



# 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

Heidelberg, 28.07.2025

## Forschungsbrief – Stand April 2025

Liebe Kinder, Jugendliche und Erwachsene, liebe Eltern,

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

Mit dem bereits dritten Forschungsbrief wollen wir Euch/Ihnen wieder einen aktuellen Überblick über die Ergebnisse der laufenden Studien und den Stand unserer Forschung geben. Bestimmt findet sich auch „Eure/Ihre“ Studie darunter.

Solltet Ihr bzw. sollten Sie zu den Studien oder deren Ergebnissen über den Forschungsbrief hinaus weitere inhaltliche Fragen haben, könnt Ihr Euch bzw. können Sie sich gerne per E-Mail an unser Forschungssekretariat (Elena.Huhn@med.uni-heidelberg.de) wenden.

An dieser Stelle erneut unser herzliches Dankeschön für Eure/Ihre stete und vertrauensvolle Unterstützung unserer gemeinsamen Forschung!

*Euer Team der Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für  
Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg*



Im Folgenden fassen wir die wichtigsten Ergebnisse der von uns betreuten Studien kurz zusammen:

## 1. Südwestdeutsche Langzeitbeobachtungsstudie Neugeborenencreening

Seit fast 20 Jahren untersuchen wir im Rahmen der Südwestdeutschen Langzeitbeobachtungsstudie die Entwicklung von mittlerweile über 650 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen, die im Neugeborenencreening (NGS) entdeckt wurden. Dabei konnten wir seit dem letzten Bericht folgende neue Erkenntnisse gewinnen, die national und international viel Anerkennung erhalten haben:

- Südwestdeutsche Kohorte (N = 257): Die Mehrheit der im NGS in Deutschland früh diagnostizierten und behandelten Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen kann überwiegend symptomfrei und mit normaler Intelligenz in ein unabhängiges Leben starten. Allerdings bestehen durch das Auftreten von Stoffwechselentgleisungen (besonders während des Neugeborenenalters) und die eingeschränkte Wirksamkeit einzelner Therapien derzeit bei einzelnen Krankheiten noch Einschränkungen (1).
- Zusätzlich zu den Krankheiten, die bereits Teil des NGS in Deutschland sind, untersuchen wir in der Langzeitbeobachtungsstudie auch Kinder, die in NGS-Pilotstudien entdeckt wurden. Gescreente Kinder mit MTHFR-Mangel und CBS-Mangel sowie bis zu einem gewissen Grad auch bei Vitamin-B<sub>12</sub>-responsiver Methylmalonazidurie (MMA) und Cobalamin-C-Mangel zeigen dabei deutlich bessere Verläufe als Kinder, die nicht gescreent wurden. Für Kinder mit Propionazidurie und Formen der MMA, die nicht mit Vitamin B<sub>12</sub> behandelbar sind, konnte das NGS den Verlauf der Erkrankung hingegen weniger positiv beeinflussen (2).
- Neben den medizinischen Auswirkungen des NGS untersuchten wir auch die psychosoziale und finanzielle Belastung für Kinder, die im NGS identifiziert wurden, und ihre Familien. Dabei zeigte sich, dass die Belastung durch die Diagnose bei kleinen Kindern für die Eltern merklich höher als für das betroffene Kind war – vermutlich, da die Eltern die Belastung kompensieren. Mit zunehmendem Alter und Selbstständigkeit stieg die Belastung für die Kinder, während die Belastung für die Eltern abnahm. Die höchste psychosoziale Belastung fanden wir bei Krankheiten mit der Notwendigkeit einer Diät-Therapie und einem hohen Risiko für Stoffwechselentgleisungen. Die Notwendigkeit einer Diät-Therapie führte zudem dazu, dass Familien die Erkrankung als finanzielle Belastung wahrnehmen. Unsere Arbeit zeigt auf, in welchen Bereichen Familien mit Kindern mit gescreenten Stoffwechselerkrankungen weitere Unterstützung benötigen (3).
- In einer deutschlandweiten Auswertung von gescreenten Menschen mit einem Mangel an Langkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD-Mangel) bzw. Mitochondrialem Trifunktionalem Protein (MTP-Mangel) (N = 54) zeigte sich ein deutlich besseres Überleben im Neugeborenenalter im Vergleich zu nicht gescreenten Patient\*innen. Allerdings wurden einzelne Kinder im NGS nicht gefunden. Langfristige Krankheitszeichen (insbesondere an Muskeln, Leber, Herz, Netzhaut und peripheren Nerven) sowie akute Stoffwechselentgleisungen konnten trotz früher Diagnose und Therapie noch nicht zuverlässig verhindert werden. Unsere Arbeit zeigt auf, dass weitere Anstrengungen zur Verbesserung der Therapie dieser Erkrankungen notwendig sind (4).
- In einer weiteren deutschlandweiten Auswertung von gescreenten Menschen mit MSUD (Maple Syrup Urine Disease, Ahornsirupkrankheit) (N = 35) konnten wir zeigen, dass das NGS die Voraussetzung für einen frühzeitigen Behandlungsbeginn ist und damit das Überleben sowie eine günstigere Entwicklung für Menschen mit klassischer MSUD ermöglicht. Dies gilt insbesondere, wenn die Stoffwechsel-

