

https://silkcodeapps.de/desktop/neuro

Bibliothek Aktivierungscodes

Anmelden DE

Kategorien

Kategorie wählen

Publikationen filtern

Nur meine Nur archivierte Favoriten

Alle Publikationen in der Bibliothek

1 Titel

Aktivierungscode

Sortieren nach: Standard

NEUROPÄDIATRIE  
in Klinik und Praxis 01/2021

Neuropädiatrie in  
Klinik und Praxis

**1. Rufen Sie diese Website auf.**

**Sie befinden sich nun in der Bibliothek der Zeitschrift  
"Neuropädiatrie in Klinik und Praxis".**

**2. Um Ihr Produkt zu aktivieren, klicken Sie  
bitte den Menüpunkt "Aktivierungscodes"  
an.**

+ Aktivierungscode



**3. Geben Sie hier Ihren Aktivierungscode ein, den Sie vom Verlag erhalten haben.  
Kehren Sie anschließend zur Bibliothek zurück.**



Nichts aktiviert

Kategorien

Publikationen filtern

Kategorie wählen



Nur meine



Nur archivierte



Favoriten



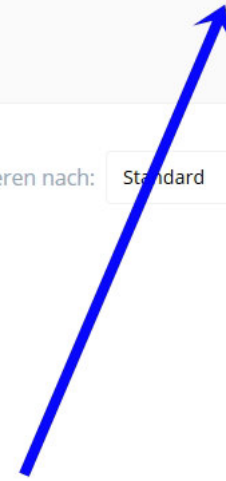
Alle Publikationen in der Bibliothek

1 Titel

Sortieren nach: Standard



**4. Um Ihre Zeitschrift durch Annotationen personalisieren zu können, klicken Sie bitte hier.**



Kategorien

Publikationen filtern

Kategorie wählen



Nur meine



Nur archivierte



Favoriten



Alle Publikationen in der Bibliothek

1 Titel

Sortieren nach: Standard



## Anmelden



E-Mail

Passwort

Anmelden über

Sie haben noch kein Konto? [Jetzt registrieren >](#)[Ich habe mein Passwort vergessen >](#)

5. Tragen Sie hier Ihre E-Mail-Adresse und ein selbstgewähltes Passwort ein. Kehren Sie anschließend zur Bibliothek zurück.

Kategorien

Kategorie wählen



Publikationen filtern



Nur meine



Nur archivierte



Favoriten



## Alle Publikationen in der Bibliothek

1 Titel

Sortieren nach: Standard



**6. Wenn Sie nun zurück in der Bibliothek sind, können Sie beginnen, mit der Zeitschrift zu arbeiten.**

**Sie haben die Möglichkeit, mit dem Stern-Symbol Ihre Favoriten-Ausgaben zu markieren.**

**Klicken Sie Ihre gewünschte Ausgabe an.**



# NEUROPÄDIATRIE

## in Klinik und Praxis

01/2021

Zeitschrift für Neurologie des Kindes- und Jugendalters und ihre Grenzgebiete · 20. Jg.

### ORIGINALIEN / ÜBERSICHTEN

- Neue biochemische Methoden zur Diagnose des Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels
- Selten, aber klinisch und therapeutisch relevant: Neues von der Neurotransmitter-Störung AADC-Mangel
- Palliativversorgung von Kindern mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1 in Deutschland vor und nach Einführung genmodifizierender Therapien
- Zur Genterapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Absparovect. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

### MITTEILUNGEN

- Pressemitteilung
- Nachruf
- Kongresse
- Vorschau

[www.neuropaediatric-online.com](http://www.neuropaediatric-online.com)



Offizielles Organ der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. und ihrer Fortbildungsakademie  
Herausgeber: Ulrike Schara-Schmidt, Essen; Thomas Lücke, Bochum

**SCHMIDT  
RÖNHILD**



Lassen Sie sich hier das Inhaltsverzeichnis anzeigen.

