



# UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Klinik Kinderheilkunde I | Im Neuenheimer Feld 430 |  
69120 Heidelberg

## Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Angelika-Lautenschläger-Klinik

### Klinik Kinderheilkunde I

(Schwerpunkt: Allg. Pädiatrie,  
Neuropädiatrie, Stoffwechsel,  
Gastroenterologie, Nephrologie)

Prof. Dr. med. G. F. Hoffmann  
Ärztlicher Direktor

### Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. S. Kölker

Im Neuenheimer Feld 430  
D-69120 Heidelberg

## Forschungsbrief – Stand April 2023

Liebe Kinder, Jugendliche und Erwachsene, liebe Eltern,

wir danken Euch/Ihnen sehr herzlich für die Teilnahme an den klinischen Studien unserer Sektion. Ohne diese Unterstützung wäre die Erforschung der seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen nicht möglich!

Mit diesem Schreiben möchten wir wieder einen aktuellen Überblick über die laufenden Studien und den Stand der Forschung geben. Bestimmt findet sich auch „Eure/Ihre“ Studie darunter.

Sollten sich darüber hinaus weitere Fragen zu den Studien oder deren Ergebnissen ergeben, wendet Euch/wenden Sie sich gerne per E-Mail an das Forschungssekretariat ([Elena.Boyd@med.uni-heidelberg.de](mailto:Elena.Boyd@med.uni-heidelberg.de)).

Nochmals herzlichen Dank für Eure/Ihre stete und vertrauensvolle Unterstützung unserer gemeinsamen Forschung!

Die Mitarbeiter der Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin –  
Zentrum für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg



Im Folgenden fassen wir die wichtigsten Ergebnisse der aktuellen klinischen Studien unserer Sektion kurz zusammen:

## 1. Südwestdeutsche Langzeitbeobachtungsstudie Neugeborenencreening

Seit fast 20 Jahren verfolgen wir im Rahmen unserer südwestdeutschen Langzeitbeobachtungsstudie die Entwicklung von mittlerweile über 600 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen, die im Neugeborenencreening (NGS) diagnostiziert wurden. Die Zwischenauswertung hatte bereits eine überwiegend sehr gute Langzeitentwicklung der untersuchten Kinder und Jugendlichen gezeigt (1) – mit zumeist altersentsprechendem Wachstum (2). Für einzelne Erkrankungen aus dem NGS haben wir mittlerweile durch die Mitarbeit vieler deutscher Stoffwechsellabore noch größere Gruppen bilden können, um eine solide Grundlage für die Datenauswertung zu erhalten:

- Alle im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zeigten unter Therapie eine altersgerechte Entwicklung (3). Ob das NGS auf Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel das Auftreten schwerer Fälle dieser Erkrankung im ersten Lebensjahr reduziert, erforschen wir aktuell im Rahmen einer deutschlandweiten Erhebung in Zusammenarbeit mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED; <https://www.unimedizin-mainz.de/esped/home/home.html>).
- Für die Isovalerialanzidurie (IVA) konnten wir zeigen, dass das NGS für die klassische IVA die Sterblichkeit senkt, eine frühere Therapie und eine gute Langzeitentwicklung ermöglicht, allerdings Stoffwechselkrisen nicht vollständig vermeiden kann. Demgegenüber erlitt keines der Kinder und Jugendlichen mit sog. milder IVA eine Stoffwechselkrise, und zwar unabhängig von der durchgeführten Therapie. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, das aktuelle Therapiekonzept für Menschen mit milder und klassischer IVA-Verlaufsform zu differenzieren (4).
- Aber auch die aktuellen Grenzen des NGS werden in unserer Studie aufgezeigt. Wir untersuchten in den ersten Lebenstagen verstorbene Kinder mit Mittelkettigem Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD-Mangel). Das NGS konnte diese Kinder nicht retten, da sie bereits vor Bekanntwerden des NGS-Befundes und damit vor Therapieeinleitung verstarben (5). Dies ist eine wichtige Erkenntnis für die Präventionsmaßnahmen in den ersten Lebenstagen.
- Für den Langkettigen 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD-Mangel) und die Ahornsirupkrankheit befinden sich ebenfalls deutschlandweite Patientengruppen im Aufbau. Hierüber werden wir im nächsten Brief berichten.