- einstellung langfristig im angestrebten Zielbereich liegt. Diese Studie belegt zudem, dass der Erfolg des NGS auch von einer hohen Versorgungs- und Therapiequalität abhängt (5).
- Ergänzend dazu konnten wir in einer Auswertung der veröffentlichten, weltweiten Studien zur MSUD bestätigen, dass Patient\*innen mit klassischer MSUD im Vergleich zu denjenigen mit varianter MSUD einen schwereren klinischen Verlauf aufweisen. Die Erkennung der MSUD im NGS führte für diese Kinder mit klassischer MSUD zu einer niedrigeren Sterblichkeitsrate und ermöglichte eine bessere Entwicklung im Vergleich zu nicht gescreenten Patient\*innen. Zudem konnten wir zum ersten Mal nachweisen, dass der Gesundheitsnutzen des NGS für die Patient\*innen entscheidend von der Qualität des Gesundheitssystems abhängt (6).
  - In den letzten Jahren haben Kolleg\*innen aus Heidelberg und anderen deutschen NGS-Laboren im Rahmen von Pilotstudien gezeigt, dass ein Screening auf einen neonatalen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel möglich ist und hierdurch das Auftreten schwerer Fälle von Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel im ersten Lebensjahr gesenkt werden kann. Den Gesundheitsnutzen dieser Maßnahme haben wir in den Jahren 2021–2022 gemeinsam mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED, Universität Mainz, <https://www.unimedizin-mainz.de/esped/home/home.html>) deutschlandweit untersucht. Die Auswertung belegt, dass bei Vorhandensein eines NGS auf einen neonatalen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel deutlich weniger schwere Fälle von Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel im ersten Lebensjahr berichtet werden (7). Diese Studie wurde mit einem Wissenschaftspreis ausgezeichnet (ESPED-Investigator Award 2024 an Frau Prof. Dr. Ulrike Mütze) und trägt hoffentlich dazu bei, dass das NGS-Programm in Deutschland zukünftig auch den neonatalen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel enthält.

Im Herbst 2025 endet nach vielen erfolgreichen Jahren vorerst die Projektförderung der NGS-Langzeitbeobachtungsstudie. Der erhobene Datensatz ist weltweit einzigartig und für zukünftige Auswertungen von großer Bedeutung. Um diese wertvollen Studiendaten für zukünftige Untersuchungen zu erhalten, planen wir einen sicheren Umzug der Daten in das ebenfalls von uns in Heidelberg geleitete, europäische Register U-IMD („Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders“, zu Deutsch: „Vereinheitlichtes europäisches Register für erbliche Stoffwechselstörungen“).

