



UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

Klinik Kinderheilkunde | 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 Januar 2021

Liebe teilnehmende Kinder, Jugendliche und Erwachsene, liebe Eltern,

in den letzten Jahren haben wir Euch/Sie gebeten, an klinischen Studien unserer Abteilung teilzunehmen. Wir danken Euch/Ihnen herzlich für Eure/Ihre Teilnahme, ohne die die Erforschung der seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen nicht möglich wäre!

Einige dieser Studien dauern mehrere Jahre, bis wir über Neuigkeiten berichten können. Mit diesem Brief möchten wir Euch/Ihnen einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der verschiedenen klinischen Studien geben. Sicherlich findet sich „Eure/Ihre“ Studie ebenfalls darunter.

Solltet Ihr/sollten Sie darüber hinaus Fragen haben oder die englischen Originalarbeiten einsehen wollen, bitten wir Euch/Sie um eine Anfrage an das Forschungssekretariat (Frau Boyd: Elena.Boyd@med.uni-heidelberg.de). Sie leitet Eure/Ihre Anfragen an die entsprechenden Arbeitsgruppen weiter.

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

Die Mitarbeiter der Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin des Zentrums für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg.



Im Folgenden fassen wir die wichtigsten Ergebnisse aktueller klinischer Studien kurz zusammen:

1. Südwestdeutsche Langzeitbeobachtungsstudie Neugeborenencreening

Seit mehr als 15 Jahren verfolgen wir im Rahmen einer Langzeitbeobachtungsstudie in Südwestdeutschland die Entwicklung von mittlerweile über 500 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen, die vom Neugeborenencreeninglabor Heidelberg diagnostiziert wurden. In einer aktuellen Zwischenauswertung zeigte sich in dieser Gruppe eine überwiegend sehr gute Langzeitentwicklung mit vorwiegend symptomfreiem Verlauf und normaler geistiger Entwicklung nach früher Diagnose durch das Neugeborenencreening (Mütze et al. 2020). Für einige sehr seltene Erkrankungen haben wir die Studie auf andere deutsche Stoffwechsellabore erweitert, um eine solide Grundlage für die Datenauswertung zu erhalten. So zeigte eine deutschlandweite Untersuchung von 94 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Isovalerialanazidurie, dass das Neugeborenencreening die Säuglingssterblichkeit senkt und eine gute Langzeitentwicklung ermöglicht (Mütze et al. 2021a). Weitere deutschlandweite Erhebungen befinden sich derzeit in der Umsetzung (LCHAD-Mangel) bzw. Planung (Ahornsirup-Krankheit).

Im Rahmen der laufenden Pilotstudie (NGS 2020) zu 27 zusätzlichen Stoffwechselerkrankungen, die ebenfalls im Neugeborenencreening erfasst werden können, wiesen wir nach, dass ein Vitamin B₁₂-Mangel bei Neugeborenen zuverlässig nachgewiesen werden kann (Gramer et al. 2020) und dass bei betroffenen Kindern dank frühzeitiger Therapie eine normale Entwicklung erreicht und bleibende Schäden eines Vitamin B₁₂- Mangels verhindert werden können (Mütze et al. 2021b). Diese Ergebnisse sind wichtig für eine Entscheidung über eine Aufnahme des Vitamin B₁₂-Mangels in das Neugeborenencreeningprogramm in Deutschland.

