

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ertan Mayatepek

Untersuchungen zur Lebensqualität  
von Kindern mit Phenylketonurie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Lisa Elena Schmidt

2013

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med Joachim Windolf  
Dekan

Referentin: Univ.-Prof. Dr. Spiekerkötter  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Rieder

Wer glaubt, etwas zu sein,  
hat aufgehört, etwas zu werden.

Sokrates

Für meine Eltern und Großeltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter U, "Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents." *J Inherit Metab Dis.* 2013 Jan 8. [Epub ahead of print] Department of General Pediatrics, University Children's Hospital, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Dusseldorf, Germany,

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung.....	3
1. Entdeckungsgeschichte der Phenylketonurie.....	3
2. Biochemie und Pathomechanismus.....	5
3. Formen der Phenylketonurie.....	6
4. Symptome.....	7
5. Therapie .....	8
6. Analysemethoden.....	10
7. Lebensqualität.....	10
8. Ziele der Studie.....	13
Material und Methoden.....	14
1. Patientenkollektiv.....	14
2. Erhebung der Phenylalanin-Werte.....	15
3. Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität.....	15
3.1. KINDL-R.....	15
3.2. CSHCN.....	17
3.3. SDQ.....	18
4. Qualität der Einstellung in unterschiedlichen Lebensabschnitten.....	19
5. Mittlere Einstellung der Patienten im Jahr 2008.....	20
6. Statistische Tests.....	21
6.1. Student's T- Test.....	21
6.2. Fischer Transformation.....	21
6.3. Chi- Test.....	22
6.4. Korrelationskoeffizient.....	22
Ergebnisse.....	23
1. Datenerhebung.....	23
2. Alter und Geschlecht.....	24
3. Risikoverhalten.....	24
4. Hyperaktivität.....	25
5. Kultureller Hintergrund.....	25
6. Qualität der Einstellungen vor kulturellem Hintergrund.....	26
7. Qualität der Einstellung in unterschiedlichen Lebensabschnitten.....	27
8. Korrelation der Einstellung mit dem Versorgungsbedarf (CSHCN) im Jahr 2008.....	28
9. Umgang mit der Erkrankung im Jahr 2008.....	30
10. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit dem KINDL-R.....	31
10.1. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit der Elternauskunft KINDL-R Schule....	33
10.1.1. Problembereich Schule.....	34
11. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit psychischen Auffälligkeiten.....	35
11.1. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit Verhaltensauffälligkeiten (Selbstauskunft der Kinder).....	36

11.1.1. Charakterisierung der Verhaltensauffälligkeiten.....	37
12. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KINDL-R) von Kindern im Jahr 2008.....	38
12.1. Korrelation einer verminderten Lebensqualität im Bereich Schule mit dem Lebensalter.....	41
Diskussion.....	42
Zusammenfassung.....	48
Anhang Fragebögen.....	49
1. KINDL-R.....	49
2. CSHCN.....	51
3. SDQ.....	52
Literatur.....	53

# Einleitung

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine angeborene, autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselstörung und gehört mit einer Inzidenz von 1 : 10.000 Neugeborenen<sup>1</sup> zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die betroffenen Patienten leiden unter einer Defizienz des Enzyms Phenylalaninhydroxylase. In Folge dessen kann Phenylalanin nicht zu Tyrosin abgebaut werden und akkumuliert im Blut und in den Geweben. Die im Blut und Urin nachweisbaren Phenylketone geben der Erkrankung ihren Namen.

## 1. Entdeckungsgeschichte der PKU

- 1934 A. Følling beschreibt erstmals die PKU als selbständiges Krankheitsbild. Er erkennt den Kausalzusammenhang zwischen psychomentaler Retardierung und erhöhten Phenylalaninkonzentrationen im Blut bzw. erhöhten Konzentrationen von Phenylpyruvat im Harn. Er nennt das neue Krankheitsbild zunächst *Imbezillitas phenylpyruvica*. Følling weist auch auf die genetische Ursache der Erkrankung hin. Føllingsche Probe: Nachweis von Phenylalanin im Harn mit Eisen-(III)-Chlorid = Grünfärbung<sup>2</sup>.
- 1953 Fast zwanzig Jahre später dokumentiert G. Jervis das Fehlen der Phenylalanin-4'-Hydroxylase als biochemische Ursache der PKU<sup>3</sup>
- 1953 / 1954 Die Forschungsgruppe um H. Bickel entwickelt eine Diättherapie: Eine phenylalaninfreie Kost mit berechneter Zufuhr der essentiellen Aminosäure Phenylalanin<sup>4, 5</sup>.
- 1956 Kurz darauf belasten Hsia und Knox in einem Heterozygotentest unauffällige Merkmalsträger mit Phenylalanin und stellen fest, dass Heterozygote Phenylalanin deutlich langsamer zu Tyrosin verstoffwechseln als gesunde Personen<sup>6</sup>.
- 1957 / 1958 Die weiteren Reaktionsschritte der Phenylalanin-Oxidation werden u.a. von Kaufman nachgewiesen<sup>7, 8</sup>.
- 1963 Guthrie und Susi schaffen auf der Basis der Phe- Bestimmung im Vollblut, getrocknet auf Filterpapier (" Guthrie-Test "), die Grundlagen für ein Massenscreening auf PKU<sup>9</sup>.

In den sechziger Jahren des 19. Jahrhunderts wird in vielen Ländern der "Guthrie-Test" auf PKU für das Neugeborenen-Screening eingeführt. In den folgenden Jahren wird das Neugeborenen Screening auf die Zielkrankheiten Hypothyreose und Galaktosämie erweitert. Vor der Screening Ära werden Patienten mit PKU aufgrund ihrer schweren mentalen Retardierung diagnostiziert (1 - 2% der Anstaltspatienten). 2003 wurde das Neugeborenen Screening in Deutschland um andere metabolische und endokrine Erkrankungen erweitert. Diese Entwicklung ist auf die Einführung der Tandem Massenspektrometrie als Analysemethode im Neugeborenen- Screening zurückzuführen. Einige der neuen Zielkrankheiten erfordern, dass das Screening am 2 - 3. Lebenstag (36. - 72. Lebensstunde) erfolgen muss, um den für einige Erkrankungen wichtigen, katabolen Zustand des Neugeborenen auszunutzen. Mit konventionellen Analysemethoden werden weiterhin die Hypothyreose, das Androgenitale Syndrom, der Biotinidase- Mangel sowie die Galaktosämie untersucht. Mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS) werden Metabolite des Aminosäurenstoffwechsels (Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie, Ahornsirupkrankheit, Glutarazidurie, Isovalerialanazidurie), und der Fettsäureoxidation (Fettsäureoxidationsdefekte, Carnitinzyklusdefekte) identifiziert<sup>10</sup>.

## 2. Biochemie und Pathomechanismus

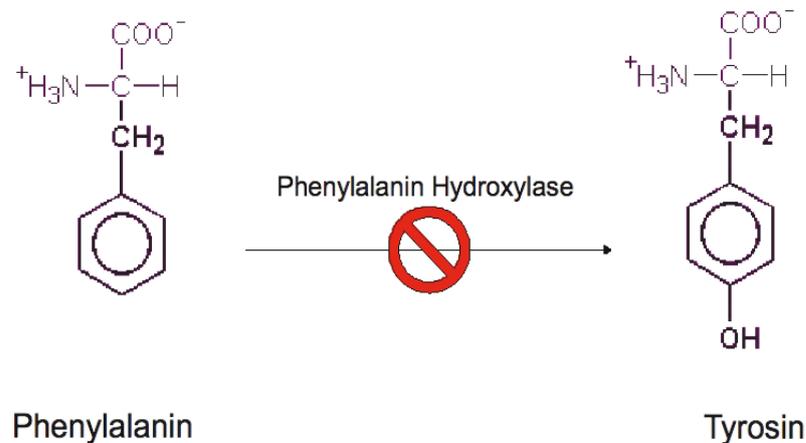


Abb. 1: Gestörter Abbau von Phenylalanin zu Tyrosin durch die Phenylalaninhydroxylase (PAH)

Phenylalanin ist eine essentielle Aminosäure, die vom Körper nicht selbst hergestellt werden kann und deshalb mit der Nahrung aufgenommen werden muss<sup>11</sup>. Bei Vorliegen eines PAH Mangels akkumuliert sie und führt insbesondere zu einem Schaden des sich entwickelnden Gehirns des Säuglings<sup>10,12</sup>. Der genaue Pathomechanismus der Hirnschädigung ist noch nicht bekannt. Es wird sowohl eine kompetitive Hemmung des Transports anderer Aminosäuren über die Bluthirnschranke durch Phenylalanin, als auch eine Schädigung der Myelinscheiden diskutiert<sup>13</sup>.

Der Abbau der Aminosäure Phenylalanin durch die Phenylalaninhydroxylase (PAH) findet insbesondere in der Leber statt<sup>14</sup>. Bei PAH Defizienz akkumuliert nicht nur Phenylalanin sondern auch alternative Abbauprodukte wie Phenyllaktat, Phenylpyruvat und Phenylacetat. Durch die fehlende Bildung von Tyrosin entsteht ein relativer Mangel an dieser, im Normalfall nicht essentiellen, Aminosäure, sodass sie über die Nahrung aufgenommen werden muss. Tyrosin wird unter anderem für die Synthese von Katecholaminen, Melanin und Thyroxin benötigt.

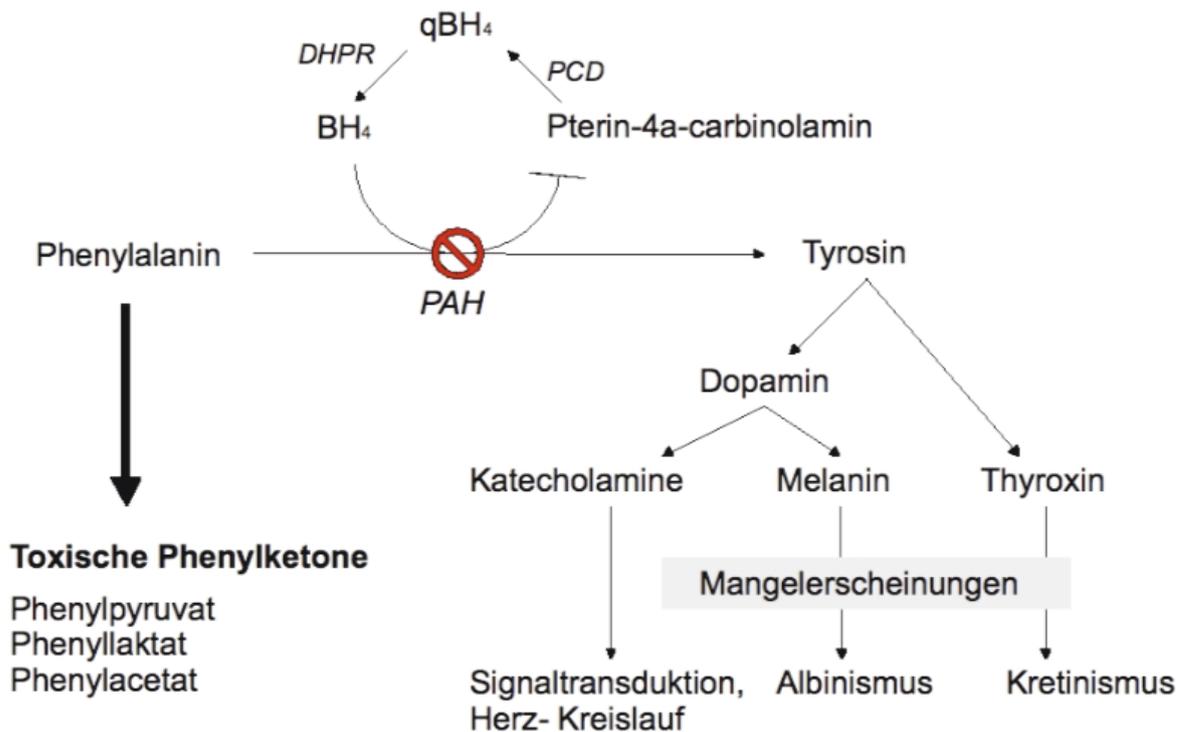


Abb. 2: Das Phenylalaninhydroxylase- System mit Synthese und Regeneration von Pterin. *BH<sub>4</sub>*: Tetrahydrobiopterin, *PCD*: Pterin-4a-carbinolamin Dehydratase, *DHPR*: Dihydropterin Reduktase

Mittlerweile sind über 400 verschiedene Mutationen auf dem langen Arm des Chromosoms 12 (12q22 bis 12q24), welches die Phenylalaninhydroxylase kodiert, bekannt<sup>12</sup>. Die Residualaktivität des Enzyms ist je nach Mutation unterschiedlich.

### 3. Formen der Phenylketonurie

Liegt die Abbaustörung des Phenylalanins im Bereich eines der Koenzyme der Phenylalaninhydroxylase, der Tetrahydrobiopterin(BH<sub>4</sub>)-Synthese, so spricht man von BH<sub>4</sub> Synthesestörung. Da Tetrahydrobiopterin zusätzlich für die Biosynthese der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin essentiell ist, betreffen die BH<sub>4</sub> Synthesestörungen auch die Neurotransmittersynthese<sup>11, 15</sup>.

Klinische Symptome einer PKU bei Säuglingen können auch auf eine maternale PKU zurückgeführt werden. Daher ist es unbedingt ratsam zum Zeitpunkt der Konzeption und während der gesamten Schwangerschaft Phenylalanin Werte im therapeutischen Bereich aufzuweisen, um die Entwicklung des ungeborenen Kindes

nicht zu gefährden. Da Phenylalanin plazentagängig ist, kann auch ein stoffwechselgesundes Kind durch erhöhte Phenylalaninkonzentrationen in der Schwangerschaft geschädigt werden. Die Embryofetopathie imponiert mit niedrigem Geburtsgewicht, Mikrozephalus und Herzfehlbildungen. Im weiteren Verlauf sind Gedeihstörung und eine psychomotorische Retardierung zu erwarten<sup>12, 16</sup>. Hält sich die Mutter auch nach der Geburt an die strenge Diät, besteht keine Kontraindikation für das Stillen.

#### 4. Symptome

Da eine PKU heute schon im Neugeborenenalter entdeckt und therapiert wird, sind die phänotypischen Zeichen dieser Stoffwechselerkrankung selten geworden. Nur bei unbehandelten oder schlecht therapierten Kindern sind unten beschriebene Auffälligkeiten zu erwarten.

Ein Überschuss an Phenylalanin beeinträchtigt schon vom ersten Lebensmonat an die Hirnentwicklung. Erste neurologische Störungen sind mit Beginn des vierten Monats zu beobachten. Die Lebenserwartung ist insgesamt nicht reduziert<sup>15</sup>.