## 2. Nationale Langzeitbeobachtungsstudie zur Glutarazidurie Typ 1

Die prospektive Studie zum klinischen Langzeitverlauf von Patient\*innen mit Glutarazidurie Typ 1 (GA1) aus dem Neugeborenen Screening Deutschland wurde im Jahr 1999 initiiert und begleitet eine der beiden weltweit größten Kohorten von Patient\*innen mit GA1 nach neonataler Diagnose. Mittlerweile sind bereits vier Zwischenauswertungen erfolgt, in denen der positive Effekt des NGS und der metabolischen Therapie auf das neurologische Behandlungsergebnis eindeutig belegt werden konnte (8-11). Zudem konnten Risikofaktoren identifiziert werden, die das Behandlungsergebnis mitbeeinflussen können, und auch Unterschiede beschrieben werden, die zwischen den unterschiedlichen biochemischen Subgruppen bestehen. Die Erkenntnisse der Studie haben wesentlich dazu beigetragen, dass die nationale S3-AWMF-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Management der GA1 im Laufe der letzten knapp 20 Jahre immer weiter verbessert werden konnte (12). Kürzlich wurde nun die mittlerweile 3. vollständige Überarbeitung der Leitlinie unter Beteiligung von 13 Fachgesellschaften sowie der Selbsthilfegruppe betroffener Patient\*innen in Deutschland veröffentlicht (13). Im Jahr 2024 wurde die 5. Erhebung der Studie in Deutschland unter aktiver Beteiligung von Patient\*innen und deren Familien durchgeführt. Die wesentlichen Fragestellungen der aktuellen Erhebung sind neben der Beschreibung des klinischen Langzeitverlaufs auch Untersuchungen zu Nervenschädigungen außerhalb des Gehirns, die Erhebung der

Lebensqualität sowie der sozioökonomischen und versorgungsmedizinischen Situation der Familien und betroffener Patient\*innen. Darüber hinaus werden im Rahmen dieser Erhebung auch weiterführende Untersuchungen zur Nierenfunktion durchgeführt und eine orientierende App-basierte Hörfunktions-  
testung angeboten. Die zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehenden Ergebnisse der Studie sollen dazu beitragen, die Effektivität des NGS sowie den Langzeitverlauf der Erkrankung besser zu charakterisieren und die Behandlung in Zukunft weiter zu optimieren.

### 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 3700 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit mehr als 400 unterschiedlichen Stoffwechselerkrankungen erfasst. Die gesammelten Daten wurden u. a. genutzt, um den Krankheitsverlauf sehr seltener Krankheiten wie den Mevalonatkinase-Mangel besser zu verstehen (14). Auf europäischer Ebene ist das Konzept von U-IMD vorbildlich für eine strukturierte Erfassung klinischer Daten von Patient\*innen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen (15, 16). In Zusammenarbeit mit den europäischen Kolleg\*innen haben wir 2023 ein eigenes Modul für die Untersuchung von Fragestellungen zum Nutzen des NGS entwickelt. In dieses Register werden u. a. die Daten der oben genannten NGS-Langzeitbeobachtungsstudie überführt.

U-IMD wird innerhalb der nächsten vier Jahre klinische Daten zur Verfügung stellen, um im Rahmen der EU-geförderten Projekte **Recon4IMD** und **ERDERA** dabei zu helfen, computergestützte Modelle für eine verbesserte Diagnosedstellung zu entwickeln und NGS-Programme auf europäischer Ebene zu vergleichen. Auf Ebene des Europäischen Referenznetzwerks MetabERN strebt U-IMD zudem eigenständige Forschungsprojekte an.

**E-HOD** ist das Europäische Netzwerk und Register für Homocystinurien und Methylierungsdefekte (<https://www.e-hod.org/>). E-HOD umfasst Verlaufsdaten von beinahe 800 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 (17, 18) und Leitlinien für diese seltenen Erkrankungen zu erstellen (19). Für das Medikament Cystadane® (Betain-Anhydrid) 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 (20).