2. Nationale Langzeitbeobachtungsstudie Glutarazidurie Typ 1

Im Rahmen der seit 1999 durchgeführten, deutschlandweiten Beobachtungsstudie zum klinischen Langzeitverlauf von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Glutarazidurie Typ 1 aus dem Neugeborenencreening zeigte sich, dass die konsequente Einhaltung einer leitliniengerechten Therapie zum mit Abstand besten Behandlungsergebnis führt (Boy et al. 2018). Betroffene Kinder, bei denen es zu Abweichungen in der Notfalltherapie kam, zeigten ein stark erhöhtes Risiko für das akute Auftreten schwerer dystoner Bewegungsstörungen, und diätetische Abweichungen erhöhten das Risiko für eine schleichende dystone Bewegungsstörung. Die leitliniengerechte Durchführung der Therapie beeinflusst zudem günstig das körperliche Wachstum und Gedeihen bis ins Erwachsenenalter (Märtner et al. 2020). Die geistige Entwicklung und deren Beeinflussung durch die Therapie wird aktuell in einer weiteren Studie untersucht. Die prospektive Langzeitstudie erbrachte zudem den ersten Hinweis darauf, dass nicht nur das Gehirn, sondern auch die Nieren im Verlauf der Erkrankung betroffen sein können. So zeigte sich bei einzelnen Patienten eine leichte Abnahme der Nierenfunktion beginnend ab dem Schulalter. Bei allen Kindern ab 6 Jahren sollte daher eine jährliche Kontrolle der Nierenwerte erfolgen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung, der zugrundeliegende Mechanismus und die Behandlungsmöglichkeiten sind Gegenstand neuer Forschungsprojekte.

Der positive Effekt des Neugeborenencreenings und der frühzeitigen Behandlung wurde auch im Rahmen einer Meta-Analyse aller verfügbaren Literaturberichte mit insgesamt über 600 Kindern weltweit untersucht (Boy et al. 2020). Gescreente Kinder zeigten dabei in Abhängigkeit von der Therapiequalität deutlich häufiger als ungescreente Kinder eine normale Entwicklung und unbeeinträchtigte Bewegung. Somit wurde zum ersten Mal belegt, dass der positive Einfluss des Neugeborenencreenings und der Therapie auf den Krankheitsverlauf nicht ausschließlich in

Deutschland, sondern auch in anderen Ländern weltweit nachgewiesen werden kann. Dies ist ein äußerst wichtiges Ergebnis, insbesondere auch für diejenigen Länder, die derzeit noch nicht auf die Glutarazidurie Typ 1 screenen.

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 bereits klinische Verlaufsdaten von über 1300 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit mehr als 170 unterschiedlichen Stoffwechselerkrankungen erfasst. U-IMD arbeitet derzeit an ersten Veröffentlichungen.

E-HOD ist das Europäische Netzwerk und Register für Homocystinurien und Methylierungsdefekte (<https://www.e-hod.org/>). E-HOD umfasst Verlaufsdaten von über 700 betroffenen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die gesammelten Daten ermöglichten, den Einfluss der Behandlung beim MTHFR- und Cobalamin C-Mangel sowie der klassischen Homocystinurie besser zu verstehen (Huemer et al. 2019; Kožich et al. 2020) und Leitlinien für diese seltenen Erkrankungen zu erstellen (Huemer et al. 2017). 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).

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 1500 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 nächster Abschnitt). Für das seit wenigen Jahren neu verfügbare Medikament Ravicti® (Wirkstoff: Glycerolphenylbutyrat) sammelt E-IMD im Auftrag des Herstellers Daten zur Medikamentensicherheit und hilft somit, die Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur umzusetzen (RRPE-Studie).

4. Harnstoffzyklusstörungen

In den vergangenen Jahren sind im Forschungsbereich der Harnstoffzyklusstörungen zahlreiche grundlagenwissenschaftliche, klinische sowie translationale Studien erfolgreich abgeschlossen worden. So konnte in einem Zebrafischmodell der akuten hyperammonämischen Entgleisung gezeigt werden, dass die akute Hirnschädigung bedingt durch erhöhte Ammoniakkonzentrationen durch ausgeprägte Veränderungen im Hirnstoffwechsel verursacht wird, die sich durch die Entwicklung eines Hirnödems, Energieverarmung in Neuronen sowie die toxische Wirkung erhöhter Glutamatkonzentrationen auszeichnen (Zielonka et al. 2019a). 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 (Probst et al. 2020). Die aus den Zebrafischmodellen gewonnenen Erkenntnisse werden gegenwärtig in einem Mausmodell für Harnstoffzyklusstörungen überprüft sowie die Wirksamkeit eines neu identifizierten Therapiekonzepts untersucht.

