

Phenylketonurie

von

Dr. Erik Wischnewski

© Kaltenkirchen, 2010–2012

Der Artikel wurde damals im Internet publiziert
und wird nun erneut unverändert bereitgestellt.

Die enthaltenen E-Mail- und Internet-Adressen sind nicht mehr gültig.



Aus der Reihe

Gesundheit

Phenylketonurie



Thema

Seite

Fachbegriffe	3
Hyperphenylalaninämie	3-5
Chemie	6
Vererbung und maternale PKU	7-9
Behandlung von Phenylketonurie	10-11
Überprüfung des Gesundheitszustandes	12-14
Ernährung	14-15

Dr. Erik Wischnewski

Heinrich-Heine-Weg 13 • D-24568 Kaltenkirchen

E-Mail: info@proab.de • Internet: <http://www.wischnewski-online.de>

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Autors und seinen Lizenzgebern unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Copyright © 2010–2012 Dr. Erik Wischnewski und seinen Lizenzgebern.
Alle Rechte vorbehalten.

Version: 26. Dezember 2012, 04:16:59

Fachbegriffe

Hier sollen nachfolgend zunächst einige PKU-spezifische Begriffe erwähnt werden:

Fachbegriff	Bedeutung
Hyper...	zu hoch
Hyperphenylalaninämie	zu hoher Phe-Gehalt im Blutplasma
Phenylbrenztraubensäure	klassischer Fall einer Hyperphenylalaninämie
Phenylalanin	essentielle Aminosäure
Phenylalanin-Toleranz	erlaubte Zufuhr durch natürliche Nahrung
Phenylalaninhydroxylase	Enzym zum Abbau von Phenylalanin
Phenylketonurie	gehört zur Gruppe der Phenylketone

Abkürzung	Bedeutung
DNS	Desoxyribonucleinsäure
HPA	Hyperphenylalaninämie
PAH	Phenylalaninhydroxylase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
THB	Tetrahydrobiopterin
Tyr	Tyrosin

Hyperphenylalaninämie

Jede unnormal hohe Konzentration von Phenylalanin im Blutplasma wird als Hyperphenylalaninämie bezeichnet. Der Normalwert liegt bei 1-2 mg/dl. Bei Werten zwischen 2 und 10 mg/dl liegt eine milde persistierende Hyperphenylalaninämie vor. Oberhalb von 10 mg/dl tritt eine Hirnschädigung ein.

Wenn aufgrund einer Genmutation das zum Abbau von Phenylalanin benötigte Enzym nicht gebildet werden kann, reichert sich das Phenylalanin im Blut an, weil der Abbau über Phenylketone sehr ineffektiv ist. Die erhöhte Konzentration von Phenylalanin ist für die Schädigung des Hirns verantwortlich. Der Intelligenzquotient beträgt in diesen Fällen nur noch 30 statt normal 80 bis 120.

Bei der Frage, warum das Phenylalanin das Gehirn schädigt, konzentrieren sich die Erkenntnisse auf zwei Bereiche.

Zum einen wird die Produktion der Neurotransmitter (Botenstoffe) reduziert, zum anderen wird die weiße Gehirnsubstanz (Myelin, s.Kasten) gestört. Finden diese Störungen in der Entwicklungsphase statt, so sind sie irreversibel, im Erwachsenenalter sind sie rückbildungsfähig.

Das Gehirn weist eine graue und eine weiße Substanz auf. Die graue Gehirnsubstanz sind die bekannten grauen Zellen, in denen der eigentliche Denkprozess und die Informationsspeicherung stattfindet. Die weiße Gehirnsubstanz, das Myelin, ist für die Datenübertragung zwischen den grauen Zellen verantwortlich, sie bilden eine Art Leitungsnetz. Sie sind elektrisch leitfähig und ergeben gleichzeitig eine Art Isolierung.

Neugeborenen-Screening

Deshalb ist man bemüht, diesen Defekt möglichst früh zu erkennen. So wird bei jedem Neugeborenen nach einigen Tagen (in der Regel am 5. Tag) der sogenannte Guthrie-Test durchgeführt. Weist der Säugling einen überhöhten Phe-Gehalt ($> 15 \text{ mg/dl}$) im Blutplasma auf, so wird während eines dreiwöchigen Klinikaufenthaltes die individuelle Phe-Toleranz bestimmt und sofort mit einer Phe-armen Diät begonnen. Nach sechs Monaten wird eine Differentialdiagnose durchgeführt, woraufhin unter anderem die Entscheidung fällt, ob eine behandlungsbedürftige PKU oder lediglich eine milde persistierende Hyperphenylalaninämie vorliegt. Wird gleich nach der Geburt mit der Diät begonnen, so erreicht das Kind

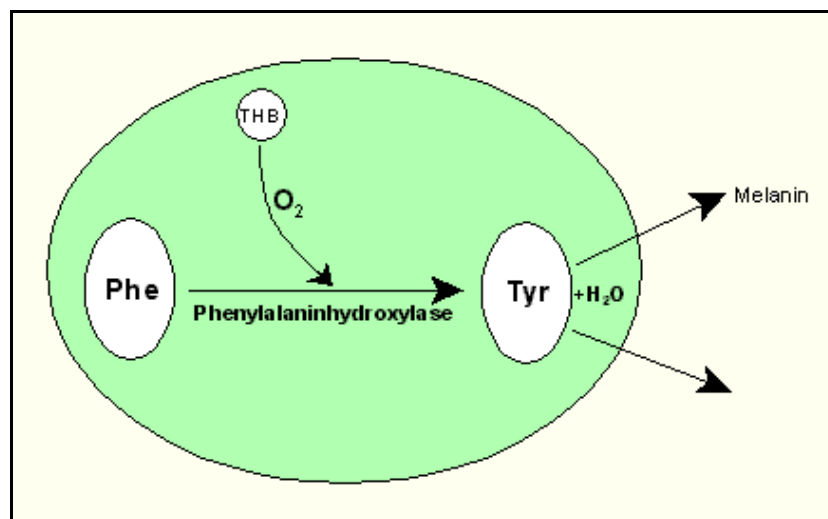
eine normale Intelligenz um 100, der Besuch des Gymnasiums und sogar ein Hochschulstudium sind möglich.

Ohne Neugeborenen-Screening besteht die Gefahr, dass die Erkrankung erst nach einem halben Jahr erkannt wird. Solange verläuft nämlich die Entwicklung des Säuglings äußerlich ganz normal. Wird dann beim Auftreten der ersten Anomalien eine PKU-Untersuchung durchgeführt und sofort eine Behandlung (Diät) eingeleitet, kann immerhin noch ein Intelligenzquotient um 80 erreicht werden. Das Kind ist dann nur lernbehindert.