**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 1700 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 Patient\*innen 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 untersuchte zudem die Herausforderungen der Corona-Pandemie für

Patient\*innen mit Stoffwechselerkrankungen (21). Die langjährige Arbeit von E-IMD erfuhr zudem Anerkennung durch die Verleihung des Archibald Garrod-Preises der SSIEM an Frau PD Dr. Friederike Hörster für die präzise klinische Charakterisierung von Unterformen der Methylmalonazidurie (22). Das E-IMD-Register wurde zuletzt erheblich modernisiert, um die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Konsortien auf europäischer Ebene zu erleichtern.

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

In den vergangenen Jahren konnten im Forschungsbereich der Harnstoffzyklusstörungen basierend auf den grundlagenwissenschaftlichen Vorarbeiten der Jahre 2019 bis 2022 zahlreiche translationale und klinische Studien umgesetzt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass Individuen mit Harnstoffzyklusstörungen, die eine Lebertransplantation erhielten, insbesondere im Hinblick auf die metabolische Stabilität und das Wachstum von der Intervention profitieren, wohingegen die Intelligenzentwicklung laut dieser Studie nicht nachweislich durch eine Lebertransplantation verbessert wird (23). Weiterhin konnte in einer grundlagenwissenschaftlichen Arbeit der Phänotyp der zerebralen ASS1-Dysfunktion systematisch im Zebrafisch-Modell charakterisiert werden, wodurch das Verständnis der Pathomechanismen der Citrullinämie Typ 1 relevant erweitert wurde (24).

Zukünftig ist geplant, die hirnorganischen Veränderungen mittels weiterer grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Arbeiten genauer herauszuarbeiten und neue Therapieansätze für Harnstoffzyklusstörungen zu identifizieren.

#### **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 der frühen Kindheit zu schweren neurologischen Symptomen. Die internationale Registerstudie iNTD (<http://intd-online.org>) ist bislang die einzige Langzeitstudie auf diesem Gebiet und dient dem Ziel, die verschiedenen Krankheiten besser zu verstehen bzw. behandeln zu können. Das iNTD-Register umfasst mittlerweile über 500 Patient\*innen aus 63 Studienzentren in 29 Ländern. Auswertungen führten zu neuen Erkenntnissen:

- Prolaktin ist ein Hormon, das im Gehirn in der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) gebildet wird. Es ist während der Schwangerschaft für das Wachstum der Brustdrüse und während der Stillzeit für die Milchsekretion verantwortlich. Erhöhte Prolaktinkonzentrationen im Serum treten jedoch auch bei erblichen Störungen des Dopaminstoffwechsels auf, da ein Dopaminmangel zu einer unzureichenden Hemmung der Prolaktinfreisetzung führt. Im Rahmen eines iNTD-Kooperationsprojektes konnte gezeigt werden, dass 26 Teilnehmer\*innen des Registers eine wiederholte Erhöhung des Prolaktinspiegels und/oder einen auffälligen Hypophysenbefund im MRT aufwiesen. Dies trat vor allem bei Patient\*innen mit Tetrahydrobiopterinmangel auf (N = 22). Das mediane Alter bei der Diagnose wiederholter Erhöhungen des Prolaktinspiegels betrug 16 Jahre (Spanne: 2,5–30 Jahre). Bei 21 Personen wurde daraufhin eine MRT-Untersuchung der Hypophyse durchgeführt: 6 Personen zeigten Wachstumsauffälligkeiten in dieser Drüse, 5 Personen hatten ein Adenom; bei 10 Personen war das MRT unauffällig. 12 Personen, davon 9 Frauen, wiesen Symptome auf, die auf die Erhöhung des Prolaktinspiegels zurückzuführen waren. Im Vordergrund standen dabei vor allem menstruationsbedingte Auffälligkeiten, Verzögerung oder Stillstand der Pubertät, spontanes Austreten von Muttermilch und verminderte sexuelle Funktionen. 11 Personen erhielten eine medikamentöse

