezogen worden. Eine Meta-Analyse dieser 12 Studien war nicht möglich, da die p-Werte und Korrelationskoeffizienten nur von zwei Studien vorhanden waren. Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien zur BMD berichteten von einer um 0,100 g/cm<sup>2</sup> geringeren WS-BMD. Drei Studien fanden ein geringeres Gewicht um 4,53 kg und zwei Studien eine um 6,47 cm geringere Größe bei PKU-Probanden verglichen mit der Kontrollgruppe. Nur eine inkludierte Studie führte eine Korrektur der BMD um die Größe durch, die Autoren stellten aber immer noch eine geringere BMD bei PKU im Gegensatz zur Kontrollgruppe fest (p=0,003) (Allen et al., 1994). Eine signifikante Heterogenität der Studien wurde nicht gefunden. Die Studien, die Frakturen in PKU untersuchten, gaben eine Frakturrate von 20-25 % bei Kindern mit PKU an. Insgesamt war die Frakturrate 2,6-mal höher bei PKU-Probanden ab dem 8. Lebensjahr. Bei der Untersuchung der Studien zum Zusammenhang von BMD und Phe-Konzentrationen, wurde in drei Studien von einer inversen Assoziation zwischen Phe und BMD in 119 von 412 PKU-Probanden (29 %) berichtet. Neun Studien mit 293 von 412 Probanden stellten keinen Zusammenhang fest. Da eine Meta-Analyse dieser 12 Studien nicht möglich war, schlussfolgerten die Autoren, dass 75 % dieser Studien mit 71 % der Probanden keine Assoziation zwischen Phe und BMD fanden (Hansen & Ney, 2014).

In Tabelle 4 sind die Eigenschaften der untersuchten Studien nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4: Eigenschaften der eingeschlossenen Studien

de Groot et al. (2012) – Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients				
Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektive Kohorten-Studie</li> <li>- Niederlande</li> <li>- Studiendauer: Januar 2003 bis Januar 2007</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n=53</li> <li>- kaukasisch</li> <li>- Alter: 2-35 Jahre</li> <li>- keine konkomitierenden Krankheiten</li> <li>- PKU diagnostiziert durch niederländisches Neugeborenen-Screening</li> <li>- Beginn der Phe-beschränkten Diät innerhalb der ersten drei Lebenswochen und andauernd eingehalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messung LWS BMD mittels DXA</li> <li>- Phe-Konzentration im Blut mittels Blutropfen auf Filterpapier; alle 2-4 Wochen; Analyse mittels HPLC; Berechnung der Ø Blut-Phe-Konzentration für ein Jahr vor neuestem DXA-Scan</li> <li>- Vitamin- und Mineralstoff-Messung: Blutkonzentrationen von Kalzium, Phosphor, Magnesium, Vitamin D (1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol)), Gesamte alkalische Phosphatase, Vitamin B<sub>12</sub>, Methylmalonsäure und Gesamt-Homocystein; Messung (wenn möglich) am Tag des DXA-Scans und bei Routineuntersuchungen</li> <li>- Vergleich der Ergebnisse in drei Altersgruppen (0-9,9 Jahre, 10,1-19,9 Jahre, ≥20,0 Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Z-Scores für BMD (im Vergleich zu gesunder alter- und geschlecht-angepasster Kontrollgruppe)</li> <li>- Blut-Phe-Konzentration</li> <li>- Blutkonzentrationen von Vitaminen und Mineralstoffen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BMD signifikant reduziert (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>- Z-Scores für BMD nicht signifikant korrelierend mit Altersgruppe oder Ausprägung der PKU</li> <li>- Ø Phe-Konzentrationen und -Variation ein Jahr vor DXA-Scan nicht signifikant korreliert mit Z-Score für BMD</li> <li>- signifikante negative Korrelation zwischen Z-Score für BMD und Blut-Kalzium-Konzentrationen (<math>p = 0,004</math>)</li> <li>- kein Zusammenhang zwischen anderen biochemischen Parametern und Z-Score für BMD</li> <li>- Höhere Blut-Phosphor-Konzentrationen signifikant korrelierend mit geringerem Z-Score für BMD (<math>p = 0,009</math>)</li> </ul>