▼ Inhalt

▼ Originalien/Übersichten

- Neue biochemische Methoden zur Diagnose des Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels
- Selten, aber klinisch und therapeutisch relevant: Neues von der Neurotransmitter-Störung AADC-Mangel
- Palliativversorgung von Kindern mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1 in Deutschland vor und nach Einführung genmodifizierender Therapien
- Zur Genterapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Absparovect. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

▼ Mitteilungen

- Pressemitteilung
- Nachruf
- Kongresse
- Vorschau





Alle Seiten

Alte Seiten

Neue Seiten

# NEUROPÄDIATRIE

## in Klinik und Praxis

01/2021

Zeitschrift für Neurologie des Kindes- und Jugendalters und ihre Grenzgebiete · 20. Jg.

- ORIGINALIEN / ÜBERSICHTEN**
- Neue biochemische Methoden zur Diagnose des Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels
  - Selten, aber klinisch und therapeutisch relevant: Neues von der Neurotransmitter-Störung AADC-Mangel
  - Palliativversorgung von Kindern mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1 in Deutschland vor und nach Einführung genmodifizierender Therapien
  - Zur Gentherapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparovect. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie
- MITTEILUNGEN**
- Pressemitteilung
  - Nachruf
  - Kongresse
  - Vorschau
- [www.neuropaediatrie-online.com](http://www.neuropaediatrie-online.com)



Offizielles Organ der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. und ihrer Fortbildungsakademie  
Herausgeber: Ulrike Schara-Schmidt, Essen; Thomas Lücke, Bochum

**SCHMIDT ROMHILD**



Hier können Sie sich die Seiten anzeigen lassen und zwischen verschiedenen Optionen wählen.



Seite 1



Seite 2



Seite 3



Seite 4



Seite 5



Seite 6



Seite 7



Seite 8



Seite 9



Seite 10



Seite 11



Seite 12





Klinik

 Dieses Werk  Favoriten  Bibliothek

37 Treffer auf 15 Seiten

Suchergebnisse: 15



...anlässlich internationaler Tagungen und Klinik-interner Betriebsausflüge durchgeführten...

Seite 34 mit 5 Treffern

...Freiburg, Germany 3 Kinderklinik, Kliniken Dritter Orden, München, Germany...

Seite 12 mit 5 Treffern

...Deutschland 6 Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin...

Seite 29 mit 4 Treffern

...1997) 1985 erster Chefarzt dieser Klinik wurde. Für sein Engagement erhielt...

Seite 35 mit 3 Treffern

...sehr gute Koordination zwischen Kliniken bzw. neuropädiatrischen Ambulanzen...

Seite 27 mit 3 Treffern

...weniger in die Betreuung durch Kliniken und neuromuskuläre Zentren eingebunden...

Seite 23 mit 3 Treffern

...beleuchtet: Bei Aufnahme in der Klinik 4 Monate alter Junge. Konsanguine...

Seite 13 mit 3 Treffern

...Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ veröffentlicht sowohl...

Seite 28 mit 2 Treffern

...gegen kardiopulmonale Reanimation. Klinikbehandlungen, z. B. bei schweren...

Seite 26 mit 2 Treffern

... Aktuell führt jedoch die Kinderklinik Heidelberg im Rahmen

# NEUROPÄDIATRIE in Klinik und Praxis

01/2021

Zeitschrift für Neurologie des Kindes- und Jugendalters und ihre Grenzgebiete · 20. Jg.

## ORIGINALIEN / ÜBERSICHTEN

- Neue biochemische Methoden zur Diagnose des Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels
- Selten, aber klinisch und therapeutisch relevant: Neues von der Neurotransmitter-Störung AADC-Mangel
- Palliativversorgung von Kindern mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1 in Deutschland vor und nach Einführung genmodifizierender Therapien
- Zur Gentherapie der Spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparovec. Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie

## MITTEILUNGEN

- Pressemitteilung
- Nachruf
- Kongresse
- Vorschau

[www.neuropaedie-online.com](http://www.neuropaedie-online.com)Offizielles Organ der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. und ihrer Fortbildungsakademie  
Herausgeber: Ulrike Schara-Schmidt, Essen; Thomas Lücke, Bochum**SCHMIDT  
ROMHILD****Nutzen Sie die  
ultraschnelle Suche.**