- Behandlung, wodurch sich die mit der Erhöhung des Prolaktinspiegels verbundenen Symptome bei allen Untersuchten verbesserten (25).
- 2024 wurde im Rahmen der iNTD-Studie eine Untersuchung zur Entwicklung von Patient\*innen mit Succinsäure-Semialdehyd-Dehydrogenase (SSADH)-Mangel im Langzeitverlauf veröffentlicht. Dabei wurden die Daten von 22 Kindern und 9 Erwachsenen mit SSADH-Mangel ausgewertet. Am Computer wurde zusätzlich simuliert, wie sich die genetischen Varianten im verantwortlichen Gen bei den Patient\*innen auf den Schweregrad der Erkrankung auswirken.
    - Die wichtigsten Anfangssymptome, die bereits im Säuglingsalter auftraten, waren eine Entwicklungsverzögerung und eine muskuläre Hypotonie. Das Geburtsjahr und die spezifischen Anfangssymptome beeinflussten die Diagnoseverzögerung.
    - In der Bildgebung des Gehirns wurde eine Beteiligung des Nucleus dentatus, ein Kleinhirnkern, im Zusammenhang mit Bewegungsstörungen oder Koordinationsproblemen beobachtet.
    - Symptome der Erkrankung waren Verhaltensstörungen (77 %), Koordinationsprobleme (76 %), Sprachstörungen (73 %), epileptische Anfälle (58 %) und Bewegungsstörungen (40 %). Nach Ataxie (30 %) waren Dystonie (19 %), Chorea (11 %) und Hypokinesie (15 %) die häufigsten Bewegungsstörungen. In Nachuntersuchungen konnte festgestellt werden, dass sich die Symptome im Verlauf ändern.
    - Eine kurze Aufmerksamkeitsspanne (78,6 %) und Ablenkbarkeit (71,4 %) waren die von den Eltern am häufigsten genannten Verhaltensmerkmale, während Impulsivität, Probleme bei der Mitteilung von Wünschen oder Bedürfnissen und zwanghaftes Verhalten als starke Beeinträchtigung des Familienlebens empfunden wurden (26).
  - Neben den klinischen Forschungsprojekten wurde innerhalb des iNTD-Netzwerks auch ein Grundlagenforschungsbereich für zellbasierte Krankheitsmodelle etabliert: Die Möglichkeit, Zellen aus der Haut und dem Blut in induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) umzuprogrammieren, hat die Erforschung von Krankheiten revolutioniert. Vor allem für die Erforschung seltener Erkrankungen, bei denen die betroffenen Gewebe (z. B. Gehirn) nur schwer untersucht werden können, sind iPSCs zu einem unschätzbaren Werkzeug geworden. Somit sind Stammzellmodelle auch für die Erforschung von Neurotransmitterstörungen sehr wichtig. Mittels iPSCs können die meisten Zelltypen des menschlichen Gehirns im Labor gezüchtet und untersucht werden. Auch können diese Zellen zu Minigehirnen („zerebrale Organoid“) entwickelt werden. Dies ermöglicht die Untersuchung fehlgesteuerter Entwicklungsprozesse, die bei Neurotransmitterstörungen auftreten. Bisher wurden pluripotente Zelllinien von Patient\*innen mit TH-, adGTPCH-, SSADH- und DNAJC12-Mangel etabliert und charakterisiert (27-30).
  - Des Weiteren arbeitet das iNTD-Netzwerk aktuell an der Veröffentlichung einer Leitlinie für die Diagnose und Behandlung des Tyrosinhydroxylase-Mangels. Die Leitlinien für die Diagnose und Behandlung des AADC-Mangels wird momentan aktualisiert.