Abbau von Phenylalanin

Der tägliche Bedarf an Phenylalanin beträgt etwa 300 mg (120-400 mg). Dieses wird für den Aufbau des körpereigenen Eiweißes benötigt. Die Aufnahme mit

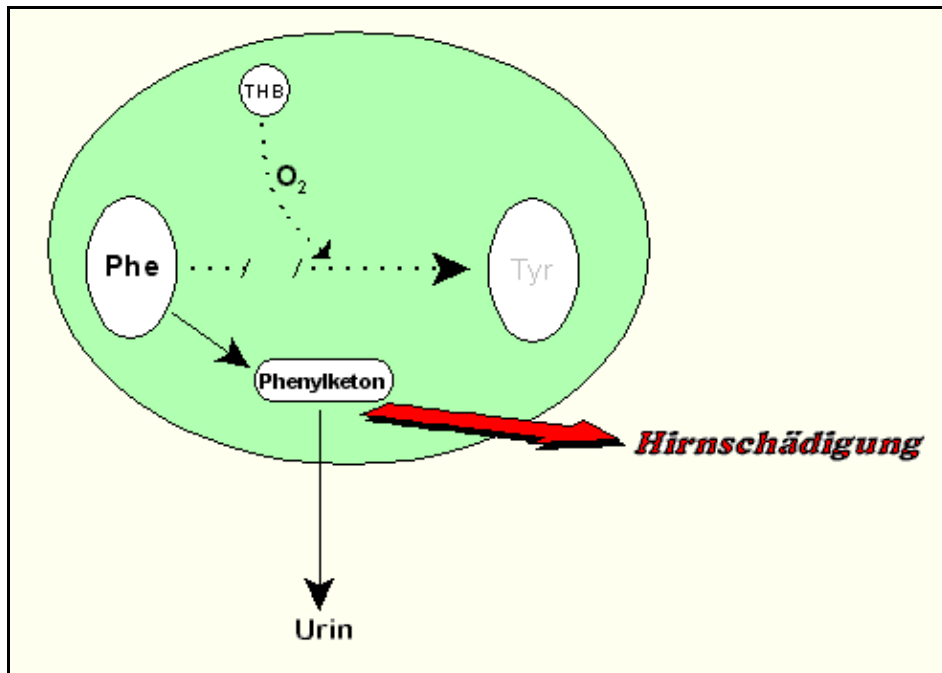
normaler Nahrung ist aber ungefähr zehnmal so hoch. Der Rest wird daher zu Tyrosin umgewandelt und weiterverarbeitet.



Abbau von Phenylalanin mittels Phenylalaninhydroxylase

Für den Abbau von Phenylalanin ist sowohl das Enzym Phenylalaninhydroxylase als auch der Cofaktor THB (Tetrahydrobiopterin) erforderlich, der das benötigte O₂ liefert (molekularer Sauerstoff). In den meisten Fällen von Hyperphenylalaninämie fehlt das betreffende Enzym, in wenigen Fällen liegt der Feh-

ler in der THB-Synthese. In noch selteneren Fällen ist das Fehlverhalten anderer Cofaktoren verantwortlich. Es haben knapp 79 % die klassische Phenylketonurie, 21 % eine permanente milde Hyperphenylalaninämie und nur 0.3 % einen THB-Synthesedefekt.



Abbau von Phenylalanin über den Nebenpfad unter Bildung von Phenylketonen

Wird das Phenylalanin nicht auf normalem Wege abgebaut, so erfolgt der Abbau über den Nebenpfad, wie er im Bild dargestellt ist. Hierbei entsteht zunächst Phenylbrenztraubensäure und weiter Phenyl-

milchsäure, beides so genannte Phenylketone, welche ab einer Blutkonzentration von etwa 15 mg/dl im Urin nachweisbar sind. Daher auch der Name Phenylketonurie.

Klassifizierung

Blaskovias hat fünf Typen von Hyperphenylalaninämie (HPA) definiert. Dabei wird dem Patienten eine tägliche Dosis von 180 mg pro kg Körpergewicht für

maximal fünf Tage verabreicht. Je nach erreichter Phe-Konzentration im Blutplasma trifft man folgende Typisierung:

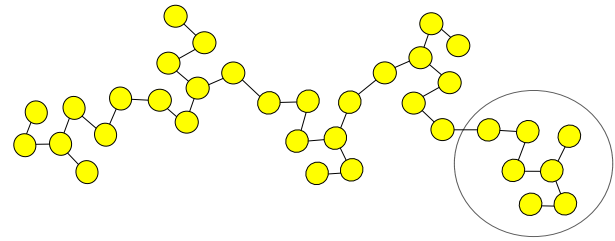
Typ	Phe-Werte	Bemerkung
I	> 45 mg/dl	klassische PKU mit Diät
II	35 - 45 mg/dl	klassische PKU mit Diät
III	15 - 25 mg/dl	atypische PKU (evtl. Diät)
IV	10 - 15 mg/dl	keine Therapie notwendig
V	< 10 mg/dl	keine Therapie notwendig

In einer Studie wurden von 1978 bis 1984 insgesamt 165 Kinder mit erhöhtem Phe-Blutspiegel untersucht. Bei 145 Kindern konnte eine Differentialdiagnose durchgeführt werden. Hierbei wurde drei Tage lang die oben genannte Belastungsdosis verabreicht und am vierten Tag eine reduzierte Dosis (Abklingtag). 77% gehörten zum Typ I, 10% zum Typ II und 13% zum Typ III. Die Typen IV und V wurden von vornherein nicht in die Studie einbezogen.

Typ I zeigte einen stetigen Anstieg des Phe-Blutspiegels über 20 mg/dl während der drei Belastungstage. Bei Typ II stieg der Phe-Blutspiegel auf knapp über 20 mg/dl an, fiel dann aber noch während der Belastungsdosis wieder auf etwas unter 20 mg/dl ab. Bei Typ III war nur ein geringer Anstieg auf etwa 15 mg/dl zu registrieren.

Chemie

Im Blut befinden sich zahlreiche unterschiedliche Protein-Individuen. Sie dienen dem Transport von Hormonen, Lipiden (Fetten), Vitaminen, Metallen und Fremdstoffen, wie z.B. Arzneimitteln. Sie selbst sind aber auch Enzyme, Hormone und Antikörper. Proteine bestehen aus Aminosäuren, die durch so genannte Peptidbrücken miteinander verbunden sind. Je nach Anzahl der vereinigten Aminosäuren, also je nach Länge des Moleküls, spricht man von Oligopeptiden, Polypeptiden oder Proteinen.

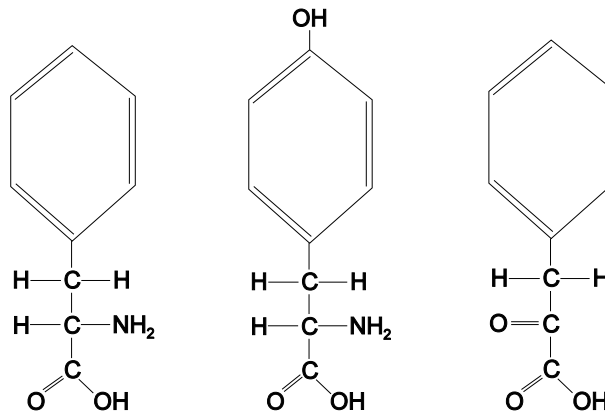


Hier stellt sich die Frage, warum auf den Packungen der PKU-Pulver 1.2 g Aminosäuren einem Gramm Eiweiß entsprechen soll. Da Eiweiß aus Aminosäuren besteht, fragt man sich natürlich, wieso aus 1.2 g Aminosäuren des Pulvers nur 1 g Eiweiß werden soll, wenn man es zu solchem zusammenfügen würde. Die Lösung ist relativ einfach: Im Eiweiß sind die Aminosäuren durch Peptidbrücken miteinander verbunden. Im Pulver haben wir freie Aminosäuren, bei denen sich an die nun offenen Verbindungsstellen Wasser anlagert und zwar etwa 20%.

Aminosäure	kleinster Baustein des Lebens
Oligopeptid	2..9 Aminosäuren
Polypeptid	10..100 Aminosäuren
Protein	100..1000 Aminosäuren

Im Magen werden die mit der Nahrung aufgenommenen Proteine zunächst in Polypeptide und im Dünndarm schließlich in Aminosäuren aufgespalten. Hier spielen die Enzyme Pepsine und Peptidasen eine wichtige Rolle.