Originalien/Übersichten

# Neue biochemische Methoden zur Diagnose des Aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC)-Mangels

H. BRENNENSTUHL<sup>1</sup>, T. OPLADEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde I – Allgemeine Pädiatrie, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie und Nephrologie, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg

## Zusammenfassung

Die Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) ist ein Schlüsselenzym in der Synthese von dopaminergen und serotonergen Neurotransmittern. Pathologische Varianten in dem für die AADC kodierenden DDC-Gen führen zu einer reduzierten Enzymaktivität und damit zu einer verminderten Verfügbarkeit von Dopamin und Serotonin im zentralen Nervensystem. Das klinische Bild ist geprägt von einer muskulären Hyper- oder Hypotonie, verzögertem oder fehlendem Erreichen der motorischen Meilensteine und dem für Neurotransmitter-Erkrankungen typischen Auftreten von okulogyren Krisen. Bisher war die biochemische Diagnosestellung des AADC-Mangels nur durch die Messung der Neurotransmittermetaboliten im Liquor möglich. Die Bestimmung von 3-O-Methylidopa in Trockenblutkarten ermöglicht nun erstmalig sowohl ein Neugeborenen-Screening als auch eine einfache Abklärung in einer Risikopopulation. Darüber hinaus steht durch die optimierte Quantifizierung der organischen Säuren und der Bestimmung der Vanillinlaktat/Vanillinmandelsäure-Ratio auch im Urin ein peripherer biochemischer Marker für die Diagnosestellung des AADC-Mangels zur Verfügung. Mittels dieser beiden diagnostischen Marker kann somit eine zuverlässige, niederschwellige und schnelle Abklärung von Patienten mit suggestiven klinischen Symptomen erfolgen. Dies ist insbesondere in Hinblick auf neue innovative Behandlungsmöglichkeiten, wie der Genersatztherapie, welche kurz vor der Zulassung für den europäischen Arzneimittelmarkt steht, von besonderer Bedeutung. Diese Übersichtsarbeit stellt die diagnostischen und therapeutischen Neuerungen des AADC-Mangels vor und gibt eine Handlungsempfehlung zur Untersu-

chung einer Risikopopulation sowie zum Umgang mit Probenmaterial.

## Schlüsselwörter

AADC-Mangel – Dopamin, Serotonin – 3-O-Methylidopa – Neurotransmitter – Vanillinlaktat – Vanillinmandelsäure

## Novel Tools to diagnose Aromatic L-Amino Acid Deficiency

## Abstract

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) is a key enzyme in the synthesis of dopaminergic and serotonergic neurotransmitters. Pathological variants in the DDC gene coding for AADC lead to reduced enzyme activity and thus to a reduced availability of dopamine and serotonin in the central nervous system. The clinical presentation is characterized by pronounced muscular hypotonia, delayed or absent achievement of motor milestones and oculogyric crises. Up to now, biochemical diagnosis of AADC deficiency has only been possible by determining the neurotransmitter metabolites in CSF. The detection of 3-O-methylidopa in dried blood spots now allows both newborn screening and selective screening in a population at risk for the first time. In addition, the optimized quantification of organic acids and the determination of the vanillin lactate/vanillin mandelic acid ratio in urine now also provides a peripheral biochemical marker for the diagnosis of AADC deficiency. Using these two diagnostic markers, reliable, low-threshold and rapid assessment of patients with suggestive clinical symptoms can be performed. This is particularly important with regard

to new innovative treatment options, such as gene therapy approaches. This review presents the diagnostic and therapeutic innovations of the AADC deficiency and gives recommendations for risk screening and for the handling of sample material.