## 6. PKU-Sensor und Phenyx-App

Phenylalanin (Phe) ist ein Bestandteil von Proteinen, wie sie u. a. in Nahrungsmitteln vorkommen. Bei der Phenylketonurie (PKU) kann der Körper Phenylalanin nicht richtig abbauen. Die Krankheit erfordert daher eine lebenslange Ernährungstherapie, die eine regelmäßige Kontrolle des Phe-Spiegels im Blut beinhaltet. Mit der herkömmlichen Methode zur Bestimmung von Phe-Spiegeln im Blut kann es bis zu fünf Tagen dauern, bis das Messergebnis vorliegt. Wir arbeiten aktuell an einer Methode, durch die es in Zukunft möglich werden soll, Phe-Werte zuhause zu messen und das Ergebnis ohne diese Verzögerung zu

erhalten. Hierfür werden ein PKU-Sensor und die zugehörige App „Phenyx“ etabliert und in einer Studie untersucht. Die Phe-Messung mit dem PKU-Sensor funktioniert ähnlich wie ein Covid-19-Antigen-Schnelltest; es werden verschiedene Flüssigkeiten gemischt und dann mit dem Blut auf einen Teststreifen aufgetragen. Die Phe-Konzentration kann dann mittels einer Fluoreszenz bestimmt werden, die mit dem bloßen Auge nicht erkennbar ist. Sie wird daher von einer Handykamera aufgenommen und mithilfe der PKU-App ausgewertet.

## **7. Schwangerschaften bei Frauen mit PKU**

Um eine Schädigung des ungeborenen Kindes zu vermeiden, müssen Schwangere mit PKU sehr viel niedrigere Phe-Konzentrationen erreichen, als sie sonst im Erwachsenenalter notwendig sind. In unserer Stoffwechselambulanz werden Frauen mit PKU im gebärfähigen Alter daher seit vielen Jahren über diese Problematik aufgeklärt und durch die Schwangerschaft begleitet. In einer ersten Untersuchung, die PKU-Schwangerschaften in den Jahren 2000 bis 2013 untersuchte (31), hatten dennoch 5–9 % der Kinder Beeinträchtigungen, die auf zu hohe Phe-Konzentrationen zurückzuführen waren. Seitdem führen wir noch umfassendere Beratungen und Schulungsmaßnahmen durch, damit die Frauen bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft Phe-Konzentrationen im Zielbereich erreichen. Das Ziel der jetzigen Studie ist die Evaluation der Stoffwechseleinstellung von Frauen mit PKU vor und während der Schwangerschaft sowie die Auswirkung auf die Kinder vom Jahr 2013 bis heute.

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

Unser Zentrum nimmt weiterhin an der multizentrischen mitoNET-Studie teil. Sie beruht auf einem standardisierten Register für Patient\*innen mit mitochondrialen Erkrankungen (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 Herrn Prof. Dr. Thomas Klopstock und Fr. Dr. Borianna Büchner koordiniert und geleitet. Derzeit werden seitens der Studienleitung insbesondere internationale Kooperationen mit anderen Registern mitochondrialer Erkrankungen vorangetrieben, um einerseits durch eine höhere Anzahl betroffener Personen die Aussagekraft wissenschaftlicher Studien zu erhöhen sowie andererseits perspektivisch langfristige Datenplattformen auch für den Zeitraum nach Ablauf der Studie zu etablieren. 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 500 unterschiedliche mitochondriale Erkrankungen beschrieben worden, für die 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 die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten voranzutreiben. Bislang sind bereits mehrere wissenschaftliche Projekte aus der Studie hervorgegangen.