Es gibt zwanzig Aminosäuren, wovon acht essentiell sind, d.h. nicht vom Körper synthetisiert (hergestellt) werden können. Diese essentiellen Aminosäuren müssen mit der Nahrung zugeführt werden. Zu ihnen zählt Phenylalanin.



Chemische Strukturformeln für Phenylalanin, Tyrosin und Phenylbrenztraubensäure

Die chemische Strukturformel von Phenylalanin ist relativ einfach. Der Kohlenstoffring bewirkt die Vorsilbe Phenyl. Es gibt nämlich auch eine Aminosäure Alanin, die sehr ähnlich aufgebaut ist, aber eben diesen Kohlenstoffring nicht besitzt.

Die Aminosäure Tyrosin ist dem Phenylalanin wiederum sehr verwandt. Es besitzt lediglich eine zusätzliche OH-Gruppe (Hydroxylgruppe) an einem Ende des Phenylrings.

Um Tyrosin aus Phenylalanin zu erhalten, muss letzteres hydroxyliert werden. So heißt der Prozess, bei

dem eine OH-Gruppe angehängt wird. In der Leber wird dieser Prozess mit Hilfe des Enzyms Phenylalanin-4-hydroxylase durchgeführt. Dabei entsteht als Nebenprodukt Wasser.

Findet diese Umwandlung nicht statt, so baut sich das im Körper überschüssige Phenylalanin auf einem anderen Wege ab. Hierbei entsteht Phenylbrenztraubensäure, welche zu der Gruppe der Ketone, genauer gesagt zu den Phenylketonen, gehört. Ketone zeichnen sich im wesentlichen durch die C=O Verbindung in der Mitte aus.

Vererbung und maternale PKU

Vererbung

25jährige Untersuchungen haben ergeben, dass in Deutschland unter 6630 Neugeborenen ein PKU-Kind ist. Diese Prävalenz ist allerdings regional sehr unterschiedlich und scheint innerhalb Deutschlands eine zunehmende Tendenz von Norden nach Süden zu haben.

Verantwortlich für diese Krankheit ist das Fehlen des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH). Für die Produktion dieses Enzyms ist das Phenylalaninhydroxylase-Gen zuständig. Ist dieses aber defekt (mutiert), so kann es zum Ausbleiben der Enzymbildung kommen. In welchen Fällen dies eintritt, werden wir weiter unten betrachten.

Was sind Gene?

Gene sind die Träger der Erbinformationen und somit für das gesamte Funktionieren unseres Körpers zuständig. Sie sind eine Art Datenbank, die der Körper ständig abfragt, um z.B. Enzyme und Zellen zu bilden. Jede Körperzelle hat im Zellkern 23 Chromosomenpaare, von denen 22 geschlechtsneutral (autosom) sind. Für die geschlechtliche Ausbildung ist ein Heterochromosomenpaar zuständig.

Ein *Chromosom* besteht im wesentlichen aus einer sehr langen DNS-Doppelhelix (Desoxyribonukleinsäure). Diese besteht wiederum aus unendlich vielen Nukleotiden, die in Dreiergruppen (Triplets) angeordnet sind. Diese Triplets bilden die Primärinformation. Eine Abfolge solcher Triplets bildet eine komplette Informationseinheit, ein sogenanntes Gen.

Ein Chromosom besteht aus vielen Genen, die jedes für sich verantwortlich sind für bestimmte Eigenschaften, wie z.B. die Augenfarbe oder die Bildung des Enzyms Phenylalaninhydroxylase. Nun hat jede Zelle jedes der 22 Autosomen, wie man die geschlechtsneutralen Chromosomen kurz nennt, doppelt. Dies geschieht in der Tat wegen des Sprichwortes »Doppelt hält besser!«. Aber nicht nur deswegen, wie wir gleich noch sehen werden. Das eine Chromosom (Gen) kommt vom Vater, das andere von der Mutter. Wenn beide Gene gleich sind, spricht man von homozygoten Allelen (= Genpaare) oder kurz Homozygoten. Im Falle unterschiedlicher Gene spricht man von heterozygoten Allelen oder kurz von Heterozygoten.

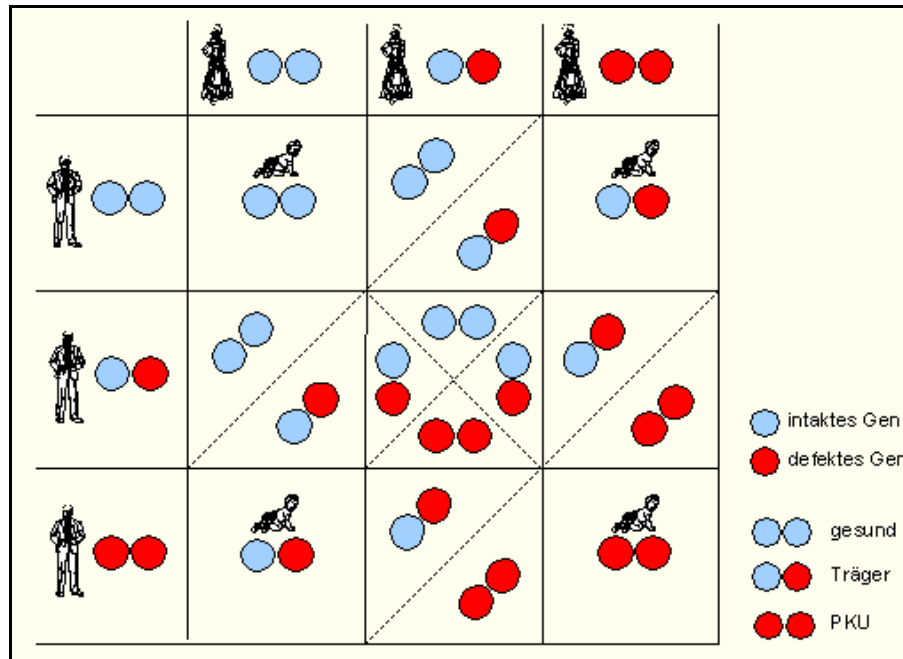
Am Beispiel einer Blume sollen aber einige prinzipielle Zusammenhänge erläutert werden. Möge eine Blumenart ein Farbgen besitzen, welches mal rote und mal weiße Blüten erzeugt. Wird nun eine rote und eine weiße Blume gekreuzt, so kann der Sämling entweder rot, weiß oder rosa werden. Das hängt davon ab, ob das Gen dominant (vorherrschend) oder rezessiv (überdeckbar) ist. Ist das Rot-Gen dominant und das Weiß-Gen rezessiv, so wird der Sämling rot. Ist das Weiß-Gen aber auch dominant, dann wird der Sämling rosa. Ist das Weiß-Gen dominant und das Rot-Gen rezessiv, so entsteht eine weiße Blume.

Zum Glück ist das mutierte Gen für das Phenylalaninhydroxylase-Enzym rezessiv, sodass es von dem dominanten gesunden Phenylalaninhydroxylase-Gen überdeckt werden kann. Es genügt also, wenn nur ein intaktes Gen vorhanden ist, damit das Enzym hergestellt werden kann. Zum Glück ist dies so, denn sonst hätten wir erheblich mehr PKU-Fälle. Ist das Phenylalaninhydroxylase-Gen ein Homozygot, dann haben wir entweder zwei intakte Gene oder zwei defekte Gene: der Mensch ist also entweder vollkommen gesund oder er hat Phenylketonurie. Ist das Genpaar jedoch heterozygot, so kann das Enzym trotzdem hergestellt werden, weil ein Gen immerhin noch den korrekten Bauplan liefert. Wenn nun aber beide Gene mutiert (defekt) sind, dann gibt es keine Möglichkeit mehr, das Enzym Phenylalaninhydroxylase herzustellen. Die meisten Genpaare beim Menschen mit derart wichtigen Funktionen haben diese Eigenschaft, man spricht von autosom-rezessiver Vererbung. Es besteht also eine Redundanz in der Erbanlage. Das gilt aber nicht für alle Gene (siehe obiges Beispiel der Blume).