- Helle Haut, Haare und Augen → Reduzierte Melaninsynthese
- Geruch nach Mäuseurin → Ausscheidung von Phenyllaktat
- Ekzem → Mangel an Melanin
- Neurologische Störungen → Schädigung der Myelinscheiden durch toxische Phenylketone
  - Mikrozephalie durch Mikroenzephalie
  - Epilepsie (25%)
  - IQ < 50 (90%)
  - Tremor (30%)
  - EEG Pathologien (80%)

Tab. 1: Symptome einer unbehandelten Phenylketonurie <sup>12, 18, 19, 20</sup>

Da die metabolische Einstellung mit dem Auftreten ernster psychologischer und im Verlauf psychiatrischer Probleme korreliert, scheint die PKU eine biologische Basis für psychische Störungen zu sein<sup>17</sup>. Es werden Verhaltensstörungen wie

Hyperaktivität, Aggressivität, Zerstörungswut, Erregungszustände mit Wutausbrüchen und Selbstverstümmelungstendenzen beschrieben, insbesondere wenn die Phenylalanin-Werte im Blut hoch sind. Trotz früher Therapie gibt es Anhalte, dass Kinder unter Aufmerksamkeitsdefiziten, Schulproblemen, Antriebslosigkeit, mangelnden Sozialkompetenzen, fehlender Autonomie und geringer Selbstachtung leiden. Einige entwickeln später depressive Verstimmungen, Angststörungen und Phobien, sowie einen Mangel an positiven Emotionen und sozialer Reife mit folgender sozialer Isolation<sup>17</sup>. Eine früh und kontinuierlich therapierte PKU führt nicht unbedingt zu einer Normalisierung des IQ. Kinder mit PKU haben einen signifikant niedrigeren IQ als gesunde Kinder<sup>21, 22</sup>. Sie weisen mehr Probleme im Bereich der Aufmerksamkeit und Feinmotorik auf. Eine schlechte metabolische Einstellung geht mit einem niedrigen IQ und verminderten kognitiven Fähigkeiten einher<sup>23, 24</sup>. Letztere sind wahrscheinlich auch die Ursache für die vermehrten Schulprobleme<sup>22</sup>. Werden die Grenzwerte in der frühen und mittleren Kindheit streng eingehalten, kann sich die Intelligenz nahezu normal entwickeln<sup>25, 26</sup>. Verbessert sich die Intelligenz, dann vor allem im verbalen Bereich, während das räumliche Vorstellungsvermögen weiterhin schlecht bleibt<sup>27</sup>.

## 5. Therapie

Um die Konzentration von Phenylalanin im Blut langfristig in einem Bereich zu halten, der den Kindern genug Phenylalanin zum Wachstum zur Verfügung stellt, andererseits aber die Akkumulation des neurotoxischen Phenylketone verhindert, müssen die Kinder eine strenge Diät einhalten. Insbesondere in den ersten Lebensjahren ist das Gehirn extrem vulnerabel und erhöhte Phenylalanin Werte müssen unbedingt vermieden werden. Es existieren altersabhängige Normwerte für das Phenylalanin im Blut, die nicht überschritten werden sollten. Die zu Beginn engmaschige Überprüfung des Phe- Wertes (wöchentlich) kann mit zunehmendem Alter in größeren zeitlichen Abständen erfolgen (4-6 Wochen). Wie groß die Toleranz der Grenzwerte ist, unterscheidet sich von Land zu Land. Im Vergleich mit Großbritannien und den USA sind die Grenzwerte in Deutschland für die 7-9 Jährigen in Deutschland am strengsten<sup>28, 29</sup>.

Alter	Grenzwerte für Phenylalanin im Blut (µmol/l)		
	Deutschland	Großbritannien	USA
0 - 2 Jahre	<240	<360	<360
3 - 6 Jahre			
7 - 9 Jahre		<480	
10 - 12 Jahre	<900		
13 - 15 Jahre		<700	<600
> 16 Jahre	< 1200		<900

Tab. 2: Gegenüberstellung der Grenzwerte für Phenylalanin im Blut in Deutschland, Großbritannien und den USA<sup>28, 29, 30</sup>

Da Phenylalanin Bestandteil des Nahrungseiweißes ist, darf dieses nur in geringen Mengen verzehrt werden. Eine festgelegte Menge an Phenylalanin darf und soll auch zugefügt werden, da es sich bei Phenylalanin um eine essentielle Aminosäure handelt. Alle tierischen Nahrungsmittel wie Fleisch-, Fisch-, Milch- und Eiprodukte enthalten Phenylalanin. Da selbst Weizen und andere Getreidearten viel pflanzliches Eiweiß enthalten, muss auf spezielle Backwaren ausgewichen werden. So läuft eine Phenylalanin arme Diät letztendlich auf eine vegane Ernährung hinaus. Um den Mangel an anderen essentiellen Aminosäuren, der durch eine phenylalaninbilanzierte Ernährung unweigerlich entsteht, auszugleichen, ist die tägliche Einnahme einer speziellen Aminosäuremischung erforderlich. Die Diät sollte auch über den Abschluss der Hirnentwicklung hinaus, möglichst ein Leben lang, beibehalten werden. Wird der individuelle Grenzwert häufiger überschritten, macht sich dies bei den Patienten in Form von Konzentrationsschwierigkeiten, Aggressivität, verlangsamten Reaktionen und einem Abfall des IQ bemerkbar<sup>24, 31, 32</sup>.

Ernährungsdefizite, unbefriedigende neurologische Ergebnisse und nicht zuletzt die aufwändige Diät sind Gründe für die Suche nach alternativen Therapien. Während zur Zeit Studien mit Sapropterin-dihydrochlorid und großen neutralen Aminosäuren laufen, schreitet die Entwicklung einer Phenylalanin-Ammoniak-Lyase voran. In Zukunft könnte auch ein präklinisches Eingreifen durch Chaperone, Gen- und Zell-Therapie möglich sein<sup>33, 34</sup>.

## 6. Analysemethoden

Die Konzentration von Phenylalanin im Blut wurde anfänglich mittels des Guthrie-Tests bestimmt. Da es sich bei diesem Hemmtest jedoch um eine biologische Nachweismethode handelt, ist er recht ungenau. Nahrungsaufnahme und Antibiotika können zu falsch negativen Ergebnissen führen. Seit 2003 wird das Phenylalanin im Neugeborenen Screening mittels Tandem-Massenspektrometrie ermittelt. In der "klassischen" Massenspektrometrie werden Probenmoleküle in der Gasphase ionisiert, durch ein elektrisches Feld beschleunigt und in einem Magnetfeld auf Flugbahnen unterschiedlicher Radien (abhängig von der Masse der Teilchen) bewegt. Dieses ursprüngliche Prinzip wurde in den letzten Jahren vielfach abgewandelt und zum Teil durch völlig andere Konzepte der Massenaufftrennung ersetzt oder ergänzt. Die Massenspektren liefern sowohl qualitative als auch quantitative Informationen.

## 7. Lebensqualität

„Die Entstehung des Begriffs Lebensqualität (LQ) wird aus einem in der amerikanischen Verfassung verbrieften Grundrecht hergeleitet. Im Gegensatz zum heutigen Gebrauch in den Sozialwissenschaften, wo er stark materielle und politische Bezüge aufweist, beschreibt er in der Medizin einen gesundheitsbezogenen Aspekt des persönlichen Wohlbefindens.“ (Arbeitsgemeinschaft Sozialarbeit in der Dialyse ASD e.V. 1996/ 97)<sup>43</sup> Dies entspricht einer Entwicklung in der Medizin, einer stärkeren Hinwendung zu nicht nur körperlichen, sondern auch psychischen und sozialen Dimensionen von Gesundheit und Krankheit.

Die WHO definiert gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein Gefüge aus körperlichen, mentalen, sozialen und verhaltensbezogenen Komponenten des Wohlbefindens, sowie der subjektiven und objektiven Funktionsfähigkeit der Patienten<sup>35</sup>.

„In diesem Kontext ist die Lebensqualität ein Merkmal, das subjektiv verankert ist. Es beschreibt die subjektive Befindlichkeit und Kompetenz des Individuums, die einem ständigen Wandel unterliegen.“

Als eine Variable hängt die Lebensqualität von sich ständig ändernden Rahmenbedingungen ab, z. B. Umgebung und körperlichem Zustand. Deshalb besteht auch die wichtigste Aufgabe der empirischen LQ- Forschung darin, Veränderungen der Lebensqualität zu messen. Um Lebensqualität zu bestimmen, sind folgende Komponenten des Befindens und Verhaltens zu berücksichtigen:

- krankheitsbedingte körperliche Beschwerden
- psychische Verfassung und Leistungsfähigkeit
- Funktionstüchtigkeit im Alltagsleben
- Ausgestaltung der zwischenmenschlichen Interaktionen

Nach Einführung des Konstrukts in die medizinische Forschung ist seit den 50er Jahren ein exponentieller Anstieg der Bearbeitung von Fragen der Lebensqualität zu verzeichnen. Während frühe Arbeiten vor allem theoretisch konzeptionell ausgerichtet waren, versucht die gegenwärtige gesundheitsbezogene LQ-Forschung u.a. Antwort auf folgende Fragen zu finden:

- Wie bewertet der Patient die Therapie und welche Auswirkungen hat diese Bewertung auf seine zukünftige Therapiemitarbeit?
- Arbeiten Patienten mit einer höheren Lebensqualität besser bei einer anforderungsreichen Therapie mit?
- Welche Unterschiede bestehen zwischen verschiedenen Behandlungsstrategien hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Patienten?
- Welche Nebenwirkungen von Medikamenten beeinflussen die Lebensqualität am nachhaltigsten?
- Welche Rolle spielen Selbsthilfegruppen zur Verbesserung der Lebensqualität?
- Kann die Betreuung des Patienten verbessert werden und gleichzeitig kostengünstiger sein?“ (Arbeitsgemeinschaft Sozialarbeit in der Dialyse ASD e.V. 1996/ 97)<sup>43</sup>

In den 80er Jahren begann die Erforschung der Lebensqualität vieler chronischer Erkrankungen<sup>36, 37, 38</sup>. „Dies führte dazu, die Sichtweise der Betroffenen ernst zu nehmen, sie in ihrer Lebenssituation zu verstehen und möglichst mit ihnen gemeinsam eine auf sie abgestimmte Therapie auszuwählen. Im

Zusammenhang mit LQ-Messungen rückt so der Patient mehr und mehr in den Mittelpunkt. Seinem Wohlbefinden und dem Erhalt seiner Funktionstüchtigkeit sollen die Ergebnisse der LQ-Messung zugute kommen.“(Arbeitsgemeinschaft Sozialarbeit in der Dialyse ASD e.V. 1996/ 97)<sup>43, 39, 40, 41, 42, 43</sup>

Das Leben mit einer chronischen Erkrankung und die Durchführung der Therapie sind eine große Herausforderung für den Patienten und seine Familie. Bei Neugeborenen und Säuglingen ist das Ziel, den Phe-Wert stets im therapeutischen Bereich zu halten, um einerseits einem Hirnschaden vorzubeugen; andererseits dem Kind aber alle essentiellen Aminosäuren in ausreichenden Mengen zum Wachsen zur Verfügung zu stellen. Mit dem Kindergarten beginnt die Zeit der Fragen. Die Kinder möchten dasselbe essen wie ihre Freunde, können aber noch nicht verstehen, warum sie das nicht dürfen. In der Schulzeit nimmt die Eigenverantwortung für sich und auch die PKU-Therapie zu. Die Kinder müssen lernen, dass es sich bei dieser strikten Diät nicht um eine Idee der Erwachsenen handelt. Die Situation spitzt sich in der Pubertät meistens noch weiter zu. In dieser Zeit beenden viele Jugendliche die Diättherapie und stellen auch die Einnahme der Aminosäuremischung ein.

Im Vergleich mit gesunden Kindern wird die Lebensqualität kontrovers diskutiert. So wird sie einerseits als reduziert<sup>44</sup>, andererseits aber als gleichwertig<sup>45</sup> beschrieben. Dabei hängt die Lebensqualität grundsätzlich nicht von der metabolischen Einstellung ab<sup>44, 45</sup>.

In der vorliegenden Arbeit habe ich mich mit der Frage beschäftigt, wie es Kindern und Jugendlichen mit der chronischen Krankheit PKU wirklich geht. Es existiert zum Zeitpunkt der Studie nur eine systematische Untersuchung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit Phenylketonurie<sup>45</sup>.

## 8. Ziele der Studie

- Sind die Kinder durch die Diät in ihrer Lebensqualität eingeschränkt?
- Gibt es kritische Lebensabschnitte bezüglich der Phe-Wert Einstellung?
- Wie wirken sich kritische Lebensabschnitte auf die Lebensqualität aus?
- Ist die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit PKU mit der gleichaltriger gesunder Kinder vergleichbar oder gibt es Defizite?

# Material und Methoden

## 1. Patientenkollektiv

Die Rekrutierung erfolgt nach folgenden Einschlusskriterien:

- Diagnose einer klassischen PKU im Rahmen des neonatalen Screenings
- Alter zwischen 0 - 18 Jahren zum Zeitpunkt der Studie
- Therapie mit einer phenylalaninbilanzierten Diät und Einnahme einer Aminosäuremischung
- Betreuung in der Universitätskinderklinik Düsseldorf

Alle Familien mit betroffenen Kindern werden telefonisch oder persönlich über die Studie informiert und ihnen wird, bei Interesse an der Studie, eine schriftliche Information über die Studie zugesandt. Die Briefe enthalten, neben dem erklärendem Anschreiben, die standardisierten Fragebögen zur Lebensqualität und Ernährung. Die Teilnehmer werden gebeten diese ausgefüllt zurückzuschicken. Während der Laufzeit von einem Jahr (Mai 2008 bis Mai 2009) werden die Familien, die zunächst an der Studie teilnehmen wollten, den Fragebogen nach 3 Monaten jedoch nicht zurückgesandt haben, erneut telefonisch oder bei ambulanter Vorstellung kontaktiert.

Im einleitenden Teil der Fragebögen wird neben persönlichen Angaben zum Alter auch nach der Staatsangehörigkeit des Kindes und der Eltern gefragt. Wird nicht „deutsch“ sondern „eine andere“ angekreuzt, ist handschriftlich das Herkunftsland einzutragen.

## 2. Erhebung der Phenylalanin- Werte

Alle Blut-Phe-Werte der Patienten sind seit deren Behandlungsbeginn im Stoffwechsellabor Düsseldorf in einer Datenbank gespeichert und zugänglich. Der Phenylalanin Gehalt des Blutes wird im Labor bei Kindern < 2 Lebensjahren mit einem Aminosäureanalysator aus Plasma ermittelt. Bei älteren Kindern kann die Messung auch aus Trockenblut mittels Tandem Massenspektrometrie erfolgen.

## 3. Fragebögen zur Beurteilung der Lebensqualität

Der KINDL-R misst die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität und wird durch den Special Health Care Needs-Screener (CSHCN), der den Versorgungsbedarf als Ausdruck einer chronischen Erkrankung misst, ergänzt. Mit Hilfe des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) werden Kinder und Jugendliche mit psychischen Auffälligkeiten identifiziert. Beispiele der Fragebögen sind im Anhang zu finden.

### 3.1. KINDL-R

Beim KINDL-R handelt es sich um einen Fragebogen mit 24 likert-scalierten Items, der die Lebensqualität im Rückblick auf die letzte Woche in den folgenden sechs Dimensionen beschreibt:

- Körperliches Wohlbefinden
- Emotionales Wohlbefinden
- Selbstwert
- Wohlbefinden in der Familie
- Wohlbefinden in Bezug auf Freunde/ Gleichaltrige
- Schulisches Wohlbefinden

Bei der Bejahung der Filterfrage nach einer längeren Krankheit bzw. einem Krankenhausaufenthalt, folgen sechs weitere Unterfragen zu dieser Krankheit. Eine Beispiel des Fragebogens ist am Ende der Arbeit zu finden (S. 49 - 50).

Der Kindl-R Fragebogen berücksichtigt die kindlichen Entwicklungsfortschritte und liegt daher in unterschiedlichen Versionen für die entsprechenden Altersgruppen vor. Neben der Selbstbeurteilungsversion gibt es auch eine Fremdbeurteilungsversion (Elternversion). Alle Messwerte werden auf Skalen von 0-100 Punkten angegeben, höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität. Zum Vergleich liegen die Daten einer Befragung von 14.836 Kindern durch das Robert- Koch Institut vor, die nach Alter, Geschlecht und Fremd-/ Selbstbeurteilung gegliedert sind<sup>46, 47, 48, 49</sup>.

Verwendung des KINDL-R Fragebogens mit freundlicher Genehmigung der Forschungssektion „Child Public Health“, des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

### 3.2. Special Health Care Needs- Screener (CSHCN)

Der Children with Special Health Care Needs (CSHCN)-Screener erfasst den Versorgungsbedarf, als Ausdruck einer chronischen Erkrankung, über den Zeitraum von 12 Monaten.