In kombinierten Analysen der klinischen Datenbanken (E-IMD und UCDC) konnte gezeigt werden, dass das gegenwärtig durchgeführte konservative Langzeitmanagement (Diät sowie medikamentöse Therapie mit Natriumbenzoat oder Natrium-/Glycerolphenylbutyrat) bei Menschen mit Harnstoffzyklusstörungen unabhängig vom zugrundeliegenden Enzymdefekt ähnlich gut wirksam ist (Posset et al. 2016). Eine frühe Lebertransplantation bei schwerstbetroffenen Individuen ist mit einem positiven Effekt auf die geistige Entwicklung verbunden (Posset et al. 2019). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Wachstumsverzögerung bei betroffenen Individuen nicht durch die diätetische Therapie verursacht wird, sondern mit der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung assoziiert ist (Posset et al. 2020a). 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 distalen Harnstoffzyklusstörungen (Citrullinämie Typ 1, Argininbernsteinsäure-Krankheit sowie in Vorbereitung für den Ornithintranscarbamylase-Mangel) zu etablieren, das für beide Erkrankungen zuverlässig den klinischen Schweregrad der Erkrankung vorhersagt (Zielonka et al. 2019b; Zielonka et al. 2020). Auf Basis des etablierten Modells ist es zudem erstmals gelungen, den Effekt des Neugeborenen Screenings für beide Erkrankungen, das aktuell vornehmlich in den USA aber auch in unserer Pilotstudie (NGS2020) durchgeführt wird, abzuschätzen (Posset et al. 2020b).

5. Neurotransmitter-bedingte Erkrankungen:

Die Arbeitsgruppe „Neurotransmitter“ untersucht Stoffwechselerkrankungen, die die Kommunikation der Nervenzellen im Gehirn betreffen. Neurotransmitter können dabei abhängig von ihren chemischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt werden (z.B. Dopamin, Serotonin, γ -Aminobuttersäure etc.). Angeborene Störungen im Neurotransmitterstoffwechsel sind extrem selten und führen meistens ohne Behandlung bereits in früher Kindheit zu schweren neurologischen Symptomen.

Um die verschiedenen Krankheitsverläufe besser zu verstehen, hat die Arbeitsgruppe bereits 2014 ein internationales Patientenregister (**iNTD**, <http://intd-online.org>) gegründet (Opladen et al 2016). Bis heute konnten darin mehr als 400 Patienten mit diesen seltenen Erkrankungen aus mehr als 40 verschiedenen Ländern gesammelt werden. Die erste Auswertung des Registers präsentierte neue und auch krankheitsspezifische Erkenntnisse über die klinischen Symptome und biochemischen Eigenschaften der einzelnen Erkrankungen der biogenen Amine (Kuseyri Hübschmann et al. 2021a). Eine detaillierte Analyse der Erkrankungen der Aminosäureneurotransmitter in dem iNTD-Register wird aktuell für eine wissenschaftliche Publikation vorbereitet. Eine weitere Arbeit zu Veränderungen in der Bildgebung des Gehirns bei angeborenen Störungen im Neurotransmitterstoffwechsel stellte die erste systematische Analyse in diesem Bereich dar (Kuseyri Hübschmann et al. 2021b).

Ein zweiter Schwerpunkt der klinischen Arbeit in der Arbeitsgruppe „Neurotransmitter“ ist die Erstellung von klinischen Leitlinien, also evidenzbasierten Vorschlägen für die Diagnostik und Behandlung. In Kooperation mit internationalen Partnern wurden unter der Federführung der Arbeitsgruppe in Heidelberg Leitlinien zu unterschiedlichen Neurotransmittererkrankungen (AADC-Mangel und BH₄-Kofaktordefekte) erfolgreich veröffentlicht (Wasserberg et al. 2017, Opladen et al. 2020).

Im Labor arbeitet die Arbeitsgruppe daran, ein besseres Verständnis für die biochemischen und physiologischen Veränderungen der Neurotransmittererkrankungen zu gewinnen. Dies erfolgt in grundlagenwissenschaftlichen Projekten in der Zellkultur mit Hilfe von spezifischen Erkrankungsmodellen, den sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen, die aus Haut- oder Blutzellen von Patienten durch das sogenannte „Reprogrammieren“ hergestellt werden und sich für die

Untersuchung der Erkrankung in Neuronen und Gehirngewebe („Minigehirne“) umwandeln lassen (Jung-Klawitter et al. 2019, Jung-Klawitter et al. 2018, Jung-Klawitter et al. 2017, Jung-Klawitter et al. 2016).