## Key words

AADC deficiency – dopamine – 3-O-methylidopa – neurotransmitter deficiency

## Bibliography

Neuropädiatrie 2021; 20: 4–11, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

## Einleitung

Die Funktion des menschlichen Gehirns und die Kommunikation zwischen Neuronen sind maßgeblich auf die Verfügbarkeit chemischer Botenstoffe, sogenannter Neurotransmitter, angewiesen. Zu ihnen zählen Aminosäuren wie Glycin, Glutamat oder γ-Aminobuttersäure (GABA), biogene Amine wie beispielsweise Dopamin und Serotonin sowie komplexe Neuropeptide. Die enzymatische Synthese dieser Verbindungen findet meist im präsynaptischen Neuron statt und ist im menschlichen Körper ein streng regulierter Prozess. Genetische Varianten, welche zum Funktionsverlust der an der Synthese oder dem Abbau beteiligten Enzyme oder zu einem gestörten Transport von Neurotransmittern führen, können zahlreiche neurometabolische Erkrankungsbilder verursachen. Aufgrund der Heterogenität der Symptome, der klinischen Überlappung mit anderen (primär neurologischen) Erkrankungen oder auch fehlenden diagnostischen Markern kommt es häufig zu einer Verzögerung

4 Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 20. Jg. (2021) Nr. 1

Mit diesem Menüpunkt gelangen Sie zu den Textwerkzeugen.

Hier können Sie eigene Texte und Anmerkungen verfassen.

Klinik

Dieses Werk  Favoriten  Bibliothek

37 Treffer auf 15 Seiten

Suchergebnisse: 15

...anlässlich internationaler Tagungen und Klinik-interner Betriebsausflüge durchgeführt...

Seite 34 mit 5 Treffern

...Freiburg, Germany 3 Kinderklinik, Kliniken Dritter Orden, München, Germany...

Seite 12 mit 5 Treffern

...Deutschland 6 Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin...

Seite 29 mit 4 Treffern

...1997) 1985 erster Chefarzt dieser Klinik wurde. Für sein Engagement erhielt...

Seite 35 mit 3 Treffern

...sehr gute Koordination zwischen Kliniken bzw. neuropädiatrischen Ambulanzen...

Seite 27 mit 3 Treffern

...weniger in die Betreuung durch Kliniken und neuromuskuläre Zentren eingebunden...

Seite 23 mit 3 Treffern

...beleuchtet: Bei Aufnahme in der Klinik 4 Monate alter Junge. Konsanguine...

Seite 13 mit 3 Treffern

...Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ veröffentlicht sowohl...

Seite 28 mit 2 Treffern

...gegen kardiopulmonale Reanimation. Klinikbehandlungen, z. B. bei Anoxotonia wurde zum Ordner "Meine Annotationen" hinzugefügt.

Seite 26 mit 2 Treffern

... Aktuell führt jedoch die Kinderklinik Heidelberg im Rahmen



Originalien/Über...

der Diagnosestel...

2019, Kurian et al...

Autosomal rez...

ne Varianten im...

chr7[hg19]: 50...

führen zu einer...

der Aromati...

carboxylase (AA...

608643), welch...

Pyridoxamin-5'-l...

phosphat), diver...

aktionen katalys...

Enzymfunktion...

Verfügbarkeit ve...

min im synaptis...

sekundären Mar...

primär Adrenalin und Noradrenalin, zur Folge (Siehe Abbildung 1). Zu den Symptomen des AADC-Mangels zählen eine progressive extrapyramidale motorische Bewegungsstörung mit rumpfbetonter muskulärer Hypotonie, Dystonie und eine globale Entwicklungsverzögerung. Spezifischer für zentrale Störungen der Neurotransmitterhomöostase sind dystone Anfälle der Augenmuskulatur mit schmerzhafter Blickdeviation nach oben (sogenannte okulogyre Krisen), autonome Dysregulation mit Hyperhidrose und Frühkindlicher, Therapieresistenter nasaler Kongestion. Während erste Symptome bereits im Alter von 2 Monaten auftreten können, wird die Diagnose AADC-Mangel durchschnittlich erst im Alter von 3,5 Jahren gestellt (Wassenberg et al. 2017) Die Diagnostik des AADC-Mangels beruhte lange Zeit primär auf einer Messung von Neurotransmittermetaboliten im Liquor von Patient\*innen: Das typische Muster im Liquor zeigt eine verminderte Konzentration der Homovanillinsäure (HVA) und 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIAA), Abbauprodukte von Dopamin und Serotonin, bei unauffälligem Muster der Pterine.