Das *PAH-Gen* sitzt auf dem Chromosom Nr. 12. Die Mutation ist unterschiedlich. Am häufigsten treten die Mutationstypen 2 und 3 auf. Sie unterscheiden sich dadurch, ob das mutierte Gen vom Vater oder

von der Mutter stammt. Die Schwere der PKU hängt von der Mutation ab. Eine genaue Zuordnung des

Genotyps (Mutationstyps) zum Phänotyp ist aber zur Zeit noch nicht möglich.



Vererbung von PKU nach den Mendelschen Gesetzen

Im Bild ist dargestellt, wie sich rein statistisch PKU-Kranke und PKU-Träger durch Vererbung ergeben. Hierbei handelt es sich um Wahrscheinlichkeiten, die nur bei einer großen Anzahl von Fällen aufgehen. So wird eine Familie mit vier Kindern, bei denen beide Elternteile PKU-Träger sind (mittleres Feld), ein Kind PKU haben und ein Kind völlig gesund sein. Die beiden anderen sind Träger der mutierten Gene, ohne aber an PKU erkrankt zu sein. Das Ganze ist statistisch zu sehen: Die Wahrscheinlichkeit für ein gesundes Kind ist also 25%, die Wahrscheinlichkeit für ein an PKU erkranktes Kind ist ebenfalls 25%. Die Wahrscheinlichkeit für Träger-Kinder ist 50%. Das Wesen der Statistik bzw. Wahrscheinlichkeitstheorie ist nun, dass es Familien mit vier Kindern geben kann, die alle vier kerngesund sind oder auch alle vier PKU haben.

Denken Sie ans Lotto. Die Wahrscheinlichkeit, sechs Richtige zu gewinnen, ist lediglich 1:13 Millionen, und dennoch versuchen es viele Menschen. Sie gehören - wenn Sie überhaupt Lotto spielen - wohl kaum zu den Glücklichen. Aber von 4×13 Millionen Tippfern müssten jede Woche 4 Gewinner dabei sein. Im Jahresmittel ist dies auch so. In der einzelnen Woche kann es mal keinen und dann mal wieder 10 Gewinner geben.

So ist dem Autor eine Familie bekannt, bei denen Vater und Mutter jeweils Träger sind und beide Kin-

der PKU haben: Das ist eine Quote von 100% statt der statistischen 25%.

Die möglichen Fälle ergeben sich relativ einfach. Nehmen wir als Beispiel die Mutter als Trägerin und den Vater als Phenylketonuriker (untere Zeile, mittleres Feld): Es kann sich das gesunde Gen der Mutter mit dem einen oder anderen defekten Gen des Vaters kombinieren. In beiden Fällen kommt ein Träger-Kind heraus. Ferner kann sich das defekte Gen der Mutter mit einem der beiden defekten Gene des Vaters vereinen. In diesen Fällen kommt immer ein PKU-Kind heraus. Wir haben also eine gleich große Wahrscheinlichkeit für ein Träger-Kind und ein PKU-Kind.

Sobald einer der beiden Elternteile PKU hat, sollte sich der andere Partner dahingehend untersuchen lassen, ob er eventuell Träger ist. Hierfür stehen drei Methoden zur Verfügung, um festzustellen, ob derjenige heterozygot oder homozygot ist. Letzteres natürlich im Sinne eines gesundes Genpaares. Jede Methode für sich ist nicht genau genug, sodass mindestens zwei Methoden kombiniert werden sollten. Neuerdings sind auch zuverlässige DNS-Analysen möglich. Der Verfasser hält eine solche Voruntersuchung für zweckmäßig, weil die Wahrscheinlichkeit, ein an PKU erkranktes Kind zu bekommen, immerhin 50%

beträgt. Und das bedeutet, dass beide Eltern mindestens 15 Jahre lang das Kind diätetisch ernähren müssen, und sich darüber hinaus auch bezüglich rechtlicher, steuerrechtlicher, behinderungstypischer, sozialdienstlicher und ärztlicher Fragen intensiver bemühen müssen. Schließlich benötigt das Kind eine

intensivere Betreuung und Zuwendung der Eltern. Wenn die Eltern meinen, diesen erweiterten psychischen und zeitlichen Anforderungen gewachsen zu sein, sollten sie dem Kind eine Chance geben und es konzipieren.

Maternale PKU

Hat die Mutter PKU oder eine andere Form von Hyperphenylalaninämie (HPA), so spricht man im Falle einer Schwangerschaft von maternaler PKU. Damit ist gemeint, dass unabhängig vom Gesundheitszustand des Kindes, zum Schutze desselben, von der Mutter vor und während der Schwangerschaft eine strenge PKU-Diät eingehalten werden muss. Dies liegt daran, dass das Embryo bzw. der Fetus vom

mütterlichen Blut versorgt wird. Wenn dieses aber aufgrund der PKU der Mutter zuviel Phenylalanin enthält, würde das zentrale Nervensystem des Kindes (vor allem das Gehirn) Schaden nehmen. Es könnte sich überhaupt nicht ordentlich ausbilden. Es würde schon im Vorfeld zu einer Schädigung kommen, die später kaum noch ausgeglichen werden kann.

Mütter, die PKU haben, müssen laut einer Studie mit über 400 Schwangeren rechtzeitig vor Beginn der Schwangerschaft einen Phe-Gehalt im Blut erreichen, der für Säuglinge unschädlich ist:
Am besten also Phe-Werte zwischen 1 und 2 mg/dl, maximal 4 mg/dl.¹

¹ Manche Ärzte lassen auch noch Werte bis 6 mg/dl zu, was aber nicht mehr als strenge Diät bezeichnet werden kann und die Chancen auf ein gesundes Kind bereits deutlich reduziert.

Neben dem Phenylalanin-Blutspiegel müssen aber auch die psychischen Faktoren stimmen, um ein gesundes Kind zur Welt zu bringen.

Ist die Mutter lediglich Trägerin eines defekten Gens, so besteht in Abhängigkeit vom Vater die Möglichkeit, dass das Kind an PKU erkrankt. Das Kind wird durch das (phenylalaninarme) Blut der Mutter ver- und entsorgt. So gesehen, werden dem Embryo bzw. Fetus keine zu hohen Phe-Werte zugeführt. Sollte aus welchen Gründen auch immer eine Phe-Konzentrierung stattfinden, so würde durch den

gemeinsamen Blutkreislauf von Mutter und Embryo bzw. Fetus dieses abgeführt und in der Leber der Mutter abgebaut werden. Andererseits ist das Gehirn noch nicht ausgebildet. Das bedeutet, dass es sehr empfindlich auf eine Überdosis Phenylalanin reagiert. Nach bisherigen Erkenntnissen und Untersuchungen braucht eine Mutter, die möglicherweise ein PKU-Kind gebährt, dennoch keine über die üblichen Einschränkungen bei einer Schwangerschaft hinausgehende Diät zu halten.