Mirás et al. (2013) – Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients				
Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Querschnittstudie</li> <li>- Spanien</li> <li>- Studiendauer: Oktober 2010 bis Dezember 2011</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n=43</li> <li>- Alter: 7,1-41 Jahre</li> <li>- Inklusionskriterien: PKU diagnostiziert (NBS und Spätdiagnose); Nachsorge im Referenzzentrum für angeborene Stoffwechselerkrankungen in Galizien, Spanien</li> <li>- Ausschlusskriterien: benigne HPA; Einverständnis zur Studienteilnahme nicht erteilt</li> <li>- Probanden stratifiziert nach Phänotyp, Alter und Behandlungsart</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten jedes Probanden: Alter, Geschlecht, anthropometrische Daten, Ernährungsverhalten (Fragebogen, 1 Woche), Bewegungsverhalten (GPAQ), Phe-Level bei Diagnose, Phänotyp, Blutchemie von Nüchtern-Plasmaproben am Morgen (Phe, Nieren- und Leberfunktion, Elektrolyte, EPA- und DHA-Level, Vitamin D (25(OH)D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D), PTH, BMD)</li> <li>- Analyse Trockenblutproben mittels TMS: Phe-Level, Proteine, Urea, Kreatinin, Transaminase, Kalzium, Phosphat, Magnesium und Gesamt-alkalische Phosphatase</li> <li>- Analyse mittels ECL: PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D</li> <li>- TLC: Plasmalipide</li> <li>- DXA: BMD an LWS (L2-4) und proximalem Femur</li> <li>- Signifikanzniveau: p= 0,05</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- T-Score für BMD bei Erwachsenen</li> <li>- Z-Score für BMD bei Probanden unter 20 Jahren</li> <li>- Ernährungs- und Bewegungsverhalten</li> <li>- Blutparameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osteopenie: 4 Probanden; Osteoporose: 2 Probanden (Prävalenz von MBD in Studie: 14 %)</li> <li>- geringe Aufnahme von natürlichem Protein bei Probanden mit Osteopenie (p&lt; 0,05)</li> <li>- Ø tägliche Aufnahme von natürlichem Protein geringer in Probanden mit Osteopenie und Osteoporose als restliche PKU-Probanden (p&lt; 0,05)</li> <li>- keine statistischen Unterschiede zwischen Probanden mit und ohne MBD bei: wöchentlichem Bewegungsniveau, Aufnahme von Kalzium, Phosphor und Fett, Blutspiegel von DHA und EPA</li> <li>- BMI signifikant geringer in Probanden mit MBD in Gruppen ≤20 Jahren und &gt;20 Jahren (jeweils p&lt; 0,05)</li> <li>- BH4-Behandlung: kein Proband entwickelte MBD (p&lt; 0,05); Aufnahme von natürlichem Protein höher (p&lt; 0,05); EPA-Blutkonzentrationen signifikant höher (p&lt; 0,05); Kalzium-Aufnahme geringer (p&lt; 0,05)</li> </ul>

Geiger et al. (2015) – Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food-based diets				
Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektive Querschnitts-überprüfung von Patientenakten mit IEM</li> <li>- prospektive Studie an Stichprobe der PKU-Probanden zu BMD</li> <li>- Spanien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25(OH)D: n=88 (PKU=62); Kontrollgruppe: Krankenakten von 445 Kinder mit uneingeschränkter Ernährung</li> <li>- BMD: n=20 (aus PKU-Probanden s. o.)</li> <li>- Januar 2012 bis Juni 2012</li> <li>- Inklusionskriterien: 9-19 Jahre, Einverständniserklärung der Eltern/ des Probanden, PKU in NBS diagnostiziert, Phe restriktive Ernährung seit Diagnose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sichtung der Patientenakten nach mind. einem 25(OH)D-Level; Einteilung Probanden in vier geographische Regionen (Nordwest, Südwest, Nordost, Südost) und Saison der Blutabnahme (Winter (Okt.-Mai), Sommer (Juni-Sept.))</li> <li>- Messung BMD mittels DXA-Scans an LWS und Hüfte (n=19) + Messung Plasma-Phe-Konzentration am Tag der DXA (n=20)</li> <li>- Plasma-Analyse von Proben aus Routine-Untersuchungen (n=19) (25(OH)D<sub>2</sub> und 25(OH)D<sub>3</sub>, iPTH-Level, Kalzium, alkaline Phosphatase)</li> <li>- Ernährungsprotokoll (n=12) (Essen, Trinken, Supplemente; 2 Wochentage, 1 Wochenendtag)</li> <li>- Analyse der Ernährung auf Vitamin D-Gehalt, Kalzium, Phosphor, Kalorien, Gesamt-Protein (aufgeteilt in natürliches und synthetisches Pro-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Vitamin-D Konzentration (25(OH)D)</li> <li>- Z-Score für BMD (Vergleich mit Alter- und Geschlecht-angepassten normativen Werten)</li> <li>- Makro- und Mikro-nährstoffe in Ernährung</li> <li>- Plasma-Phe-Konzentrationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kein signifikanter Unterschied zwischen IEM Probanden und Kontrollgruppe bzgl. Geschlecht, geografische Wohnsitzregion</li> <li>- kein signifikanter Unterschied von 25(OH)D-Level zwischen IEM-Probanden und Kontrollen (p= 0,672)</li> <li>- signifikanter Unterschied bei Serum-25(OH)D-Spiegeln und Saison der Blutabnahme (p= 0,001)</li> <li>- normale BMD: 16 Probanden (LWS und Hüfte)</li> <li>- geringere BMD an Hüfte: 2 Probanden</li> <li>- geringere BMD an LWS: 1 Proband</li> <li>- kein Proband hatte geringere BMD and LWS und Hüfte</li> <li>- erhöhte BMD: 1 Proband</li> <li>- 25(OH)D<sub>3</sub>- und iPTH-Konzentrationen in Teil der Probanden innerhalb Normalwerten, teilweise erhöht</li> <li>- 25(OH)D<sub>2</sub> nicht nachweisbar bei 17 von 19 Probanden</li> <li>- normale Kalzium-Werte in 19 Prob.; normale alkaline Phospha-</li> </ul>

	- Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, bekannte Krankengeschichte von Knochenkrankheiten, die nicht mit PKU zusammenhängen	tein) und Phe - Ausdruck von Gesamt-, synthetischem Protein in Protein/kg KG; Kalzium und Phosphor in mg/ 1000 kcal		tase-Werte in 18 Prob. - Plasma-Phe-Konzentration: in 11 Probanden innerhalb empfohlenen Bereichs von 120-360 µmol/ L) - Ernährungsverhalten: primäre Quelle von Vitamin D <sub>3</sub> , Kalzium und Protein war MF - signifikant positive Korrelation zwischen Kalziumaufn. bzw. synthetischer Proteinaufnahme und WS-BMD (p= 0,027 bzw. p= 0,041) - Limitation: Selektionsbias; Kontrollgr. keine gesunden Kinder
Demirdas et al. (2017) – Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria				
<b>Methods</b>	<b>Participants</b>	<b>Interventions</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Results</b>
- multizentrische Querschnittstudie - Niederlande - Studiendauer: Mai 2013 bis Mai 2014	- n=60 - Alter: 1-39 Jahre - Probanden aus 3 niederländischen Stoffwechszentren (Amsterdam, Maastricht, Groningen) - Inklusionskriterien: PKU durch NBS diagnostiziert; Alter ≥ 1 Jahr; durchgängige Behandlung: mit Protein-restriktiver Diät unter Verwendung von AAM, mit protein-restriktiver Diät (+ AAM) in Kombination mit BH4-Behandlung oder	- Bestimmung der Mikronährstoffe und essenziellen FS im Blut nach Fastenperiode >3 Stunden (Serum-Albumin, Kalzium, Phosphat, Magnesium, Natrium, Kalium, Transferrin, Selen, Zink, Folsäure, 25(OH)D <sub>2</sub> + D <sub>3</sub> , Vitamin B <sub>12</sub> , Vitamin B <sub>1</sub> und Vitamin B <sub>6</sub> in Vollblut, Erythrozyt-Level von DHA, Plasma AA) - Evaluation der täglichen Nahrungsaufnahme (AAM, natürliches Protein, weitere Supplemente), Vorgeschichte	- Makro- und Mikronährstoff-Konzentrationen - Ernährungs- und Bewegungsverhalten - Z-Scores für BMD - Phe-Konzentrationen	- alle Probanden hatten Proteinaufnahme über MSR - 14 Probanden hatten BH4-Behandlung (10/14 zusätzlich Restriktion von natürlichem Protein und AAM; 4/14 keine Diät; 5 verschiedene AAMs) - keine sign. Unterschiede zw. Probanden, die zusätzlich Supplementieren und Nicht-supplementieren bei: Vitamin D (supplementieren: n=12; 72 vs. 70 nmol/ L); Selen (supplementieren: n=6; 0,87 vs. 0,80 µmol/ L); Folsäure, Mg, Vitamin B <sub>12</sub> ,

	<p>BH4-Behandlung ohne protein-restriktiver Diät</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschlusskriterien: Änderung der AAM innerhalb 1 Monats vor Inklusion und (geplanter) Schwangerschaft</li> </ul>	<p>von Frakturen, Bewegungsverhalten im vergangenen Jahr, Medikamente (inkl. BH4) (Fragebogen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phe-Konzentrationen (letzte 12 Monate), BMD Z-Scores mittels DXA (2 Jahre vor und 6 Monate nach Inklusion) wurden aus Patientenakten entnommen</li> <li>- Aufnahme von Gewicht/ Größe, Berechnung von Alter- und Geschlecht-spezifischen Z-Scores</li> </ul>	<p>Vitamin B<sub>6</sub></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probanden mit klassischer PKU hatten signifikant höhere Median-Zink-Konzentrationen (12,5 vs 10,6 µmol/ L) und B<sub>12</sub>-Konzentrationen (600 vs. 482 pmol/ L) als Probanden mit milder PKU</li> <li>- Probanden ohne Diät (BH4-Therapie) hatten keine erhöhten Konzentrationen von Mg und Folsäure (n=5)</li> <li>- Phe-Konzentrationen hoch in allen Altersgruppen</li> <li>- alle Probanden hatten Gesamt-Erythrozyt-FA-Konzentrationen im Referenzbereich</li> <li>- Median DHA- und EPA-Konzentrationen waren erhöht in Prob. ohne Diät und Prob., die AAM mit FA verwendeten verglichen mit Prob., die AAMs ohne FA verwendeten</li> <li>- Ø Z-Scores für LWS-, Femoral-, und Hüft-BMD im Normalbereich &lt;-2</li> <li>- keine Unterschiede bei BMD in Verbindung mit BH4-Therapie oder Phänotyp der PKU</li> <li>- 25 Probanden hatten eine oder mehrere Frakturen (verursacht durch Trauma; Heilung ohne Komplikationen)</li> </ul>
--	---	--	---

Hansen & Ney (2014) – A Systematic Review of Bone Mineral Density and Fractures in Phenylketonuria

Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
<p>- Systematische Literaturrecherche und Meta-Analyse</p> <p>-Datenbanken: PubMed, CI-NAHL und Cochrane</p> <p>- Studien: Januar 1966 bis November 2013</p>	<p>- 16 Studien inkludiert (BMD der Wirbelsäule: 3 Studien; Frakturen: 6 Studien; Phe und BMD: 7 Studien)</p> <p>- n=616</p> <p>- Inklusionskriterien: Messung BMD der Wirbelsäule mittels DXA oder Bericht von Frakturen bei Kindern oder Erwachsenen mit PKU; nur inkludiert, wenn BMD bei Alter- und Geschlecht-angepasster Kontrollgruppe gemessen wurde; alle Sprachen</p> <p>- Ausschlusskriterien: Messung der Knochengesundheit mit Ultraschall oder pQCT; in vitro Studien; Studien an Mäusen</p>	<p>- Messung BMD mittels DXA an der Wirbelsäule: 3 Studien (PKU-Probanden: n=67; Kontrollgruppe: n=161)</p> <p>- Frakturnraten: 6 Studien (PKU-Probanden: n=263; Kontrollgruppe: n=98 (1 Studie))</p> <p>- Plasma-Phe-Spiegel und BMD: 12 Studien (PKU-Probanden: n=412); Meta-Analyse aller 12 Studien nicht möglich, da nur 2 Studien p-Werte und Korrelationskoeffizienten angeben</p>	<p>- Primär: BMD der Wirbelsäule und Frakturnraten (Z-Score für BMD) (verglichen mit alter- und geschlecht-angepassten Kontrollgruppen)</p> <p>- Sekundär: Zusammenhang zwischen Plasma-Phe-Levels und BMD der Wirbelsäule (Plasma-Phe-Spiegel)</p>	<p>BMD an Wirbelsäule:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meta-Analyse: WS-BMD bei PKU-Probanden 0,100 g/cm<sup>2</sup> geringer als in Kontrollgruppe</li> <li>- keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien</li> <li>- Gewicht geringer um 4,53 kg (3 Studien), Größe geringer um 6,47 cm (2 Studien) in PKU-Probanden als in Kontrollgruppe</li> <li>- nur 1 Studie korrigierte BMD für Größe, aber WS-BMD immer noch geringer (p=0,003)</li> </ul> <p>Frakturen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Frakturnrate von 20-25 % bei Kindern mit PKU</li> <li>- Frakturnrate 2,6-mal höher bei PKU-Probanden ab 8. LJ</li> </ul> <p>Zusammenhang zwischen BMD und Phe-Level:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inverse Assoziation zwischen Phe und BMD (3 Studien; 119/412 PKU-Probanden (29 %))</li> <li>- Keine Assoziation zwischen Phe und BMD (9 Studien; 293/412 PKU Probanden)</li> <li>- 75 % der Studien mit 71 % der Probanden: keine Assoziation</li> </ul>

				<p>zwischen Phe-Level und BMD</p> <p>Limitationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- möglicher signifikanter Publikations-Bias bei Z-Score für Gewicht (2 Studien)</li> <li>- nur einmalige Messung von Phe-Level</li> <li>- keine Publikationen für Zusammenhang von BMD-Werten und Frakturrisiko</li> </ul>
--	--	--	--	--

Anmerkungen: eigene Tabelle. Quellen siehe Text.

## 5 Diskussion

Diese Bachelorarbeit zielte auf die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Phenylketonurie und Knochengesundheit ab. Hierfür wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien ab dem Jahr 2009 zu finden, die dieses Thema untersuchten. Insgesamt wurden fünf passende Suchergebnisse, vier Studien und eine Meta-Analyse, identifiziert.

Die Studien berichteten bezüglich der BMD eine Verminderung dieser, die sich allerdings noch im Normalbereich befand. De Groot et al. (2012) stellten eine signifikant reduzierte BMD im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ) fest, die allerdings einen Z-Score von -2 nicht unterschritten. Ebenso stellten Hansen und Ney (2014) eine um  $0,100 \text{ g/cm}^2$  signifikant geringere BMD an der WS fest (95 % CI;  $-0,110, -0,090 \text{ g/cm}^2$ ). Auch eine weitere Studie in der Meta-Analyse von Hansen und Ney, die die BMD um die Größe korrigierte, fand eine signifikant geringere BMD verglichen mit der Kontrollgruppe ( $p=0,003$ ) (Allen et al., 1994). Geiger et al. (2016) berichteten von einer normalen BMD in 16 von 20 Probanden, ebenso Demirdas et al. (2017), die bei den Probanden in LWS, Hüfte und Femur eine BMD im Normalbereich von einem Z-Score kleiner  $<-2$  feststellten. Dieses Ergebnis wird auch in der Meta-Analyse von Demirdas et al. (2015) bestätigt, die die Studie von de Groot et al. einschloss und ebenfalls in PKU-Probanden geringere Z-Scores fanden, die aber im Normalbereich waren.

In Zusammenhang mit der BMD ist die Frakturrate entscheidend für eine genaue Diagnose von Osteoporose (ISCD, 2013/2019). Hansen und Ney (2014) berichteten von einer Frakturrate von 25 % (Kontrollgruppe 18 %) Eine dort inkludierte Studie fand eine 2,6-mal höhere Frakturrate bei Kindern ab 8 Jahren, die vermutlich mit der Lockerung der strengen Diät in diesem Alter zusammenhängt (Greeves, Carson, Magee & Patterson, 1997). Im Gegensatz hierzu stellten Demirdas et al. (2017) eine Frakturrate von 41,7 % (Kontrollgruppe 38,2 %) fest. Die Meta-Analyse von Hansen und Ney war ebenfalls in der Meta-Analyse von Demirdas et al. (2017) enthalten, sodass diese Ergebnisse bestätigt wurden.

Keine Korrelation wurde zwischen den Phe-Konzentrationen im Blut und der BMD gefunden. De Groot et al. (2012) und Geiger et al. (2016) fanden keinen Zusammenhang zwischen der BMD und Phe-Konzentrationen bzw. -Variationen. In ihrer

Meta-Analyse stellten Hansen und Ney (2014) bei 71 % der Probanden keine Assoziation der beiden Variablen fest. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Demirdas et al. (2015) überein, der ebenfalls keine Korrelation zwischen Phe-Konzentrationen und BMD fand.