## **9. Biomarker der chronischen Niereninsuffizienz**

Die Entwicklung einer Nierenschädigung ist eine bekannte Langzeitkomplikation angeborener Defekte des Propionatmetabolismus, wie insbesondere der MMA. Deutlich seltener davon betroffen sind die Propionazidurie (PA) sowie Defekte im Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechsel (CblA, B und C), den sogenannten

Cobalamin-Defekten. Seit 8 Jahren sammeln wir von unseren betroffenen Studienpatient\*innen Urin- und Serumproben mit dem Ziel, die Biomarker KIM-1, NGAL, Calprotectin und DKK3 zu evaluieren, ob sie im Vergleich zu den „traditionellen“ Nierenfunktionsmarkern eine Nierenschädigung zuverlässig und frühzeitig abbilden. Die Einschätzung der genauen Nierenfunktion ist im Kindesalter schwierig, da nicht immer ein Sammelurin gewonnen werden kann und die „traditionellen“ Marker häufig erst spät auffällig werden. Wir konnten bisher 67 Patient\*innen einschließen, davon 12 mut<sup>0</sup>-, 5 CblA-, 3 CblB, 13 CblC- und 23 PA-Patient\*innen. Von etwa 70 % der Patient\*innen liegen mindestens zwei Verlaufsproben vor. Wir wollen uns an dieser Stelle auch bei den teilnehmenden Patient\*innen bedanken, die uns ihre Urin- und Serumproben freundlicherweise für eine Vergleichsgruppe zur Verfügung gestellt haben. Die erste Auswertung ergab ein krankheitsspezifisches Biomarker-Muster, welches mit einer Erhöhung der „traditionellen“ Nierenfunktionsparameter in jeder Patient\*innenkohorte korrelierte (32). Seit nun 2 Jahren wurde ein weiterer vielversprechender Marker für eine chronische Nierenschädigung hinzugenommen. Es handelt sich um das Proenkephalin A 119-159 (Penkid<sup>®</sup>), welches im Blut untersucht wird. Wir möchten mit diesem Projekt herausfinden, ob sich das Proenkephalin A 119-159 als früher und empfindlicher Marker für den Verlust der Nierenfunktion bei Kindern, die ein erhöhtes Risiko für eine chronische Nierenschädigung haben, eignet. Bei Erwachsenen konnte dies bereits erfolgreich gezeigt werden.

#### **10. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom – Natural History Project**

Im Rahmen des Europäischen Referenznetzwerks für angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN, <https://metab.ern-net.eu/>) führen wir eine europaweite Studie zum Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS) durch. Das SLOS ist eine angeborene Störung der Cholesterinsynthese, die zu vielfältigen Gesundheitsproblemen führt, wie z. B. Fehlbildungen innerer Organe, Entwicklungsstörung, Fütter- und Gedeihstörung. Manche Patient\*innen sind so schwer betroffen, dass sie bereits im frühen Kindesalter versterben, leichter betroffene Patient\*innen haben eine normale Lebenserwartung. Bei fast allen Patient\*innen ist aber die geistige Leistungsfähigkeit eingeschränkt, und oft bestehen Verhaltensauffälligkeiten mit unkontrollierten Wutanfällen und Schlafstörungen, die für die Familien eine große Belastung darstellen. Mit unserer Studie charakterisieren wir die unterschiedlichen Verlaufsformen, erfassen den Langzeitverlauf bis ins Erwachsenenalter, untersuchen den Einfluss verschiedener Therapiemöglichkeiten und versuchen, weitere Behandlungsoptionen zu entwickeln. Dazu nutzen wir das Register U-IMD, in das inzwischen 110 Patient\*innen mit SLOS aus ganz Europa eingeschlossen wurden. Zusammen mit Patient\*innenorganisationen in MetabERN haben wir einen Fragebogen an betroffene Familien verschickt, um deren Bedürfnisse und Wünsche besser zu verstehen und unsere Forschungstätigkeit darauf ausrichten zu können. Die Umfrage wurde von 76 Familien beantwortet, die Ergebnisse werden derzeit ausgewertet.