Behandlung von Phenylketonurie

Wünschenswert wäre eine Behandlung mit Tabletten. Dabei muss unterschieden werden, wodurch der Abbau des Phenylalanins verhindert wird. Liegt es am Cofaktor THB, so ist eine medikamentöse Behandlung möglich (beispielsweise mit *BH4-Tetrahydrobiopterin*). Liegt es aber am Enzym, so sieht die Sachlage leider etwas anders aus. Grundsätzlich ginge auch hier eine Tablettenbehandlung, da das Enzym Phenylalaninhydroxylase hergestellt und in Tabletten konfektioniert werden kann. Der Aufbau des Enzyms ist aber so kompliziert, dass der Übergang vom Darm ins Blut nicht zerstörungsfrei erfolgt. Daher ist zur Zeit und wohl auch in absehbarer Zukunft keine medikamentöse Tablettenbehandlung möglich. Dem Verfasser sei allerdings die kritische Frage erlaubt, ob es nicht auch ein Weg wäre, das Enzym täglich intravenös zu spritzen. Ähnliches müssen Diabetiker ja auch machen, wenn sie sich Insulin spritzen. Auch wäre ein Erfolg der Tablettenforschung denkbar, wenn ein Weg gefunden wird, eine Vorstufe des Enzyms einzuschleusen und separat den Cofaktor hinzuzufügen. Der Verfasser ist also nicht ganz so skeptisch, was die zukünftige Pharmazie betrifft. Erste Ansätze hierzu gibt es bereits, indem man versucht, die fehlende Geninformation einzuschleusen, um somit die Bildung des PAH-Enzyms zu ermöglichen. Sie wird geschickt verpackt und - bildhaft gesprochen - in die Leber geschmuggelt. Hierzu benötigt man sogenannte Vektoren, das sind Viren mit hierfür günstigen Eigenschaften.

Viren sind uns allgemein bekannt als Manipulatoren der Geninformation. So sind Viren z.B. für bösartige Tumore (Krebszellen) verantwortlich, die durch Einschleusen von Fehlinformationen zu wucherartigem Wachstum veranlasst werden. Viren können aber auch dazu benutzt werden, Geninformationen gezielt und im positiven Sinne einzuschleusen.

Nach einigen Wochen hat das körpereigene Immunsystem diese Manipulation aber leider entdeckt und setzt entsprechende Abwehrvorgänge in Gang. Mit Hilfe von sogenannten Immunsuppressiva kann diese Abwehrreaktion verzögert werden. Spätestens aber nach wenigen Monaten ist die Wirkung dieser Maßnahme vorbei. Derartige Immunsuppressiva sind aber langfristig eingesetzt bedenklich. Dennoch erscheint langfristig eine somatische Gentherapie möglich. Der Vollständigkeit halber soll eine weitere theoretische Möglichkeit erwähnt werden, die aber an anderen praktischen Schwierigkeiten scheitert, nämlich die Leber-Transplantation.

So bleibt zur Zeit nur eine phenylalaninarme Diät,

bei der durch die natürliche Nahrung nur so viel Proteine zugeführt werden dürfen, dass der Phenylalaninbedarf von etwa 300 mg pro Tag gedeckt wird. Überschüssiges Phenylalanin muss vermieden werden. Wo der genaue Wert bei einem Patienten liegt, muss individuell ermittelt werden. Man spricht in diesem Zusammenhang von der so genannten Phenylalanin-Toleranz.

Um nicht mehr als etwa 300-400 mg Phenylalanin dem Körper zuzuführen, dürfen nicht mehr als 6-12 g Protein mit der natürlichen Nahrung aufgenommen werden. Der Bedarf an Gesamtprotein liegt aber deutlich höher.

Typische Werte für den Bedarf sind bei einem 1-3-jährigem Kind ca. 22 g, bei einem 4-6-jährigem Kind ca. 32 g, bei einem 7-9-jährigem Kind ca. 40 g, bei einem 10-12-jährigem Kind ca. 45 g und bei einem 13-14-jährigem Kind bei ca. 55-60 g pro Tag.

Während der Phenylalaninbedarf absolut gerechnet relativ unabhängig vom Alter und Körpergewicht ist, steigt der Gesamtproteinbedarf mit zunehmendem Alter deutlich an.

Säuglinge und Kleinkinder benötigen pro kg Körpergewicht wesentlich mehr Phenylalanin, da sich der Körper in der Aufbauphase befindet.

Gehen wir von zugeführten 10 g natürlichem Protein aus, so fehlen dem Säugling 12 g, den älteren Jugendlichen bis zu 50 g Proteine. Oder in Prozent ausgedrückt bedeutet dies, dass dem Säugling etwa 55% und dem Jugendlichen etwa 85% fehlen.

Ein weiterer Aspekt bei der PKU ist die Psychopathologie. Für diese Erscheinungen ist nicht das Phenylalanin verantwortlich, sondern der Stress, der durch das Problem PKU entsteht. Erscheinungsformen der Psychopathologie sind beispielsweise psychosomatische Schmerzen, antisoziales Verhalten, schlechtes Benehmen, welches über die üblichen pubertären Phänomene hinausgeht, Bettnässen und Einkoten, Tics und Stereotypien sowie Essstörungen. Aus diesem Grunde sollte man zwar die PKU ernst nehmen und die Ernährung nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten durchführen, jedoch sollte der damit verbundene Stress in Grenzen gehalten werden. Es wäre natürlich zuviel verlangt, die PKU mit Spaß zu erleben; wem das aber wenigstens annähernd gelingt, der hat die optimalen Voraussetzungen für eine gute

geistige, soziale und körperliche Entwicklung. Aus diesem Grunde gibt es zum Beispiel auch so genannte PKU-Freizeiten, die alljährlich veranstaltet werden. Aber auch die unverbindlichen Treffen der Regionalgruppen gehören in dieses Gebiet. Das mit-

einander kochen und Freizeit erleben, das Freundschaften knüpfen und vieles mehr machen diese Regionalgruppentreffen zu einer sehr wichtigen therapeutischen Institution.

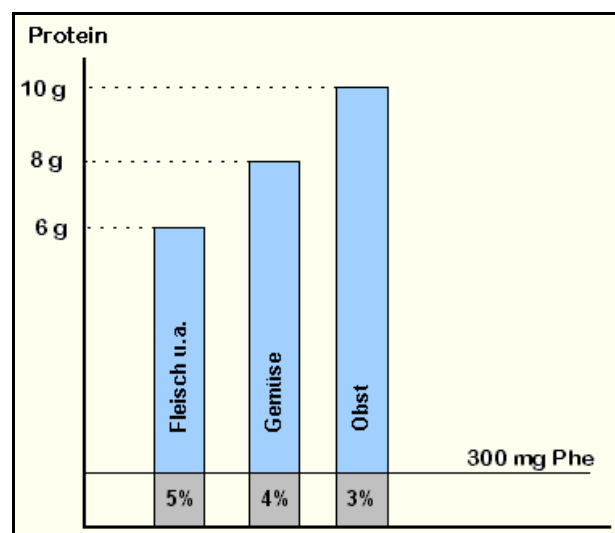
PKU-Pulver

Kommen wir zurück zum Proteindefizit. Dieser Fehlbetrag muss durch spezielle Zusatzprodukte gedeckt werden. Hierbei handelt es sich in der Regel um aminosäurehaltige Pulver, die in Flüssigkeit, Apfelsaft oder etwas anderem aufgelöst werden. Sie wer-

den als medikamentähnliches Produkt von den Krankenkassen anerkannt und bezahlt. Dieser Faktor ist nicht unwesentlich, da das Pulver immerhin 25 Cent pro Gramm kostet und somit den Haushaltsetat mit 400.- Euro im Monat belasten würde.