Von den Eltern beantwortet, enthält er fünf Hauptfragen, mit je zwei Unterfragen, zu speziellen medizinischen oder nicht medizinischen Leistungen, die das Kind in Anspruch nimmt. Ferner wird nach Funktionseinschränkungen im Alltag und dem Vorliegen von Störungen der Entwicklung oder des Verhaltens gefragt. Eine Beispiel des Fragebogens ist am Ende der Arbeit zu finden (S. 51).

Die Definition des speziellen Versorgungsbedarfs (positives CSHCN-Screening) stützt sich auf die Bejahung von mindestens einer der 5 Hauptfragen einschließlich aller zugehöriger Unterfragen<sup>50, 51, 52, 63, 64</sup>.

Verwendung des KINDL-R Fragebogens mit freundlicher Genehmigung der Child and Adolescent Health Measurement Initiative (CAHMI), Portland, Oregon.

### 3.3. Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

Die Identifizierung von Kindern und Jugendlichen mit psychischen Auffälligkeiten erfolgt mit Hilfe des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Der SDQ liegt als Selbstbeurteilungsversion und als Fremdbeurteilungsversion (Elternversion) vor. Mit 25 Items auf fünf Skalen werden Probleme und Stärken erfasst:

- Emotionale Probleme
- Verhaltensprobleme
- Hyperaktivität
- Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen
- Prosoziales Verhalten

Ein Beispiel des Fragebogens ist am Ende der Arbeit zu finden (S. 52). Durch Addition der Problemskalenwerte kann ein Gesamtproblemskalenwert berechnet werden. Anhand des Cut-off-Wertes, der britischen Normierungsstichprobe<sup>53</sup>, ist eine Zuordnung zu den Kategorien „unauffällig“, „grenzwertig“ oder „auffällig“ möglich. Als „grenzwertig“ werden Kinder beurteilt, die im Selbsturteil einen Wert > 15 bzw. im Elternurteil einen Wert > 13 erzielen. Als „auffällig“ sind Kinder einzustufen, die im Selbsturteil einen Gesamtproblemwert > 19 bzw. im Elternurteil einen Wert > 16 erreichen<sup>53, 54</sup>. Der Fragebogen ist unter <http://www.sdqinfo.org> zu finden und frei verfügbar.

## 4. Qualität der Einstellung in unterschiedlichen Lebensabschnitten

Ziele:

Identifikation von kritischen Lebensabschnitten in Bezug auf die Phe-Wert Einstellung und Korrelation mit den, in diesem Zeitraum erhobenen, Daten zur Lebensqualität.

Die für jedes Kind gültigen Lebensabschnitte werden festgelegt.

0 - 2	Jahre:	Säuglings-/ Kleinkindalter
3 - 6	Jahre:	Kindergartenalter
7 - 9	Jahre:	Grundschulalter
10 - 13	Jahre:	Pubertät
14 - 15	Jahre:	Jugendliche
16 - 20	Jahre:	Teenager

Alle verfügbaren Phe-Werte jedes Kindes werden anhand dieser Altersgruppen aufgetrennt. Der Phe-Spiegel der Patienten wird mit SPSS anhand der, von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) festgelegten, therapeutischen Grenzwerte bewertet<sup>30</sup>.

< 10 Jahre	< 240 µmol/l
10 - 16 Jahre	< 900 µmol/l
> 16 Jahre	< 1200 µmol/l

Phe-Werte, die kleiner als der Grenzwert sind, werden mit einer 1, Werte die gleich oder über dem Grenzwert liegen mit einer 0 kodiert. Mittels Summe und Anzahl der so bewerteten Phe-Werte lässt sich die prozentuale Einstellung in jedem Lebensabschnitt eines jeden Kindes ermitteln. Ein Ergebnis von 100% bedeutet, dass alle Phe-Werte eines Kindes in diesem Lebensabschnitt unterhalb des Grenzwertes liegen. Das ist im Sinne der Therapie als sehr gut zu bewerten. Ist keiner der Werte, egal wie weit der Grenzwert überschritten wird, unterhalb des Grenzwertes, ergibt das eine prozentuale Einstellung von 0%. Das ist als ein schlechtes Ergebnis zu bewerten.

Beispiel:

Von Lukas liegen für den Lebensabschnitt 7 - 9 Jahre 30 Phe-Werte vor. In diesem Alter sollte sein Phe-Wert unter 240  $\mu\text{mol/l}$  liegen. 24 der Werte liegen unter diesem Grenzwert. Daraus ergibt sich eine prozentuale Einstellung von 80% für Lukas im Alter von 7 - 9 Jahren. 20 % der Werte liegen oberhalb des erwünschten Bereichs.

Hohe prozentuale Werte gehen mit dem Einhalten der Grenzwerte und damit einem niedrigen Blut-Phe-Wert einher. Folglich gehen hohe Blut Phe-Werte mit niedrigen prozentualen Werten einher. Alle Ergebnisse dieser Studie beziehen sich auf diese Art der Phe-Wert Einteilung.

## 5. Mittlere Einstellung der Patienten im Jahr 2008

Die Bewertung der mittleren Einstellung der Patienten im Jahr 2008 (Wertung mittels SPSS) erfolgt anhand der Altersgruppen. In der Folge werden die Werte mit den, aus den Fragebögen ermittelten Daten zur Lebensqualität korreliert.

Alle für das Jahr 2008 verfügbaren Phe- Werte werden anhand folgender Altersgruppen eingeteilt:

- 0 - 2 Jahre
- 3 - 6 Jahre
- 7 - 10 Jahre
- 11 - 13 Jahre
- 14 - 17 Jahre

Die Bewertung erfolgt mittels SPSS anhand der oben genannten APS-Grenzwerte.

## 6. Statistische Tests

### 6.1. Student's T-Test

Berechnet die Teststatistik eines Student's T-Tests. Der standardisierte Mittelwert normalverteilter Daten ist nicht mehr normalverteilt, sondern t-verteilt, wenn die zur Standardisierung des Mittelwerts benötigte Varianz des Merkmals unbekannt ist und mit der Stichprobenvarianz geschätzt werden muss. Die t-Verteilung zeigt für kleine Werte des Parameters  $n$  eine größere Breite und Flankenbetonung als die Normalverteilung. Hypothesentests, bei denen die t-Verteilung Verwendung findet, bezeichnet man als T-Tests.<sup>55</sup>

### 6.2. Fischer Transformation

Die Fischer-Transformation berechnet die Fischer-Transformation für  $x$  und erzeugt eine Funktion, die annähernd normal verteilt ist und damit eine Schiefe von annähernd Null besitzt<sup>55</sup>.

$$z = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r}$$

Standardabweichung

$$SE = \frac{1}{\sqrt{N-3}}$$

wenn das Quantil  $|z/SE| > 1,96 \rightarrow$  signifikant über 5%

### 6.3. Chi-Test

Der Chi-Test liefert anhand des Chi-Quadrat-Tests aus den Messdaten direkt den Wahrscheinlichkeitswert dafür, dass eine Hypothese erfüllt ist. Dabei werden beobachtete und erwartete Größen einer Stichprobe verglichen: Der Chi-Test liefert die Chi-Quadrat-Verteilung der Daten<sup>55</sup>.

### 6.4. Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale nicht linear voneinander ab. Unabhängig davon können sie aber in nicht-linearer Weise voneinander abhängen. Damit ist der Korrelationskoeffizient kein geeignetes Maß für eine rein stochastische Abhängigkeit von Merkmalen<sup>55</sup>.

# Ergebnisse

## 1. Datenerhebung

Die Studie erfolgt über einen Zeitraum von einem Jahr.

	Familien	%
Kontakt	100	
Ausreichende Deutschkenntnisse	93	
Teilnahmebereitschaft bei Kontakt ohne Sprachbarriere	77	83%
Rückläufe nach Ablauf der Frist	55	59%
Rückläufe bei Teilnahmebereitschaft	55	71%

Tab. 3: Verteilung der zurückgesandten Fragebögen

Es stellt sich heraus, dass insbesondere Familien mit sehr schlechten Deutschkenntnissen den Fragebogen seltener zurücksenden.

50 Fragebögen waren sorgfältig genug für eine Auswertung ausgefüllt.

## 2. Verteilung der zurückgesandten Fragebögen nach Alter und Geschlecht

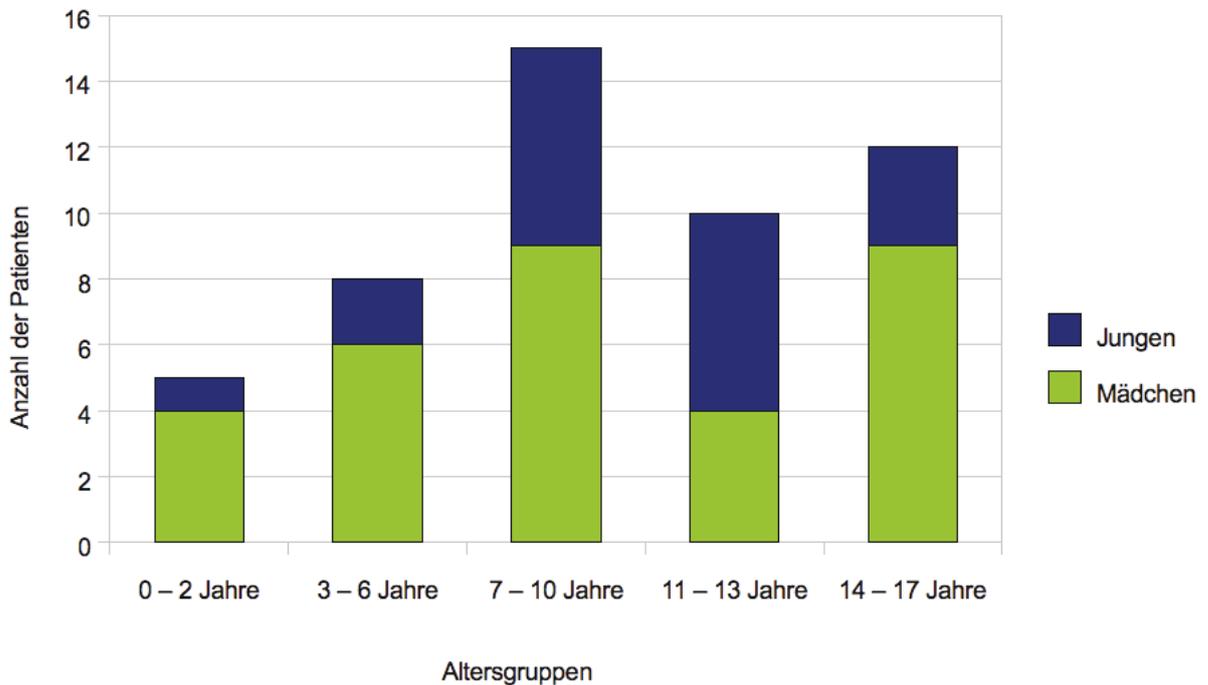


Abb. 3: Verteilung der Altersgruppen nach Geschlecht

Abb. 3 zeigt, dass die zurückgesandten Fragebögen über alle Altersgruppen verteilt sind. Der Median liegt bei einem Alter von 10 Jahren. In den höheren Altersgruppen sind deutlich mehr Patienten zu verzeichnen. Es fällt auf, dass deutlich mehr Mädchen an der Studie teilnehmen. Die Teilnehmerquote der Jungen ist nur in der Altersgruppe 11 - 13 Jahre höher als die der Mädchen. Dieses Ungleichgewicht in der Verteilung der Geschlechter ermöglicht unter Umständen keinen Vergleich der Ergebnisse zwischen den Geschlechtern.

## 3. Risikoverhalten

Das Risikoverhalten der Kinder wird mit der Filterfrage nach einem ärztlich zu behandelnden Unfall im letzten Jahr erfragt. Hinweise auf Unfälle werden nicht angegeben. Deutschlandweit werden jährlich 15% aller Kinder Opfer von Unfällen, häufig in der Schule oder zu Hause<sup>56</sup>.

Drogen- und Tabakkonsum wird von allen Teilnehmern der Studie verneint.

#### 4. Hyperaktivität

Die Items zur Hyperaktivität im Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) mit Frageinhalten wie unruhig, zappelig, ablenkbar, überlegt, konsequent, werden von den Familien nicht als zutreffend bewertet. Keines der teilnehmenden Kinder wird anhand der Fragebögen als hyperaktiv beschrieben.

#### 5. Kultureller Hintergrund der teilnehmenden Familien

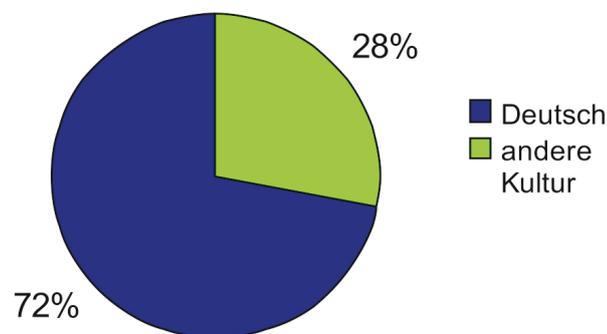


Abb. 4: Kultureller Hintergrund der teilnehmenden Familien

Abb. 4 zeigt, dass 72% der teilnehmenden Familien des Düsseldorfer Kollektivs, deutscher Herkunft sind. Sind beide Elternteile Deutsche, werden sie als deutsch geführt, stammt ein Elternteil aus einem anderen Land, wird diese Familie zur Kategorie „andere Kultur“ gerechnet. Bei 14 Kindern aus „anderen Kulturen“ kamen ein oder beide Elternteile aus der Türkei, Usbekistan, Polen und Serbien.

## 6. Qualität der Einstellung vor kulturellem Hintergrund

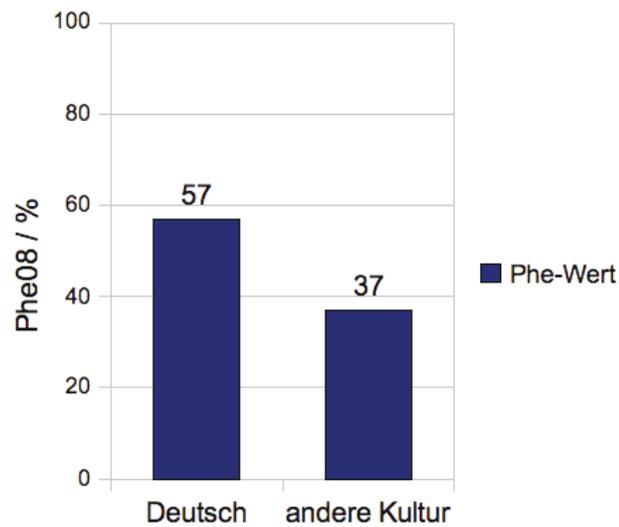


Abb. 5: Einstellung vor kulturellem Hintergrund

Abb. 5 zeigt, dass Kinder aus anderen Kulturen im Durchschnitt deutlich schlechter eingestellt sind als deutsche Kinder. Bei ihnen liegen im Durchschnitt nur 37% der erhobenen Werte im therapeutischen Bereich, während dies bei deutschen Kindern bei 57% der Werte der Fall ist. Mit einem P-Wert von 0,085 im T-Test ist der Unterschied jedoch nicht signifikant.