Kopieren

Suche

Meine Annotationen

(International Working Group on Neurotransmitter Related Disorders INTRD) (Opdam et al. 2016) publizierte Behandlungsempfehlung nennt dafür neben Pyridoxin/Pyridoxalphosphat zur Steigerung einer eventuell vorliegenden residuellen AADC-Aktivität, Dopamin-Agonisten und Monoamino-Oxidase-(MAO) Inhibitoren als primäre Therapieoptionen, beide mit dem Ziel, die Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt zu steigern. Zusätzlich können zur symptomatischen Therapie der Parkinson-ähnlichen Bewegungsstörung bzw. der Dystonien Anticholinergika wie beispielsweise Trihexyphenidyl eingesetzt werden. Viele Patienten benötigen eine Kombinationsbehandlung aus mehreren Wirkstoffgruppen, eine individuelle Dosisfindung sowie deren Anpassung an die klinischen Symptome. Dennoch ist das Ansprechen auf die Behandlung oft enttäuschend (Wassenberg et al. 2017).

Neue und innovative Therapieformen für den AADC-Mangel sind daher dringend erforderlich! Zwei unabhängige Therapiestudien basierend auf der Injektion von Adeno-assoziierten Typ-2

Virus-Vektoren [AAV2-hAADC] mit dem humanen DDC-Gen direkt in das Putamen oder die Substantia nigra zeigen vielversprechende Ergebnisse (Hwu et al. 2012; Kojima et al. 2019; Tseng et al. 2019) Bei allen Patient\*innen konnte ein Ansprechen der motorischen, sprachlichen und kognitiven Funktionen beobachtet werden, eine Abnahme der Unruhephasen sowie eine deutliche Gewichtszunahme. 3-4 Wochen nach der Behandlung kam es gehäuft zu choreatischen Hyperkinesien, welche als Hinweis auf eine einsetzende endogene Dopaminsynthese bei gleichzeitig bestehender Überempfindlichkeit des dopaminergen Systems gedeutet wird. (Kojima et al. 2019) Neben dem klinischen Ansprechen konnten nach der Therapie auch radiologische Veränderungen der weißen Substanz dokumentiert werden. (Tseng et al. 2019) Da in den bisherigen Studien ein junges Patientenalter mit dem positiven Ansprechen auf die Genterapie assoziiert war, kommt der möglichst frühen, im besten Fall prä-symptomatischen Diagnosestellung eine zunehmende Bedeutung zu.

Um dies zu ermöglichen, wurde durch die Optimierung zweier unterschiedlicher Messmethoden ein Hochdurchsatz-Genexpressionscreening basierend auf der Messung von 3-OMD im Trockenblut sowie ein selektives Screeningverfahren durch eine semi-quantitative Bestimmung der organischen Säuren im Urin etabliert (Brennstuhl, Garbade, et al. 2020, Brennstuhl, Kohlmueller, et al. 2020) Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit sollen diese neuartigen Techniken der Diagnostik vorgestellt, erste Erfahrungen mit diesen Verfahren aufgezeigt und eine Handlungsempfehlung für die Selektion von Patient\*innen für das selektive Screeningverfahren gegeben werden.