Über 250 der teilnehmenden gescreenten Menschen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen haben mittlerweile das Jugend- oder Erwachsenenalter erreicht. Erstmals erhalten wir damit einen Einblick in den Langzeitverlauf und den Gesundheitsnutzen des NGS für diese Altersgruppe.

Die genannten Ergebnisse unserer Langzeitbeobachtungsstudien werden international wahrgenommen und erhalten viel Anerkennung. So wurden wir zu Vorträgen eingeladen, erhielten verschiedene Forschungspreise (Hufeland-Preis 2021, Dussault Medal for Young Investigators, Posterpreis der ISNS 2021) und verfassten Übersichtsarbeiten zur Bedeutung von Langzeitbeobachtungsstudien für angeborene Stoffwechselerkrankungen (6, 7).

## 2. Nationale Langzeitbeobachtungs- und MRT-Studie zur Glutarazidurie Typ 1

Im Rahmen der seit 1999 durchgeführten, deutschlandweiten Beobachtungsstudie zum klinischen und kognitiven Langzeitverlauf von Menschen mit Glutarazidurie Typ 1 (GA1) aus dem NGS in Deutschland

zeigte sich, dass früh diagnostizierte und behandelte Menschen eine zumeist altersgerechte Entwicklung des geistigen Leistungsniveaus über die Zeit zeigen, d. h. vom Kleinkind- bis in das Erwachsenenalter. Es wurde in dieser Studie jedoch deutlich, dass dabei der biochemische Subtyp (d. h. Hoch- oder Niedrigausscheider) eine wichtige Rolle spielt. Menschen mit Hochausscheider-Typ zeigten im Vergleich zu den Menschen mit Niedrigausscheider-Typ eine etwas eingeschränkte kognitive Leistung (8). Die motorischen Einschränkungen bzw. die Schwere einer möglicherweise vorliegenden dystonen Bewegungsstörung haben hierbei keinen wesentlichen Einfluss auf die kognitive Leistung.

Bei der GA1 besteht eine erhöhte Empfindlichkeit der Gefäße im Gehirn, was zu einer bestimmten Art von Gehirnblutungen, sog. Subduralhämatomen (SDH), führen kann. In einer neuroradiologischen Studie (9) zeigte sich, dass diese SDH auch ohne einen vorausgehenden Sturz auf den Kopf „spontan“ auftreten können, aber zumeist keine klinischen Symptome verursachen. Die SDH entstehen vor allem bei Hochausscheider-Patienten und wurden ausschließlich in den ersten drei Lebensjahren beobachtet. Daher soll gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-018.html>) in dieser Altersgruppe nach einem Schädel-Hirn-Trauma stets eine stationäre Überwachung erfolgen.

### 3. Internationale Registerstudien

**U-IMD** ist das erste internationale Register für alle derzeit bekannten angeborenen Stoffwechselerkrankungen (<https://u-imd.org/>) und das offizielle Forschungsregister des Europäischen Referenznetzwerks für angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN, <https://metab.ern-net.eu/>). Seit seiner Gründung im Jahr 2018 wurden klinische Verlaufsdaten von über 2725 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit mehr als 259 unterschiedlichen Stoffwechselerkrankungen erfasst. Die gesammelten Daten wurden bereits genutzt, um den Krankheitsverlauf des Mevalonatkinase-Mangels besser zu charakterisieren (10). Auf europäischer Ebene ist das Konzept von U-IMD vorbildlich für eine strukturiertere Erfassung klinischer Daten von Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen (6, 11).

**E-HOD** ist das Europäische Netzwerk und Register für Homocystinurien und Methylierungsdefekte (<https://www.e-hod.org/>). E-HOD umfasst Verlaufsdaten von über 750 betroffenen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die gesammelten Daten ermöglichten es, den Einfluss der Behandlung beim MTHFR- und Cobalamin-C-Mangel sowie der klassischen Homocystinurie besser zu verstehen (12, 13) und Leitlinien für diese seltenen Erkrankungen zu erstellen (14). Für das Medikament Cystadane® (Betain-Anhydrat) sammelte E-HOD im Auftrag des Herstellers Daten zur Medikamentensicherheit und half somit, die Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur umzusetzen (CSP-Studie). Diese Form der Zusammenarbeit zwischen Forschungsregistern und regulierenden Behörden hat Vorbildfunktion (15).