## 7. Qualität der Einstellung in unterschiedlichen Lebensabschnitten

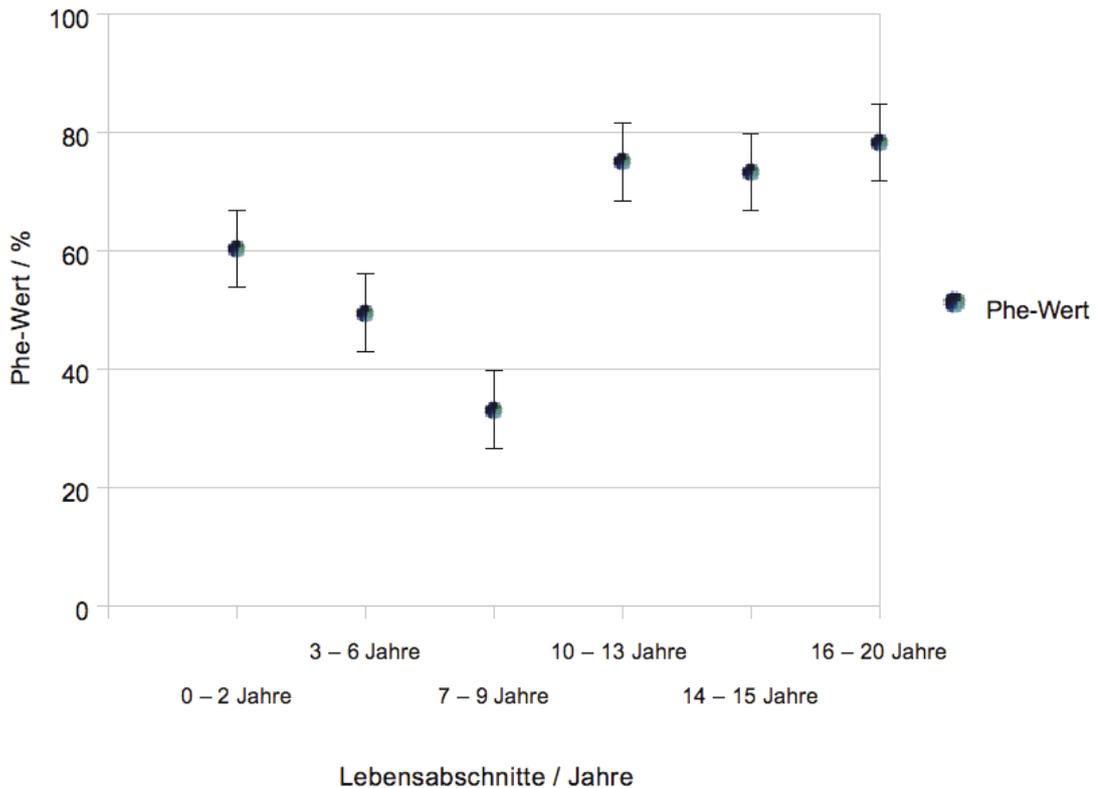


Abb. 6: Phe- Wert Einstellung im Verlauf der Lebensabschnitte mit Standardfehler

In Abb. 6 ist der Mittelwert der Phe-Werte mit Standardfehler in definierten Lebensabschnitten aufgetragen. Es werden alle verfügbaren Werte von jedem Kind einbezogen. Die Grafik zeigt ein Absinken der Phe-Wert Einstellung im Alter von 3 - 6 Jahren. Diese Tendenz erreicht ihren Tiefpunkt im Alter von 7 - 9 Jahren. Hohe Blut Phe-Werte gehen mit einem prozentual niedrigen Phe-Wert einher und sind so Ausdruck einer schlechten Phe-Wert Einstellung. In der Altersgruppe von 10 - 13 Jahren ist der Phe-Wert wieder in einem therapeutisch deutlich optimaleren Bereich und bleibt dort bis zum zwanzigsten Lebensjahr stabil. Hier ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Grenzwerte des therapeutischen Bereichs ab dem zehnten Lebensjahr deutlich angehoben werden. Insgesamt liegen 61,6% der Phe-Werte aller Patienten unterhalb der altersspezifischen Grenzwerte.

## 8. Korrelation der Einstellung mit dem Versorgungsbedarf (CSHCN) im Jahr 2008

Der Versorgungsbedarf ist durch die Bejahung von mindestens einer der fünf Hauptfragen einschließlich aller zugehörigen Unterfragen des CSHCN definiert. In den Fragen geht es unter anderem um die Einnahme von Medikamenten oder Vitaminen, altersuntypische psychosoziale und pädagogische Unterstützung, Einschränkungen im Alltag, spezielle Therapie wie Physio- oder Ergotherapie, sowie emotionale Entwicklungs- und Verhaltensprobleme. Die Unterfragen stellen die Kausalität zu einer Erkrankung her und geben eine Dauer von über 12 Monaten vor.

In der folgenden Tabelle werden alle Phe-Werte des Jahres 2008 in zehn Klassen unterteilt. Nun wird ermittelt, wie viele Kinder welcher Klasse zugehören und ob die Eltern einen erhöhten Versorgungsbedarf angeben. So lässt sich z. B. vergleichen, ob Kinder mit einem Phe-Wert von 41 - 50% einen höheren Versorgungsbedarf aufweisen als Kinder mit einem Phe-Wert von 71 - 80%.

Klassen Phe08	gesamt	↑Bedarf	↑Bedarf Klasse in %
0-10	7	5	71,43
11-20	4	2	50
21-30	3	2	66,67
31-40	4	1	25
41-50	4	1	25
51-60	2	0	0
61-70	1	0	0
71-80	3	1	33,33
81-90	1	0	0
91-100	14	6	42,86
alle Klassen	43	18	

Tab. 4: Klassen Phe08

Chi-Test:  $P = 0,05 = \text{signifikant}$

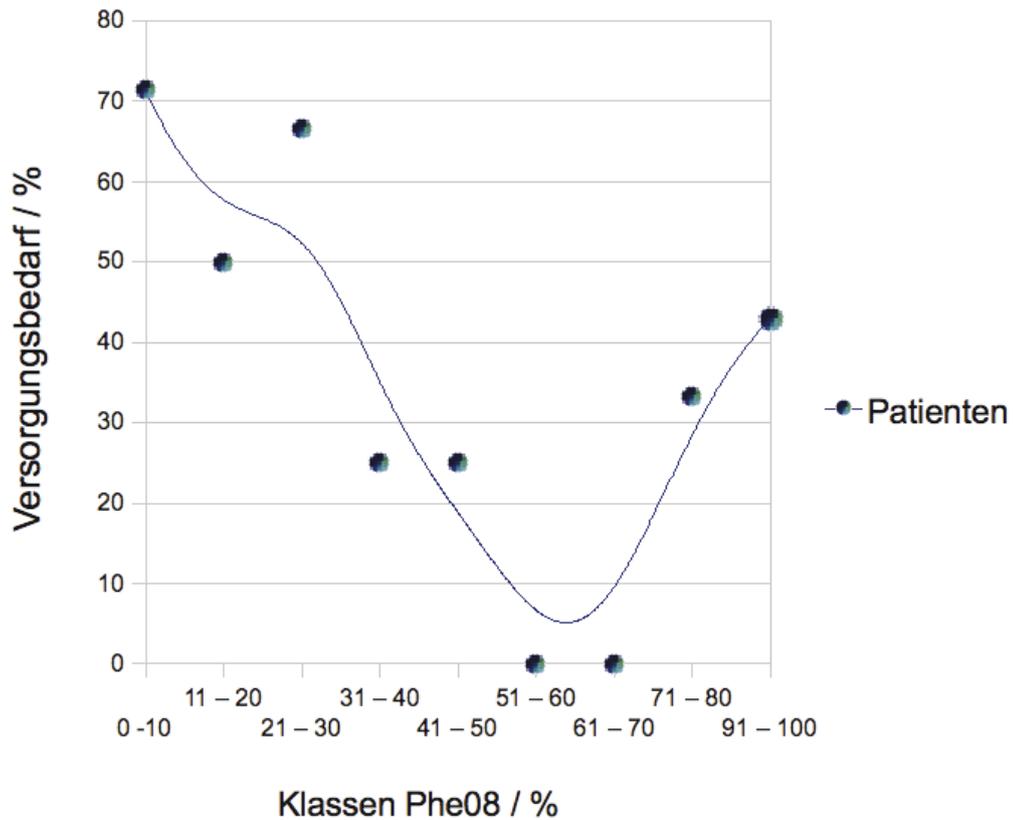


Abb. 7: Korrelation Phe08 mit dem Versorgungsbedarf

In Abb. 7 ist der prozentuale Versorgungsbedarf in jeder Phe Klasse dargestellt. Der Phe-Wert ist den Klassen in 10er Schritten zugeordnet. Die Graphik zeigt, dass die meisten Kinder mit einer sehr schlecht eingestellten PKU einen erhöhten Versorgungsbedarf aufweisen. Bei den nahezu optimal eingestellten Kindern (71 - 100%) liegt der Versorgungsbedarf bei etwa der Hälfte. Kinder mit einer mittelmäßigen Einstellung zwischen 50 - 70% haben keinen erhöhten Versorgungsbedarf.

## 9. Umgang mit der Erkrankung im Jahr 2008

Lediglich fünf Familien und acht Kinder haben die Filterfrage nach einer länger andauernden Krankheit oder Krankenhausaufenthalt bejaht.

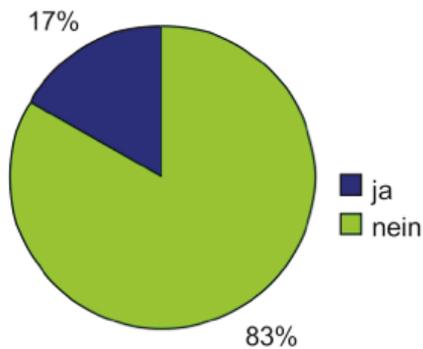


Abb. 8: Elternantwort auf die Frage nach einer längeren Krankheit des Kindes

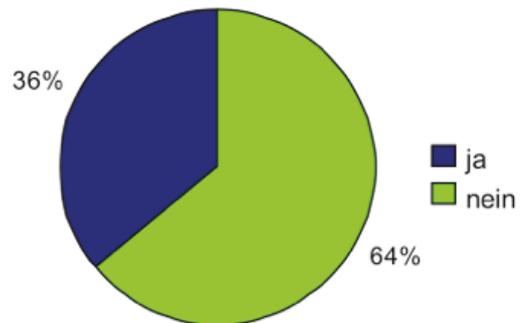


Abb. 9: Antwort der Kinder auf die Frage nach einer längeren Krankheit

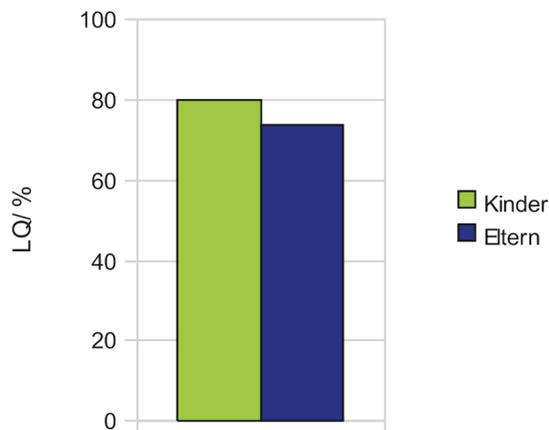


Abb. 10: Umgang der Kinder mit ihrer Erkrankung

Abb. 10 zeigt, dass die Kinder ihre Lebensqualität mit PKU mit 6% geringfügig besser beurteilen als ihre Eltern. Insgesamt sind die Daten bei zu geringen Fallzahlen nur eingeschränkt beurteilbar.

## 10. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit dem KINDL-R

Die Einstellung der Kinder wird mit ihrer allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert. Der KINDL-R definiert diese durch Fragen zum körperlichen Wohlbefinden (Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen & Bauchschmerzen, Müdigkeit & Schlappeheit, Kraft & Ausdauer), Emotionalen Wohlbefinden (viel gelacht und Spaß gehabt, Langweile, Einsamkeit, Angst), Selbstwert (Stolz, Selbstzufriedenheit, Ideen, Selbstbewusstsein), Wohlbefinden in der Familie (Verhältnis zu den Eltern, Atmosphäre zu Hause, schlimmer Streit, Verbote durch Eltern), Wohlbefinden in Bezug auf Freunde/ Gleichaltrige (Spielen mit Freunden, von anderen Kindern gemocht, gut mit Freunden verstanden, Gefühl anders zu sein) und dem schulischen Wohlbefinden (Schulaufgaben, Spaß am Unterricht, Zukunftssorgen, Angst vor schlechten Noten)

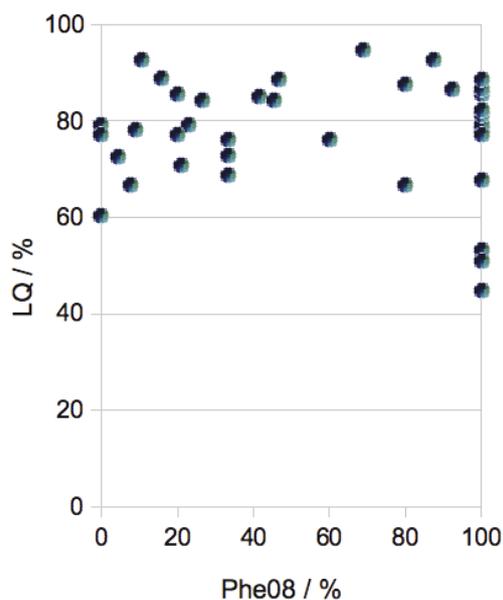


Abb. 11: Korrelation der Elternauskunft des KINDL-R mit dem Phe08

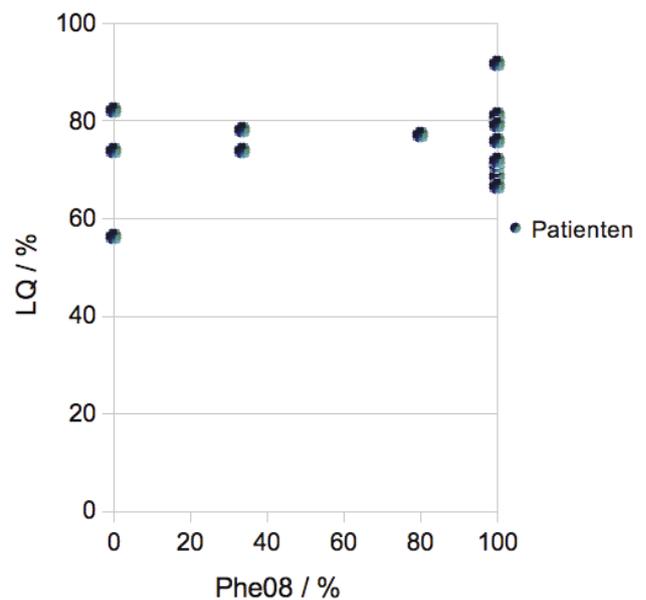


Abb. 12: Korrelation der Selbstauskunft des KINDL-R mit dem Phe08

## Statistische Tests:

	Korrel-Koeff.	Fisher-Transformation = z	Anzahl = N	SE 1/√(N-3)	Quantil  z/SE	
<b>Elternauskunft</b>						
Total	-0,04	-0,04	40	0,16	-0,26	
Körper	-0,24	-0,24	40	0,16	-1,49	
Seele	-0,14	-0,14	40	0,16	-0,85	
Familie	0,19	0,19	40	0,16	1,18	
Freunde	-0,01	-0,01	40	0,16	-0,07	
Selbstwert	-0,12	-0,12	40	0,16	-0,75	
Schule	0,42	0,45	40	0,16	<b>2,73</b>	Wenn > 1,96, dann signifikant über 5 %
<b>Selbstauskunft</b>						
Total	0,22	0,22	14	0,3	0,73	<b>P-Wert 0,0032</b>
Körper	-0,3	-0,31	14	0,3	-1,03	
Seele	-0,27	-0,28	14	0,3	-0,92	
Familie	0,49	0,53	14	0,3	1,77	
Freunde	-0,09	-0,09	14	0,3	-0,3	
Selbstwert	0,3	0,31	13	0,32	0,99	
Schule	0,25	0,25	14	0,3	0,84	

Tab. 5: Statistische Tests zur Korrelation von KINDL-R und Phe08

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Phe-Werte und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sowohl in der Elternversion, als auch in der Selbstauskunft der Kinder, ist im Gesamtergebnis, ebenso wie in den einzelnen Themenbereichen Körper, Seele, Selbstwert, Familie und Freunde kein signifikanter Zusammenhang festzustellen. Im Bereich Schule im Fragebogen der Eltern hingegen besteht mit einem P-Wert von 0,0032 eine signifikante Korrelation mit der Einstellung (siehe 10.1.).