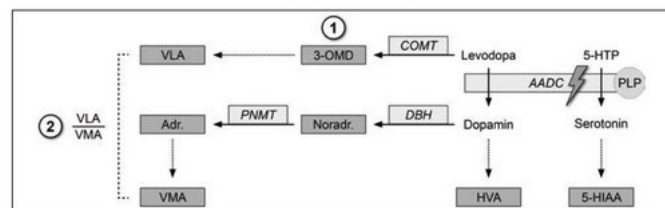


Abb. 1: Biochemische Grundlagen des Dopamin- und Serotonin-Metabolismus

Abkürzungen: 3-OMD = 3-O-Methyl-Dopa, 5-HIAA = 5-Hydroxy-Indolessigsäure, 5-HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, AADC = Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase, Adr. = Adrenalin, COMT = Catechol-O-Methyltransferase, DBH = Dopamin-Beta-Hydroxylase, HVA = Homovanillinsäure, PLP = Pyridoxamin-5'-Phosphat (Pyridoxalphosphat), PNMT = Phenylethanolamine-N-methyltransferase, VLA = Vanillinsäure, VMA = Vanillinsäuremetabolit. Die Zahlen markieren die beiden Schlüsselmetaboliten 1) 3-OMD im Neugeborenscreening und die 2) VLA/VMA Ratio basierend auf der semi-quantitativen Analyse der organischen Säuren im Urin



DE



Hier erreichen Sie das Menü für Annotationen. Arbeiten Sie mit der Zeitschrift, indem Sie Ihre Annotationen einbringen. Sie können z. B. Text markieren, eigene Annotationen einfügen, wie Bilder und PDFs - und je nach verwendeter Hardware sogar Sprach-Annotationen anhängen!

Suche

Klinik

Dieses Werk  Favoriten  Bibliothek

37 Treffer auf 15 Seiten

Suchergebnisse: 15

...anlässlich internationaler Tagungen und Klinik-interner Betriebsausflüge durchgeführten...

Seite 34 mit 5 Treffern

...Freiburg, Germany 3 Kinderklinik, Kliniken Dritter Orden, München, Germany...

Seite 12 mit 5 Treffern

...Deutschland 6 Neuropädiatrie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin...

Seite 29 mit 4 Treffern

...1997) 1985 erster Chefarzt dieser Klinik wurde. Für sein Engagement erhielt...

Seite 35 mit 3 Treffern

...sehr gute Koordination zwischen Kliniken bzw. neuropädiatrischen Ambulanzen...

Seite 27 mit 3 Treffern

...weniger in die Betreuung durch Kliniken und neuromuskuläre Zentren eingebunden...

Seite 23 mit 3 Treffern

...beleuchtet: Bei Aufnahme in der Klinik 4 Monate alter Junge. Konsanguine...

Seite 13 mit 3 Treffern

...Zeitschrift „Neuropädiatrie in Klinik und Praxis“ veröffentlicht sowohl...

Seite 28 mit 2 Treffern

...gegen kardiopulmonale Reanimation. Klinikbehandlungen, z. B. bei schweren...

Seite 26 mit 2 Treffern

... Aktuell führt jedoch die Kinderklinik Heidelberg im Rahmen

Originalien/Übersichten

wurde ein „Recall“ einer zweiten Trockenblutkarte veranlasst, in welcher sich dann ebenfalls Werte innerhalb des Referenzbereichs zeigten (interne Datenanalyse). Damit wurde bislang im erweiterten Neugeborenscreening kein Patient mit AADC-Mangel identifiziert, was auch in der sehr niedrigen zu erwartenden Inzidenz für Deutschland zu begründen ist.

Auch Proben, die dem Selektivscreening aus einer Population mit AADC-typischen Symptomen (Tabelle 2) zugeführt wurden, führten bislang zu keiner Diagnose eines AADC-Mangels. Patienten, welche in das selektive Screening eingeschlossen wurden, hatten in 43,5% der Fälle eine unklare Entwicklungsverzögerung, weitere Symptome waren Epilepsie, Hypotonie, Frühgeburtlichkeit, Autismus, Azidose, Lebersynthesestörung, syndromale Erkrankung oder zeigten die Symptomkonstellation der Zerebralparese.