**E-IMD** ist das Europäische Register für Stoffwechselerkrankungen vom sogenannten Intoxikationstyp (<https://www.e-imd.org/>). Zielkrankheiten sind Organoazidurien und Harnstoffzyklusstörungen. In E-IMD sind bereits Verlaufsdaten von mehr als 1600 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen erfasst. E-IMD konnte im Rahmen einer transatlantischen Kooperation mit dem nordamerikanischen Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) an einer Gruppe von über 1100 Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen forschen (siehe Abschnitt 4). Für das seit wenigen Jahren neu verfügbare Medikament Ravicti® (Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat) sammelte E-IMD im Auftrag des Herstellers Daten zur Medikamentensicherheit und half somit, die Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur umzusetzen (RRPE-Studie). Die Ergebnisse der mittlerweile zum Abschluss gekommenen RRPE-Studie werden derzeit evaluiert. Das

E-IMD-Konsortium führte auch eine Studie zu den Herausforderungen der Corona-Pandemie für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen vom Intoxikationstyp durch (16). Die langjährige Arbeit von E-IMD erfuhr zudem Anerkennung durch die Verleihung des Archibald Garrod-Preises für die verbesserte Charakterisierung der Methylmalonazidurie (17).

#### **4. Harnstoffzyklusstörungen – UCDC**

In den vergangenen Jahren sind im Forschungsbereich der Harnstoffzyklusstörungen einige grundlagenwissenschaftliche und klinische Studien abgeschlossen worden. So konnte in einem Zebrafischmodell der akuten hyperammonämischen Entgleisung gezeigt werden, dass die durch erhöhte Ammoniakkonzentrationen bedingte akute Hirnschädigung durch ausgeprägte Veränderungen im Hirnstoffwechsel verursacht wird, die sich durch die Entwicklung eines Hirnödems, Energieverarmung in Neuronen sowie die toxische Wirkung erhöhter Glutamatkonzentrationen auszeichnen (18). Im Gegensatz hierzu sind chronisch erhöhte Ammoniakkonzentrationen durch eine spezifische Störung im Hirnstoffwechsel mit erhöhten Konzentrationen der Aminosäure Gamma-Aminobuttersäure (GABA) charakterisiert, die mit neurologischen sowie verhaltensbiologischen Auffälligkeiten verbunden ist (19). In kombinierten Analysen der klinischen Datenbanken E-IMD und UCDC (<https://www1.rarediseasesnetwork.org/cms/ucdc>) konnte gezeigt werden, dass das angewandte konservative Langzeitmanagement (Diät sowie medikamentöse Therapie mit Natrium- bzw. Glycerolphenylbutyrat oder Natriumbenzoat) bei Menschen mit Harnstoffzyklusstörungen unabhängig vom zugrunde liegenden Enzymdefekt hinsichtlich der kognitiven Entwicklung der Patienten ähnlich gut wirksam ist (20). Außerdem ist eine frühe Lebertransplantation bei schwerstbetroffenen Menschen mit einem positiven Effekt auf die geistige Entwicklung verbunden (20). Es konnte außerdem gefunden werden, dass die Wachstumsverzögerung bei betroffenen Individuen nicht durch die diätetische Therapie verursacht wird, sondern mit der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung assoziiert ist (21). Um das Muster der Hirnschädigung sowie veränderte Stoffwechselprozesse besser zu verstehen, wird zukünftig ein Schwerpunkt auf die Analyse MR-tomographischer/-spektroskopischer Veränderungen im Gehirn gelegt.

Darüber hinaus gelang es, ein zellbasiertes Prädiktionsmodell für die Klassifizierung des klinischen Schweregrades von mehreren Harnstoffzyklusstörungen (Citrullinämie Typ 1, Argininbernsteinsäure-Krankheit sowie für den Ornithintranscarbamylase-Mangel) zu etablieren, das für die Erkrankungen zuverlässig den klinischen Schweregrad der Erkrankung vorhersagt (22-24). Auf Basis dieses Modells ist es erstmals gelungen, den Effekt des Neugeborenencreenings für die Citrullinämie Typ 1 sowie die Argininbernsteinsäure-Krankheit abzuschätzen (25). Zukünftig sind weitere Analysen der Wirksamkeit aktueller (interventioneller) Therapiemaßnahmen auf klinisch relevante Endpunkte von Individuen mit Harnstoffzyklusstörungen geplant.