## Literatur

1. Mütze U, Stengel J, Gleich F, Kessler S, Grünert SC, Thimm E, et al. Long-Term Outcomes of Adolescents and Young Adults Identified by Metabolic Newborn Screening. *Pediatrics*. 2025.
2. Reischl-Hajabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47(4):674-89.
3. Schnabel-Besson E, Garbade SF, Gleich F, Grünert SC, Kramer J, Thimm E, et al. Parental and child's psychosocial and financial burdens living with an inherited metabolic disease identified by newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2024.
4. Mütze U, Ottenberger A, Gleich F, Maier EM, Lindner M, Husain RA, et al. Neurological outcome in long-chain hydroxy fatty acid oxidation disorders. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(4):883-98.
5. Mengler K, Garbade SF, Gleich F, Thimm E, May P, Lindner M, et al. Treatment Outcomes for Maple Syrup Urine Disease Detected by Newborn Screening. *Pediatrics*. 2024;154(2).
6. Scharre S, Mengler K, Schnabel E, Kuseyri Hübschmann O, Tuncel AT, Hoffmann GF, et al. Impact of early diagnosis, disease variant, and quality of care on the neurocognitive outcome in maple syrup urine disease: A meta-analysis. *Genet Med*. 2024;27(1):101303.
7. Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, et al. Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening. *Pediatrics*. 2024;154(2).
8. Kölker S, Garbade SF, Boy N, Maier EM, Meissner T, Mühlhausen C, et al. Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res*. 2007;62(3):357-63.
9. Heringer J, Boy SP, Ensenauer R, Assmann B, Zschocke J, Harting I, et al. Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol*. 2010;68(5):743-52.
10. Boy N, Mengler K, Thimm E, Schiergens KA, Marquardt T, Weinhold N, et al. Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol*. 2018;83(5):970-9.
11. Märtner EMC, Thimm E, Guder P, Schiergens KA, Rutsch F, Roloff S, et al. Publisher Correction: The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study. *Sci Rep*. 2021;11(1):20618.
12. Forny P, Hörster F, Baumgartner MR, Kölker S, Boy N. How guideline development has informed clinical research for organic acidurias (et vice versa). *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(3):520-35.
13. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, et al. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(3):482-519.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Posset R, Garbade SF, Gleich F, Scharre S, Okun JG, Gropman AL, et al. Severity-adjusted evaluation of liver transplantation on health outcomes in urea cycle disorders. *Genet Med*. 2024;26(4):101039.
24. Seidl MJ, Scharre S, Posset R, Druck AC, Epp F, Okun JG, et al. ASS1 deficiency is associated with impaired neuronal differentiation in zebrafish larvae. *Mol Genet Metab*. 2024;141(1):108097.
25. Yildiz Y, Kuseyri Hübschmann O, Akgoz Karaosmanoglu A, Manti F, Karaca M, Schwartz IVD, et al. Levodopa-refractory hyperprolactinemia and pituitary findings in inherited disorders of biogenic amine metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47(3):431-46.
26. Julia-Palacios NA, Kuseyri Hübschmann O, Olivella M, Pons R, Horvath G, Lücke T, et al. The continuously evolving phenotype of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47(3):447-62.
27. Brennenstuhl H, Didiasova M, Assmann B, Bertoldi M, Molla G, Jung-Klawitter S, et al. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: In Vitro and In Silico Characterization of a Novel Pathogenic Missense Variant and Analysis of the Mutational Spectrum of ALDH5A1. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22).
28. 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;17(3):580-3.
29. 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;20:38-41.
30. 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;36:101402.
31. Grohmann-Held K, Burgard P, Baerwald CGO, Beblo S, Vom Dahl S, Das A, et al. Impact of pregnancy planning and preconceptional dietary training on metabolic control and offspring's outcome in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(6):1070-81.
32. Köpfer F, Garbade SF, Klingbeil K, Schmidt-Mader B, Westhoff JH, Okun JG, et al. Kidney urinary biomarkers in patients with branched-chain amino acid and cobalamin metabolism defects. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(6):1078-88.