Ausgewählte Literatur

Boy N, Mengler K, Thimm K, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, Marquardt I, Das AM, Freisinger P, Grünert SC, Vossbeck J, Steinfeld R, Baumgartner MR, Beblo S, Dieckmann A, Näke A, Lindner M, Heringer J, Hoffmann GF, Mühlhausen C, Maier EM, Ensenauer R, Garbade SF, and Kölker S (2018) Newborn screening, a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 83: 970-979.

Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S (2020) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med*. doi: 10.1038/s41436-020-00971-4. Online ahead of print.

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinker G, Monostori P, Mütze U, Posset R, Weiss KH, Hoffmann GF, Okun JG. Newborn screening for vitamin B12-deficiency in Germany – Strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* .2020 Jan;216:165-172.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.052. Epub 2019 Oct 8

Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, Burlina A, Cerone R, Couce ML, Garcia-Cazorla A, la Marca G, Pasquini E, Vilarinho L, Weisfeld-Adams JD, Kožich V, Blom H, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017 Jan;40(1):21-48. doi: 10.1007/s10545-016-9991-4. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27905001; PMCID: PMC5203859.

Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Blom H, Gleich F, Kölker S, Kožich V, Morris AA, Seifert B, Froese DS, Baumgartner MR, Dionisi-Vici C; EHOD consortium, Martin CA, Baethmann M, Ballhausen D, Blasco-Alonso J, Boy N, Bueno M, Burgos Peláez R, Cerone R, Chabrol B, Chapman KA, Couce ML, Crushell E, Dalmau Serra J, Diogo L, Ficicoglu C, García Jimenez MC, García Silva MT, Gaspar AM, Gautschi M, González-Lamuño D, Gouveia S, Grünwald S, Hendriksz C, Janssen MCH, Jesina P, Koch J, Konstantopoulou V, Lavigne C, Lund AM, Martins EG, Meavilla Olivas S, Mention K, Mochel F, Mundy H, Murphy E, Paquay S, Pedrón-Giner C, Ruiz Gómez MA, Santra S, Schiff M, Schwartz IV, Scholl-Bürgi S, Servais A, Skouma A, Tran C, Vives Piñera I, Walter J, Weisfeld-Adams J. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *J Inher Metab Dis*. 2019 Mar;42(2):333-352. doi: 10.1002/jimd.12041. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30773687.

Jung-Klawitter S, Wächter S, Hagedorn M, Ebersold J, Göhring G, Opladen T. Generation of 2 iPSC clones from a patient with DNAJC12 deficiency: DHMCI003-A and DHMCI003-B. *Stem Cell Res*. 2019 Apr;36:101402. doi: 10.1016/j.scr.2019.101402. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30901742.

Jung-Klawitter S, Opladen T. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) as model to study inherited defects of neurotransmission in inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2018 Nov;41(6):1103-1116. doi: 10.1007/s10545-018-0225-9. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980968.

Jung-Klawitter S, Ebersold J, Göhring G, Blau N, Opladen T. Generation of an iPSC line from a patient with GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) deficiency: HDMC0061i-GCH1. *Stem Cell Res*. 2017 Apr;20:38-41. doi: 10.1016/j.scr.2017.02.010. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28395739.

Jung-Klawitter S, Blau N, Sebe A, Ebersold J, Göhring G, Opladen T. Generation of an iPSC line from a patient with tyrosine hydroxylase (TH) deficiency: TH-1 iPSC. *Stem Cell Res*. 2016 Nov;17(3):580-583. doi: 10.1016/j.scr.2016.10.008. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27934587.

Kožich V, Sokolová J, Morris AAM, Pavlíková M, Gleich F, Kölker S, Krijt J, Dionisi-Vici C, Baumgartner MR, Blom HJ, Huemer M; E-HOD consortium. Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. *J Inher Metab Dis*. 2020 Dec 9. doi: 10.1002/jimd.12338. Epub ahead of print. PMID: 33295057.