#### **5. Neurotransmitter-bedingte Erkrankungen – iNTD**

Angeborene Störungen im Stoffwechsel der Neurotransmitter betreffen die Kommunikation der Nervenzellen im Gehirn und führen ohne Behandlung meist schon in früher Kindheit zu schweren neurologischen Symptomen. Die internationale Registerstudie iNTD (<http://intd-online.org>) ist bislang die einzige longitudinale Studie auf diesem Gebiet und dient dem Ziel, die verschiedenen Krankheiten besser verstehen bzw. behandeln zu können. Das Patientenregister umfasst mittlerweile über 500 Patienten aus 43 Studienzentren in 21 Ländern. Auswertungen führten zu neuen Erkenntnissen:

- Das bisher größte veröffentlichte Kollektiv an Patienten mit einer Störung des Stoffwechsels der biogenen Amine (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin und Adrenalin) umfasst 275 Teilnehmer (26). Die Studie erweiterte die Kenntnisse über das phänotypische Spektrum dieser Erkrankungen maßgeblich mit hochrelevanten Unterschieden in der klinischen Präsentation der einzelnen Erkrankungen. Sie beschreibt neue Aspekte zu Krankheitsmanifestationen im Mutterleib, wie ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit oder ein niedriges Geburtsgewicht. Zudem konnte der Einfluss einzelner Symptome wie auch der diagnostischen Methoden auf das Diagnosealter bzw. auf Verzögerungen bei der Diagnosestellung dargestellt werden (26).
- Die Auswertung von 25 Patienten mit nonketotischer Hyperglycinämie (NKH) stellte neue klinische Aspekte des attenuierten Krankheitsverlaufs in Bezug auf psychiatrische Symptome dar. Dabei gelang es, klinische, biochemische, radiologische und genetische Prädiktionsparameter zu definieren, anhand derer ein neues Modell zur Vorhersage des Schweregrades entwickelt wurde (27).
- Es konnte außerdem ein Einblick in die psychologischen Aspekte des Krankheitsbildes bei Menschen mit angeborenen Neurotransmittererkrankungen gewonnen werden (28). Dazu wurden die Ergebnisse von IQ-Tests und Fragebögen von 148 registrierten Patienten analysiert. Es zeigte sich ein niedrigerer IQ bei Menschen mit einer primären Störung des Monoaminstoffwechsels (mittlerer IQ: 58, Spanne: 40–100) im Vergleich zu Menschen mit einem Tetrahydrobiopterin(BH<sub>4</sub>)-Mangel (mittlerer IQ: 84, Spanne: 40–129). Darüber hinaus wurden Verhaltensmerkmale identifiziert, die für verschiedene Untergruppen der Neurotransmitter-bezogenen Störungen spezifisch sind (28).
- Untersuchungen des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei Menschen mit angeborenen Neurotransmittererkrankungen wurden im Allgemeinen als unspezifisch berichtet. Die Analyse von 81 Schädel-MRTs von 70 Personen zeigte jedoch bei einigen – insbesondere bei Personen mit einem Dihydropteridin-Reduktase-Mangel (DHPR-Mangel) – typische Muster, die mit chronischen Auswirkungen einer neuronalen Störung und Anzeichen einer wiederholten Schädigung der zerebralen und zerebellären Wasserscheide einhergehen (29).

## **6. Mitochondriale Erkrankungen – mitoNET (mitoREGISTRY + mitoBANK)**

Unser Zentrum beteiligt sich bereits seit mehreren Jahren an der mitoNET-Studie. Sie beruht auf einem standardisierten Patientenregister (mitoREGISTRY) mit zugehöriger Biobank (mitoBANK) zur Bioprobensammlung und wurde als Verlaufsstudie im Rahmen des Deutschen Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen angelegt (<https://www.mitonet.org>). Die Studie wird am Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München von Prof. Dr. Thomas Klopstock koordiniert und geleitet. Bei den mitochondrialen Erkrankungen handelt es sich um eine Gruppe von seltenen Erkrankungen, denen eine Funktionsstörung der Mitochondrien („Kraftwerke“ der Zelle) zugrunde liegt. Bis heute sind über 300 unterschiedliche mitochondriale Erkrankungen beschrieben worden, für die aber meist keine wirksame Behandlung besteht. Die Studie sowie das begleitende Netzwerk aus Experten haben das Ziel, den natürlichen Verlauf der vielen verschiedenen mitochondrialen Erkrankungen besser zu verstehen, den Einfluss unterschiedlicher Behandlungsmethoden zu untersuchen und auch die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten voranzutreiben.