## 10.1. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit der Elternauskunft KINDL Schule

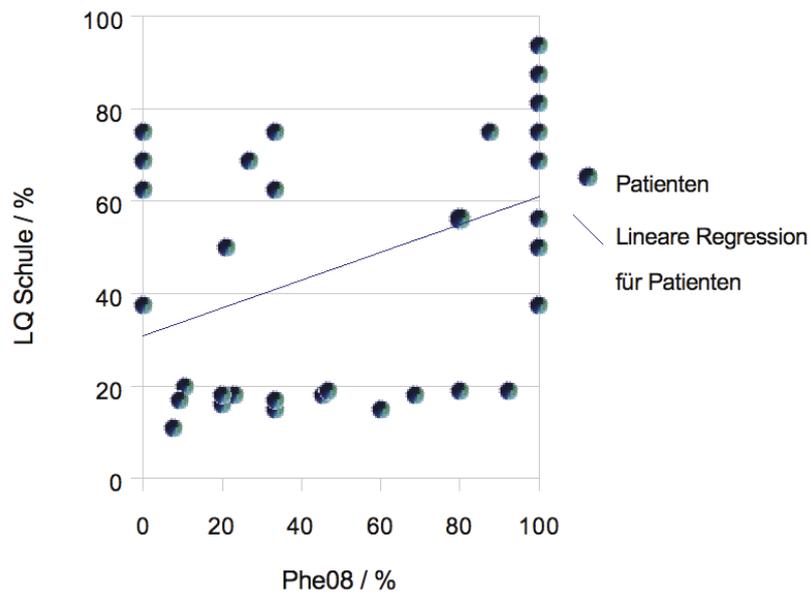


Abb. 13: Korrelation des Elternfragebogens des KINDL-R im Bereich Schule mit dem Phe08

Abb. 13 zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Einstellung im Jahr 2008 und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Bereich Schule. Patienten mit guten Phe-Werten sind nach Ansicht der Eltern in der Schule erfolgreicher als Patienten mit schlechten Phe-Werten.

### 10.1.1. Problembereich Schule

Die folgende Grafik stellt die Auskunft der Eltern zum Bereich Schule dar. Es handelt sich dabei um eine Einschätzung der Eltern, was ihre Kinder empfinden.

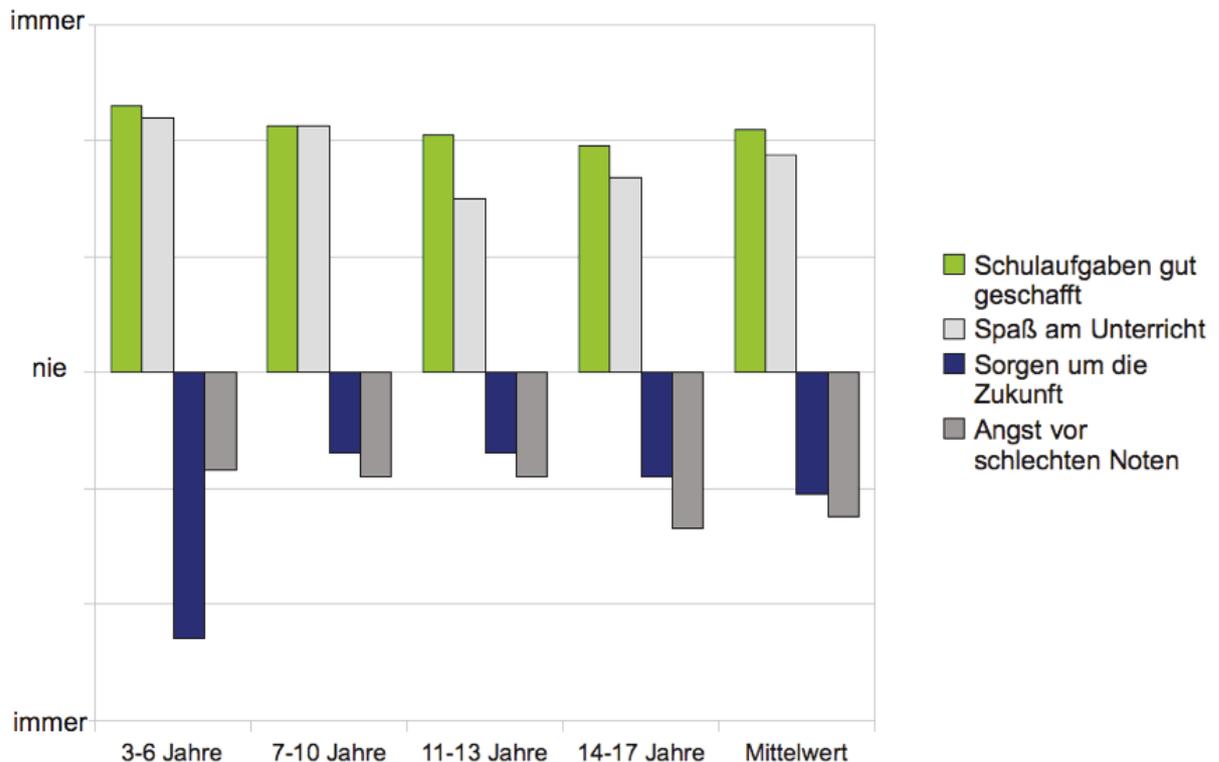


Abb. 14: Auftrennung der Unterfragen zum Thema Schule des KINDL-R. Es handelt sich hierbei um die Elternauskunft.

Abb. 14 zeigt nach unten aufgetragen, die Antworten zu eher belastenden Themen, wie Zukunftssorgen und Angst vor schlechten Noten. Nach oben sind die Antworten zu motivierenden Themen wie Spaß am Unterricht und gutes Schaffen der Schulaufgaben angegeben. Es wird deutlich, dass alle Eltern davon ausgehen, dass sich ihre Kinder Sorgen um die Zukunft machen und Angst vor schlechten Noten in der Schule haben. Die Überzeugung, dass ihre Kinder im Unterricht überwiegend gut mitkommen und Spaß am Lernen haben überwiegt jedoch. Die Eltern der Vorschulkinder geben besonders große Zukunftssorgen hinsichtlich der Schule an. Sie haben Angst davor, dass ihre Kinder gestellte Aufgaben nicht meistern könnten.

## 11. Korrelation der Einstellung im Jahr 2008 mit psychischen Auffälligkeiten (SDQ)

Die Einstellung im der Kinder Jahr 2008 wird mit den Ergebnissen aus dem Strenghts and Difficulties Questionnaire (SDQ) korreliert. Der SDQ identifiziert mit Hilfe von Fragen nach emotionalen Problemen (Kopfschmerzen, Sorgen, Traurigkeit, Nervosität, Ängste), Verhaltensproblemen (Wutanfälle, Folgsamkeit, Streit, lügen & mogeln, stehlen), Hyperaktivität (unruhig, zappelig, ablenkbar, überlegt, konsequent) und Problemen mit Gleichaltrigen (Einzelgänger, bester Freund, bei anderen beliebt, von anderen gehänselt, kommt besser mit Erwachsenen aus) psychisch auffälliges Verhalten.

	Korrel.-Koeff.	Fisher-Transformation = z	Anzahl = N	SE $1/\sqrt{(N-3)}$	Quantil  z /SEI
<b>Elternauskunft</b>					
Verhalten	-0,11	-0,11	39	0,17	-0,64
Emotional	0,02	0,02	39	0,17	0,15
Hyperaktivität	-0,12	-0,12	39	0,17	-0,75
Gleichaltrige	0,09	0,09	39	0,17	0,57
Prosozial	0,18	0,18	39	0,17	1,07
Gesamtp.	-0,02	-0,02	39	0,17	-0,14
<b>Selbstauskunft</b>					
Verhalten	-0,58	-0,66	16	0,28	<b>-2,39</b>
Emotional	-0,09	-0,09	16	0,28	-0,31
Hyperaktivität	-0,27	-0,28	16	0,28	-1,01
Gleichaltrige	-0,09	-0,1	16	0,28	-0,34
Prosozial	-0,15	-0,15	16	0,28	-0,53
Gesamtp.	-0,37	-0,38	16	0,28	-1,38

Wenn > 1,96, dann  
signifikant über 5%  
**P-Wert 0,0084**

<p>Elternauskunft: T-Test: 0,87 P-Wert: 0,13</p>	<p>Selbstauskunft: T-Test: 0,71 P-Wert: 0,29</p>
--	--

Tab. 6: Statistische Tests zur Korrelation von Strenghts and Difficulties Questionnaire SDQ und Phe08

Die Korrelation des SDQ mit dem Phe08 zeigt für das Kollektiv sowohl im Elternfragebogen als auch in der Selbstauskunft eine große Verteilungsbreite. Es besteht in der Gesamtwertung und in den Unterthemen keine Korrelation mit der metabolischen Einstellung, mit Ausnahme des Bereichs Verhalten in der Selbstauskunft der Kinder. Hier wird ein signifikanter Zusammenhang, von Verhaltensauffälligkeit und Phe-Wert Einstellung sichtbar (siehe 11.1.).

### 11.1. Korrelation der Phe-Wert Einstellung im Jahr 2008 mit Verhaltensauffälligkeiten (Selbstauskunft der Kinder)

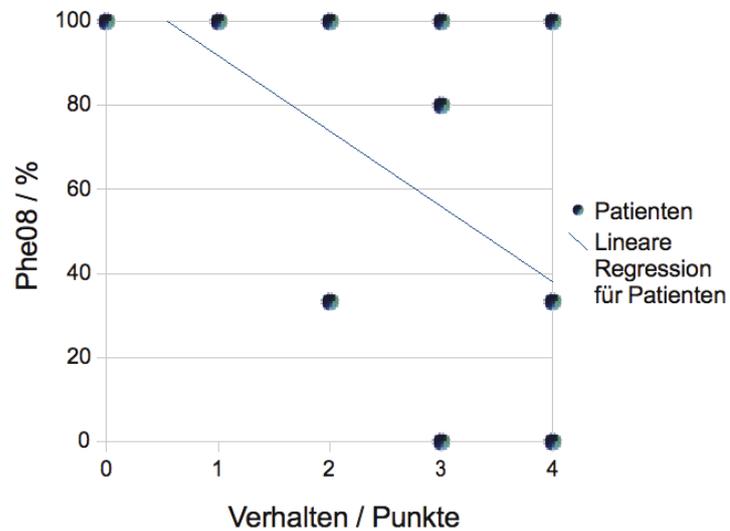


Abb. 15: Korrelation des Auffälligkeitsgrades der Kinder im Verhalten mit dem Phe08. Es handelt sich hierbei um die Selbstauskunft.

Abb. 15 stellt den signifikanten Zusammenhang zwischen der Einstellung im Jahr 2008 und dem Verhalten der Kinder dar. Je höher die Punktzahl, desto auffälliger das Verhalten des Kindes. Es wird deutlich, dass ein schlecht eingestellter Phe-Wert mit einem auffälligen Verhalten einhergeht (siehe 11.1.1).

### 11.1.1. Charakterisierung der Verhaltensauffälligkeiten

In Tabelle 7 sind die Fragen nach dem Verhalten im SDQ aufgetrennt und dem Phe08 jedes Kindes zugeordnet. Hierbei handelt es sich um die Selbstausskunft der Kinder. Es wurde zwischen einem Phe < 50% und > 50% unterschieden.

11 - 13 Jahre	Phe08	Habe oft Wutanfälle	Bin im allgemeinen folgsam	Streite mich oft	Lüge und mogle oft	Stehle zu Hause	Summe / Kind
Phe < 50%	33,33	0	0	0	0	0	0
Phe > 50%	80	2	1	0	0	1	4
	100	0	0	0	0	0	0
	100	2	1	1	1	0	5
	100	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0
	100	1	0	0	1	1	3
	100	0	1	0	0	0	1
<b>MW</b>		<b>0,68</b>	<b>0,38</b>	<b>0,13</b>	<b>0,25</b>	<b>0,25</b>	<b>1,63</b>

14 - 17 Jahre	Phe08	Habe oft Wutanfälle	Bin im allgemeinen folgsam	Streite mich oft	Lüge und mogle oft	Stehle zu Hause	Summe / Kind
Phe < 50%	0	0	0	0	0	0	0
	0	1	0	1	1	1	4
	0	0	1	1	0	0	2
	0	0	1	0	0	1	2
	0	1	1	0	0	2	4
	33,3	0	2	2	2	0	6
<b>MW</b>		<b>0,33</b>	<b>0,83</b>	<b>0,67</b>	<b>0,5</b>	<b>0,67</b>	<b>3</b>
Phe > 50%	100	0	1	0	0	1	2
	100	2	1	0	0	0	3
	100	0	1	0	0	0	1
	100	1	1	0	0	0	3
<b>MW</b>		<b>0,75</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0,25</b>	<b>2,25</b>

Tab. 7: Auftrennung der Fragen nach dem Verhalten und Zuordnung zum Phe08 der Kinder

Tab. 7 zeigt, dass sich Kinder mit gut eingestelltem Phe-Wert eher als wütend beschreiben als Kinder mit schlecht eingestelltem Phe-Wert. Kinder mit schlecht eingestelltem Phe-Wert geben häufiger an streitlustig zu sein, zu lügen oder zu stehlen. Die Folgsamkeit ist vor allem zwischen 14 und 17 Jahren eingeschränkt. Ein Vergleich mit der Normalstichprobe ist nur mit dem Gesamtergebnis des SDQ, nicht aber mit den Unterfragen möglich.

## 12. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (KINDL-R) im Jahr 2008

In diesem Teil der Studie wird die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit PKU mit der gesunder Kinder verglichen. Der KINDL-R definiert diese Lebensqualität durch Fragen zum körperlichen Wohlbefinden (Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen & Bauchschmerzen, Müdigkeit & Schlappeheit, Kraft & Ausdauer), Emotionalen Wohlbefinden (viel gelacht und Spaß gehabt, Langweile, Einsamkeit, Angst), Selbstwert (Stolz, Selbstzufriedenheit, Ideen, Selbstbewusstsein), Wohlbefinden in der Familie (Verhältnis zu den Eltern, Atmosphäre zu Hause, schlimmer Streit, Verbote durch Eltern), Wohlbefinden in Bezug auf Freunde/ Gleichaltrige (Spielen mit Freunden, von anderen Kindern gemocht, gut mit Freunden verstanden, Gefühl anders zu sein) und dem schulischen Wohlbefinden (Schulaufgaben, Spaß am Unterricht, Zukunftssorgen, Angst vor schlechten Noten). Die Skalenwerte für den Vergleich, PKU versus Peer-Group, werden über die Altersgruppen gemittelt. Aufgrund der kleinen Gruppen wird nicht nach Jungen und Mädchen unterschieden. In den folgenden Grafiken ist erst die Selbstauskunft der Kinder und danach die Einschätzung der Eltern aufgezeichnet.