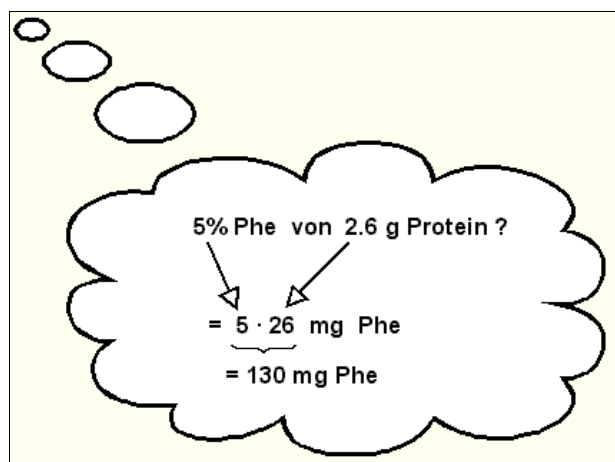
Phe-Berechnung

Die Aufnahme von Nahrungsprotein ist mengenmäßig abhängig von der Art des Lebensmittels. Einige Lebensmittel wie etwa Obst haben einen deutlich niedrigeren Phenylalanin Gehalt pro Gramm Protein als andere. Es dürfen also wesentlich mehr Obstproteine aufgenommen werden als etwa Fleischproteine.



Da die Aufnahme von Ballaststoffen sehr wichtig ist, sollte man die Chance nutzen, ballaststoffreiches Obst zu essen.

Wer den ErnährungsManager *proLife* benutzt oder eine andere Tabelle mit Phe-Werten zur Verfügung hat, braucht die Nahrungsformel nicht zu kennen. Leider aber sind nicht immer alle Lebensmittel in der Nährwerttabelle oder in den Tabellen enthalten. Dann muss man sich mit einer Nahrungsrechnung begnügen. Sie brauchen dann nur noch, wie nachstehend dargestellt, den Phe-Gehalt in mg pro 100 g Nahrungsmittel ausrechnen:



Überprüfung des Gesundheitszustandes

Es gibt im wesentlichen zwei Methoden zur Bestimmung des Phenylalaninspiegels im Blut. Eine dritte

soll der Vollständigkeit halber ebenfalls erwähnt werden.

- Die wichtigste Methode ist der Guthrie-Test, der auf mikrobiologischer Basis beruht. Es ist ein Schnelltest, dessen Genauigkeit nur im Bereich 2-12 mg/dl hinreichend ist. Er dient vor allem dazu, sämtliche Neugeborenen zu testen. Für genaue Analyseergebnisse benötigt man allerdings die Aminosäurechromatographie.
- Die Säulenchromatographie mit einem Aminosäure-Autoanalyzer ist in allen Bereich sehr genau. Sie sollte für die Bestimmung der Phenylalanin-Toleranz, wie sie beispielsweise weiter unten noch beschrieben wird, verwendet werden.
- Eine dritte Methode ist die Fluorometrie, die aber nur im Bereich zwischen 2 und 12 mg/dl genaue Ergebnisse liefert. Sie ist daher nur eingeschränkt als Ersatz für die Chromatographie einsetzbar.

Aus Sicherheitsgründen sollte das Blut immer im nüchternen Zustand, also möglichst morgens nach dem Aufstehen entnommen werden. In der ersten Phase, in der noch eine Einstellung der Diät erfolgt, sollten zweimal pro Woche eine Kontrolle erfolgen.

Später genügt einmal pro Woche oder seltener. Es ist ratsam, alle zwei Jahre den Toleranzwert neu zu bestimmen. Hierfür wären fünf bis sechs Messungen im Abstand von jeweils einer Woche notwendig.

Alter	ideal	akzeptabel
10 Jahre	< 5 mg/dl	< 10 mg/dl
11 Jahre	< 6 mg/dl	< 11 mg/dl
12 Jahre	< 7 mg/dl	< 12 mg/dl
13 Jahre	< 8 mg/dl	< 13 mg/dl
14 Jahre	< 9 mg/dl	< 14 mg/dl
15 Jahre	< 10 mg/dl	< 15 mg/dl

Bei Kindern bis zu einem Alter von 10 Jahren tritt eine nicht wieder korrigierbare Hirnschädigung bei einem mittelfristigen (typischerweise Wochen) Phenylalaninspiegel von über 10 mg/dl ein; bei langfristigen (typischerweise Monate) Anhalten eines Spiegels auch schon darunter (7-8 mg/dl). Deshalb ist es empfehlenswert, den Phenylalaninspiegel auf Dauer unter 5 mg/dl zu halten. Ideal und wirklich sicher wäre natürlich der Wert von 2 mg/dl. Entsprechend sind die Werte der Tabelle für ältere Kinder zu lesen.

Nachdem das Gehirn schon relativ gut ausgebildet ist, ist es auch stabiler gegen Störeinflüsse wie es ein erhöhter Phenylalaninspiegel darstellt. Deshalb kann die obere Grenze jährlich um 1 mg/dl heraufgesetzt werden. Der mit 15 Jahren erreichte Level von maximal 15 mg/dl sollte aber auf keinen Fall überschritten werden.

In diesem Zusammenhang wird immer wieder diskutiert, was eigentlich Hirnschädigung bedeutet und wie weit dieser Begriff gefasst werden sollte. Ganz

sicher ist darunter eine deutliche Minderung des Intelligenzquotienten (IQ) zu verstehen. Wenn dieser beispielsweise statt der durchschnittlichen 100 nur 30 erreicht, so liegt definitiv Schwachsinn vor. Erreicht er hingegen 70-80, so würde man von Lernbehinderung sprechen. Was aber ist mit einer anfänglich guten Entwicklung der Intelligenz bis auf einen IQ von 95, der dann stehen bleibt? Und was ist mit einem IQ von 105, wenn aber nach Absetzen der Diät und damit verbundenem Ansteigen des Phenylalaninspiegels auf 20 mg/dl die Konzentrationsfähigkeit stark nachlässt und das Reaktionsvermögen sichtbar zurückgeht? Wenn diese Erscheinungen im höheren Alter (ab 20 Jahren) aufgrund eines Absetzens der Diät auftritt, darf trotzdem davon ausgegangen werden, dass das Gehirn lediglich in seiner momentanen Leistungsfähigkeit gemindert ist, nicht aber eine dauernde irreparable Schädigung aufweist. Nach Einsetzen der Diät müsste sich dann nach kurzer Zeit wieder die normale Leistungsfähigkeit und Intelligenz einstellen.

Die mit dem Protein aufgenommenen Aminosäuren zerfallen im Laufe von Stunden im Körper. In diesem Zusammenhang spricht man von einer Zeitskala, die angibt, nach welcher Zeit nur noch 37% der ursprünglichen Menge vorhanden sind.