## **7. Biomarker der chronischen Niereninsuffizienz**

Das Auftreten einer Nierenschädigung entwickelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit bei Menschen mit angeborenen Störungen im Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren. Zu diesen Erkrankungen gehören die

Methylmalonazidurie (MMA) sowie die Propionazidurie (PA), aber auch Störungen in der Herstellung eines Hilfsstoffes, dem Vitamin B12 (Cobalamin-A-, -B- und -C-Defekt).

Seit 6 Jahren sammeln wir von erkrankten Kindern Urin- und Serumproben, mit dem Ziel, „neue“ Substanzen (Biomarker) zu finden, die das Auftreten eines Nierenschadens noch früher als bisher aufzeigen. Die Biomarker, die wir zu diesem Zweck untersuchen, sind KIM-1, NGAL, Calprotectin und DKK3. Eine Einschätzung der genauen Nierenfunktion ist im Kindesalter jedoch schwierig, da nicht immer ein Sammelurin gewonnen werden kann und die „traditionellen“ Biomarker im Urin und Blut häufig erst spät auffällig werden. Die frühzeitige Entdeckung ist für die Therapie und den Krankheitsverlauf jedoch von großer Bedeutung.

Wir konnten bisher 41 betroffene Kinder in die Studie einschließen. Von einem Großteil dieser Kinder liegen mindestens zwei Blut- bzw. Urinproben vor. Eine erste Auswertung der Urinproben ergab für die einzelnen Krankheitsgruppen unterschiedliche Profile der untersuchten „neuen“ Biomarker. Interessanterweise waren manche dieser Substanzen vor allem bei Kindern mit einer Nierenschädigung besonders erhöht. Wir hoffen, dass wir durch eine Kombination dieser „neuen“ und der „traditionellen“ Biomarker im Urin eine Nierenschädigung frühzeitig entdecken können, um die Behandlung dieser Kinder zu optimieren und damit möglichst in Zukunft das Fortschreiten einer Nierenschädigung zu vermeiden. Die Auswertung ist momentan Grundlage für eine erste Veröffentlichung (Morath et al., Manuskript in Vorbereitung).

## Literatur

1. Mütze U, Garbade SF, Gramer G, Lindner M, Freisinger P, Grünert SC, et al. Long-term Outcomes of Individuals With Metabolic Diseases Identified Through Newborn Screening. *Pediatrics*. 2020;146(5).
2. Mütze U, Garbade SF, Gleich F, Lindner M, Freisinger P, Hennermann JB, et al. Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening. *Journal of inherited metabolic disease*. 2022.
3. Mütze U, Walter M, Keller M, Gramer G, Garbade SF, Gleich F, et al. Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated. *The Journal of pediatrics*. 2021;235:42-8.
4. Mütze U, Henze L, Gleich F, Lindner M, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(4):857-70.
5. Mütze U, Nennstiel U, Odenwald B, Haase C, Ceglarek U, Janzen N, et al. Sudden neonatal death in individuals with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: limit of newborn screening. *European journal of pediatrics*. 2022;181(6):2415-22.
6. Kölker S, Gleich F, Mütze U, Opladen T. Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:832063.
7. Mütze U, Mengler K, Boy N, Gleich F, Opladen T, Garbade SF, et al. How longitudinal observational studies can guide screening strategy for rare diseases. *Journal of inherited metabolic disease*. 2022.
8. Märtner EMC, Thimm E, Guder P, Schiergens KA, Rutsch F, Roloff S, et al. The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study. *Scientific reports*. 2021;11(1):19300.
9. Boy N, Mohr A, Garbade SF, Freisinger P, Heringer-Seifert J, Seitz A, et al. Subdural hematoma in glutaric aciduria type 1: High excretors are prone to incidental SDH despite newborn screening. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(6):1343-52.
10. Brennenstuhl H, Nashawi M, Schröter J, Baronio F, Beedgen L, Gleich F, et al. Phenotypic diversity, disease progression, and pathogenicity of MVK missense variants in mevalonic aciduria. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(5):1272-87.
11. Opladen T, Gleich F, Kozich V, Scarpa M, Martinelli D, Schaefer F, et al. U-IMD: the first Unified European registry for inherited metabolic diseases. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16(1):95.



12. Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Blom H, Gleich F, et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019;42(2):333-52.
13. Kožich V, Sokolová J, Morris AAM, Pavlíková M, Gleich F, Kölker S, et al. Cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(3):677-92.
14. Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(1):49-74.
15. Mütze U, Gleich F, Garbade SF, Plisson C, Aldámiz-Echevarría L, Arrieta F, et al. Postauthorization safety study of betaine anhydrous. *Journal of inherited metabolic disease*. 2022;45(4):719-33.
16. Mütze U, Gleich F, Barić I, Baumgartner M, Burlina A, Chapman KA, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the health of individuals with intoxication-type metabolic diseases-Data from the E-IMD consortium. *Journal of inherited metabolic disease*. 2022.
17. Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, Plessl T, Froese SD, Garbade SF, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(1):193-214.
18. Zielonka M, Probst J, Carl M, Hoffmann GF, Kölker S, Okun JG. Bioenergetic dysfunction in a zebrafish model of acute hyperammonemic decompensation. *Experimental neurology*. 2019;314:91-9.
19. Probst J, Kölker S, Okun JG, Kumar A, Gursky E, Posset R, et al. Chronic hyperammonemia causes a hypoglutamatergic and hyperGABAergic metabolic state associated with neurobehavioral abnormalities in zebrafish larvae. *Experimental neurology*. 2020;331:113330.
20. Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, et al. Impact of Diagnosis and Therapy on Cognitive Function in Urea Cycle Disorders. *Annals of neurology*. 2019;86(1):116-28.
21. Posset R, Garbade SF, Gleich F, Gropman AL, de Lonlay P, Hoffmann GF, et al. Long-term effects of medical management on growth and weight in individuals with urea cycle disorders. *Scientific reports*. 2020;10(1):11948.
22. Zielonka M, Kölker S, Gleich F, Stützenberger N, Nagamani SCS, Gropman AL, et al. Early prediction of phenotypic severity in Citrullinemia Type 1. *Annals of clinical and translational neurology*. 2019;6(9):1858-71.
23. Zielonka M, Garbade SF, Gleich F, Okun JG, Nagamani SCS, Gropman AL, et al. From genotype to phenotype: Early prediction of disease severity in argininosuccinic aciduria. *Human mutation*. 2020;41(5):946-60.
24. Scharre S, Posset R, Garbade SF, Gleich F, Seidl MJ, Druck AC, et al. Predicting the disease severity in male individuals with ornithine transcarbamylase deficiency. *Annals of clinical and translational neurology*. 2022;9(11):1715-26.
25. Posset R, Kölker S, Gleich F, Okun JG, Gropman AL, Nagamani SCS, et al. Severity-adjusted evaluation of newborn screening on the metabolic disease course in individuals with cytosolic urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism*. 2020;131(4):390-7.
26. Kuseyri Hübschmann O, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, Yıldız Y, Mastrangelo M, Pons R, et al. Insights into the expanding phenotypic spectrum of inherited disorders of biogenic amines. *Nature communications*. 2021;12(1):5529.
27. Hübschmann OK, Juliá-Palacios NA, Olivella M, Guder P, Zafeiriou DI, Horvath G, et al. Integrative Approach to Predict Severity in Nonketotic Hyperglycinemia. *Annals of neurology*. 2022;92(2):292-303.
28. Keller M, Brennenstuhl H, Kuseyri Hübschmann O, Manti F, Julia Palacios NA, Friedman J, et al. Assessment of intellectual impairment, health-related quality of life, and behavioral phenotype in patients with neurotransmitter related disorders: Data from the iNTD registry. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(6):1489-502.
29. Kuseyri Hübschmann O, Mohr A, Friedman J, Manti F, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, et al. Brain MR patterns in inherited disorders of monoamine neurotransmitters: An analysis of 70 patients. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(4):1070-82.