In Bezug auf einen Zusammenhang zwischen der BMD sowie Vitaminen und Mineralstoffen wurde herausgefunden, dass höhere Blut-Kalzium-Spiegel und Phosphorkonzentrationen signifikant korrelierend mit geringeren Z-Scores für BMD ( $p=0,04$  und  $0,009$ ) waren (de Groot et al., 2012). Geiger et al. (2016) berichteten von einer positiven Korrelation zwischen der Kalziumaufnahme über die Ernährung und der BMD an der WS ( $p=0,041$ ). Zwischen anderen biochemischen Parametern und BMD konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (de Groot et al., 2012). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen vermuteten Robert et al. (2013) in ihrem Literaturüberblick, dass eine Erhöhung der Kalziumaufnahme sich nicht auf die Knochengesundheit bei PKU-Patienten auswirkt. Außerdem berichteten sie, dass die meisten Vitamine und Mineralstoffe durch die standardmäßig verwendeten Phe-freien L-Aminosäuren Supplemente ähnlich zu denen der Bevölkerung sind (Robert et al., 2013). Ebenso fanden Demirdas et al. (2015) in ihrer Meta-Analyse keine Korrelation zwischen BMD und Nährstoffaufnahme.

Kein Proband unter BH4-Behandlung entwickelte in der Studie von Mirás et al. (2013) eine MBD ( $p < 0,05$ ). Die Aufnahme an natürlichem Protein war in dieser Gruppe höher als bei PKU-Probanden ohne BH4-Therapie ( $p < 0,05$ ). Bei Probanden mit Osteopenie und Osteoporose war die durchschnittliche tägliche Aufnahme von natürlichem Protein geringer ( $p < 0,05$ ) (Mirás et al., 2013). Demirdas et al. (2017) fanden keine Unterschiede bei der BMD bei Probanden unter BH4-Therapie oder ohne BH4-Behandlung. Die Ergebnisse von Mirás et al. sind stimmig mit denen eines Cochrane Reviews (Somaraju & Merrin, 2015), des Reviews von Ney, Blank und Hansen (2014), sowie der Fallbericht-Studie von Gokmen Ozel et al. (2013), die von einer signifikanten Verbesserung der Phe-Toleranz und somit einer möglichen Erhöhung der Aufnahme von natürlichem Protein bei der BH4-Gruppe berichteten.

Die Daten zeigen keinen eindeutigen Einfluss von Charakteristika der PKU, wie Phe-Konzentrationen oder BH4-Therapie auf die Knochengesundheit. Die



Knochenmineraldichte ist zwar geringer als die von alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppen, jedoch sind die Z-Scores im Normalbereich. Für die definitive Diagnose von Osteoporose fehlt zudem eine einheitliche Verwendung der Definition dieser Krankheit sowie zusätzliche Parameter, wie Frakturnraten in vielen Studien. Daher kann keine Schlussfolgerung getroffen werden, ob PKU-Patienten ein höheres Risiko tragen, an Osteopenie und Osteoporose zu erkranken. Allerdings ist nicht klar, ob die reduzierte BMD eine Begleiterscheinung der Krankheit an sich und somit im Genotyp verankert ist und/ oder ob die strenge restriktive Diät eine entscheidendere Rolle spielt. Im Falle der PKU ist dies aber nur schwer zu untersuchen, da die Behandlung mit der Phe-reduzierten Diät streng befolgt werden muss, um neurologische Schäden zu vermeiden (Ney, Blank & Hansen, 2014).

Diese systematische Literaturrecherche inkludiert Studien, die in verschiedenen Ländern durchgeführt wurden, sich aber im Studiendesign ähnlich sind (Beobachtungsstudien). Die untersuchten Probanden einiger Studien hatten sehr große Altersspannen (insgesamt 1-41 Jahre), unterschiedliche Ausprägungen der PKU, Diagnosezeitpunkte (früh und/ oder spät diagnostiziert) und Behandlungsmethoden, wie beispielsweise zusätzliche BH4-Therapie oder keine Einschränkungen der Ernährung. In der Studie von Geiger et al. wurde eine sehr kleine Probandenzahl untersucht (n=20). All dies kann auf die Seltenheit der Krankheit zurückgeführt werden, weshalb es keine große Population gibt, aus der eine repräsentative und randomisierte Stichprobe gezogen werden kann. Daher ist ein Vergleich nur sehr schwer durchzuführen, aufgrund der sich hieraus ergebenden heterogenen Gruppe von Probanden mit individuellen Prädispositionen. Des Weiteren wurden für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Phe und BMD herangezogenen Phe-Konzentrationen zum Teil nur einmalig gemessen (de Groot et al., 2012; Demirdas et al., 2017; Geiger et al., 2016; Mirás et al., 2013).

Zudem nutzten Studien oft unterschiedliche Definitionen der Z-Scores für Osteopenie und Osteoporose, die nicht konform mit denen der WHO oder ISCD sind (Demirdas et al., 2015). Ebenfalls wurde der Z-Score nur in einer bei Hansen und Ney inkludierten Studie durch eine eventuell verminderte Größe der Probanden korrigiert (Allen et al., 1994). Dadurch kann es zu einer Unterschätzung der BMD bei einer geringeren Körpergröße kommen (Zhang, Whyte & Wenkert, 2012). Mirás et al. nutzten in ihrer Studie T-Scores für erwachsene Probanden und Z-Scores für

Probanden unter 20 Jahren (Mirás et al., 2013), wodurch ein Vergleich der erwachsenen PKU-Patienten mit den anderen Studien, die Z-Scores auch für Erwachsene nutzten, nicht möglich ist (de Groot et al., 2012; Demirdas et al., 2017; Hansen & Ney, 2014; Mirás et al., 2013).