Die VLA/VMA-Ratio im Urin

Neben der Bestimmung von 3-OMD im Trockenblut konnte die semi-quantitative Messmethode für organische Säuren im Urin zur Identifizierung von Patienten mit AADC-Mangel optimiert werden. Die Konzentration von VLA aus dem 3-OMD-Metabolismus sowie VMA aus dem Katecholaminmetabolismus kann zuverlässig im Urin mittels Gaschromatografie-Massenspektrometrie Kopplung (GC/MS) bestimmt werden. Traditionell erfolgte die Befundung der organischen Säuren visuell durch die Betrachtung der Massenspektren. In dem von uns etablierten Verfahren kann jedoch durch das Zusetzen eines internen Standards eine semi-quantitative Bestimmung der Metabolitenkonzentration und damit die Grundlage für die Bildung einer VLA/VMA Ratio geschaffen werden. (Brennenstuhl, Garbade, et al. 2020)

Durch die Bildung einer VLA/VMA Ratio im Urin wurde die Limitierung, dass Messung der Einzelmetaboliten von Urin und VMA über eine nicht ausreichende Sensitivität und Spezifität verfügt, überwunden. So konnte bei 10095 Kontrollproben eine VLA-Konzentration von 0,3 mmol/mol Kreatinin und eine-VMA Konzentration von 5,59 mmol/mol Kreatinin gemessen werden. Patienten mit manifestem AADC-Mangel hatten hingegen eine durchschnittliche VLA-Konzentration von 10,24 mmol/mol Kreatinin und eine VMA-Konzentration von 0,45 mmol/mol Kreatinin. Die sich jeweils errechneten Ratios zeigten Mittelwerte von 0,07 mmol/mol Kreatinin für Kontrollen und 23,16 mmol/mol Kreatinin für Patienten. (Brennenstuhl, Garbade, et al. 2020) Durch die große Verfügbarkeit von Laboren, die über die

entsprechende Grundlage zur semi-quantitativen Messung von organischen Säuren verfügen und die relativ simple Probengewinnung, ermöglicht diese Technik eine einfache und schnelle Ersteinschätzung bezüglich der Notwendigkeit weiterer, aufwändigeren Abklärung. Sollte sich ein erster Verdacht auf das Vorliegen eines AADC-Mangels in Betrachtung der VLA/VMA Ratio ergeben, so sollte stets die Bestimmung der 3-OMD Konzentration im Trockenblut, eine enzymatische und genetische Konfirmationsdiagnostik und nicht zuletzt eine prä-therapeutische Lumbalpunktion analog zu den Empfehlungen der Handlungsempfehlung erfolgen. (Wassenberg et al. 2017)

Überlegungen zur Probenverarbeitung und zum Probenversand

Filter- bzw. Trockenblutkarten, wie sie für das Hochdurchsatz-Neugeborenscreening verwendet werden, bieten neben der einfachen Probengewinnung den Vorteil der stabilen Metabolitenkonservierung. Bei der Probengewinnung für das selektive 3-OMD Screening sollte darauf geachtet werden, dass das Blut frei und ohne Berührung der Filterkarte von der Einstichstelle auf die Filterkarte tropft und dass mindestens 2 der 5 vordefinierten Kreise komplett durchtränkt sind (sowohl auf der Vorder-, als auch auf der Rückseite deutlich sichtbar). Nach 3-4 Stunden Trocknung (ohne direkte Sonneneinstrahlung) kann die Filterkarte wasserdicht verpackt und bei Raumtemperatur an das entsprechende Analysenzentrum versandt werden.

Für die semi-quantitative Messung der organischen Säuren sollten ca. 5 ml Mittelstrahlurin gewonnen werden. Es werden keine Zusätze zur Konservierung benötigt, wenn der Probenversand zügig und gekühlt an das entsprechende Analysenzentrum erfolgen kann. Das Ausfüllen eines Laboranforderungshefts mit der konkreten Fragestellung und dazugehörigen klinischen Informationen ist unerlässlich.

Liquorproben sind im Vergleich zu Trockenproben und Urin in der Gewinnung und in der Präanalytik komplexer. Die Probengewinnung sollte nach einem standardisierten Protokoll erfolgen. Für die Messung von Neurotransmittermetaboliten wie Pterinen ist es unerlässlich, dass die Proben direkt nach Gewinnung bei -70°C oder eingefroren werden und der Versand ebenfalls ausschließlich auf Trockeneis und ohne Unterbrechung der Kühlkette erfolgt. Da zahlreiche Metaboliten nicht UV-stabil sind, sollte die Lagerung stets lichtgeschützt erfolgen.