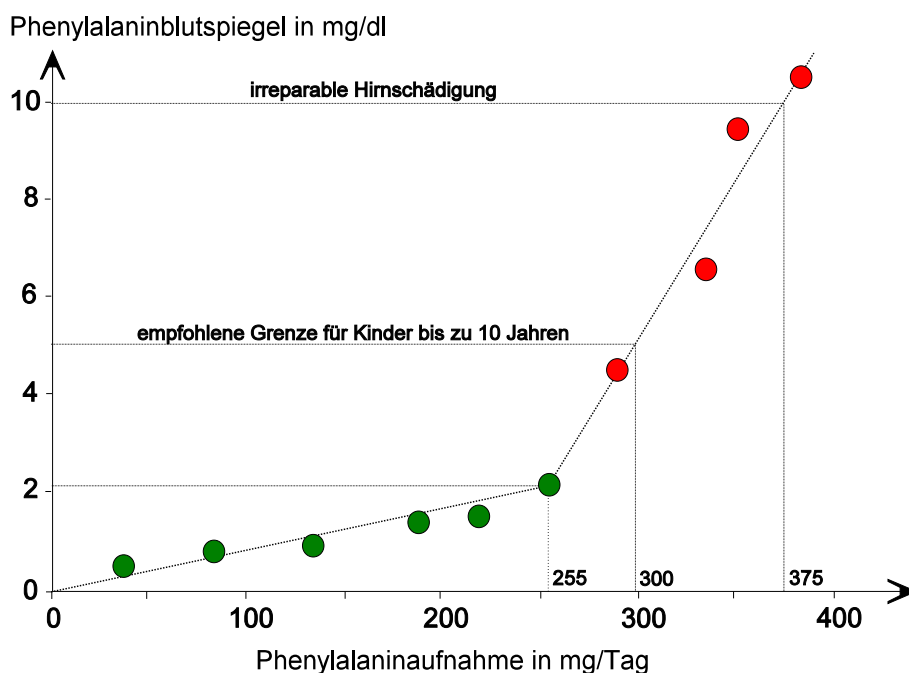
Folgende Überlegungen ergeben die typische Zeitskala des Phenylalaninhaushalts. Die Rechnung wird zuerst für einen gesunden Normmenschen (70 kg), in dessen Adern 5.0 ltr Blut fließen, durchgeführt. Bei einer täglichen Phenylalaninaufnahme von 300 mg und einem Phenylalaninspiegel von 2.0 mg/dl (= 100 mg Gesamtphenylalaninmenge im Körper) ergäbe sich eine typische Zeitskala von 8 Stunden für den Phenylalanin-Haushalt des Blutes. Dieses bedeutet, dass eine einmalige Überdosis an Nahrungsphenylalanin nach der dreifachen Zeit (= 1 Tag) zu 95% abgebaut ist.

Im nächsten Fall wollen wir ein 7-9-jähriges Kind mit 28 kg Körpergewicht und 2.0 ltr Blut betrachten. Dieses hat das Phenylalanin im Mittel nach einer Zeit von 3 Stunden abgebaut. Ein 13-14-jähriges Kind mit 55 kg Körpergewicht und 4.0 ltr Blut benötigt dafür 6 Stunden. Je jünger der Mensch ist, um so schneller baut er das Phenylalanin ab. Dies liegt daran, dass ein junger Mensch im Aufbau ist und daher mehr Gebrauch vom Phenylalaninangebot macht.

Der Abbau von Phenylalanin über den Nebenpfad der Ketonbildung, wie er bei Phenylketonurie erfolgt, ist weniger effektiv und langsamer. Er dauert etwa zehn-

mal länger, wie folgende Rechnung zeigt: Die Angabe ist sehr grob aus der Überlegung abgeschätzt, dass ein PKU-Patient bei einer täglichen Aufnahme von 600 mg Phe (statt 300 mg) einen typischen Phe-Spiegel von 20 mg/dl aufweist. Der Anstieg des Phenylalaninspiegels von 2 mg/dl auf 20 mg/dl (also um 18 mg/dl) bedeutet bei 2.0 (4.0) ltr Blut eine tägliche Zunahme der Gesamtphenylalaninmenge im Blut von 360 (720) mg. Beziehen wir das auf den Überschuss von 300 mg Phenylalanin, der täglich mit der Nahrung mehr aufgenommen wird, dann ergibt sich daraus eine Zeitskala von 1.2d (2.4d). Bezogen auf die oben genannten Zeitskalen von 2h (4h) bedeutet dies in beiden Fällen einen Verzögerungsfaktor von 9. Sollte der Spiegel von 20 mg/dl schon bei einer Nahrungszufuhr von 500 mg Phenylalanin erreicht werden, dann würden sich aus dem Überschuss von 200 mg Phenylalanin Zeitskalen von 1.8d (3.6d) ergeben. Der Verzögerungsfaktor wäre 13.5.

Der tatsächliche Faktor ist individuell sehr unterschiedlich. Je effektiver der Nebenpfad funktioniert, desto weniger wird Phenylalanin aufgestaut, desto flacher verläuft der rechte Teil der Kurve und um so mehr Phenylalanin darf der Patient zu sich nehmen. Mit Hilfe eines Diagrammes, welches den Phenylalaninblutspiegel gegen die mit der Nahrung aufgenommene Menge Phenylalanins darstellt, kann mit wissenschaftlicher Methodik die aktuelle Phenylalanin-Toleranz bestimmt werden.



Dazu benötigt man auf jeden Fall die Blutwerte von Phenylalanin. Theoretisch könnte der Phe-Spiegel mit dem Guthrie-Test bestimmt werden, aber für eine halbwegs belastbare wissenschaftliche Aussage wird dringend die normale Laboranalyse und die Säulenchromatographie empfohlen. Das bedeutet zwar den morgendlichen Gang zum Arzt, ist aber von den Ergebnissen her wesentlich wertvoller.

Rufen Sie Ihren Arzt am nächsten Tag an und erfragen Sie Ihre Blutwerte. Tragen Sie diese dann mit dem Datum der Blutentnahme ein. Das Programm rechnet die zugehörigen Nährwerte automatisch aus. Nun können Sie sich einerseits die Diagramme ansehen und andererseits auch eine Koeffizientenanalyse durchführen. Verwenden Sie dazu zunächst nur wenige Beziehungen.

Zur Bestimmung der Phenylalanin-Toleranz, also zum Einstellen der Diät, wurden im Beispiel zehn Messungen vorgenommen. In der Praxis sollte es genügen, wenn die beiden ersten und letzten Werte entfallen. Es wird empfohlen, mit einer Nahrungszufuhr von 100 mg Phenylalanin unterhalb des geschätzten Toleranzwertes zu beginnen, und dann in Schritten von 50 mg anzuheben. Das Diagramm lässt deutlich zwei Äste erkennen: Zunächst liegen die Werte auf einer flachen Geraden (linker Ast) und dann auf einer steilen Geraden (rechter Ast). Die Knickstelle stellt den gesuchten Toleranzwert dar.

Bis zum Knick, der an der senkrechten Achse bei etwa 2 mg/dl liegen sollte, wird weniger Phenylalanin aufgenommen als der Körper benötigt. Danach wird zu viel Phenylalanin aufgenommen, welches im Falle von Phenylketonurie nicht schnell genug abgebaut werden kann und daher zu einem starken Anstieg führt. Die Steilheit des rechten Astes ist individuell sehr verschieden und beeinflusst die erweiterte

Toleranz. Hierunter soll der Toleranzwert verstanden werden, der möglich ist, ohne dass eine bleibende Hirnschädigung zu erwarten ist. Der Idealwert ist zwar 2 mg/dl, für Phenylketonuriker aber schwer erreichbar. Es wird als durchaus in Ordnung betrachtet, wenn ein geringfügig höherer Blutspiegel vorliegt. Wie weit man hier gehen darf, hängt vom Alter ab. Das Bild zeigt ein Beispiel für Kinder bis zu 10 Jahren, bei denen ein Blutwert von 5 mg/dl dauerhaft noch akzeptabel erscheint. Kurzfristig darf der Wert auch mal bis 10 mg/dl gehen, wo aber bereits die irreparable Hirnschädigung einsetzt. Das Beispiel ergibt eine ideale Toleranz von 255 mg/Tag und eine erweiterte Toleranz von 300 mg/dl.