Kuseyri Hübschmann O, Horvath G, Cortès-Saladelfont E, Yıldız Y, Mastrangelo M, Pons R, Friedman J, Mercimek-Andrews S, Wong S, Pearson TS, Zafeiriou D, Kuhlánek J, Kurian MA, López-Laso E, Oppebøen M, Kilavuz S, Wassenberg T, Goetz H, Scholl-Bürgi S, Porta F, Honzik T, Santer R, Burlina A, Sivri HS, Leuzzi V, Hoffmann GF, Jeltsch K, Hübschmann D, Garbade SF, García-Cazorla A, Opladen T on behalf of the International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders (iNTD). Inherited disorders of biogenic amines: novel insights into the expanding phenotypic spectrum. 2021 a; unter Begutachtung.

Kuseyri Hübschmann O, Mohr A, Friedman J, Manti F, Horvath G, Cortès-Saladelfont E, Mercimek-Andrews S, Yıldız Y, Pons R, Kuhlánek J, Oppebøen M, Koht JA, Podzamczar-Valls I, Domingo-Jimenez R, Ibáñez S, Alcoverro-Fortuny O, Gómez-Alemán T, de Castro P, Alfonsi C, Zafeiriou DI, López-Laso E, Guder P, Santer R, Honzik T, Hoffmann GF, Garbade SF, Sivri HS, Leuzzi V, Jeltsch K, García-Cazorla A, Opladen T; International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders, Harting I. Brain MR patterns in inherited disorders of monoamine neurotransmitters: An analysis of 70 patients. *J Inher Metab Dis*. 2021 Jan 14. doi: 10.1002/jimd.12360. Online ahead of print. PMID: 33443316.

Märtner EM*, Maier EM*, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Santer R, Weinhold N, Marquardt I, Das AM, Freisinger P, Grünert SC, Vossbeck J, Steinfeld R, Baumgartner MR, Beblo S, Dieckmann A, Näke A, Lindner L, Heringer-Seifert J, Lenz D, Hoffmann GF, Mühlhausen C, Ensenauer R, Garbade SF, Kölker S, and Boy N (2020) Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: a national prospective multi-centre study. *J Inher Metab Dis*. doi: 10.1002/jimd.12335. Online ahead of print.

Mütze U, Henze L, Gleich F, Lindner M, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Santer R, Blessing H, Thimm E, Ensenauer R, Weigel J, Beblo S, Arélin M, Hennermann JB, Marquardt T, Marquardt I, Freisinger P, Krämer J, Dieckmann A, Weinhold N, Keller M, Walter M, Schiergens KA, Maier EM, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. 2020 a; *Unter Begutachtung*.

Mütze U, Walter M, Keller M, Gramer G, Garbade SF, Gleich F, Haas D, Posset R, Grünert SC, Hennermann JB, Thimm E, Fang-Hoffmann J, Syrbe S, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S. Health outcomes of early treated infants with vitamin B₁₂ deficiency identified by newborn screening. 2020 b; *Unter Begutachtung*.

Mütze U, Garbade SF, Gramer G, Lindner M, Freisinger P, Grünert SC, Hennermann J, Ensenauer R, Thimm E, Zirnbauer J, Leichsenring M, Gleich F, Hörster F, Grohmann-Held K, Boy N, Fang-Hoffmann J, Burgard P, Walter M, Hoffmann GF, Kölker S. Long-term Outcomes of Individuals With Metabolic Diseases Identified Through Newborn Screening. *Pediatrics*. 2020 Oct 13:e20200444. doi: 10.1542/peds.2020-0444. Online ahead of print.*Pediatrics*. 2020.

Opladen T, Cortès-Saladelafont E, Mastrangelo M, Horvath G, Pons R, Lopez-Laso E, Fernández-Ramos JA, Honzik T, Pearson T, Friedman J, Scholl-Bürgi S, Wassenberg T, Jung-Klawitter S, Kuseyri O, Jeltsch K, Kurian MA, Garcia-Cazorla A; International Working Group on Neurotransmitter related disorders (iNTD). The International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD): A worldwide research project focused on primary and secondary neurotransmitter disorders. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Oct 20;9:61-66. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.09.006.

Opladen T, López-Laso E, Cortès-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, Assmann B, Kurian MA, Leuzzi V, Heales S, Pope S, Porta F, García-Cazorla A, Honzik T, Pons R, Regal L, Goez H, Artuch R, Hoffmann GF, Horvath G, Thöny B, Scholl-Bürgi S, Burlina A, Verbeek MM, Mastrangelo M, Friedman J, Wassenberg T, Jeltsch K, Kulhánek J, Kuseyri Hübschmann O; International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (iNTD). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 May 26;15(1):126. doi: 10.1186/s13023-020-01379-8. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Aug 5;15(1):202. PMID: 32456656; PMCID: PMC7251883.

Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, Burlina AB, Burgard P, Cortès-Saladelafont E, Dobbelaere D, Couce ML, Sykut-Cegielska J, Häberle J, Lund AM, Chakrapani A, Schiff M, Walter JH, Zeman J, Vara R, Kölker S; Additional individual contributors of the E-IMD consortium. Age at disease onset and peak ammonium level rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis*. 2016 Sep;39(5):661-672. doi: 10.1007/s10545-016-9938-9. Epub 2016 Apr 22. Erratum in: *J Inher Metab Dis*. 2018 Jan 12;: PMID: 27106216.

Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, Berry GT, Baumgartner MR, Yudkoff M, Zielonka M, Hoffmann GF, Burgard P, Schulze A, McCandless SE, Garcia-Cazorla A, Seminara J, Garbade SF, Kölker S; Urea Cycle Disorders Consortium and the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases Consortia Study Group. Impact of Diagnosis and Therapy on Cognitive Function in Urea Cycle Disorders. *Ann Neurol*. 2019 Jul;86(1):116-128. doi: 10.1002/ana.25492. Epub 2019 May 13. PMID: 31018246; PMCID: PMC6692656.

Posset R, Garbade SF, Gleich F, Gropman AL, de Lonlay P, Hoffmann GF, Garcia-Cazorla A, Nagamani SCS, Baumgartner MR, Schulze A, Dobbelaere D, Yudkoff M, Kölker S, Zielonka M; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC); European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Long-term effects of medical management on growth and weight in individuals with urea cycle disorders. *Sci Rep*. 2020 Jul 20;10(1):11948. doi: 10.1038/s41598-020-67496-3. PMID: 32686765; PMCID: PMC7371674.

Posset R, Kölker S, Gleich F, Okun JG, Gropman AL, Nagamani SCS, Scharre S, Probst J, Walter ME, Hoffmann GF, Garbade SF, Zielonka M; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) and the European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) consortia study group. Severity-adjusted evaluation of newborn screening on the metabolic disease course in individuals with cytosolic urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2020 Dec;131(4):390-397. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.013. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33288448.

Probst J, Kölker S, Okun JG, Kumar A, Gursky E, Posset R, Hoffmann GF, Peravali R, Zielonka M. Chronic hyperammonemia causes a hypoglutamatergic and hyperGABAergic metabolic state associated with neurobehavioral abnormalities in zebrafish larvae. *Exp Neurol*. 2020 Sep;331:113330. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113330. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32339612.

Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, Hoffmann GF, Assmann B, Blau N, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Pons R, Pearson TS, Leuzzi V, Mastrangelo M, Pearl PL, Lee WT, Kurian MA, Heales S, Flint L, Verbeek M, Willemsen M, Opladen T. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jan 18;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z. PMID: 28100251; PMCID: PMC5241937.

Zielonka M, Probst J, Carl M, Hoffmann GF, Kölker S, Okun JG. Bioenergetic dysfunction in a zebrafish model of acute hyperammonemic decompensation. *Exp Neurol*. 2019 Apr;314:91-99. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.01.008. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30653968.

Zielonka M, Kölker S, Gleich F, Stützenberger N, Nagamani SCS, Gropman AL, Hoffmann GF, Garbade SF, Posset R; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) and the European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) Consortia Study Group. Early prediction of phenotypic severity in Citrullinemia Type 1. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Sep;6(9):1858-1871. doi: 10.1002/acn3.50886. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31469252; PMCID: PMC6764635.

Zielonka M, Garbade SF, Gleich F, Okun JG, Nagamani SCS, Gropman AL, Hoffmann GF, Kölker S, Posset R; Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC) and the European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD) Consortia Study Group. From genotype to phenotype: Early prediction of disease severity in argininosuccinic aciduria. *Hum Mutat*. 2020 May;41(5):946-960. doi: 10.1002/humu.23983. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31943503; PMCID: PMC7428858