Zusammenfassung

Für den AADC-Mangel, dessen schweres, neurologisches Krankheitsbild nur unzureichend mittels etablierter medikamentöser Behandlung therapierbar ist, besteht ein hoher Bedarf an neuen, innovativen Behandlungsmethoden. Erste Studien bezüglich einer intrazerebral anzuwendenden Gentherapie zeigen vielversprechende Ergebnisse. Da der Therapieerfolg bei früher Diagnosestellung und frühem Therapiebeginn höher ist, sollten Patienten im besten Fall bereits prä-symptomatisch diagnostiziert werden. Die Messung von 3-OMD in Trockenblut oder Plasma sowie die Bestimmung der VLA/VMA Ratio im Urin ermöglichen eine einfache, schnelle und kostengünstige erste Abklärung in Hinblick auf das Vorliegen eines AADC-Mangels.

Danksagung

Wir möchten unseren Patienten und Patientinnen sowie deren Familien für die Unterstützung danken. H.B. wird durch das Physician Scientist Programm der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg unterstützt.

Interessenkonflikt

H.B. erhält finanzielle Kompensation seitens der PTC Therapeutics GmbH für Vorträge im Bereich AADC-Mangel. T.O. erhält finanzielle Kompensation seitens der PTC Therapeutics GmbH für Vorträge im Bereich AADC-Mangel sowie finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte.

Literatur

Brennenstuhl, H., S. F. Garbade, J. G. Okun, P. Feyh, G. F. Hoffmann, C. D. Langhans, and T. Opladen. 2020. "Semi-quantitative detection of a vanillic acid acetyl vanillylmetabolic acid ratio in urine: a reliable diagnostic marker for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency." *Mol Genet Metab*. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.07.001.

Brennenstuhl, H., S. Jung-Klawitter, B. Assmann, and T. Opladen. 2019. "Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment." *Neurogenetics* 50 (1):2-14. doi: 10.1007/s10038-018-1673630.

Brennenstuhl, H., D. Kohlmeier, G. Gramer, S. F. Garbade, S. Syrbe, P. Feyh, S. Kolker, J. G. Okun, G. F. Hoffmann, and T. Opladen. 2020. "High throughput newborn screening for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by analysis of concentrations of 3-O-methylglucon from dried blood spots." *J Inher Metab Dis* 43 (3):602-610. doi: 10.1007/s10545-020-09208.

Brun, L., L. H. Ngai, W. T. Keng, G. S. Ch'ng, Y. S. Choy, W. L. Hwu, W. T. Lee, M. A. Williams, M. M. Vockler, T. Wassenberg, J. Regal, S. Dreosi, D. Tonduti, P. Accorsi, H. Testard, J. E. Abdeno, S. Tay, G. F. Allen, S. Heales, I. Kern, M. Kato, A. Burlina, C. Mangold, G. F. Hoffmann, and N. Blau. 2010. "Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid



Annotationen filtern

Seite 4 01.03.2021 15:33

Meine Annotationen



Seite 8 01.03.2021 15:34

Meine Annotationen

"3-OMD-Werte jedoch unter dem Referenzwert von 5 µmol/l lagen. Wir empfehlen den regulären Screening-Leitlinien entsprechend, dass nach Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche eine zweite Trockenblutkarte zum Einschluss ins Regelscreening an das jeweilige Labor geschickt wird. Wie bereits erwähnt kann ein PNPO-Mangel die biochemische Konstellation des AADC-Mangels imitieren"

Verwalten Sie Ihre Annotationen mit Hilfe dieses Menüpunkts. Weitere nützliche Funktionen stehen Ihnen hier zur Verfügung, wie z. B. das Exportieren Ihrer Annotationen. Dabei werden Ihre Annotationen zu einer PDF-Datei zusammengestellt und an Ihre oder eine andere gewünschte E-Mail-Adresse gesendet.