Ein wichtiger Ansatzpunkt zur Minimierung der Begleiterscheinungen der PKU und neu auftretenden Einschränkungen aufgrund des Absetzens der ernährungsmedizinischen Therapie sowie zur Sicherung der Lebensqualität, könnte die Transition in die Erwachsenenmedizin ab einem Alter von 16-24 Jahren sein. Hier gibt es hohe Follow-up Verluste, wodurch erwachsene PKU-Patienten dann oft ohne Behandlung sind. Die Transition ist wichtig, damit die Patienten, die im Kindesalter teilweise übermäßig von den Eltern behütet werden, lernen eigenverantwortlich mit ihrer Krankheit umzugehen (Reisch & Reinke, 2014). Allerdings fehlt ein „flächendeckendes Angebot einer strukturierten Transition im Bereich der angeborenen Stoffwechselkrankheiten“ (Reisch & Reinke, 2014, S. 36), um dies umzusetzen.

Die „Deutschen Interessengemeinschaft für Phenylketonurie und verwandte Stoffwechselstörungen e.V.“ (DIG PKU) setzt sich in diesem Zusammenhang für die Änderung eines Paragraphen im Sozialgesetzbuch 5 ein (Hagedorn, 2018). Dieser thematisiert die ambulante Versorgung durch Spezialfachärzte und besagt, dass eine „ambulante spezialfachärztliche Versorgung [...] die Diagnostik und Behandlung komplexer, schwer therapierbarer Krankheiten, die [...] eine spezielle Qualifikation, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und besondere Ausstattungen erfordern, [umfasst]“ (§ 116b Abs. 1 SGB V). Allerdings wird hier nur von der „Versorgung von Kindern mit angeborenen Stoffwechselstörungen“ (§ 116b Abs. 1 Satz 2 Buchstabe j SGB V) gesprochen. Dies möchte die DIG PKU durch das Wort `Patienten` ersetzen lassen, damit erwachsene PKU-Patienten ebenfalls Anspruch auf diese Leistung haben. Denn die Krankheit besteht ein Leben lang und bedarf somit auch einer lebenslangen Behandlung, um Mangelernährung und Folgeschäden durch unzureichende Betreuung und Therapie zu vermeiden (Hagedorn, 2018, 2019).

Ebenso wäre die Entwicklung eines tragbaren Überwachungsgerätes für die Blut-Phe-Kontrolle, ähnlich der Blutzuckermessung bei Diabetes mellitus, ein großer Fortschritt im Management der PKU sowie ein nützliches Hilfsmittel und Motivationsstool für die Patienten (Enns et al., 2010).

Weiterführende Forschung speziell im Zusammenhang von PKU und Knochengesundheit wird in unterschiedlichen Richtungen empfohlen/vorgeschlagen. Mögliche Bereiche wären die Wirkung der BH4-Therapie auf den Knochenstoffwechsel bei PKU-Patienten (Mirás et al., 2013), der Einfluss von Kraftsport und nicht-diätetischen Behandlungsansätzen auf Z-Scores für BMD bei erwachsenen Patienten und Kindern (de Groot et al., 2012). Ebenfalls wird für zukünftige prospektive Studien zu Knochengesundheit empfohlen, Daten zu BMD, klinischen und asymptomatischen Wirbelbrüchen und die Umstände deren Entstehung zu analysieren (Hansen & Ney, 2014).

Im Setting Kindergarten und Schule wäre es möglich, die Erzieher und Kinderpfleger bzw. die Lehrer über die Krankheit aufzuklären, damit die Einhaltung der Diät des PKU-Kindes gewährleistet werden kann. Dies ist natürlich nicht ständig möglich, aber zumindest in manchen Situationen, z. B. wenn andere Kinder Kuchen oder Ähnliches zum Geburtstag mitbringen, können die Betreuer helfen (eigener Gedanke).

Die Einhaltung der strengen Diät erfordert Disziplin und Motivation von den Betroffenen und deren Angehörigen. Eine Unterstützung könnten hierbei die Vernetzung und der Austausch mit anderen PKU-Patienten sein. Beispielsweise wäre dies möglich über regelmäßige Veranstaltungen oder Seminare der Regionalgruppen der DIG PKU (Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V. [DIG PKU], o. J.) oder der jährlichen Konferenz der „European Society for Phenylketonuria“ (ESPKU) für Betroffene, Organisationen und Experten (European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria [E.S.PKU], o. J.).

## 6 Fazit

Immer wieder berichteten Studien von Evidenz, dass Patienten mit PKU eine geringere Knochenmineraldichte aufweisen und somit ein höheres Risiko eine Osteopenie bzw. Osteoporose zu entwickeln haben. Diese Arbeit untersuchte, ob ein Zusammenhang zwischen der Krankheit PKU und der Knochengesundheit nach aktueller Studienlage bestätigt werden kann. Die Ergebnisse der eingeschlossenen

Studien zeigen jedoch keine eindeutige Korrelation dieser Variablen. Allerdings fanden sich auch positive Ergebnisse, wie die Behandlung mit BH4 zu einer möglichen höheren Aufnahme von natürlichem Protein führen und somit positive Wirkungen auf die Knochenmineraldichte zeigten.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf die Seltenheit der Krankheit und durch die heterogenen Probandengruppen erklärt werden. Allein durch die Genotypen, den Diagnosezeitpunkt und der Möglichkeit von zusätzlicher Unterstützung der Ernährungstherapie ergeben sich eine Vielzahl an individuellen Prädispositionen der PKU-Patienten. Zudem sollten einheitliche Definitionen der Z-Scores für BMD nach WHO oder ISCD in zukünftigen Studien genutzt werden, um einen besseren Vergleich sowie eine Validierung der Ergebnisse zu ermöglichen. Eine Gesamtaussage über den Sachverhalt lässt sich deshalb, und weil die genaue Ätiologie der PKU ist noch nicht ausreichend verstanden ist, nicht treffen.

Im Falle der Knochengesundheit ist die Transitionsmedizin von Bedeutung, da ein Absetzen der Ernährungstherapie mit negativen Auswirkungen u. a. auf Kognition einhergeht. Hierbei spielt die Änderung des Paragraphen 116 im SGB V eine wichtige Rolle, da erwachsenen PKU-Patienten die Inanspruchnahme von spezialärztlicher Versorgung erleichtert wird.

Abschließend ist anzumerken, dass weitere Studien erforderlich sind, um die Krankheit und ihre Pathophysiologie insgesamt besser zu verstehen sowie die Wirksamkeit der verschiedenen Therapiemöglichkeiten zu validieren.

## Literaturverzeichnis

- Allen, J. R., Humphries, I. R., Waters, D. L., Roberts, D. C., Lipson, A. H., Howman-Giles, R. G. et al. (1994). Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59(2), 419–422. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.2.419>
- Bald, M. (Hrsg.). (2012). *Kurzlehrbuch Pädiatrie. 211 Tabellen* (Kurzlehrbuch). Stuttgart: Thieme.
- Blau, N. (o. D.a). *BIOPKUdb: Database of Patients and Genotypes Causing HPA/PKU incl. BH4-Responsive Phenotype*. Zugriff am 09.10.2019. Verfügbar unter <http://www.biopku.org/home/biopku.asp>
- Blau, N. (o. D.b). *PAHvdb: Phenylalanine Hydroxylase Gene Locus-Specific Database*. Zugriff am 09.10.2019. Verfügbar unter <http://www.biopku.org/home/pah.asp>
- Böhles, H. (2016). *Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Burgard, P. & Wendel, U. (2014). Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie (PKU). In S. Vom Dahl (Hrsg.), *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen* (S. 265–274). Berlin: Springer.
- Das, A. (2014). Spezielle Laboruntersuchungen bei angeborenen Stoffwechselstörungen. In S. Vom Dahl (Hrsg.), *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen* (S. 129–140). Berlin: Springer.
- De Groot, M. J., Hoeksma, M., van Rijn, M., Slart, R. H.J.A. & van Spronsen, F. J. (2012). Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 105(4), 566–570. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.01.006>
- Demirdas, S., Coakley, K. E., Bisschop, P. H., Hollak, C. E. M., Bosch, A. M. & Singh, R. H. (2015). Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, 10(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0232-y>
- Demirdas, S., van Spronsen, F. J., Hollak, C. E. M., van der Lee, J. H., Bisschop, P. H., Vaz, F. M. et al. (2017). Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 70(2), 111–121. <https://doi.org/10.1159/000465529>
- Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (o. J.). *Regionalgruppen & Fachgruppen*. Zugriff am 19.10.2019. Verfügbar unter <https://www.dig-pku.de/wcf/index.php?regionalgruppen/>
- Enns, G. M., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Suter, R. & Jurecki, E. (2010). Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone:

- revisiting the evidence. *Molecular Genetics and Metabolism*, 101(2-3), 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.05.017>
- European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria. (o. J.). *E.S.PKU Conferences*. Zugriff am 19.10.2019. Verfügbar unter <https://www.espku.org/conferences/>
- Geiger, K. E., Koeller, D. M., Harding, C. O., Huntington, K. L. & Gillingham, M. B. (2016). Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food-based diets. *Nutrition Research (New York, N. Y.)*, 36(1), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.11.007>
- Gokmen Ozel, H., Lammardo, A. M., Motzfeldt, K., Robert, M., Rocha, J. C., van Rijn, M. et al. (2013). Use of sapropterin in the management of phenylketonuria: seven case reports. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(2), 109–111. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.11.012>
- Greeves, L. G., Carson, D. J., Magee, A. & Patterson, C. C. (1997). Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 86(3), 242–244. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08882.x>
- Hagedorn, T. (2018). *Gewährleistung einer adäquaten Versorgung von Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen*, Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V. Zugriff am 19.10.2019. Verfügbar unter <https://www.dig-pku.de/filebase/index.php?download/226/>
- Hagedorn, T. (2019). *DIG PKU beteiligt sich an Expertengespräch zum Thema Mangelernährung im Bundestag*, Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V. Zugriff am 19.10.2019. Verfügbar unter <https://www.dig-pku.de/wcf/index.php?article/72-dig-pku-beteiligt-sich-an-expertengespr%C3%A4ch-zum-thema-mangelern%C3%A4hrung-im-bundesta/>
- Hansen, K. E. & Ney, D. (2014). A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(6), 875–880. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9735-2>
- International Society for Clinical Densitometry Inc. (2019). *Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. 2019 ISCD Official Positions - Pediatric*. Zugriff am 09.10.2019. Verfügbar unter <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>
- Mirás, A., Bóveda, M. D., Leis, M. R., Mera, A., Aldámiz-Echevarría, L., Fernández-Lorenzo, J. R. et al. (2013). Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 108(3), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.12.008>