Chi-Test:

Selbstauskunft		Elternauskunft	
	P-Wert		P-Wert
Körper	0,31	Körper	0,91
Familie	0,36	Familie	0,93
Seele	0,45	Seele	0,97
Schule	0,19	<b>Schule</b>	<b>0,02 P &lt; 0,05 Signifikant!</b>
Freunde	0,55	Freunde	0,79
Selbstwert	0,16	Selbstwert	0,98
Gesamt	0,66	Gesamt	0,99

Tab. 8: Chi-Test zum Vergleich der Lebensqualität Gesunder und der Kinder mit PKU

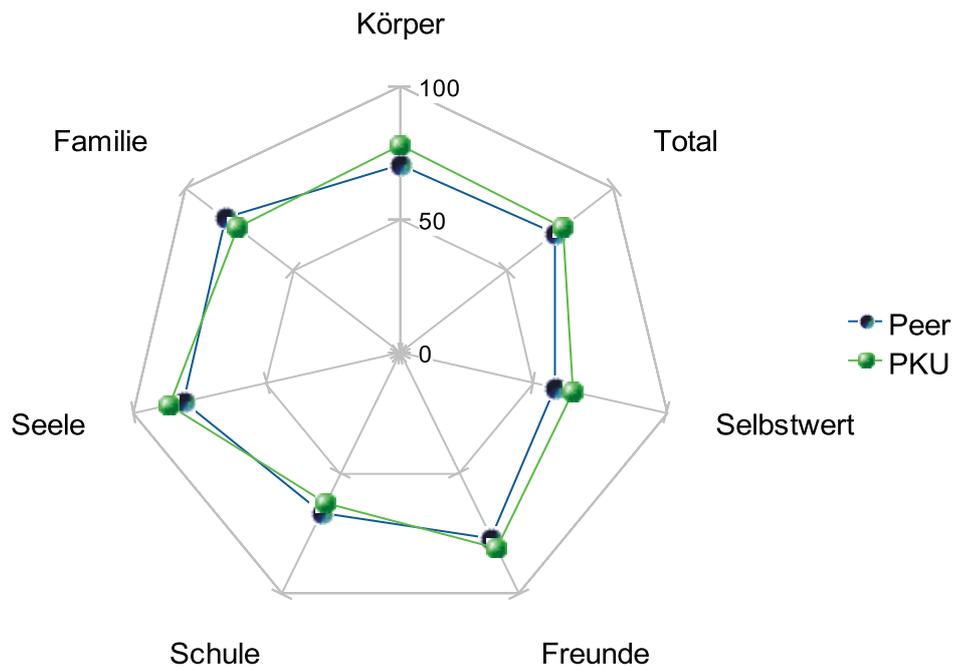


Abb. 16: Skalenvergleich KINDL-R der Selbstauskunft PKU versus Peer-Group

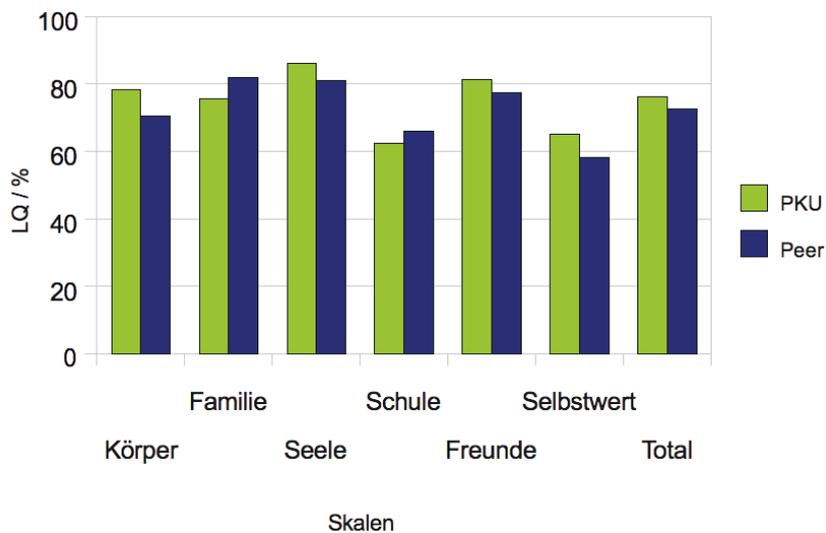


Abb. 17: Skalenvergleich KINDL-R der Selbstauskunft PKU versus Peer-Group

In Tabelle 8 sowie den Abbildungen 16 und 17 wird deutlich, dass es in der Selbstbeurteilung bezüglich der Lebensqualität der Bereiche Körper, Seele, Freunde, Familie, Selbstwert und Schule keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität Gesunder und der Kinder mit PKU gibt.

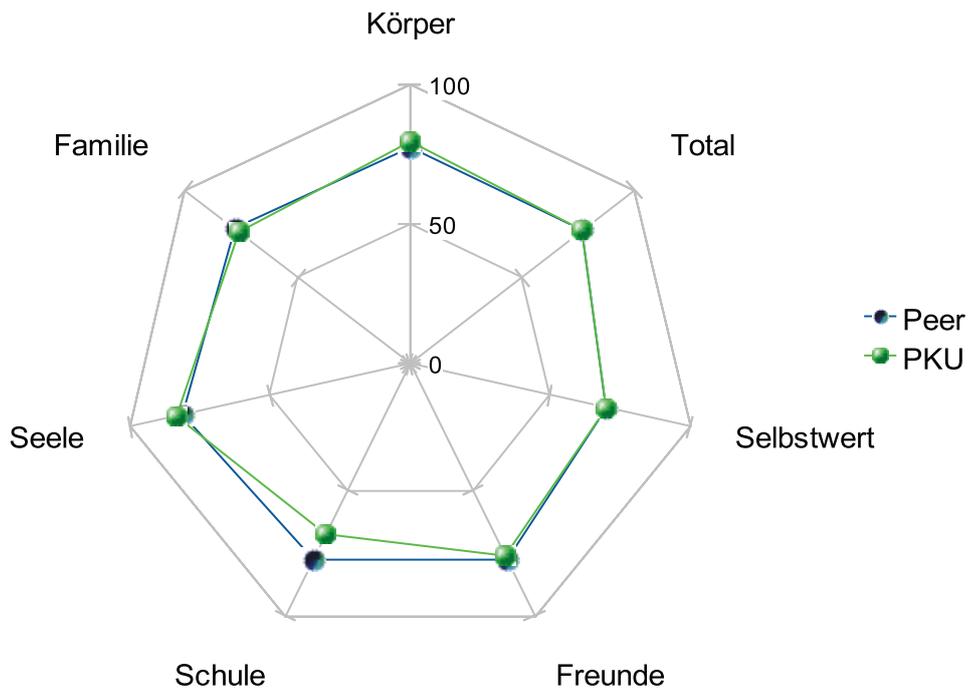


Abb. 18: Skalenvergleich KINDL-R der Elternauskunft PKU versus Peer-Group

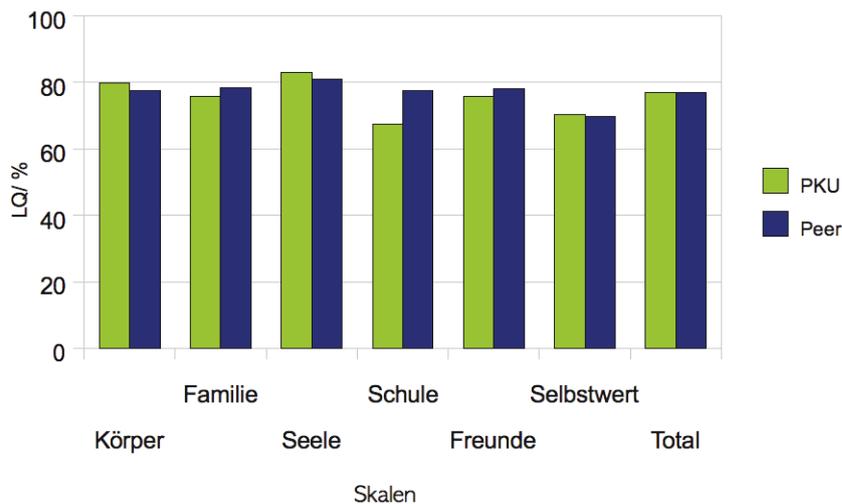


Abb. 19: Skalenvergleich KINDL-R der Elternauskunft PKU versus Peer-Group

Die Tabelle 8 und die Abbildungen 18 und 19 zeigen, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder mit PKU auch in der Elternversion nicht signifikant von der gesunder Kindern unterscheidet. In den Bereichen Körper, Seele, Freunde, Familie und Selbstwert ähnelt sie der gesunder Kinder. Lediglich in der Elternauskunft zum Thema Schule ist die Lebensqualität signifikant erniedrigt (siehe 12.1.).

## 12.1. Korrelation einer verminderten Lebensqualität im Bereich Schule mit dem Lebensalter

Kinder mit PKU weisen, nach Einschätzung ihrer Eltern, im Bereich Schule eine wesentlich geringere Lebensqualität auf, als gesunde Kinder.

Dieser Teil des KINDL-R beinhaltet Fragen zu Schulaufgaben, Spaß am Unterricht, Zukunftssorgen und Angst vor schlechten Noten. Die folgende Grafik demonstriert die von den Eltern erwartete Lebensqualität in unterschiedlichen Altersgruppen.

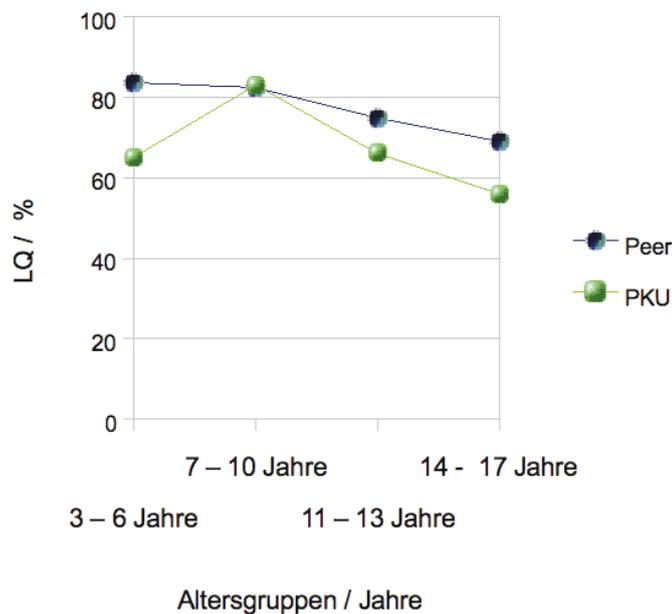


Abb. 20: Vergleich der Altersgruppen gesunder Kinder und Kinder mit PKU. Es handelt sich hier um die Elternauskunft zum Teilbereich Schule

In Abb. 20 ist die Lebensqualität im Bereich Schule den verschiedenen Altersgruppen zugeordnet. Kinder mit PKU weisen in nahezu allen Altersgruppen eine erniedrigte Lebensqualität auf. Die Gruppe der 7 - 10 jährigen ist die Ausnahme. Sie kommen, der Meinung ihrer Eltern nach, in der Schule genauso gut zurecht, wie gesunde Kinder.

## Diskussion

Die vorgelegte Studie zur Lebensqualität von 50 Kindern mit PKU verdeutlicht, dass der Bereich Schule und damit verbundene Zukunftsängste hinsichtlich des beruflichen Erfolgs, bei Eltern von Kindern mit PKU einen großen Stellenwert einnimmt. Im Gegensatz hierzu fühlen sich die Kinder in der Schule und im schulischen Erfolg durch ihre Krankheit wenig beeinträchtigt. Kinder im Grundschulalter weisen im Vergleich mit allen anderen Altersgruppen, die schlechteste Stoffwechseleinstellung auf. Dies liegt u.a. daran, dass für diese Altersgruppe noch die strengen Phenylalanin-Grenzwerte des Säuglingsalters gelten.

Die Beurteilung der Diät Compliance in verschiedenen Lebensabschnitten an Hand der Phe-Werte führt, zur Identifikation kritischer Lebensphasen. Im Säuglings- und Kleinkindalter liegen im Mittel lediglich 54% der Werte im therapeutischen Bereich; dies in einer Phase, in der das kindliche Gehirn extrem anfällig für derartige Noxen ist. Mögliche Gründe für diese Abweichungen sind in den strengen Vorgaben der Zielwerte zu suchen, sowie in einer schwankenden Phenylalanin-Toleranz des wachsenden Säuglings. In der Folge wird die mittlere Qualität der Einstellung schlechter als im Säuglingsalter. Mit Einführung der Beikost wird die Diätkontrolle noch schwieriger und im Kleinkindalter erschweren zudem Kinderkrankheiten mit Fieber eine gute Einstellung. Diese Kombination erklärt, dass bei 3 - 6 Jährigen nur noch im Mittel 49% der Werte im Zielbereich liegen. In der Grundschulzeit, 7 - 9 Jahre, wird die Compliance weiter schlechter und nur noch 33% der Werte liegen im erwünschten Bereich. Die Kinder werden selbstständiger und haben auf dem Schulweg, in der Schule oder zu Besuch bei Freunden mehr Möglichkeiten sich der Kontrolle der Eltern zu entziehen und unerlaubte Lebensmittel zu essen. In diesem Alter fehlt in aller Regel noch das Bewusstsein für die Erkrankung. Die Kinder wissen, was sie nicht essen dürfen, können jedoch mögliche Langzeitprobleme bei Nicht- Compliance nicht einschätzen. Ab dem zehnten Lebensjahr, verbessert sich die Qualität der Einstellung dann deutlich und 74% der Werte liegen im erwünschten Bereich. Diese deutliche Verbesserung ist alleine auf eine signifikante Anhebung des Zielbereichs ab dem zehnten Lebensjahr zurückzuführen. Das Einhalten der Phe-

Zielwerte in den unterschiedlichen Altersgruppen wurde bereits in einem australischen und drei britischen Zentren als abnehmend bei zunehmendem Alter beschrieben. Gegenläufig zu unseren Ergebnissen wurde dort bei 28% der Kinder, 50% der jungen Jugendlichen und 21% der älteren Jugendlichen, Konzentrationen unterhalb der Grenzwerte gemessen<sup>57</sup>. Eine Italienische Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei einer Aufteilung der Patienten in zwei Altersgruppen unabhängig vom Grenzwert dreier Länder (Großbritannien, Deutschland und Frankreich) die Einstellung sehr ähnlich ist und nicht mit der Lebensqualität korreliert<sup>44</sup>. Gründe für diese kontroversen Ergebnisse sind in den international verschiedenen Phe-Zielwerten, verbunden mit landesspezifischen Essgewohnheiten, sowie dem methodischen Vorgehen zu suchen. Der Phe-Zielwert in Deutschland wird nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen<sup>30</sup> von  $< 240\mu\text{mol/l}$  für Kinder unter 10 Jahren, auf  $< 900\mu\text{mol/l}$  für Kindern über 10 Jahre angehoben. In den USA gelten für 7 - 9 Jährige Grenzwerte  $< 360\mu\text{mol/l}$ , in Großbritannien sogar Werte  $< 480\mu\text{mol/l}$ <sup>21</sup>. Ein Vergleich legt die Überlegung nahe, langfristig auch in Deutschland die Grenzwerte für diese Altersgruppe anzuheben bzw. den deutlichen Sprung der Grenzwerte mit Ablauf des 9. Lebensjahres zu mildern. Es wäre zu erwarten, dass eine positive Rückmeldung über die gute Einstellung die Compliance und damit auch die Lebensqualität erhöht. Über die Lebensqualität der Kinder, die nach einem angehobenen Grenzwert therapiert werden, ist bislang wenig bekannt<sup>44</sup>. Bei den Ergebnissen der italienischen Studie ist zu beachten, dass die Kinder nicht nach verschiedenen Grenzwerten therapiert wurden, sondern ihre erreichten Blutwerte nach den international verschiedenen Phe-Zielwerten bewertet wurden.

Insgesamt liegen in dieser Arbeit 61% der Phe-Werte unterhalb der altersspezifischen Grenzwerte. Dies kommt den Ergebnissen von Cotugno et al nahe. Abhängig vom internationalen Grenzwert, wurde dieser in 50 - 66% erreicht<sup>44</sup>, in der Studie von Vilaseca et al sogar in 85%<sup>24</sup>. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass sich neben den verwendeten Grenzwerten auch die Methoden unterscheiden.