Oft liest oder hört man, dass es eine so genannte Restaktivität des Abbaus von Phenylalanin in Tyrosin gäbe, und dass davon die individuelle Phe-Toleranz abhängt. Obwohl die genetischen Hintergründe nur sehr grob bekannt sind, kann sich der Autor aber nicht vorstellen, dass eine solche Restaktivität möglich ist, wenn doch das Phenylalaninhydroxylase-Gen defekt ist. Woher sollte der Organismus wissen, wie dieses Enzym gebaut wird? Andererseits wird aber auch verallgemeinert von einer Restaktivität des hydroxylierenden Systems gesprochen, d.h. es könnte sich auch um andere Prozesse handeln. Dennoch wird die Skepsis des Autors durch die Studie gestützt, in der die Restaktivitäten gemessen wurden. Sie waren so gering, dass sie keinen nennenswerten Einfluss auf die Phe-Toleranz ausüben. Die Phe-Toleranz wird also vermutlich nur durch den eigentlichen Tagesbedarf (Verbrauch) bestimmt. Im erweiterten Sinne, d.h. bei Tolerierung eines höheren Blutspiegels, würde die Phe-Toleranz dann nur von der Effektivität des Nebenpfades abhängen.

Ernährung

Phenylketonurie-Patienten, kurz PKU-Patienten genannt, müssen Nahrungsproteine weitestgehend meiden, da mit ihnen auch immer 3 bis 5 Prozent Phenylalanin aufgenommen wird. Diese Aminosäure aber müssen PKU-Patienten meiden, da der Abbau des überschüssigen Phenylalanins nicht funktioniert. Leider ist das Vermeiden von Nahrungsproteinen erheblich schwieriger als das Vermeiden von Nahrungsfetten. Während es zahlreiche Lebensmittel wie z.B. Obst und Gemüse, aber auch viele Fleisch- und Fischarten gibt, die so gut wie kein Fett beinhalten, gibt es wohl kaum ein Lebensmittel, welches nicht auch in beachtlicher Weise Proteine besitzt.

Wie viel Phenylalanin ein PKU-Patient mit der Nahrung aufnehmen darf, hängt einerseits vom Lebensalter und andererseits von der so genannten Phe-Akzeptanz des Körpers ab. Hierunter versteht man die Stärke der Stoffwechselstörung. Außer bei sehr geringer Phe-Akzeptanz können Erwachsene nahezu normal essen. Kinder müssen hingegen immer eine Diät einhalten, und zwar um so strenger, je jünger sie noch sind. Säuglinge müssen also mit einer sehr phenylalaninarmen Kost versorgt werden. Gleiches gilt für bestimmte Fälle der Schwangerschaft (maternale Phenylketonurie).

Je nach Alter des Kindes liegt die erlaubte Proteinaufnahme bei 5-15 g pro Tag. Das ist etwa ein Fünftel bis ein Zehntel des Normalbedarfs eines Menschen. Damit wird die Diät besonders schwierig.

Wenn man, wie auch immer, die Obergrenze nicht überschreitet, dann ist doch eines ganz klar: die ansonsten benötigte Menge an Aminosäuren (außer Phenylalanin) wurde dem Körper vorenthalten. Hier hilft nur eine Maßnahme: Man muss täglich ein künstlich hergestelltes Zusatzpräparat einnehmen, das die erforderlichen Aminosäuren beinhaltet, und hier vor allem die essentiellen Aminosäuren. Die als Medikamente eingestuft Zusatznahrungsmittel, die meistens als Pulver vorliegen, sind sehr teuer, da ihre Herstellung äußerst aufwendig ist. Vor allem auch deshalb, weil die Inhaltsstoffe (Aminosäuren) nicht zerstört werden dürfen, damit das Endprodukt nicht zu einem wertlosen Puder wird.

Nachdem nun die benötigten Proteine (Aminosäuren) zugeführt wurden, müssen wir uns um die Zufuhr von Mineralien, Vitaminen, Fetten, Kohlenhydraten und Ballaststoffen kümmern. Mineralien und Vitamine könnte man, sofern sie nicht genügend mit der verbleibenden Nahrung aufgenommen werden, durch Pillen und andere Zusatzprodukte ergänzen. Fette in reiner Form zu sich zu nehmen, fällt nicht schwer, sei es als Speck, Butter oder Öl. Achtung bei Margarinen, die oftmals einen sehr hohen Proteingehalt haben! Bei den Kohlenhydraten muss man schon selektieren. So enthalten normale Weizenmehle relativ viel Protein, man wird schon auf Stärkemehl ausweichen müssen. Stärke aber besitzt keine Ballaststoffe. Und da liegt das Problem. Die Zufuhr von Ballaststoffen, die der Körper zur Entschlackung, für die Darmtätigkeit und für ein Sättigungsgefühl unbedingt benötigt, ist äußerst kritisch. Die übliche Aufnahme von Ballaststoffen durch Weizen und Roggen ist mit einer sehr hohen Aufnahme an Proteinen verbunden. Darf ein Kind beispielsweise 400 mg Phenylalanin und sollte es 20 g Ballaststoffe aufnehmen, so ist das durchschnittliche Verhältnis von Phenylalanin zu Ballaststoffen gleich 20, wenn man Phenylalanin in mg und Ballaststoffe in g angibt. Es ist also notwendig, möglichst viele Lebensmittel mit einem Verhältnis kleiner als 20 zu essen. Wählt man hingegen eher die Lebensmittel mit einem 1:100-Verhältnis, dann würde man bei 400 mg

Phenylalanin nur 4 g Ballaststoffe aufgenommen haben, eindeutig viel zu wenig. Die Folge: Das Kind hat fortwährend Hunger.

Die ständige Sucht nach Essen erschwert die Einhaltung der Diät, von den Spätfolgen ganz zu schweigen. Denn gerade PKU-Patienten dürften - wie die Beobachtung auch zeigt - dazu neigen, ersatzweise Fett zu essen, oftmals viel zu viel, so dass später mit einem erhöhten KHK-Risiko zu rechnen ist (Herzinfarkt). Aber fehlende Ballaststoffe erhöhen auch die Wahrscheinlichkeit für Darmkrebs und andere Tumore und Geschwüre. Daher ist es eine der wichtigsten Aufgaben der PKU-Ernährung, bei Einhaltung der Phenylalaninmenge dennoch genügend Ballaststoffe (und natürlich auch alle anderen Nährwerte) aufzunehmen. Die nachfolgende Tabelle enthält für einige ausgewählte Lebensmittel den Gehalt an Ballaststoffen, Phenylalanin und das Verhältnis der beiden.

Ein besonderer Effekt tritt bei der Stärke erwärmter und dann wieder abgekühlter Kartoffeln auf (z.B. tiefgefrorene, vorgegarte Kartoffelprodukte). Gekochte Kartoffeln haben im abgekühlten Zustand etwa 12% Ballaststoffe. Da diese allerdings vorwiegend wasserlöslich sind, tragen sie kaum zum Sättigungsgefühl bei. Dennoch eine interessante Tatsache. Auch bei abgekühlten Bohnen sind 5-15 % der Stärke nicht mehr enzymatisch verdaulich.

Es gibt noch ein völlig anders geartetes Problem. Manche Kinder haben nicht den rechten Appetit und essen zu wenig. Der Körper holt sich nun die fehlende Energie aus körpereigenen Vorräten. Dies sind vor allem Fette und Proteine. Beim Abbau der Proteine wird das darin enthaltene Phenylalanin freigesetzt und erhöht den Blutspiegel (Katabolismus). Auch deshalb ist es sehr wichtig, täglich die benötigte Energie aufzunehmen.

Abschließend sei auf ein Handelsprodukt hingewiesen, das sehr ballaststoffreich ist und gleichzeitig proteinarm:

Rüben-Ballaststoff Hammermühle

73 % Gesamt-Ballaststoff
19 % löslicher Ballaststoff
150 mg Phenylalanin