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Nennstiel, U., Genzel-Boroviczény, O., Odenwald, B., Esenauer, R., Rossi, R., Hoffman, G. et al. (2019). *Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose. S2k-Leitlinie*, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Zugriff am 04.10.2019. Verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-012.html>
- Ney, D. M., Blank, R. D. & Hansen, K. E. (2014). Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000002>
- Reisch, N. & Reinke, M. (2014). Transitionsmedizin in Deutschland. In S. Vom Dahl (Hrsg.), *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen* (S. 35–40). Berlin: Springer.
- Robert, M., Rocha, J. C., van Rijn, M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., MacDonald, A. et al. (2013). Micronutrient status in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110 Suppl, S6-17. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.009>
- Somaraju, U. R. & Merrin, M. (2015). Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD008005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008005.pub4>
- Teufel, A. (2014). *Humangenetik* (Basics, 2. Auflage). München: Urban & Fischer.
- Trefz, F. K. (2014). Schwangerschaft bei Frauen mit Phenylketonurie. Vermeidung des maternalen Phenylketonuriesyndroms. In S. Vom Dahl (Hrsg.), *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen* (S. 275–283). Berlin: Springer.
- Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M. et al. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(9), 743–756. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)
- Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M. et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(162). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Wendel, U., Bettendorf, M. & Lindner, M. (2009). *Neugeborenen-Screening in Deutschland. Positiver Screeningbefund - was ist zu tun?* Stuttgart: Schattauer.
- Wendel, U. & Ulrich, K. (2014). Allgemeine Grundlagen. In S. Vom Dahl (Hrsg.), *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen* (S. 3–26). Berlin: Springer.

- Zhang, F., Whyte, M. P. & Wenkert, D. (2012). Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation: a simple equation for height correction in preteenage children. *Journal of Clinical Densitometry : the Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 15(3), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.01.004>
- Ziegler, A., Antes, G. & König, I. (2011). Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08), e9-e15. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272978>

## Rechtsquellenverzeichnis

- Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken in der Fassung vom 29. Januar 1998 (BGBl. I S. 230,231), zuletzt geändert durch Artikel 23 der Verordnung vom 5. Juli 2017 (BGBl. I S. 2722). Zugriff am 16.10.2019. Verfügbar unter [http://www.gesetze-im-internet.de/zzulv\\_1998/ZZulV.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/zzulv_1998/ZZulV.pdf)
- Sozialgesetzbuch Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). SGB V. Zugriff am 19.10.2019. Verfügbar unter [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_\\_\\_116b.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/___116b.html)



## Abstract

Phenylketonuria is a rare inherited disorder of the amino acid metabolism, caused by a genetic dysfunction of the enzyme Phenylalanine hydroxylase. Therefore, the amino acid Phenylalanine cannot, or only to a smaller amount, be transformed into Tyrosine. The accumulating metabolites in blood and brain, lead to irreversible damages, such as intellectual retardation in infantile. Due to the Newborn-Screening the disease can be diagnosed early and an appropriate therapy can then be introduced. The therapy consists of a protein-restrictive diet, which should normally be adhered to for lifetime. In some cases, the diet can be supported by Tetrahydrobiopterin. It is known that a reduced bone mineral density is observed in Phenylketonuria. Whether this is a concomitant in Phenylketonuria itself or due to the protein-reduced diet is not clear yet. A systematic literature search in PubMed and ScienceDirect was conducted to assess if there is a relationship between bone mineral density and Phenylketonuria. Four studies and one systematic review were therefore included in this bachelor's thesis. Although bone mineral density was reduced, it was still in the normal range. The results were inconclusive, but there were some possibly positive approaches between bone mineral density and a Tetrahydrobiopterin therapy. Furthermore, the transitional medicine is an important factor for adult patients to secure an appropriate and lifelong therapy without consequential damages. Further studies about the general aetiology and other therapy possibilities is needed.

## Zusammenfassung

Phenylketonurie ist eine seltene angeborene Störung des Aminosäuren-Stoffwechsels, aufgrund eines genetischen Defekts des Enzyms Phenylalaninhydroxylase. Dies führt zu einer verminderten bis nicht-vorhandenen Umwandlung der Aminosäure Phenylalanin in Tyrosin. Die kumulierenden Stoffwechselprodukte in Blut und Gehirn führen zu irreversiblen Schäden wie geistiger Retardierung im Kindesalter. Durch das Neugeborenen-Screening kann die Krankheit früh diagnostiziert und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Diese besteht aus einer proteinrestriktiven Diätbehandlung, die normalerweise ein Leben lang eingehalten werden muss. Eine unterstützende Behandlung durch Tetrahydrobiopterin ist in manchen Fällen möglich. Es ist bekannt, dass Menschen mit Phenylketonurie eine verminderte

Knochenmineraldichte aufweisen. Bisher ist nicht klar, ob dies eine Begleiterscheinung der Stoffwechselstörung oder eine Folge der proteinarmen Ernährung ist. Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte und Phenylketonurie besteht, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect durchgeführt. Vier Studien und eine systematische Literaturrecherche wurden hierfür in dieser Bachelorarbeit einbezogen. Die Knochenmineraldichte ist reduziert, aber noch im normalen Bereich. Die Ergebnisse waren nicht eindeutig, jedoch fanden sich mögliche Ansätze für positive Zusammenhänge zwischen Knochenmineraldichte und der Therapie mit Tetrahydrobiopterin. Zudem ist die Transitionsmedizin ein wichtiger Faktor, um erwachsenen Betroffenen eine lebenslange geeignete Therapie zu ermöglichen und Folgeschäden zu vermeiden. Weitere Studien zur allgemeinen Ätiologie und weiteren Therapieansätzen werden benötigt.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

██████████ 21.10.2019

Cornelia Theresa Lang