Überraschend ist, dass ein erhöhter Versorgungsbedarf sowohl bei Patienten mit schlecht eingestellter PKU, als auch bei Kindern mit guten Werten vorliegt. Kinder mit mittlerer Compliance haben aufgrund der Fragebogendaten keinen erhöhten Versorgungsbedarf. Eltern und Kinder haben hier offensichtlich einen gemeinsamen

Mittelweg gefunden, der einen routinierten Alltag mit PKU ohne größeren Aufwand erlaubt. Der hohe Versorgungsbedarf bei Kindern mit schlecht eingestellter PKU ist in der Regel auf die Angst vor möglichen Langzeitschäden zurückzuführen. Zudem müssen, aufgrund der schlechten Phe-Werte, Blutwertkontrollen in kürzeren Abständen durchgeführt werden, was die Krankheit wieder mehr in den Vordergrund rückt.

Die Kernfrage zum Thema Versorgungsbedarf dürfte sein, wie die Familien die PKU definieren. Ist es für sie eine Krankheit im engeren Sinne und die Aminosäuremischung ein Medikament oder wird die Therapie der PKU lediglich als spezielle Diätform angesehen, wie sie bei einer Nahrungsmittelunverträglichkeit üblich ist. Die Frage zum Thema Krankheit des KINDL-R gibt Aufschluss darüber. Obwohl alle Kinder des Düsseldorfer Kollektivs an der chronischen Krankheit PKU leiden, hat sie nur für 17% der Eltern und 36% der Kinder einen Krankheitswert. So verneinen 83% der Kinder eine längere Krankheit oder einen längeren Krankenhausaufenthalt.

Das Patientenkollektiv, das für die Studie gewonnen werden konnte, hat zu 28% einen anderen kulturellen Hintergrund und repräsentiert damit genau das Kollektiv der Patienten mit PKU und einem anderen kulturellen Hintergrund aus unserer Klinik. Die insgesamt schlechtere Phe-Wert Einstellung von Kindern mit nahöstlichen Wurzeln könnte mit den dort herrschenden Ess- und Lebens-Gewohnheiten zusammenhängen. Eine signifikant erhöhte Phenylalanin Aufnahme bei Kindern von Müttern mit wenig Bildung wurde bereits beschrieben<sup>44, 58</sup> und könnte auch hier eine Ursache für die schlechtere metabolische Einstellung sein. Ferner hat Essen in diesen Kulturkreisen einen viel höheren Stellenwert als in unserer Gesellschaft. Häufig wird mehrmals täglich in großer Gemeinschaft warm gegessen. Fehlende PKU Kochrezepte aus diesem Kulturkreis erschweren die Integration der Diät. Auch ist die Familienstruktur häufig eine andere. Die Kinder werden in einem großen Familienverband, häufig auch von Großeltern, Onkel und Tanten erzogen. Diese wissen oft nicht ausreichend über Auswirkungen und Therapie der PKU Bescheid. Gerade für die ältere Generation dürfte es schwerer sein, zwischen westeuropäischer Ess-Kultur und diätetischer Therapie einer folgenschweren Erkrankung zu unterscheiden. Andererseits bleibt trotz größter Schulungsbemühungen unklar, inwieweit die Sprachbarriere und Verständnisschwierigkeiten das schlechtere Outcome erklären können. Die Familien, die an dieser Studie

teilnehmen, sprechen jedoch insgesamt gut genug deutsch, um die Fragebögen zu verstehen. Sie wissen auch, dass ihr Kind eine Diät einhalten sollte. Es bleibt die Frage, ob die Deutschkenntnisse ausreichen, um den Mechanismus der Erkrankung und deren Folgen ausreichend zu verstehen.

Besonders bemerkenswert ist, dass die metabolische Einstellung keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Kinder hat. Zu diesem Ergebnis kamen, unabhängig davon welche Fragebögen und Grenzwerte verwendet wurden, auch die Forschungsgruppen um Landolt<sup>45</sup> und Cotugno<sup>44</sup>. Ursache könnte die erfolgreiche Verzahnung von Familie, Freunden, Ärzten, Diätassistentinnen und Selbsthilfegruppen sein. Einzig in der Elternauskunft zum Thema Schule wird in unserer Studie ein Zusammenhang von Phe-Wert Einstellung und Lebensqualität sichtbar. Die Fragestellung zielt auf die Annahme der Eltern, wie ihre Kinder in der Schule zurechtkommen, ab. Nach Auftrennung der Unterfragen wird klar, dass die Eltern insgesamt trotzdem der Meinung sind, dass ihre Kinder überwiegend gut in der Schule mitkommen und Spaß am Unterricht haben. Das deckt sich mit den Angaben der Kinder. Bei einer schlechten Phe-Wert Einstellung beschreiben die Eltern jedoch vermehrt Zukunftssorgen und Angst vor schlechten Noten<sup>59</sup>. In der Selbstauskunft der Kinder findet sich im Gegensatz hierzu kein Hinweis auf eine Korrelation von Phe- Werten und Schule. Die Eltern projizieren hier ihre eigenen Ängste hinsichtlich einer schlechten Einstellung auf den schulischen Erfolg ihrer Kinder und erwarten, dass sich diese ebenfalls in der Schule beeinträchtigt fühlen. Auslöser bei den Eltern sind die durch zu hohe Phe-Werte befürchtete Hirnschädigung und die damit verbundene kognitive Einschränkung<sup>18, 22, 60, 61, 62</sup>. Dieses Problem wird zudem durch die strengen Grenzwerte für die Altersgruppe der 3 - 9 Jährigen forciert (vergl. Tab. 2, S. 9). Eine Anhebung der Grenzwerte kann die Situation entspannen und die Ängste der Eltern mildern. Eine Studie aus Spanien<sup>22</sup> zeigt ebenfalls vermehrte Probleme im Schulbereich. Allerdings zielen die Fragen in dem von uns verwendeten Fragebogen auf emotionale Inhalte ab, während Gassio et al ergebnisorientiert nach Schultyp, erreichtem akademischem Grad, Nachhilfe und dem Wiederholen von Klassen fragen<sup>22</sup>.

In den Altersgruppen 11 - 13 Jahre und 14 - 17 Jahre wurde nach dem Phe-Wert in schlecht (Phe < 50%) und gut (Phe > 50%) unterschieden. In beiden Altersgruppen zeigt sich, dass Kinder mit guter Einstellung häufiger angeben wütend zu sein, sich

dafür aber seltener streiten, lügen und mogeln. Da die Fragen des SDQ allgemein gestellt sind, lassen sie eine genauere Identifikation der Streitthemen nicht zu. Bezogen auf die PKU ist eine Interpretationsmöglichkeit, dass diese Kinder sich strenger an die pharmergie Diät halten und sie im Alltag akzeptieren. Streit mit den Eltern um die Einhaltung der Diät wird eher vermeiden. Die Frustration über die Einhaltung der strengen Diät äußert sich aber u.U. in Wutanfällen. Bei Kindern mit einem schlechten Phe-Wert ist das Konfliktpotential größer. Bezieht man dies auf die PKU, könnte es bedeuten, dass sie mit den Eltern über die Diät streiten, heimlich verbotene Nahrungsmittel essen oder in der Küche stehlen. Das würde auch die schlechten Phe-Werte erklären. Der Streit mit den Eltern ist möglicherweise ein ausreichendes Ventil und verhindert Wutanfälle bei diesen Kindern. Denkbar wäre auch, dass die schlechte Phe-Wert Einstellung zu dem erhöhten Konfliktpotential führt<sup>31, 32</sup>. Der Zusammenhang von metabolischer Einstellung und Schwere der psychischen Symptome, wurde bereits als biologische Grundlage für psychische Störungen und damit auffälliges Verhalten vermutet<sup>17</sup> und könnte auch hier zum Tragen kommen.

Eine weitere mögliche Interpretation basiert auf den zugrunde liegenden Charaktereigenschaften, die die Kinder mitbringen. Die disziplinierten, sensiblen Kinder fressen den Frust über die aufgezwungene Diät in sich hinein. Nach außen sind sie, mit einem guten Phe-Wert und dem geringen Konfliktpotential unauffällig. Dieser innere Druck äußert sich in häufigen Wutausbrüchen. Anders herum könnte es sich bei den schlecht eingestellten Kindern um extrovertierte, selbstbewusste Kinder handeln, die dem inneren Druck Raum geben. Die Wut staut sich nicht auf, sie äußert sich unmittelbar im offenen Disput und dem Brechen von Diätregeln. Die abnehmende Folgsamkeit mit zunehmendem Alter kann mit der Pubertät und einem zunehmenden Drang nach Selbstbestimmung erklärt werden.

Insgesamt haben die Untersuchungen gezeigt, dass Kinder mit der chronischen Krankheit PKU im Vergleich mit Altersgenossen kein besonderes Risikoverhalten aufweisen (Bundesdurchschnitt 15%<sup>56</sup>).

Nachdem diese Studie nun belegt, dass die Qualität der Einstellung insgesamt keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat<sup>45</sup> ist der Vergleich mit der Lebensqualität gesunder Kindern sehr interessant. Auch hier konnte, mit der Ausnahme der Schule (Angst vor schulischem Misserfolg) bei den Eltern, kein

signifikanter Unterschied in der Lebensqualität festgestellt werden. Offensichtlich nivellieren sich die Vor- und Nachteile eines Lebens mit PKU und ermöglichen den Kindern eine Lebensqualität, die die von gesunden Kindern in einigen Bereichen, wenn auch nicht signifikant, überragt. Die vermehrte Zuwendung und später auch das selbstständige Management der Erkrankung mögen zu einem guten Selbstwert- und Körpergefühl führen. Die Ergebnisse über die Lebensqualität der Düsseldorfer Kinder mit PKU können mit Studien aus Italien und der Schweiz verglichen werden (Altersmedian ca. 10 Jahre, Fragebögen für das Alter von 3 - 18 Jahren). Die schweizer Forschungsgruppe um Landolt stellt 2002, bis auf eine Verminderung der positiven Emotionen, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Lebensqualität, im Vergleich zur gesunden Referenzgruppe, fest<sup>45</sup>. Cotugno et al kommen 2011 zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität reduziert ist<sup>44</sup>. Gründe für die kontroversen Ergebnisse sind zum einen im methodischen Vorgehen, den verwendeten Grenzwerten und dem Einsatz verschiedener Fragebögen zu suchen. Zum anderen kommen die Studien aus drei verschiedenen Ländern, wobei die zentraleuropäischen Studien den Ergebnissen der mediterranen Studie gegenüberstehen.

## Zusammenfassung

Ziel der Studie ist es, die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit einer Phenylketonurie (PKU) mit der gesunder Kinder zu vergleichen. Im Fokus steht das Aufdecken kritischer Lebensabschnitte bezüglich der Diät-Compliance und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität. Drei standardisierte Fragebögen zur Lebensqualität mit unterschiedlichen Schwerpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Versorgungsbedarf und psychische Auffälligkeiten) kommen zum Einsatz. Die metabolische Einstellung der Patienten wird anhand der Phenylalanin (Phe) Konzentrationen im Blut bewertet. 50 Kinder im Alter von 0 - 18 Jahren und ihre Eltern nehmen an der Studie teil. Der Altersmedian liegt bei 10 Jahren.

61% der Phe-Werte aller Patienten liegen im erwünschten therapeutischen Zielbereich. Kinder im Grundschulalter (7- 9 Jahre) weisen im Vergleich mit allen anderen Altersgruppen, die schlechteste Stoffwechseleinstellung auf. In dieser Altersgruppe gelten noch die strengen Phenylalanin-Grenzwerte des Säuglingsalters. Der therapeutische Phenylalanin Zielbereich wird ab dem zehnten Lebensjahr in einen deutlich höheren Bereich angehoben. Patienten mit Migrationshintergrund (28%) weisen insgesamt eine schlechtere Einstellung auf. Bemühungen um eine optimale Phe-Wert Einstellung gehen mit einem erhöhten Versorgungsbedarf einher. Für ein Viertel der Familien hat die PKU einen deutlichen Krankheitswert. Insgesamt ist die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern mit PKU nicht von der Qualität der metabolischen Einstellung abhängig. Sie unterscheidet sich auch nicht von der gesunder Altersgenossen. Die vorgelegte Studie verdeutlicht, dass der Bereich Schule und damit verbundene Zukunftsängste hinsichtlich des beruflichen Erfolgs bei Eltern von Kindern mit PKU einen großen Stellenwert einnehmen. Im Gegensatz hierzu fühlen sich die Kinder in der Schule und im schulischen Erfolg durch ihre Krankheit wenig beeinträchtigt. Eine wichtige Beobachtung der Studie ist die besondere Sorge vor der Zukunft von Eltern mit Kindern im Kindergarten- und Vorschulalter (3 - 6 Jahre) und der mögliche Zusammenhang mit dem, in diesem Alter noch strengen, Phe-Zielbereich. Phe-Wert abhängige Ängste der Eltern und die damit zunehmende Kontrolle führen zu einem auffälligen Verhalten der Kinder.

## Anhang Fragebögen

### 1. KINDL-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

#### 1. Zuerst möchten wir etwas über deinen Körper wissen...

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...habe ich mich krank gefühlt	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich Kopfschmerzen oder Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>				
...war ich müde und schlapp	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich viel Kraft und Ausdauer	<input type="checkbox"/>				

#### 2. ...dann etwas darüber, wie du dich fühlst...

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...habe ich viel gelacht und Spaß gehabt	<input type="checkbox"/>				
...war mir langweilig	<input type="checkbox"/>				
...habe ich mich allein gefühlt	<input type="checkbox"/>				
...habe ich Angst gehabt	<input type="checkbox"/>				

#### 3. ...und was du selbst von dir hältst.

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...war ich stolz auf mich	<input type="checkbox"/>				
...fand ich mich gut	<input type="checkbox"/>				
...mochte ich mich selbst leiden	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich viele gute Ideen	<input type="checkbox"/>				

#### 4. In den nächsten Fragen geht es um deine Familie...

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...habe ich mich gut mit meinen Eltern verstanden	<input type="checkbox"/>				
...habe ich mich zu Hause wohl gefühlt	<input type="checkbox"/>				
...hatten wir schlimmen Streit zu Hause	<input type="checkbox"/>				
...haben mir meine Eltern Sachen verboten	<input type="checkbox"/>				

#### 5. ...danach um Freunde.

In der letzten Woche ...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...habe ich mit Freunden gespielt	<input type="checkbox"/>				
...mochten mich die anderen Kinder	<input type="checkbox"/>				
...habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich das Gefühl, das ich anders bin als die anderen	<input type="checkbox"/>				

### 6. Nun möchten wir noch etwas über die Schule wissen.

In der letzten Woche in der ich in der Schule war...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...habe ich die Schulaufgaben gut geschafft	<input type="checkbox"/>				
...hatte ich Spaß am Unterricht	<input type="checkbox"/>				
...habe ich mir Sorgen um meine Zukunft gemacht	<input type="checkbox"/>				
...habe ich Angst vor schlechten Noten gehabt	<input type="checkbox"/>				

### 7. Bist Du gerade im Krankenhaus oder hast eine längere Krankheit?

wenn ja, beantworte bitte folgende Fragen

Im letzten halben Jahr...	nie	selten	manchmal	oft	immer
...hatte ich Angst, die Erkrankung könnte schlimmer werden	<input type="checkbox"/>				
...war ich wegen meiner Erkrankung traurig	<input type="checkbox"/>				
...haben mich meine Eltern wegen der Erkrankung wie ein kleines Kind behandelt	<input type="checkbox"/>				
...wollte ich, dass niemand etwas von meiner Erkrankung merkt	<input type="checkbox"/>				
...habe ich wegen der Erkrankung in der Schule etwas verpasst	<input type="checkbox"/>				

## 2. Special Health Care Needs (CSHCN)- Screener zum erhöhten Versorgungsbedarf

	ja	nein
Benötigt oder nimmt Ihr Kind vom Arzt verschriebene Medikamente (außer Vitamine)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschieht dies aufgrund einer Krankheit, Verhaltensstörung oder eines anderen gesundheitlichen Problems?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauert dieses Problem bereits 12 Monate oder ist eine Dauer von 12 Monaten zu erwarten?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Braucht ihr Kind mehr medizinische Versorgung, psychosoziale oder pädagogische Unterstützung, als es für ein Kind in diesem Alter üblich ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschieht dies aufgrund einer Krankheit, Verhaltensstörung oder eines gesundheitlichen Problems?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauert dieses Problem bereits 12 Monate an oder ist eine Dauer von von mindestens 12 Monaten zu erwarten?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist Ihr Kind in irgendeiner Art und Weise eingeschränkt oder daran gehindert, Dinge zu tun, die die meisten gleichaltrigen Kinder tun können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschieht dies aufgrund einer Krankheit, Verhaltensstörung oder eines gesundheitlichen Problems?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauert dieses Problem bereits 12 Monate an oder ist eine Dauer von von mindestens 12 Monaten zu erwarten?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Braucht oder bekommt ihr Kind eine spezielle Therapie, wie z.B. Physiotherapie, Ergotherapie oder Sprachtherapie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschieht dies aufgrund einer Krankheit, Verhaltensstörung oder eines gesundheitlichen Problems?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauert dieses Problem bereits 12 Monate an oder ist eine Dauer von von mindestens 12 Monaten zu erwarten?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat ihr Kind emotionale, Entwicklungs- oder Verhaltensprobleme, für die es Behandlung bzw. Beratung benötigt oder bekommt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauert dieses Problem bereits 12 Monate an oder ist eine Dauer von von mindestens 12 Monaten zu erwarten?</li> </ul>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3. Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)

#### Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ-Deu)

Bitte markieren Sie zu jedem Punkt "Nicht zutreffend", "Teilweise zutreffend" oder "Eindeutig zutreffend". Beantworten Sie bitte alle Fragen so gut Sie können, selbst wenn Sie sich nicht ganz sicher sind oder Ihnen eine Frage merkwürdig vorkommt. Bitte berücksichtigen Sie bei der Antwort das Verhalten des Kindes in den letzten sechs Monaten beziehungsweise in diesem Schuljahr.

Name des Kindes .....

Männlich/Weiblich

Geburtsdatum .....

	Nicht zutreffend	Teilweise zutreffend	Eindeutig zutreffend
Rücksichtsvoll	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unruhig, überaktiv, kann nicht lange stillsitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klagt häufig über Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilt gerne mit anderen Kindern (Süßigkeiten, Spielzeug, Buntstifte usw.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat oft Wutanfälle; ist aufbrausend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einzelgänger; spielt meist alleine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im allgemeinen folgsam; macht meist, was Erwachsene verlangen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat viele Sorgen; erscheint häufig bedrückt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilfsbereit, wenn andere verletzt, krank oder betrübt sind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ständig zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hat wenigstens einen guten Freund oder eine gute Freundin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Streitet sich oft mit anderen Kindern oder schikaniert sie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oft unglücklich oder niedergeschlagen; weint häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im allgemeinen bei anderen Kindern beliebt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leicht ablenkbar, unkonzentriert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nervös oder anklammernd in neuen Situationen; verliert leicht das Selbstvertrauen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liebt zu jüngeren Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lügt oder mogelt häufig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wird von anderen gehänselt oder schikaniert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hilft anderen oft freiwillig (Eltern, Lehrern oder anderen Kindern)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denkt nach, bevor er/sie handelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stiehlt zu Hause, in der Schule oder anderswo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommt besser mit Erwachsenen aus als mit anderen Kindern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Führt Aufgaben zu Ende; gute Konzentrationsspanne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Unterschrift .....

Datum .....

Vater/Mutter/Lehrer/Sonstige (nicht Zutreffendes bitte streichen):

**Vielen Dank für Ihre Hilfe**

© Robert Goodman, 2005

## Literatur

- 1 Hardelid P et al, "The birth prevalence of PKU in populations of European, South Asian and sub Saharan African ancestry living in South East England" *Annals of Human Genetics* 72, no. Pt 1 (Januar 2008): 65- 71.
- 2 Christ S E, "Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria," *Journal of the History of the Neurosciences* 12, no. 1 (März 2003): 44-54.
- 3 Jervis G A, "Phenylpyruvic oligophrenia (phenylketonuria)," *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease* 33 (1954): 259-282.
- 4 Bickel H et al, "Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria," *Lancet* 265, no. 6790 (Oktober 1953): 812-813.
- 5 Bickel H, "Diagnosis and therapy of galactosemia and phenylketonuria" *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 103, no. 2 (Februar 1955): 81-84.
- 6 Driscoll K, Hsia D, Knox W et al, "Detection by phenylalanine tolerance tests of heterozygous carriers of phenylketonuria," *Nature* 178, no. 4544 (Dezember 1956): 1239-1240.
- 7 Kaufman S, "Phenylalanine hydroxylation cofactor in phenylketonuria," *Science (New York, N.Y.)* 128, no. 3337 (Dezember 1958): 1506-1508.
- 8 Kaufmann S, "The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine", *J. Biol. Chem.* (1957) 226, 511.
- 9 Guthrie R, Susi A, "A simple Phenylalanine method for detecting Phenylketonuria in large populations of newborn infants" *Pediatrics* 32 (September 1963): 338-343.
- 10 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening E.V. (DGS), *Neugeborenen Screening*.
- 11 Löffler, Petrides, "Biochemie & Pathobiochemie", 7. Aufl. Berlin, Springer- Verlag, (2003).
- 12 Scriver CR, Kaufman S, "Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency," Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, „The metabolic and molecular bases of inherited disease“, Bd 1, 8.Aufl. New York, McGraw-Hill (2001)
- 13 Anderson P J et al, "Are neurophysical impairments in children with early treated Phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels?" *Developmental Neuropsychology* 32, no 2 (2007):645-668.
- 14 Udenfriend S , Cooper JR, "The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine," *The Journal of Biological Chemistry* 194, no.2 (Februar 1952): 503-511
- 15 Fernandes, Saudurbray, "Inborn metabolic diseases," 4.Aufl. Berlin, Springer-Verlag (2006)
- 16 Maillot F et al, "Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine," *The American Journal of Clinical Nutrition* 88, no.3 (September 2008): 700-705
- 17 Brumm VL et al, "Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria," *Mol Genet Metab.* (2010): 99 Suppl 1:S59-63.
- 18 Pietz et al, "Long-term development of intelligence (IQ) and EEG in 34 children with phenylketonuria treated early," *European Journal of Pediatrics* 147, no. 4 (Mai 1988): 361-367
- 19 Luciana M, Sullivan J, Nelson CA, "Associations between phenylalanine-to-tyrosine ratios and performance on tests of neuropsychological function in adolescents treated early and continuously for phenylketonuria," *Child Development* 72, no. 6 (Dezember 2001): 1637-1652.
- 20 Martynyuk A E et al, "Epilepsy in phenylketonuria: a complex dependence on serum phenylalanine levels," *Epilepsia* 48, no. 6 (Juni 2007): 1143-1150.
- 21 Griffiths P et al, "Wechsler subscale IQ and subtest profile in early treated phenylketonuria," *Arch Dis Child.* (März 2000);82(3): 209-15.
- 22 Gassió R et al, "School performance in early and continuously treated phenylketonuria," *Pediatr Neurol.* (Oktober 2005);33(4):267-71.

- 23 Gassió R et al, "Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population," *Dev Med Child Neurol.* (Juli 2005): 47(7):443-8.
- 24 Vilaseca MA et al, "Quality of dietary control in phenylketonuric patients and its relationship with general intelligence," *Nutr. Hosp.* (Januar 2010): 25(1):60-6.
- 25 Burgard P, "Development of intelligence in early treated phenylketonuria," *Eur J Pediatr.* (Oktober 2000): 159 Suppl 2:S74-9. Review.
- 26 Burgard P et al, "The effect of a phenylalanine-restricted diet on phenylketonuria," *Eur J Pediatr.* (Oktober 2000):159 Suppl 2:S69.
- 27 Griffiths P, "Neuropsychological approaches to treatment policy issues in phenylketonuria," *Eur J Pediatr.* (Oktober 2000):159 Suppl 2:S82-6. Review.
- 28 MacDonald A et al, "Changing dietary practices in phenylketonuria," *The Turkish Journal of Pediatrics* 51, no. 5 (Oktober 2009): 409-415.
- 29 Blau N et al, "Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries," *Molecular Genetics and Metabolism* 99, no. 2 (Februar 2010): 109-115.
- 30 Bremer HJ et al, "Therapie von Patienten mit Phenylketonurie," *APS Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen* (2008)
- 31 Channon S et al, "Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome," *Archives of Disease in Childhood* 92, no. 3 (März 2007): 213-218.
- 32 Sullivan JE, "Emotional outcome of adolescents and young adults with early and continuously treated phenylketonuria," *Journal of Pediatric Psychology* 26, no. 8 (Dezember 2001): 477-484.
- 33 Bélanger-Quintana A et al, "Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria," *Mol Genet Metab.* (August 2011):104 Suppl:S19-25. Review.
- 34 van Spronsen FJ, "Phenylketonuria: a 21st century perspective," *Nat Rev Endocrinol.* (September 2010): 6(9):509-14. Review.
- 35 World health organization WHO, "Quality of life," (1993)
- 36 Abrams I et al, "Improving the quality of life," *The Journal of School Health* 41, no. 6 (Juni 1971): 296-303.
- 37 Weglage J et al, "Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls," *Journal of Inherited Metabolic Disease* 23, no. 5 (Juli 2000): 487-496.
- 38 Bosch AM et al, "Remarkable differences: the course of life of young adults with galactosaemia and PKU," *Journal of Inherited Metabolic Disease* 32, no. 6 (Dezember 2009): 706-712.
- 39 Vegni E et al, "How individuals with phenylketonuria experience their illness: an age-related qualitative study," *Child: Care, Health and Development* (Juli 2010): 36(4):539-48.
- 40 Juniper EF et al, "Asthma control questionnaire in children validation, measurement properties, interpretation," *The European Respiratory Journal: Official Journal of European Society for Clinical Respiratory Physiology* (Dezember 2010):36(6):1410-6.
- 41 Sung L et al, "Quality of life during active treatment for paediatric acute lymphoblastic leukemia," *International Journal of Cancer* (März 2011): 128(5):1213-20.
- 42 Witt P et al, "Stress-mediated quality of life outcomes in patients of childhood cancer and brain tumor survivors: a case-control study," *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* (September 2010): 19(7):995-1005.
- 43 Arbeitsgemeinschaft Sozialarbeit in der Dialyse ASD e.V.: "Gesundheitsbezogene Lebensqualität," 3. und 4. Fachtagung Sozialarbeit mit Nierenkranken; Berlin (1996)/ Erkner (1997) S.128-130
- 44 Cotugno G et al, "Adherence to diet and quality of life in patients with phenylketonuria," *Acta Paediatrica* (August 2011): 100(8):1144-9.
- 45 Landolt MA et al, "Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early

- treated phenylketonuria can be normal," *J Pediatr.* (Mai 2002):140(5):516-21.
- 46 Ravens-Sieberer U et al, "Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS)," *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 50, no. 5-6 (Juni 2007): 810-818.
- 47 Ravens-Sieberer U, "Der KINDL-R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen- revidierte Form," (Göttingen, 2003)
- 48 Ravens-Sieberer U, Bullinger M, "Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results," *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 7, no. 5 (Juli 1998): 399-407
- 49 Kurth M.-B, "The german health interview an examination survey for children and adolescents (KIGGS): an overview of its planning, implementation and results taking into account aspects of quality management," *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* (2007): 533-546,
- 50 Bethell CD et al, "Identifying children with special health care needs: development and evaluation of a short screening instrument," *Ambul. Pediatr* (2002): 2:38-48,
- 51 Bethell CD et al, "Comparison of the children with special health care needs screener to the questionnaire for identifying children with chronic conditions-revised," *Ambul. Pediatr* (2002): 2(1):49-57,
- 52 Schmidt S et al, "The performance of the screener to identify children with special health care needs in a European sample of children with chronic conditions," *European Journal of Pediatrics* 163, no. 9 (September 2004): 517-523.
- 53 Goodman R, "The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note," *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 38, no. 5 (Juli 1997): 581-586.<http://www.sdqinfo.org>
- 54 Ravens-Sieberer U et al., "Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study," *European Child & Adolescent Psychiatry* 17 Suppl 1 (Dezember 2008): 148-156
- 55 Bortz, Döring, "Forschungsmethoden und Evaluation," Berlin, Springer-Verlag (2003).
- 56 Kahl H et al, "Verletzungen bei Kindern und Jugendlichen (1-17 Jahre) und Umsetzung von persönlichen Schutzmaßnahmen. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS)," (2003)
- 57 Walter JH et al, "How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?" *Lancet.* (Juli 2002): 6;360(9326):55-7.
- 58 McDonald A et al, "Does maternal knowledge and parent education affect blood phenylalanine control in phenylketonuria?" *J Hum Nutr Diet.* (August 2008): 21(4):351-8.
- 59 Thimm E, Schmidt LE, Heldt K, Spiekerkoetter, "Health-related quality of life in children and adolescents with phenylketonuria: unimpaired HRQoL in patients but feared school failure in parents." *U.J Inherit Metab Dis.* 2013 Jan 8. (Epub ahead of print)
- 60 Pietz J et al, "Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria," *European Journal of Pediatrics* (Oktober 1998):157(10):824-30
- 61 Huijbregts SC et al, "The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory," *Neuroscience Biobehaviour Rev.* (2002): 26(6): 697-712
- 62 Schuler A et al, "A longitudinal study of phenylketonuria based on the data of the Budapest Screening Center," *Eur J Pediatr.* (Juli 1996):155 Suppl 1:S50-2.
- 63 Bethell CD et al, "What is the prevalence of children with special health care needs? Toward an understanding of variations in findings and methods across three national surveys." *Matern Child Health J.* (Januar 2008):12(1):1-14. Epub 2007
- 64 Child and Adolescent Health Measurement Initiative. The Children with Special Health Care Needs (CSHCN) Screener. Portland, OR: Oregon Health and Science University, 2002. Available at <http://cahmi.org/ViewDocument.aspx?DocumentID=115>

## Anlagen

Der Auszug über die gesundheitsbezogene Lebensqualität (S. 10-12) entstammt dem 3. und 4. Fachtagungsbericht der Sozialarbeit mit Nierenkranken. Mit freundlicher Genehmigung von Kurt Hoeke, Vorstandsvorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Sozialarbeit in der Dialyse ASD e.V..

Copyright der verwendeten Fragebögen:

Verwendung des KINDL-R mit freundlicher Genehmigung von Brit Gardemeier, Wissenschaftliche Assistentin, Forschungssektion „Child Public Health“, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychotherapie und -psychosomatik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Verwendung des CSHCN mit freundlicher Genehmigung von Richard LeDonne Research Assistant II, CAHMI-Child and Adolescent Health Measurement Initiative Oregon Health & Science University. © Child and Adolescent Health Measurement Initiative (CAHMI). Children with Special Health Care Needs (CSHCN) Screener. Portland, Oregon. 2001. [www.cahmi.org](http://www.cahmi.org)

Der SDQ ist frei verfügbar. <http://www.sdqinfo.org> Copyright notice:

The Strengths and Difficulties Questionnaires, whether in English or in translation, are copyrighted documents that may not be modified in any way. Paper versions may be downloaded and subsequently photocopied without charge by individuals or non-profit organizations provided they are not making any charge to families. No one except youthinmind is authorized to create or distribute electronic versions for any purpose.

## Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Spiekerkötter für die Übernahme meiner Betreuung und zügige Korrektur dieser Arbeit. Ihre Anregungen und kritischen Kommentare haben zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern bedanken, ohne die mein Medizinstudium und diese Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären.