

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Kinderheilkunde III
Neuropädiatrie, Allgemeinpädiatrie, Diabetologie, Endokrinologie,
Sozialpädiatrie

**Prädiktoren für den natürlichen Verlauf der
metachromatischen Leukodystrophie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Gregor, Saskia Maria

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Gröschel

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Weiß

Tag der Disputation: 17.03.2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Vorwort.....	4
1. Einleitung	5
2. Zielsetzung / Fragestellung	9
3. Methoden.....	11
3.1. Patienten	11
3.2. Alter und Erstsymptomatik zu Erkrankungsbeginn.....	12
3.2.1. Klassifizierung von Altersgruppen.....	12
3.2.2. Klassifizierung der Erstsymptomatik	13
3.2.3. Klinische Verlaufparameter	14
3.3. Analyse des natürlichen Krankheitsverlauf.....	14
3.3.1. Einflussfaktor: Alter bei Erkrankungsbeginn.....	14
3.3.2. Einflussfaktor: Art der Erstsymptomatik.....	15
3.3.3. Analyse nach Erstsymptomatik in der spät-juvenilen Kohorte	15
3.4. Statistik.....	15
4. Ergebnisse	16
4.1. Alter und Erstsymptomatik zu Erkrankungsbeginn.....	16
4.2. Analyse des natürlichen Krankheitsverlauf.....	19
4.2.1. Einflussfaktor: Alter bei Erkrankungsbeginn	19
4.2.2. Einflussfaktor: Art der Erstsymptomatik.....	28
4.2.3. Überleben - unter Vergleich der Patientenkohorten nach Erkrankungsbeginn und Art der Erstsymptomatik	46
4.2.4. Exemplarische Fallbeschreibung der adulten Fälle	48
5. Diskussion.....	49

6. Zusammenfassung.....	54
Literaturverzeichnis	56
Abbildungsverzeichnis	59
Erklärung zum Eigenanteil	61
Veröffentlichungen.....	62
Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARSA	Arylsulfatase A
bzw.	beziehungsweise
EMA	European Medicines Agency
ES	Erstsymptomatik
ggf.	gegebenenfalls
GMFC	Gross Motor Function Classification
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
J	Jahre
M	Mittelwert
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSD	Multiplen Sulfatase Defizienz
n	Anzahl
p	Signifikanzwert
PEG	perkutan endoskopischer Gastrostomie
SD / Std.-Abw.	Standartabweichung
u.a.	unter anderem
vs.	versus

Vorwort

In der folgenden Arbeit finden sich Verweise zu verschiedenen Veröffentlichungen, die unter anderem durch mich beziehungsweise in meiner führenden Mitwirkung veröffentlicht wurden. Hierzu sei zu beachten, dass ich von Oktober 2017 bis August 2022 den Nachnamen Elgün führte unter dem die Veröffentlichungen auch erschienen.

1. Einleitung

Metachromatische Leukodystrophie (MLD) ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die sich durch ein sehr variables Manifestationsalter auszeichnet (van Rappard et al., 2015, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Es handelt sich um eine lysosomale Speicherstörung, bei der es aufgrund eines Mangels an dem Enzym Arylsulfatase A (ARSA) zu einem gestörten bis ausbleibendem Abbau an Sulfatiden (Glykosphingolipide) kommt, welche sich in der Folge schädigend in den Markscheiden von Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems akkumulieren (van Rappard et al., 2015, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Weitaus seltener kann auch ein Defekt des Aktivatorproteins Saposin B, welches im Normalfall mit ARSA funktionell interagiert, Auslöser der Erkrankung sein (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010).

Betroffen sind 1,4 bis 1,8 pro 100.000 Lebendgeborenen (Biffi et al., 2008), in Deutschland liegt die Inzidenz bei 0,6 pro 100.000 (Heim et al., 1997). Der symptomatische Beginn der Erkrankung sowie die Schwere und Schnelligkeit im Krankheitsverlauf, weisen bei der MLD eine große Spanne und Variabilität auf (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Bisweilen werden in der Literatur die Formen der MLD, parallel zu anderen genetischen Erkrankungen mit variablem Auftreten (Morbus Krabbe, GM1- / GM2-Gangliosidose, Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit), nach dem Alter bei Erstsymptomatik unterteilt. Die erste Gruppe bildet die spät-infantile Patientenkohorte der metachromatischen Leukodystrophie, bei denen sich im Alter von bis zu 30 Monaten (2,5 Jahren) erste, meist die Grobmotorik betreffende, Symptome bemerkbar machen und die durch eine besonders schwere, vordergründig motorische Progression gekennzeichnet ist (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Tritt die MLD erstmalig im Alter von 2,6 bis 16 Jahren symptomatisch in Erscheinung liegt eine juvenile MLD vor (Kehrer et al., 2011, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Die Gruppe der juvenilen MLD weist eine variabelere Manifestation der Erkrankung in Erstsymptomatik und Krankheitsdynamik auf (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Wenn die Erkrankung sich erst nach dem 16. Lebensjahr manifestiert, spricht man von der adulten Form der MLD, diese ist weitaus seltener beschrieben und ist unter Umständen auch schwieriger zu diagnostizieren, da sie

zum größten Teil zunächst von kognitiven Einschränkungen und / oder psychiatrisch einzuordnender Symptomatik betroffen ist (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010).

Das klinische Bild äußert sich in verschiedensten neurologischen Störungen des vordergründig zentralen, aber auch peripheren Nervensystems (van Rappard et al., 2015). Hierbei steht vor allem bei einem sehr frühen Erkrankungsalter die motorische Progression im Vordergrund (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Es kann zu Einschränkungen bis hin zum Verlust von grob- und feinmotorischen Funktionen kommen (Laufen, Krabbeln, Schreiben, Greifen etc.) (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Des Weiteren ist, besonders bei im höheren Lebensalter Erkrankten, zum Teil zunächst eine mentale, kognitiv dominierte Symptomatik vordergründig (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). So fallen beispielsweise Konzentrationsschwierigkeiten, Lernschwächen oder auch Verhaltensstörungen auf (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Neben dem Abbau an Grob- und Feinmotorik, sowie kognitiver Parameter, werden bei der metachromatischen Leukodystrophie auch andere neurologische Manifestationen beschrieben, wie Schluckstörungen (Dysphagie), Atrophien des Nervus optikus mit Sehbeeinträchtigungen bis hin zur vollständigen Erblindung, Inkontinenz, Funktionseinschränkungen des Gehörs und Einschränkungen in der Sprachbildung bis hin zum Sprachverlust, zudem wird häufig von Spastiken, Ataxien, Dystonien, Epilepsien, Polyneuropathie sowie Hypo-/ Areflexie berichtet (van Rappard et al., 2015, Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Weiterhin können sich Sulfatide auch in anderen Organen absetzen und so zum Beispiel in der Gallenblase zur Cholezystitis führen (van Rappard et al., 2016, Kim et al., 2017).

Bei der spätinfantilen Kohorte sind vier Stadien der Krankheitsprogression im natürlichen Verlauf der MLD beschrieben (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Zunächst halten sich die Patienten zwischen Erkrankungsbeginn bis zu tatsächlichen Abbauprozessen für einen unterschiedlich langen Zeitraum auf einem stabilen hohen Niveau (bezogen auf allgemeine Fähigkeiten), die spätinfantile Kohorte ist in diesem Stadium in der Regel von einer Muskelschwäche, Gangauffälligkeiten (unsicherer Gang oder auch der Notwendigkeit von Hilfe beim Gehen) und einer peripheren Neuropathie betroffen (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Dann kommt es zum Stadium eines rasanten Funktionsverlusts auf mehreren Ebenen, der Motorik und

Sprache, der Okulomotorik, einer beginnenden Optikusatrophie und Spastiken (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Nachfolgend kommen die Patienten dann in ein Stadium, in dem sie sich in der Regel für längere Zeit auf sehr niedrigem Niveau stabil halten (keine Willkürmotorik mehr, Inkontinenz etc.). Hier setzen zudem bei einem Teil der Patienten noch Atem- oder Ernährungsbeschwerden, sowie Epilepsien ein (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011). Im finalen Stadium kommt es letztendlich zu einem völligen Abbruch von nonverbalen kommunikativen Fähigkeiten, einem Bedarf an künstlich enteraler Ernährung sowie zur Erblindung (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Kehrer et al., 2011).

Namensgebend für die Metachromatische Leukodystrophie sind zum einen die für die Erkrankung typischen leukodystrophen Veränderungen des Gehirns, die sich im T2-gewichteten MRT-Bild durch eine schmetterlingsartige hypertense Veränderung der weißen Substanz darstellen lassen (Kim et al., 1997, Demaerel et al., 1991), sowie das histologische Bild betroffener Gewebe, die sich aufgrund der akkumulierten Sulfatide metachromatisch anfärben lassen, was historisch unter anderem zur Entdeckung der Erkrankung, sowie zur postmortalen Diagnostik diente (Witte, 1921, Scholz, 1925).

Bisher beschrieben sind über 250 Mutationen im ARSA- Gen, welches auf Chromosom 22q13.33 liegt und acht Exone umfasst (Cesani et al., 2016) (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/ARSA>, abgerufen am 15.09.2024, 16:44 Uhr). Zusätzlich zu einer Vielzahl an Exon-Mutationen sind einige wenige pathogene Mutationen auf Intron-Ebene beschrieben (Cesani et al., 2016). In Analysen zur Genotyp-Phänotyp-Interaktion wurden Mutationen beschrieben, die homozygot zu einer nahezu gegen 0 gehende Aktivität des ARSA-Enzyms führen, diese nennt man daher 0-Allel (Lugowska et al., 2005, Polten et al., 1991). Sogenannte R-Allele rufen hingegen eine gewisse Restaktivität des ARSA-Enzyms hervor (Lugowska et al., 2005, Polten et al., 1991). Mit diesem 0/R-Klassifikations-System konnte eine gewisse Korrelation zwischen Mutationen und absolutem Erkrankungsalter nachgewiesen (Lugowska et al., 2005, Polten et al., 1991, Biffi et al., 2008). Einordbar in diese Klassifikation sind jedoch zum einen nur die bekannten Mutationen bei MLD, zum anderen ist dadurch auch die unterschiedliche Progression, vor allem bei der juvenilen Form der MLD, noch nicht abschließend geklärt (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Elgün et al., 2019). Selbst bei Geschwisterpaaren mit MLD, die dieselbe Mutations-Kombination aufweisen, konnte

eine gewisse Variabilität im Alter bei Erkrankungsbeginn herausgestellt werden, was die Mutmaßung zulässt, dass es weitere Faktoren geben muss, die die Klinik der Erkrankung beeinflussen (Elgün et al., 2019).

Zur Diagnostik der seltenen Erkrankung gehört neben der Bestimmung der ARSA auch der Nachweis von Sulfatiden im Urin (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, Biffi et al., 2008). Zum Ausschluss einer Multiplen Sulfatase Defizienz (MSD) sollte zudem eine Defizienz anderer lysosomaler Enzymen des Sulfatid-Stoffwechsels erfolgen (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Darüber hinaus bietet die genetische Analyse mit Nachweis zweier pathogener Mutationen des ARSA-Gens abschließende Gewissheit (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010, van Rappard et al., 2015).

Derzeit gibt es für die MLD noch keine kurative Therapie, die zu einem Wiedererlangen verlorener Fähigkeiten führt (Rosenberg et al., 2016, Groeschel et al., 2016, Sessa et al., 2016, Í Dali et al., 2021). Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) bietet jedoch die Möglichkeit den Krankheitsausbruch und -progression zu verzögern (Groeschel et al., 2016). Die HSCT beruht auf der Annahme, dass funktional gesunde Mirkogliazellen des Spenders ins Gehirn einwandern, um dort enzymatisch aktiv zu sein (Krall et al., 1994). Neuere Ergebnisse konnten beweisen, dass gesunde Spender-Makrophagen und auch eine höhere Anzahl enzymatisch kompetenter Oligodendrozyten im Gehirn transplantiert zu einer Remyelinisierung führen, zeigen aber auch, dass ansässige Astrozyten und Oligodendrozyten keine enzymatische Kreuzkorrekturen aufweisen (Wulf et al., 2019). Es dauert nach Transplantation ungefähr 1 ½ - 2 Jahre, um einen klinischen Effekt auf die Klinik des behandelten Patienten zu erzielen (Groeschel et al., 2016). Die Progression, die der Patient bis dato durchlaufen hat, ist nicht kurativ behandelbar und in den ersten Monaten nach HSCT kann eine Krankheitsprogression unter Umständen sogar getriggert werden (Beschle et al., 2020, Groeschel et al., 2016). Dementsprechend profitieren von dieser, unter Umständen auch sehr riskanten und nebenwirkungsreichen Therapie, nur Patienten, die sich in einem sehr frühen Krankheitsstadium befinden oder gar präsymptomatisch aufgrund eines Zufallsbefund (MRT) oder, wie weit häufiger, durch ein erkranktes Geschwisterkind, diagnostiziert wurden (Groeschel et al., 2016, van Rappard et al., 2015).

Zwei neuere Therapieansätze stehen unterdes für eine derzeit noch sehr dezimierte Patientengruppe zur Verfügung. Zum einen die in Studie befindliche Enzymersatztherapie, die den Ansatz hat, Enzym intrathekal zu substituieren, um so den Mangel an Enzym künstlich zu sublimieren (Í Dali et al., 2021). Diese Studie befindet sich derzeit in Phase 2, der Dosisfindung (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03771898>, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03771898, abgerufen am 15.09.2014, 17:22 Uhr).

Bei dem zweiten Ansatz handelt es sich um eine Gentherapie, die 2016 erste erfolgsversprechende Resultate zeigt (Sessa et al., 2016) und 2021 durch die EMA zugelassen wurde (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy> abgerufen am 14.09.2024, 11:09). Hierbei wird dem Probanden eigenes Knochenmark entnommen, dessen Stammzellen folgend genetisch mittels lentiviraler Vektoren modifiziert, um dann dem Patienten seine eigenen, nun ARSA kompetenten Stammzellen wieder zuzuführen (Sessa et al., 2016, Biffi et al., 2006). Zugelassen ist Libmeldy® derzeit für Patienten mit spätinfantiler oder frühjuvener MLD, in der frühjuvenilen Gruppe jedoch nur sehr eingeschränkt bei erhaltener Gehfunktion und noch nicht beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy> abgerufen am 14.09.2024, 11:09).

Für all diese zukunftsweisenden Therapien ist es von großer Relevanz abschätzen zu können (sowohl in der Studie als auch in der klinischen Anwendung der Therapien) wie sich der natürliche Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten voraussichtlich entwickeln würde. Dies ist anhand der derzeitigen Einteilung der Patienten in spätinfantil, juvenil und adult leider nicht abschließend möglich. Umso mehr Relevanz gewinnt hingegen das Ziel dieser Arbeit.

2. Zielsetzung / Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Faktoren zu analysieren, die eine präzisere Aussage darüber erlauben, wie sich ein Patient in seinem natürlichen Erkrankungsverlauf entwickelt, genauer ausgedrückt: Was determiniert, dass ein Patient vielleicht über Jahre eine in Relation recht milde Symptomatik ausweist und erst im sehr späten Krankheitsprogress

relevante funktionelle Störungen (Schlucken, Motorik, Sprechen) erleidet und ein anderer Patient innerhalb von ein bis zwei Jahren einen kompletten Verlust willkürlicher Bewegungs- und Kommunikationsmöglichkeiten einbüßt.

Anhand der Zusammenschau der klinischen Verläufe ergeben sich die Hypothesen, dass 1.) der klinische Verlauf vor allem bei den früh beginnenden Kindern (spätinfantil und frühe juvenile Verläufe) maßgeblich von dem Alter bei Onset (Beginn der Erstsymptomatik) abhängt, 2.) die Art der Erstsymptomatik Einfluss nimmt auf den klinischen Verlauf der Betroffenen und 3.) es zusätzliche Einflussfaktoren auf den klinischen Verlauf der Erkrankung gibt.

3. Methoden

3.1. Patienten

Die Patienten wurden im Rahmen des deutschen Forschungsnetzwerks LEUKONET seit 2006 retrospektiv rekrutiert und Patientendaten mithilfe eines standardisierten Fragebogens systematisch gesammelt (Elgün et al., 2021). Die retrospektive Datenerhebung entsprach hierbei initial einer Querschnittserhebung, wenngleich im Verlauf versucht wurden die Daten bei Patienten mit einem laufenden Krankheitsprozess zu aktualisieren und neue Patienten für die Studie zu gewinnen. Das ausgewertete Patientenkollektiv wurde zwischen 1989 und 2019 diagnostiziert. Eine Einverständniserklärung liegt in allen analysierten Fällen vor und die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Tübingen (Nr. 401/2005) geprüft (Elgün et al., 2021). In ungefähr 85 % der Fälle konnten zusätzliche Informationsquellen (Arztbriefe, Befunde, Briefe und ähnliches) dieser Patienten mit in die Auswertung eingehen (zur Abgleichung der Fragebögen und Aktualisierung der Patientendaten) (Elgün et al., 2021). In der retrospektiven Analyse zusätzlicher Informationsquellen wurde für jeden beobachteten Parameter gesondert auf die spezifische Erwähnung geachtet. Konkret hieß das am Beispiel eines Parameters, der den motorischen Funktionsverlust beschrieb, dass bei spezifischer Beschreibung der gesuchten Funktion (Beispiel: Patient kann noch oder nicht mehr frei Gehen) entweder ein Funktionsverlust vermerkt wurde, oder vermerkt werden konnte, dass der Patient dies zum Beobachtungszeitpunkt noch konnte. Bei fehlender oder unzureichender Beschreibung des Verlaufsparameters wurde entsprechend für den spezifischen Verlaufsparameter kein neuer Erhebungszeitpunkt in der Datenbank vermerkt. Demnach folgte in der Analyse verschiedener Verlaufsparameter desselben Patienten, dass zum Teil unterschiedliche Beobachtungszeitfenster beschrieben sind (Beispiel: zum motorischen Verlauf gab es zahlreiche nachfolgende Untersuchungen anhand eines wiederkehrenden ausführlichen zum Beispiel physiotherapeutischen Berichtes im Verlauf, zu etwaig bestehenden Schluckstörungen konnten hingegen keine Angaben in den Arztbriefen/ sonstigen Berichten gefunden werden). Fehlende Werte gingen demnach nicht in die Datenerhebung ein. Sofern ein Funktionsverlust zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten eingetreten ist wurde bei Angabe eines anamnestisch

erhobenen Zeitpunktes des Auftretens dieser Zeitpunkt für die Datenerhebung verwendet, sofern diese Information fehlte wurde primär versucht die Information durch einen persönlichen Kontakt zu gewinnen oder der spätere Beobachtungszeitpunkt (Zeitpunkt des Berichtes) wurde als Zeitpunkt des Auftretens definiert. Zudem erfolgten zur Datenerhebung bei einem Teil der Patienten Aktualisierungen und Spezifizierungen der Daten im persönlichen oder telefonischen Interview (Elgün et al., 2021). Eingeschlossen wurden Patienten, deren Daten nachvollziehbar waren und bei denen eine mindestens biochemisch gesicherte MLD (ARSA-Defizienz und Sulfatide im Urin) vorlag (Elgün et al., 2021). Von der Auswertung ausgeschlossen wurden präsymptomatisch therapierte Patienten (Elgün et al., 2021). Es bestanden im Rahmen der Studie keine vordefinierten Zeitfenster zur erneuten Datenerhebung, sodass die Zeitabstände und Anzahl der Beobachtungszeitpunkte in der retrospektiven Datenerhebung wesentlich schwankten. Naturgemäß bestanden bei den am Klinikum angebotenen Patienten regelmäßige Kontakte und Erhebungsmöglichkeiten.

3.2. Alter und Erstsymptomatik zu Erkrankungsbeginn

Zur Analyse des Erkrankungsbeginns wurde mit Hilfe eines Histogramms deskriptiv die Häufigkeitsverteilung nach Alter bei Erkrankungsbeginn beschrieben.

3.2.1. Klassifizierung von Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der Häufigkeitsverteilung, den in der Literatur vorbeschriebenen Subgruppen nach Alter bei Erkrankungsbeginn, sowie des spezialisierten fachärztlichen Konsens der hiesigen Klinik (insbesondere Dr. Christiane Kehrer, Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann und PD Dr. Samuel Gröschel), wurden die bestehenden Altersklassen weiter differenziert: die erste Gruppe bildet hierbei weiterhin die Gruppe der spätinfantilen Kohorte mit einem Erkrankungsbeginn von 0 – 2,5 Jahren (30 Monaten) ab. Die juvenile Gruppe wurde weiter unterteilt in früh- und spätjuvenil ((Sessa et al., 2016, Beerepoot et al., 2020, Elgün et al., 2021). Die frühjuvenile Gruppe umfasste Kinder, die im Alter von 2,6 bis 5,9 Jahren erkrankt sind (31 – 71 Monate). Die spätjuvenile MLD-Kohorte beinhaltet Patienten, die im Alter von 6,0 bis 15,9 Jahre Jahren erkrankt sind, zusammen und wird in der Auswertung ferner in eine mittlere Alterskohorte der juvenilen MLD mit 6,0 bis 9,9 Jahren Erkrankungsbeginn (72 – 119 Monate) unterteilt und in eine ältere juvenile Kohorte mit einer Altersspanne von 10,0 bis

15,9 Jahren bei Erkrankungsbeginn (Elgün et al., 2021). Zum Vergleich dient des Weiteren eine kleine adulte Kohorte (ab 16,0 Jahren).

Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe von Kreisdiagrammen, Boxplot und T-Test die Beziehung zwischen Alter bei Erkrankungsbeginn und Auftreten von Erstsymptomatik beschrieben.

3.2.2. Klassifizierung der Erstsymptomatik

Die Erstsymptomatik wurde nach Angaben der Eltern im Fragebogen der LEUKONET Studie, unter Abgleich durch Arztbriefe und zum Teil gezielte Befragungen betroffener Familien, zunächst in die Gruppen: motorische Erstsymptomatik, motorisch und kognitive Erstsymptomatik und kognitive Erstsymptomatik eingeteilt (Elgün et al., 2021).

Die motorische Erstsymptomatik ist in erster Linie gekennzeichnet durch Gangstörungen, hierbei können noch Muskelschwäche und spastische Symptomatik hinzukommen (Elgün et al., 2021). In der spätinfantilen Gruppe, die zum Teil schon symptomatisch werden, bevor sie laufen können, ist das Äquivalent zu Gangstörungen der motorische Abbau auf anderen Ebenen (freies Sitzen, Krabbeln, Hochziehen, Robben, Rollen etc.), gekennzeichnet durch Störungen im Bewegungsmuster (Elgün et al., 2021).

Eine kognitive Erstsymptomatik ergibt sich aus Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit (nachlassende Konzentrationsfähigkeiten, ggf. nachlassende schulische Leistungen, Orientierungslosigkeit, kognitive Verlangsamung und sonstige umschriebene kognitive Abbauprozesse) und/ oder Verhaltensauffälligkeiten (u.a. gestörte Impulskontrolle, Wesensveränderungen, psychiatrische Symptome) (Elgün et al., 2021).

In ein paar Fällen (n=3) war die Erstsymptomatik durch feinmotorische Störungen und Störungen der Bewegungskoordination (Schwierigkeiten bei komplexen motorischen Bewegungsabläufen wie Fahrradfahren, Klettern, Schwimmen) gekennzeichnet (Elgün et al., 2021). Hauptaugenmerk waren bei all jenen die kognitiven Auffälligkeiten, und zudem wies keiner dieser Patienten eine Auffälligkeit im Gangbild auf, sodass diese Patienten schlussendlich der kognitiven Gruppe zugeordnet wurden, in der Annahme, dass die gegebenen Schwierigkeiten in komplexen Tätigkeiten aus einer Störung der kognitiven Bewegungsplanung resultieren (Elgün et al., 2021).

3.2.3. Klinische Verlaufparameter

Zur Analyse des natürlichen Verlaufs wurden prägnante klinische Endpunkte definiert: Der grobmotorische Abbau mithilfe der GMFC-MLD Level (Kehrer 2011) 2 und 5, also dem Verlust des freien Gehens (Level 2) als prägnanten und gut erinnerlichen klinischen Verlaufspunkt und dem in klinischen Studien bereits bewährten Verlust sämtlicher Willkürmotorik mit Ausnahme der Kopfkontrolle (Level 5) (Elgün et al., 2021, Groeschel et al., 2016). Ein weiterer essenziell beeinträchtigender Parameter ist die Notwendigkeit einer künstlichen enteralen Ernährung via perkutan endoskopischer Gastrostomie (PEG) oder Magensonde, die Folge der krankheitsbedingten Schluckstörung (Parameter: Beginn Schluckstörungen) ist (Elgün et al., 2021). Damit besteht die Möglichkeit ein vergleichsweises frühes und spätes Symptom der gleichen Funktionsbeeinträchtigung darzustellen (Elgün et al., 2021). Gleiches gilt für den Sprachverlust, dem ein mehr oder weniger schleichender Sprachabbau (Parameter: Beginn von Sprachauffälligkeiten/ Sprachabbau) vorangeht und einen wichtigen klinischen Endpunkt darstellt (Elgün et al., 2021). Der Sprachverlust ist außerdem, anders als die vorangegangenen Parameter in der Regel nicht nur durch einen motorischen Abbau bedingt, sondern auch Folge kognitiver Defizite (Elgün et al., 2021, Kehrer et al., 2014). Ein weiterer, vor allem die kognitive Krankheitsprogression markierender Parameter ist der Verlust von Kulturtechniken, definiert durch Verlust der Fähigkeit zu Lesen, Schreiben und Mengen zu erfassen (Elgün et al., 2021).

3.3. Analyse des natürlichen Krankheitsverlauf

3.3.1. Einflussfaktor: Alter bei Erkrankungsbeginn

Zunächst wurde der natürliche Krankheitsverlauf mit Hilfe von bekannten Instrumentarien/ Parametern unter Differenzierung von Altersklassen bei Erkrankungsbeginn beschrieben. Hierzu wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven, sowie Signifikanzbestimmung durch Log-Rank (Mantel-Cox) verwendet (Elgün et al., 2021). Zensierungen im Rahmen der Analyse durch Kaplan-Meier-Kurven erfolgen durch eingetragene letzte Beobachtungszeitpunkte bei Patienten ohne das Eintreten des jeweiligen Parameters. Die Beobachtungszeiträume bis zu dem ein jeweiliger Parameter beobachtet werden konnte wurde für jeden Verlaufparameter gesondert betrachtet, das heißt auch, dass der Beobachtungszeitraums eines einzelnen Parameters zum Teil

abweicht zum Gesamt-Beobachtungszeitfensters eines Patienten. Der Erkrankungsbeginn ist definiert als der Zeitpunkt an dem erste der Krankheit MLD zugehörige Symptome auftreten.

3.3.2. Einflussfaktor: Art der Erstsymptomatik

Anschließend wurde der natürliche Krankheitsverlauf der juvenilen und adulten Kohorte mit Hilfe von denselben bekannten Instrumentarien/ Parametern in Abhängigkeit von der Art der Erstsymptomatik herausgestellt. Hierzu wurden Kaplan-Meier Überlebenskurven, sowie Signifikanzbestimmung durch Log-Rank (Mantel-Cox) verwendet (Elgün et al., 2021). Zensierungen im Rahmen der Analyse durch Kaplan-Meier Kurven erfolgen durch eingetragene letzte Beobachtungszeitpunkte bei Patienten ohne das Eintreten des jeweiligen Parameters, wie bereits unter dem letzten Punkt beschrieben.

3.3.3. Analyse nach Erstsymptomatik in der spät-juvenilen Kohorte

Das im letzten Abschnitt beschriebene Vorgehen wurde anschließend für die spätjuvenilen Gruppen (6.0 – 9.9 Jahre und 10.0 – 15.9 Jahre) wiederholt.

3.4. Statistik

Zur Statistischen Auswertung wurde das Programm IBM® SPSS Statistics, Version 25/26 verwendet.

4. Ergebnisse

Die betrachtete Gesamtkohorte bestehend aus insgesamt 98 Patienten (97 mit eindeutiger Erstsymptomatik), die eine mindestens biochemisch, und zu einem überwiegenden Teil auch genetisch gesicherte ($\frac{2}{3}$), sowie im MRT nachweisbar, diagnostizierte MLD haben, hiervon sind 35 der spätinfantilen, 57 der juvenilen und 6 der adulten MLD zuordbar (Elgün et al., 2021). Zur Beschreibung des natürlichen Verlaufs (Ausschluss der therapierten Patienten) verbleiben dann noch insgesamt 79 auswertbare Patienten (spätinfantil = 32; juvenil = 41; adult = 6) (Elgün et al., 2021).

4.1. Alter und Erstsymptomatik zu Erkrankungsbeginn

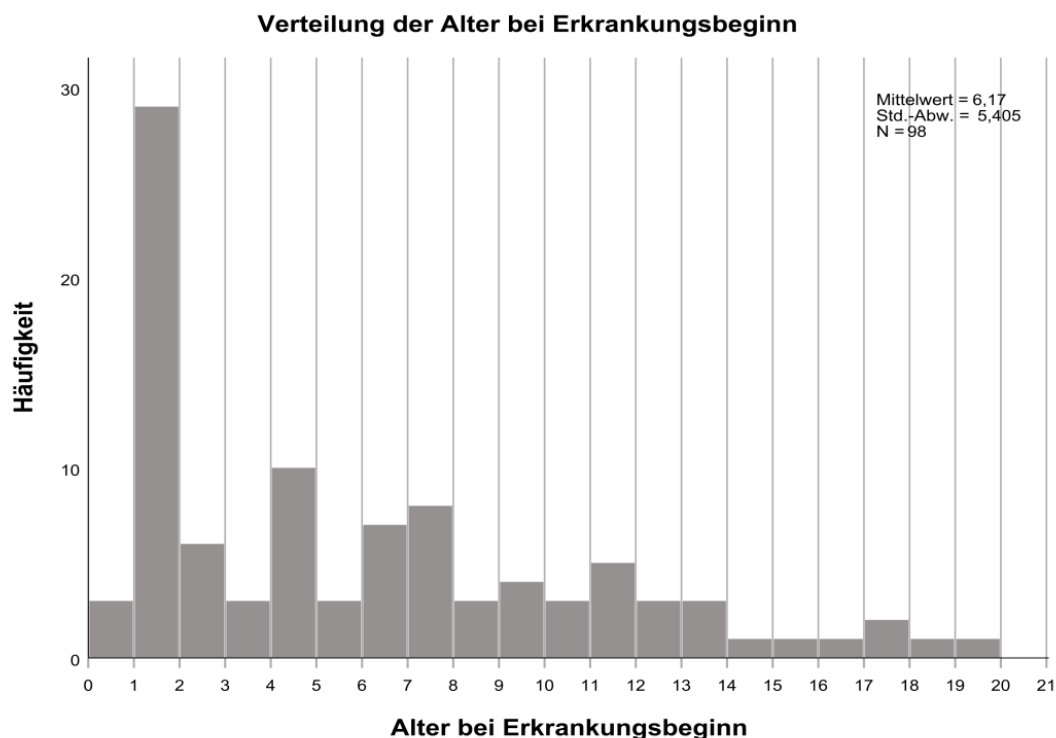


Abbildung 1: Histogramm der Verteilung der Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren) der Gesamtkohorte. Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.

In Abbildung 1 wird sichtbar, dass die Altersverteilung zum symptomatischen Erkrankungsbeginn bei den Patienten mit MLD kein gleichmäßig verteiltes Kontinuum beschreibt. Man sieht einen großen Peak bei der spätinfantilen Kohorte zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr (Elgün et al., 2021). Bei den juvenilen Patienten lassen sich kleinere

Schwankungen in der Verteilung nach Alter bei Erkrankungsbeginn herausstellen. Es gibt hierunter eine kleine Häufung der Fälle, die in Alter von 4 bis 5 Jahren erkrankt sind und wiederum eine Häufung von MLD-Patienten, die im Alter von 6 bis 8 Jahren erkrankt sind. Die adulte Kohorte kann anhand unserer Daten nicht herausgearbeitet werden.

Im nächsten Analyseschritt werden Altersgruppen nach der Art ihrer jeweiligen Symptomatik, die sie zu Beginn ihrer Erkrankung aufwiesen, dargestellt in Abbildung 2, beschrieben.

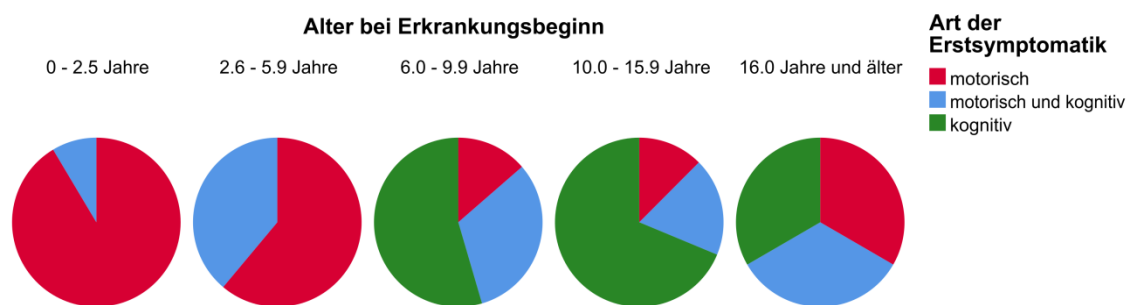


Abbildung 2: Die Darstellung zeigt die Verteilung nach Symptomgruppen bei Beginn der Erkrankung in motorisch, motorisch und kognitiv oder kognitiv in Abhängigkeit von vordefinierten Altersgruppen bei Beginn der Erkrankung. Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.

Zu sehen ist, dass die spätingfantile Gruppe (n = 35) fast ausschließlich (91 %) rein motorisch auffällig wird und insgesamt die Gruppe der früh erkrankten Kinder 0 bis 2,5 Jahre und 2,6 bis 5,9 Jahre (n = 18) immer auch eine motorische Komponente in ihrer Erstsymptomatik mit aufweist, wenngleich die Gruppe frühjuvenilen Kinder zu 39 % mit einer gemischt kognitiven und motorischen Symptomatik zu Beginn ihrer Erkrankung auffällig wird (Elgün et al., 2021). Bei der juvenilen Gruppe ab 6 Jahren steigt der Anteil der rein kognitiv beginnenden Kinder von 55 % bei den 6,0- bis 9,9-Jährigen (n = 22) auf knapp 69 % bei den 10,0- bis 15,9-Jährigen (n = 16) während gleichermaßen der Anteil der rein motorischen sowie kognitiv und motorischen Erstsymptomatik geringer wird. Die adulte Gruppe muss mit etwas Abstand betrachtet werden, da wie bereits beschrieben unsere Kohorte nur 6 Patienten umfasst, die sich wie man sieht in je 2 Patienten pro Erstsymptomatik-Klasse aufteilen, was aber sicher keine Aussage über die Gesamtkohorte der adulten MLD zulässt. Festzuhalten sei trotzdem, dass es ganz offensichtlich auch bei der älteren Patientenkohorte Patienten gibt, die rein motorisch beginnen und bisher wenig in der Literatur beschrieben sind.

Begutachtet man nun weiter die Erstsymptomatik und teilt diese nicht in vorgeschriebene Gruppen ein, sondern stellt das Alter bei Erkrankungsbeginn unter Differenzierung der Art der Erstsymptomatik dar (Abb. 3), so sieht man auch hier, dass die Gruppe der rein motorischen Symptomatik (n = 50) zum größten Teil die sehr jung erkrankte Gruppe repräsentiert, mit einem Mittelwert (M) im Alter bei Erkrankungsbeginn von 3,44 Jahren (Standardabweichung (SD) = 3,93 Jahre). Im Vergleich hierzu sind die Patienten mit gemischter Symptomatik (motorisch und kognitiv; n = 22) zu Beginn ihrer Erkrankung im Schnitt 7,04 Jahre (SD = 4,73 Jahre) und die kognitiv beginnenden Patienten (n = 25) 11,01 Jahre (SD = 5,08) alt (p Werte sind der Abbildung zu entnehmen).

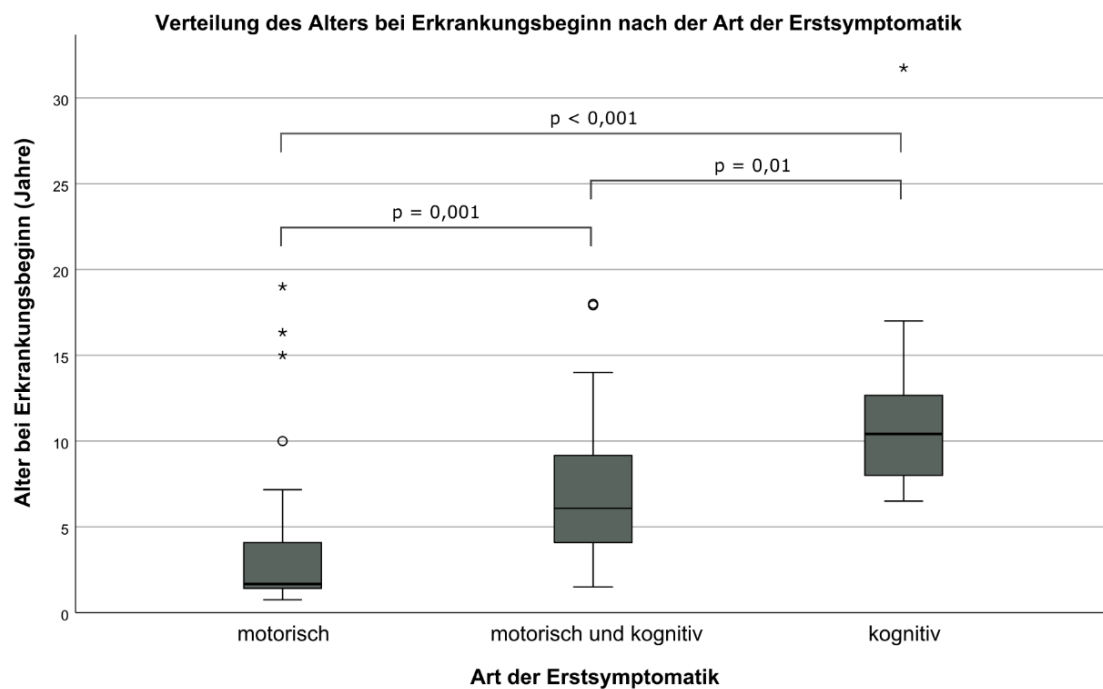


Abbildung 3: Verteilung des Erkrankungsalters der Patienten innerhalb der Erstsymptomatik-Klassen motorisch, motorisch und kognitiv und kognitiv.

4.2. Analyse des natürlichen Krankheitsverlauf

Zur Verlaufsbeschreibung der grobmotorischen Abbauprozesse der MLD-Patientenkohorte wurden die prägnanten GMFC-MLD Level 2 und Level 5 analysiert (Elgün et al., 2021). Das zweite Level ist definiert durch den Verlust des freien Gehens, Level 5 durch den Verlust sämtlicher Willkürmotorik (Gehen, Rollen, Krabbeln, Drehen) mit Ausnahme der zu diesem Zeitpunkt noch erhaltenen Kopfkontrolle (Elgün et al., 2021, Kehrer et al., 2011).

Um Funktionsverlust im Bereich der Ernährung herauszustellen, werden wiederum ein früher Parameter, in diesem Fall Schluckstörungen, und ein später Parameter des Funktionsverlustes dargestellt, der Beginn einer künstlichen Ernährung mittels Ernährungssonden (PEG oder Magensonde) (Elgün et al., 2021).

Einen weiteren wichtigen Bereich der Krankheitsprogression bildet der Abbau im Bereich der Sprache mit ersten Sprachauffälligkeiten / Beginn des Sprachabbaus und dem kompletten Sprachverlust (Elgün et al., 2021).

Darüber hinaus wird der Verlust von Kulturtechniken, definiert durch Verlust der Fähigkeit zu Lesen, Schreiben und Mengen zu erfassen, für die juvenile Kohorte ab 6 Jahren dargestellt, da man diese Fähigkeiten, zunächst ermächtigt seinen muss, um dessen Verlust beurteilen zu können (Elgün et al., 2021).

Zur Analyse des natürlichen Krankheitsverlaufes konnte auf einen Beobachtungszeitraum ab dem Auftreten erster Krankheitssymptome von im Schnitt 16,19 Jahren bei einer großen Varianz in den Daten von mindestens 1,9 Jahren bis maximal 47,1 Jahren ($SD = 12,20$ J) zurückgegriffen werden. Die Varianz ergab sich aufgrund von einer, zum Teil, fehlenden Möglichkeit einer weiteren Verlaufsbeobachtung (Kontaktabbruch im Verlauf), aufgrund eines laufenden Krankheitsprozesses bei erst später in die Studie aufgenommenen Patienten oder dem Eintreten eines Todesfalles im Verlauf.

4.2.1. Einflussfaktor: Alter bei Erkrankungsbeginn

Betrachtet man den natürlichen Krankheitsverlauf unter Differenzierung der bestehenden Alterseinteilung nach Beginn erster krankheitsspezifischer Auffälligkeiten, so sieht man bei allen erfassten Parametern (Abb. 4 a - f), dass die Gruppe der spätinfantilen MLD (Abb. 4: *blau*; 0 – 2,5 Jahre) immer den steilsten Verlauf und die damit einhergehende

stärkste Progression aufweist (Elgün et al., 2021). Die Gruppe der zwischen 2,6 bis 5,9 Jahren erkrankten Kindern (Abb. 4: *rot*) zeigt im Vergleich zur Gesamtkohorte eine ähnlich schnelle Progression und liegt im Krankheitsverlauf tendenziell näher bei der spätinfantilen Kohorte als bei der restlichen juvenilen Kohorte (Elgün et al., 2021). Im statistischen Vergleich weisen die beiden jungen Gruppen bei den Parametern GMFC-MLD Level 2 und 5, Schluckbeschwerden und Sprachverlust einen signifikanten Unterschied auf (GMFC-MLD 2: $p < 0.001$; GMFC-MLD 5: $p = 0,002$; Schluckbeschwerden: $p = 0,03$; Sprachverlust: $p=0.03$), bei den Parametern Ernährungs-sonde und Sprachabbau sind keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der beiden früh erkrankten Gruppen vorhanden und weisen bezüglich dieser Parameter eine entsprechend ähnlichen Krankheitsverlauf ein (Ernährungs-sonde: $p = 0,57$; Sprachabbau: $p = 0,11$) (Elgün et al., 2021). Diese Verlaufsdarstellung passt zu der Feststellung, dass sich die Gruppen, auch in der Betrachtung der Erstsymptomatik, sehr ähnlich, aber nicht gleichzusetzen, sind (Elgün et al., 2021).

Die mittlere Altersgruppe der juvenilen Patienten (Abb. 4: *grün*; 6,0 – 9,9 Jahre) zeigt in der Betrachtung aller Parameter einen signifikant von den beiden frühen Gruppen abgrenzbaren Verlauf und scheint in der grafischen Betrachtung der Krankheits-Progression einen mittelschnellen Verlauf einzunehmen ($p < 0.005$). Des Weiteren lässt sich herausstellen, dass in der statistischen Auswertung der Kaplan- Meier Überlebenskurven, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen der spätjuvenilen MLD (6,0 – 9,9 Jahre vs. 10,0 – 15,9 Jahre) ausmachbar ist ($p > 0,1$) (Elgün et al., 2021), wengleich die mittlere juvenile Gruppe (6,0 – 9,9 Jahre, Abb. 4: *grün*) alle Parameter im Mittel etwas früher im Krankheitsverlauf erreicht als die spätere juvenile Gruppe (10,0 – 15,9 Jahre, Abb. 4: *orange*) und auch in der optischen Darstellung ein Unterschied im Krankheitsverlauf der beiden Gruppen vermutet werden könnte, mit einen annehmbar langsameren Progress in der älteren juvenilen Gruppe (10,0 – 15,9 Jahre).

Die Darstellung der adulten Gruppe (Abb. 4: *gelb*) dient in den Abbildungen lediglich einer Tendenzordnung. Tendenziell könnte man, den Graphen nach, annehmen, dass die Gruppe der adulten Patienten einen sehr ähnlichen Verlauf aufweist, wie die Gruppe der juvenilen MLD über 10 Jahre.

GMFC-MLD 2 und 5 (Abb. 4 a - b)

Im Mittel (Mittelwert = M) erreicht ein spätinfantiler Patient das GMFC-MLD Level 2 mit 0,43 Jahren (SD = 0,09 Jahren (J)) und Level 5 mit 1,15 Jahren (SD = 0,12 J), aber auch die frühjuvenile Kohorte durchläuft diese motorische Progression innerhalb der ersten 2 ½ Jahre nach Erkrankungsbeginn (GMFC-MLD 2: M = 1,63 J, SD = 0,32 J; GMFC-MLD 5: M = 2,47 J, SD = 0,50 J) (Elgün et al., 2021). Die Patienten, die im Alter von 6 bis 9,9 Jahren Erkrankten, erleiden den Verlust des freien Gehens (GMFC-MLD 2) im Schnitt 9,37 Jahre nach Erkrankungsbeginn (SD = 3,13 J) und den Verlust sämtlicher Willkürmotorik (mit Ausnahme der Kopfkontrolle; GMFC-MLD 5) circa anderthalb Jahre später (M = 10,89 J, SD = 3,20 J). Die ältere juvenile Kohorte (10,0 – 15,9 Jahre) erreicht beide Level im Mittel 18 Jahre nach Erkrankungsbeginn (GMFC-MLD 2: M = 18,41 J, SD = 4,65 J; GMFC-MLD 5: M = 18,27 J, SD = 4,26 J). Fasst man die spätjuvenile Gruppe (6,0 – 15,9 Jahre), unter Berücksichtigung der statistischen Ergebnisse, die besagen, dass sich die Untergruppen nicht relevant voneinander absetzen, zusammen, so erleiden die Patienten dieser Kohorte den Verlust des freien Gehens (GMFC-MLD 2) im Schnitt nach 13,21 Jahren (SD = 2,86 J), den nahezu vollständigen Verlust der Willkürmotorik (GMFC-MLD 5) nach 14,41 Jahren (SD = 2,80 J) (Elgün et al., 2021).

Schluckstörungen und künstliche Ernährung (PEG/Magensonde) (Abb. 4 c - d)

Bei den spätinfantilen und frühjuvenilen Kohorten treten Schluckstörungen im Mittel nach knapp über einem bzw. über zwei Jahren auf (spätinfantil: M = 1,15 J, SD = 0,12 J; frühjuvenil: M = 2,17 J, SD = 0,50 J), während eine künstliche Ernährung bei beiden Gruppen ungefähr 3 Jahre nach Erkrankungsbeginn vonnöten wird (spätinfantil: M = 3,19 J, SD = 0,69 J; frühjuvenil: M = 3,50 J, SD = 0,74 J) (Elgün et al., 2021). Damit nehmen diese beiden Gruppen, wie auch in Abbildung 4 (c - d) sichtbar, eine große Distanz zu den beiden restlichen juvenilen Gruppen ein, die eine Schluckstörungen im Schnitt erst mit 12 bzw. 15 Jahren entwickeln (6,0 – 9,9 J: M = 12,17 J, SD = 3,27 J; 10,0 – 15,9 J: M = 15,42 J, SD = 3,15 J) und einen Bedarf an PEG oder Magensonde (Ernährungssonde) sogar erst nach 20 bzw. 29 Jahren ab Erkrankungsbeginn entwickeln (6,0 – 9,9 J: M = 20,66 J, SD = 3,43 J; 10,0 – 15,9 J: M = 29,38 J, SD = 3,27 J). Fasst man die spätjuvenile Gruppe (6,0 – 15,9 Jahre), wiederum unter Berücksichtigung der statistischen Ergebnisse,

zusammen, so treten Schluckbeschwerden im Schnitt nach 13,63 Jahren (SD = 2,52 J) auf, zum Einsatz einer Ernährungssonde kommt es in der Folge durchschnittlich 24,74 Jahre nach Erkrankungsbeginn (SD = 2,79 J) (Elgün et al., 2021).

Sprachabbau/-auffälligkeiten und Sprachverlust (Abb. 4 e - f)

Bei der spätinfantilen Gruppe kommt es zum Beginn des Sprachabbaus / ersten Sprachauffälligkeiten bereits im ersten Jahr nach Erkrankungsbeginn (M = 0,87 J, SD = 0,09 J), aber auch die frühjuvenile Gruppe ist mit M = 1,37 Jahren (SD = 0,35 J) hiervon nicht weit entfernt (Elgün et al., 2021). Ein Sprachverlust tritt bei beiden Gruppen dann knapp ein Jahr später ein (spätinfantil: M = 1,63 J, SD = 0,35 J; frühjuvenil: M = 2,54 J, SD = 0,45 J) (Elgün et al., 2021). Bei der mittleren juvenilen Gruppe (6,0 – 9,9 Jahre) kommt es im Schnitt 4,77 Jahre (SD = 1,50 J) nach Erkrankungsbeginn zum Sprachabbau und M = 12,77 Jahre (SD = 3,50 J) nach Erkrankungsbeginn zum vollständigen Verlust expressiver Sprache. Bei der späten juvenilen Gruppe (10,0 – 15,9 Jahre) kommt es erst später im Krankheitsverlauf zum Sprachabbau und Sprachverlust (Sprachabbau: M = 7,88 J, SD = 2,58 J; Sprachverlust: M = 21,72 J, SD = 4,20 J). Fasst man die spätjuvenile Gruppe (6,0 – 15,9 Jahre), wie zuvor ausgeführt, zu einer Gruppe zusammen, so kommt es Schnitt 5,97 Jahre (SD = 1,37 J) nach Erkrankungsbeginn zu ersten Sprachauffälligkeiten / Sprachabbau, den vollständigen Verlust expressiver Sprache erleiden die Patienten nach M = 16,74 Jahren (SD = 2,97 J) (Elgün et al., 2021).

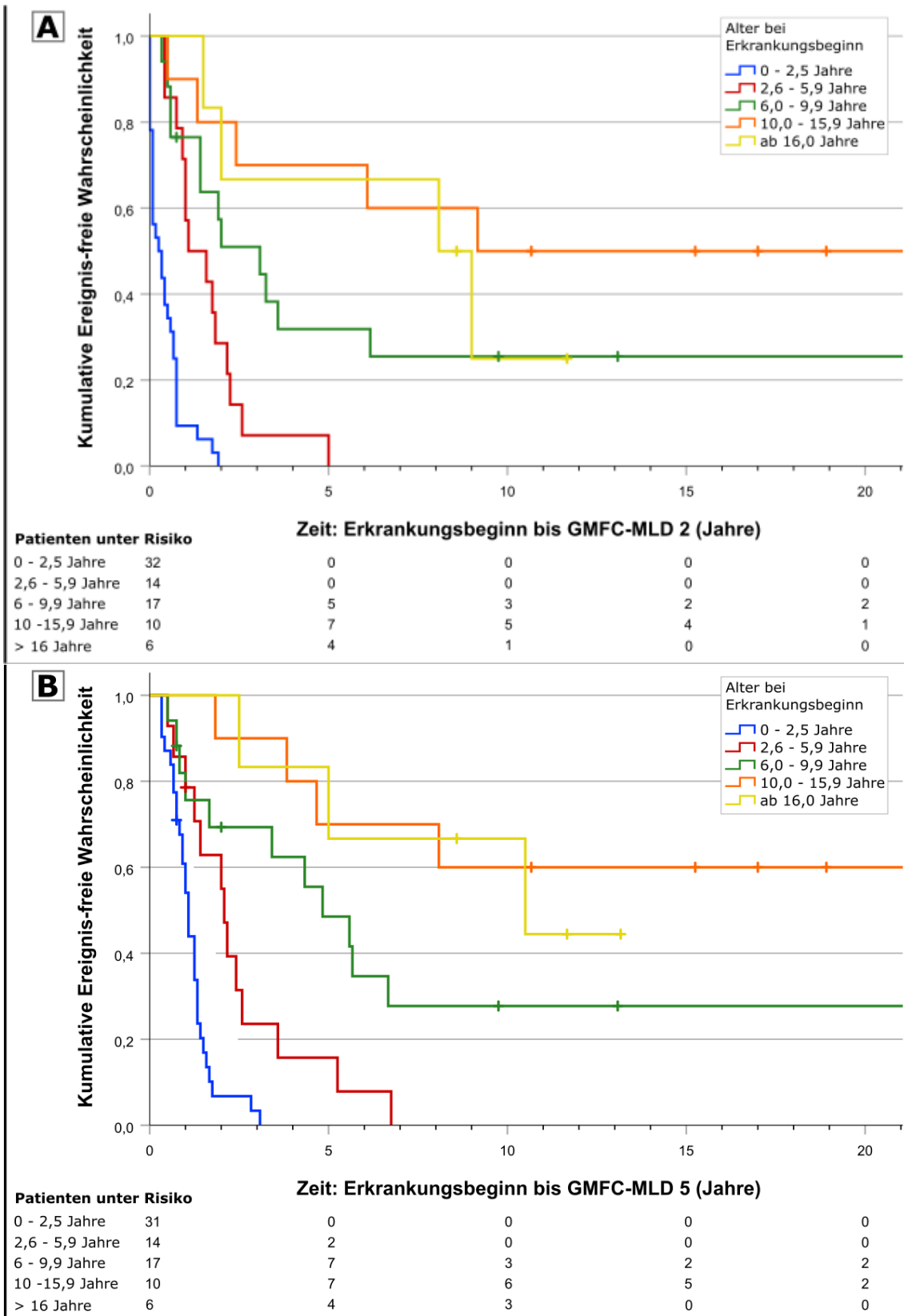


Abbildung 4 a-b: Kaplan Meier Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn im natürlichen Krankheitsverlauf, welcher prägnant dargestellt ist durch A (oben) GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten) GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 4 c-d und Abbildung 4 e-f.

Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.

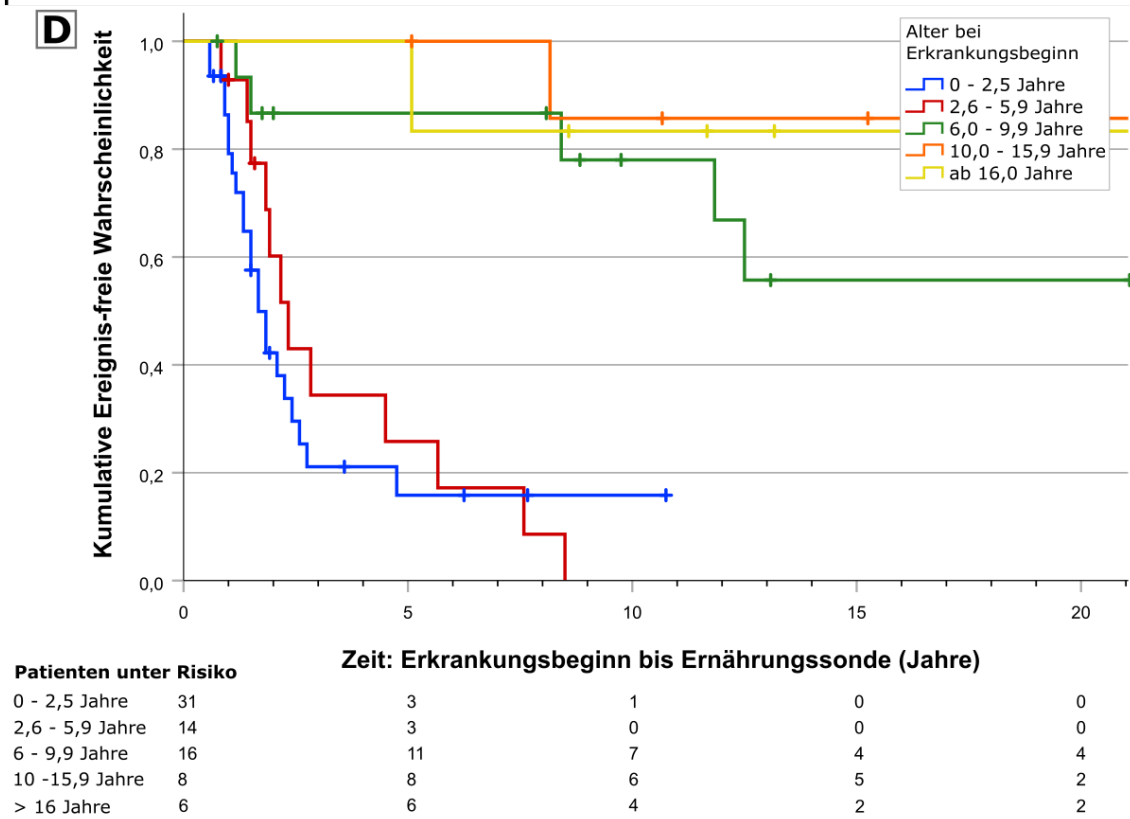
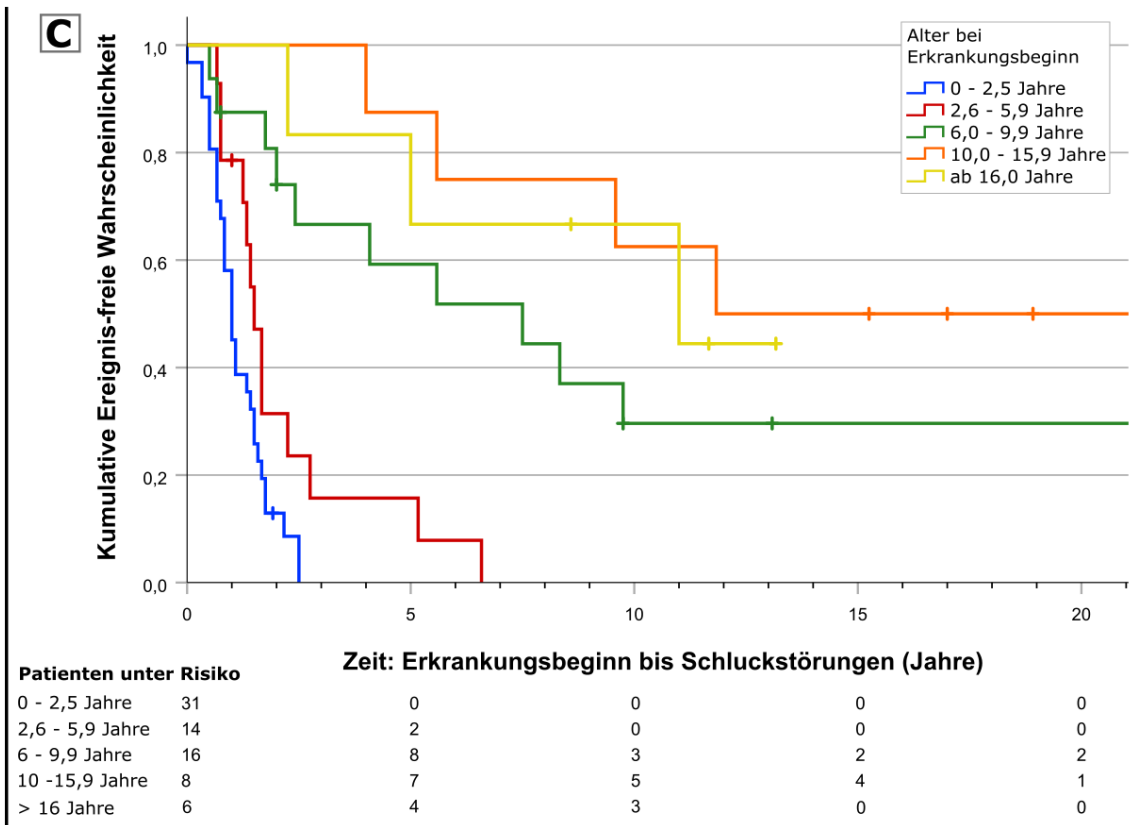


Abbildung 4 c-d: Kaplan Meier Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn im natürlichen Krankheitsverlauf, welcher prägnant dargestellt ist durch C (oben) den Beginn von Schluckstörungen und D (unten) den Einsatz einer Ernährungssonde (PEG/Magensonde). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 4 a-b und Abbildung 4 e-f.

Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.

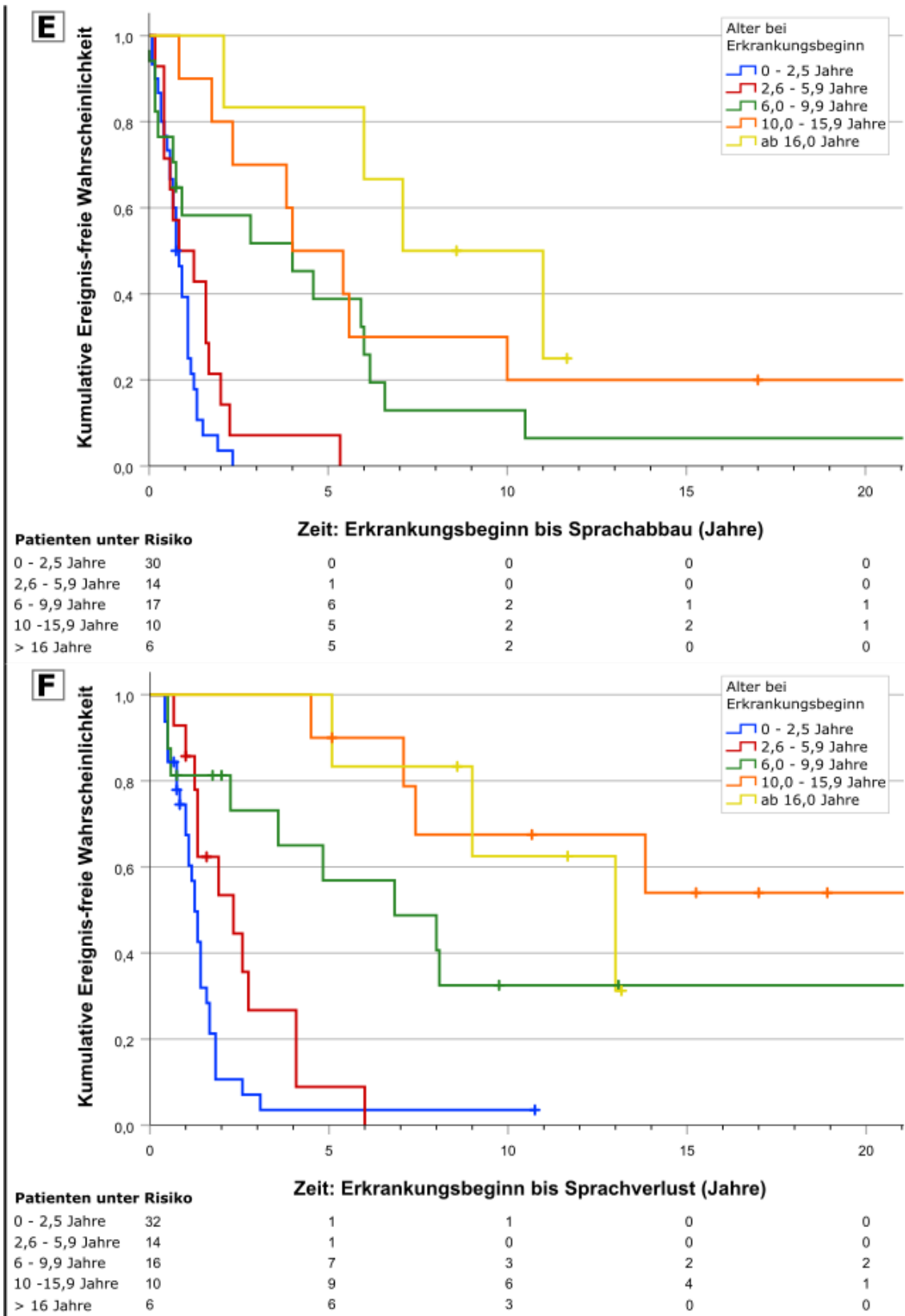


Abbildung 4 e-f: Kaplan Meier Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn im natürlichen Krankheitsverlauf, welcher prägnant dargestellt ist durch E (oben) den Beginn des Sprachabbaus und F (unten) den Verlust expressiver Sprache. Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 4 a-b und Abbildung 4 c-d. Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.

Verlust von Kulturtechniken

In der Abbildung 5 des Verlaufsparameters „Verlust von Kulturtechniken“ (Kulturverlust) sieht man, dass die Tendenz, die bereits in restlichen Parametern (Abb. 4 a - f) sichtbar wurde auch für diesen den Krankheitsverlauf beschreibenden Funktionsverlust gilt. Je jünger die Gruppe bei Erkrankungsbeginn ist, umso schneller scheint die Progression im Krankheitsverlauf. Bei der Gruppe der 6- bis 9,9-Jährigen (bei Erkrankungsbeginn) kommt es im Schnitt nach 2,64 Jahren (SD = 0,78 J) zum Verlust des Schreibens, Lesens und Mengen zu erfassen. Die Gruppe der 10- bis 15,9-Jährigen (bei Erkrankungsbeginn) verliert hingegen etwas später, (M =) 5,52 Jahre (SD = 2,14 J) nach Erkrankungsbeginn diese Funktionen, ähnlich zur Kohorte der über 16-Jährigen (bei Erkrankungsbeginn) mit M = 6,85 Jahren (SD = 2,05 J). Wie schon zuvor bei der juvenilen Kohorte ab 6 Jahren können unter Berücksichtigung der Signifikanzwerte keine Abgrenzung des Krankheitsverlaufs dieser Gruppen erfolgen ($p > 0,05$).

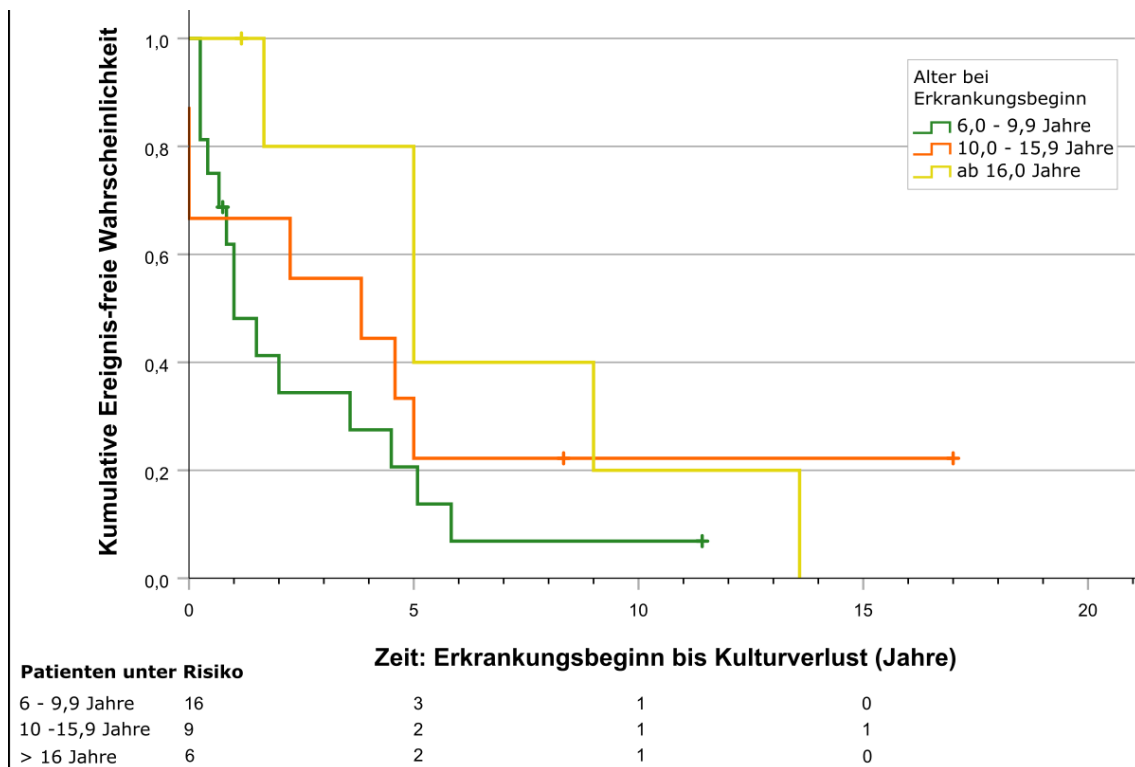


Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn für den Verlaufsparameter Kulturverlust (= Verlust von Kulturtechniken) gekennzeichnet durch den Verlust der Fähigkeiten zu Lesen, Schreiben und Mengen zu erfassen.

Zusammenfassung: Einflussfaktor: Alter bei Erkrankungsbeginn

Zusammenfassend lässt sich herausstellen, dass für nach Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der Alterskohorten nach Erkrankungsalter, herauszustellen ist, dass die Gruppe der spätinfantilen Kohorte die schnellste Krankheitsprogression aufweist, aber auch die frühjuvenile Gruppe im Verlauf der spätinfantilen ähnlich ist und nur eine geringfügig langsamere Progression zeigt (Elgün et al., 2021). Die Gruppen mit einem Erkrankungsbeginn ab einem Alter von 6 Jahren zeigen insgesamt eine deutlich langsamere Progression und lassen sich signifikant von den jüngeren beiden Gruppen abgrenzen (Elgün et al., 2021). Stellt man diese Gruppen (juvenil ab 6 Jahren und adult) hingegen alleinig gegeneinander ist kein signifikanter Verlaufsunterschied mehr herausstellbar (Elgün et al., 2021).

Hieraus schließend muss man nach der Betrachtung des Alters bei Erstsymptomatik folgende Gruppen unterteilen, um eine Differenzierung nach Krankheitsdynamik herauszustellen: spätinfantil, frühjuvenil (2,6 - 5,9 Jahre), spätjuvenil (jetzt zusammenfassend: 6,0 - 15,9 Jahre) und adult (> 16,0 Jahre).

4.2.2. Einflussfaktor: Art der Erstsymptomatik

Die weiterführende Analyse geht von der Hypothese aus, dass nicht nur das Alter bei Erkrankungsbeginn, sondern auch die Art der Erstsymptomatik eine wichtige Rolle für den weiteren Krankheitsverlauf spielt. Dem folgend wurden die zuvor beschriebenen Krankheitsverlaufs-Parameter unter Differenzierung der Gruppen ‚motorischer Erkrankungsbeginn‘ (n = 13), ‚motorisch und kognitiver Erkrankungsbeginn‘ (n = 17) und ‚kognitiver Erkrankungsbeginn‘ (n = 16) ausgewertet (Elgün et al., 2021). Eingeschlossen wurde bei dieser Auswertung alle Patienten ab einem Alter bei Erkrankungsbeginn von 2,6 Jahren, da 1.) die ausgeschlossene spätinfantile Kohorte einen bekannt homogenen rapiden Verlauf aufweist (Kehrer et al., 2011) und 2.) die spätinfantilen Patienten zu über 90 % eine rein motorische Erstsymptomatik haben, demnach eine Analyse unter Differenzierung unterschiedlicher Arten der Erstsymptomatik für diese Gruppe nicht geeignet ist (Elgün et al., 2021).

Die Abbildung 6 zeigt, dass die Gruppe jener Patienten, die eine rein kognitive und (ohne motorische Anteile) Symptomatik zum Erkrankungsbeginn aufwiesen sich in ihrem natürlichen Krankheitsverlauf, bezogen auf alle betrachteten Parameter, mit einer signifikant langsameren Progression von den Gruppen mit motorischer Symptomatik zum Erkrankungsbeginn abgrenzen ($p < 0,01$) (Elgün et al., 2021). Nicht voneinander abzugrenzen sind hingegen die beiden Gruppen mit motorischer Erstsymptomatik im Krankheitsverlauf ($p > 0,1$) (Elgün et al., 2021). Das Signifikanzmaß p kann, genauer aufgeschlüsselt, den Abbildungen entnommen werden. Es macht demnach also keinen effektiven Unterschied für den Krankheitsverlauf, ob eine motorische Erstsymptomatik mit oder ohne zusätzlich kognitive Symptomatik auftritt (Elgün et al., 2021). Klar herausstellbar ist, des Weiteren, dass ein Beginn der Erkrankung mit motorischen Auffälligkeiten mit einer raschen Verschlechterung im Krankheitsverlauf dieser Patienten einhergeht (Elgün et al., 2021).

Da keine Unterschiede zwischen den beiden motorisch beginnenden Patientenkohorten (mit und ohne kognitive Symptomatik) herausgestellt werden konnten, werden diese in der folgenden genaueren Beschreibung der einzelnen Verlaufsparameter, bereits zu einer Gruppe zusammengefasst.

GMFC-MLD 2 und 5 (Abb. 6 a - b)

Die Patienten, die mit 2,6 Jahren und älter erkranken und eine motorische Erstsymptomatik (mit und ohne kognitive Symptomatik) aufweisen, erleiden im Mittel den Verlust des freien Gehens schon innerhalb von 2 Jahren nach Beginn der Erkrankung (GMFC-MLD 2: $M = 2,20$ J, $SD = 0,40$ J), während die Kohorte, die eine kognitive Erstsymptomatik zu Erkrankungsbeginn aufweist, erst durchschnittlich 25 Jahre nach Erkrankungsbeginn nicht mehr frei Gehen kann (GMFC-MLD 2: $M = 25,36$ J, $SD = 3,24$ J) ($p < 0,001$). Das GMFC-MLD Level 5 erreichen beide Gruppen in Relation bereits kurz nach Erreichen des GMFC-MLD Levels 2, mit Verlust der Willkürmotorik (bei erhaltener Kopfkontrolle; GMFC-MLD 5) 3,43 Jahre ($SD = 0,53$ J) nach Erstsymptomen für die Kohorte mit motorischer Erstsymptomatik und $M = 26,82$ Jahre ($SD = 3,00$ J) für die Patienten mit kognitiver Erstsymptomatik ($p < 0,001$).

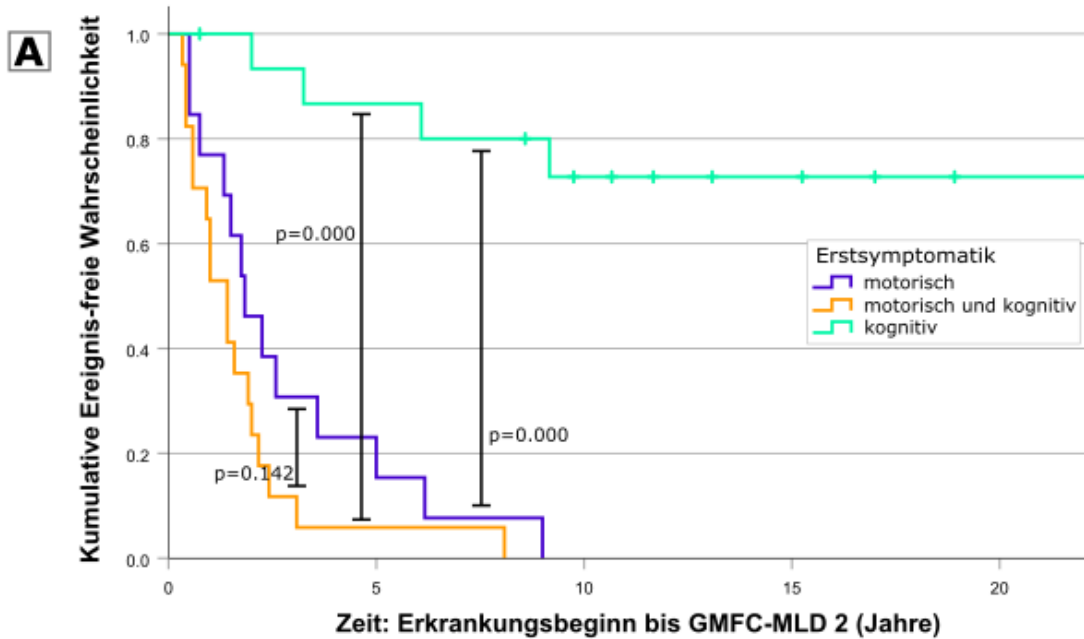
Schluckstörungen und künstliche Ernährung (PEG/Magensonde) (Abb. 6 c - d)

Ähnlich groß ist die Differenz betrachtet man die beiden Parameter, die Funktionseinschränkungen im Bereich der Nahrungsaufnahme beschreiben. Schluckstörungen entwickelt die Gruppe mit motorischer Erstsymptomatik im Mittel nach 3,71 Jahren ($SD = 0,66$ J), während die Patienten mit kognitiver Erstsymptomatik im Durchschnitt 21,85 Jahre ($SD = 2,96$ J) nach Erkrankungsbeginn eine Schluckstörung entwickeln ($p < 0,001$). Die Initiierung einer künstlichen Ernährung erfolgt dann im Schnitt 11,06 Jahre ($SD = 2,26$ J) nach Erkrankungsbeginn für die Patienten mit motorischer Erstsymptomatik und 29,04 Jahre ($SD = 2,52$ J) nach Erkrankungsbeginn für die Gruppe mit kognitiver Erstsymptomatik ($p = 0,001$).

Sprachabbau/-auffälligkeiten und Sprachverlust (Abb. 6 e - f)

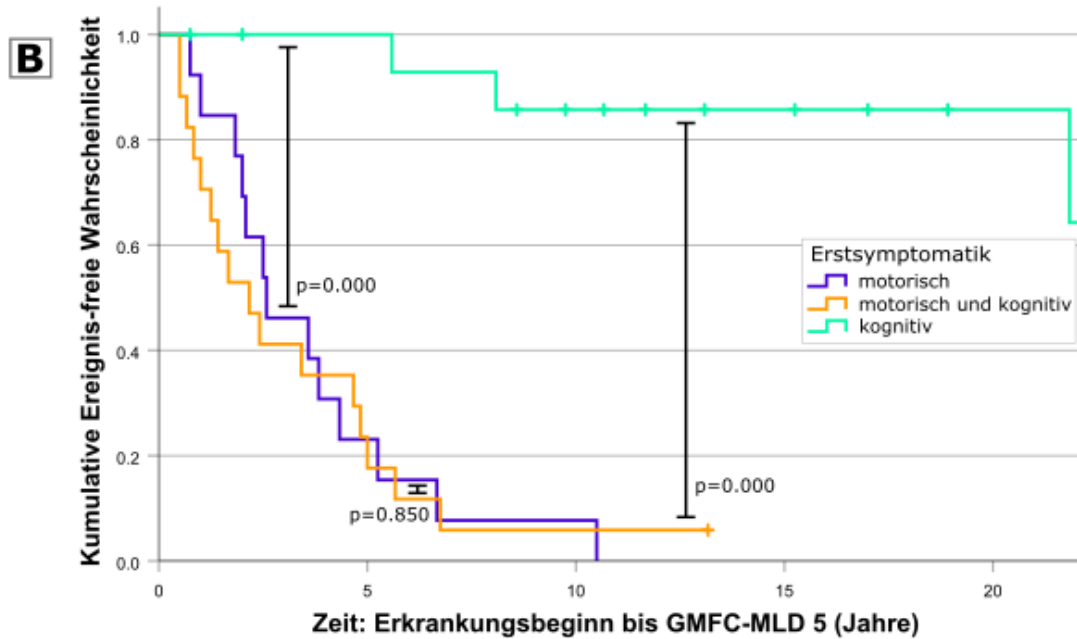
Erste die Sprache betreffende Auffälligkeiten entwickeln die Patienten mit motorischer Erstsymptomatik bereits ungefähr $2 \frac{1}{2}$ Jahre nach Erkrankungsbeginn ($M = 2,47$ J, $SD = 0,48$ J), während erste Anzeichen des Sprachabbaus die Patienten mit kognitiver Erstsymptomatik erst im Schnitt nach 11 Jahren betrifft ($M = 11,17$ J, $SD = 2,30$ J) ($p = 0,00$). Einen vollständigen Verlust der Sprache erleidet die Patientenkohorte mit motorischer Erstsymptomatik dann im Schnitt 4,55 Jahre ($SD = 0,71$ J) nach

Erkrankungsbeginn, die Patientenkohorte mit kognitiver Erstsymptomatik hingegen erst durchschnittlich 26,97 Jahre (SD = 3,03 J) nach Erkrankungsbeginn.



Patienten unter Risiko

motorisch	13	2	0	0	0
motorisch & kognitiv	17	1	0	0	0
kognitiv	16	13	9	6	3

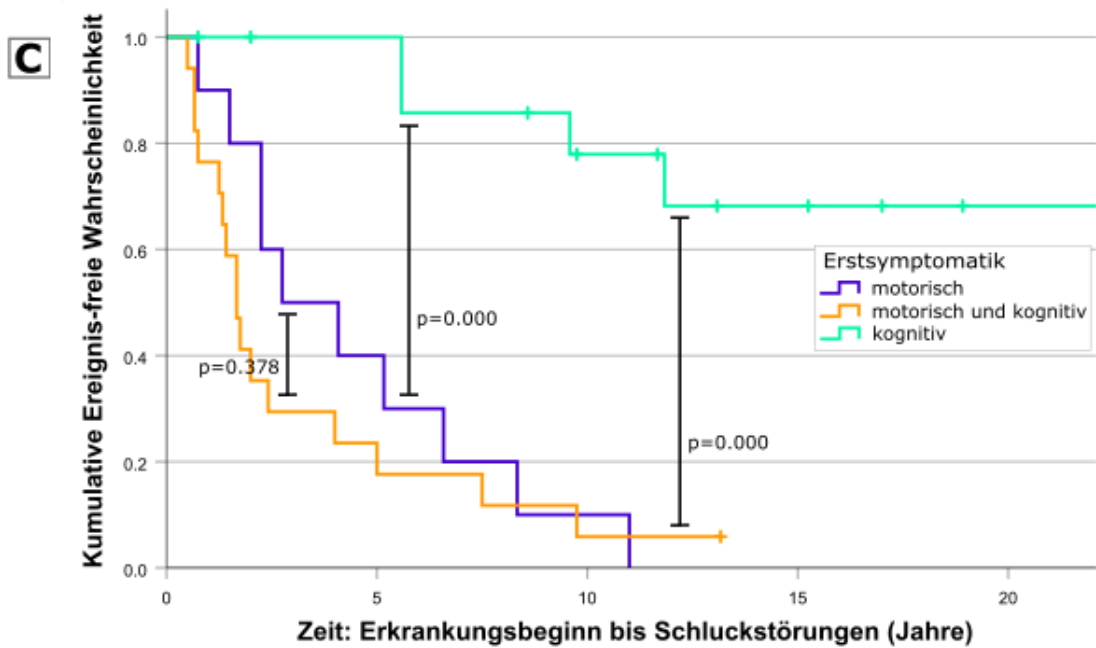


Patienten unter Risiko

motorisch	13	3	1	0	0
motorisch & kognitiv	17	3	1	0	0
kognitiv	16	14	10	7	4

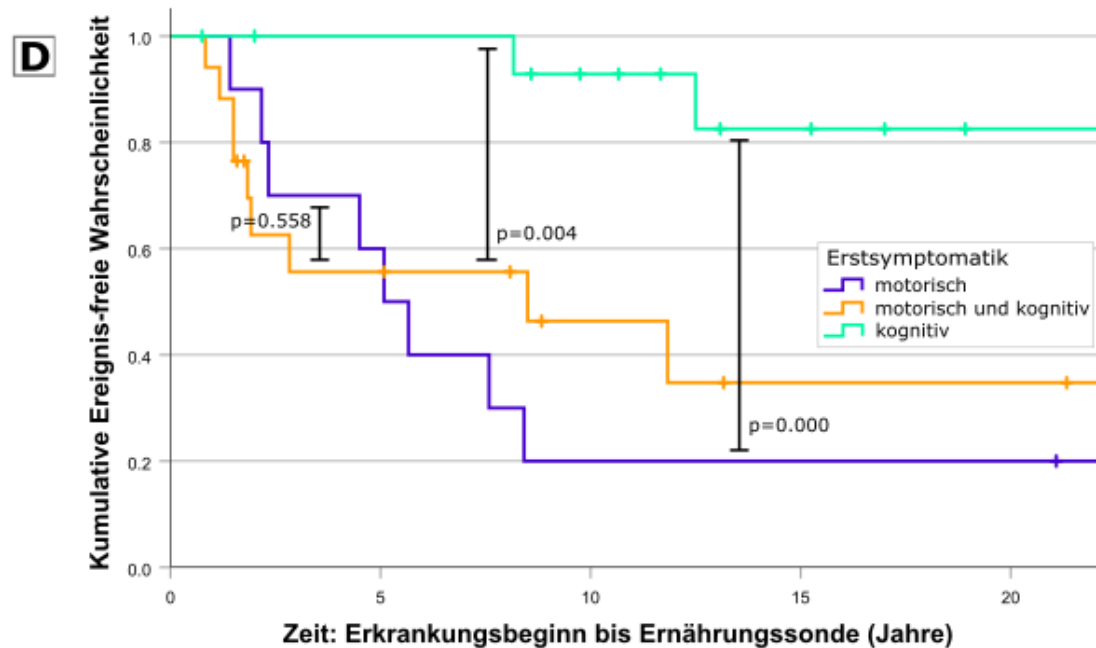
Abbildung 6 a-b: Kaplan Meier Überlebenskurven zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Differenzierung in Kohorten, die dieselbe Art der Erstsymptomatik („motorisch“, „motorisch und kognitiv“ oder „kognitiv“) aufwiesen (Ausgenommen spätinfantile Kohorte). Klinische Endpunkte: A (oben): GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten): GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 6 c-d und Abbildung 6 e-f.

Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.



Patienten unter Risiko

motorisch	10	4	1	0	0
motorisch & kognitiv	17	3	1	0	0
kognitiv	16	14	9	6	3

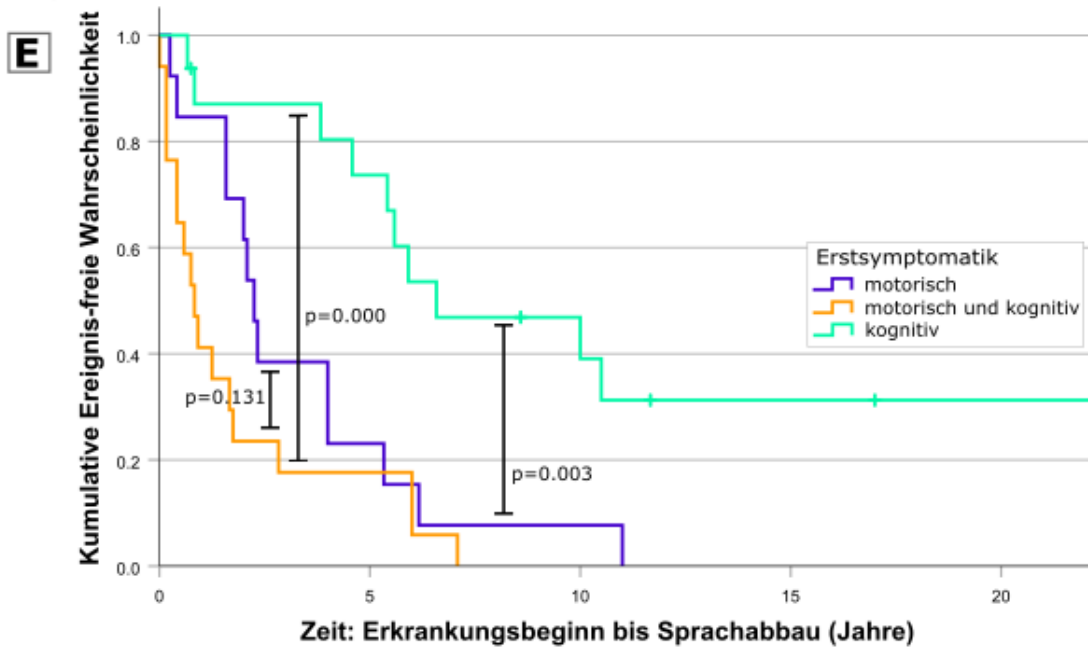


Patienten unter Risiko

motorisch	10	6	2	2	2
motorisch & kognitiv	17	8	4	2	2
kognitiv	16	14	11	7	4

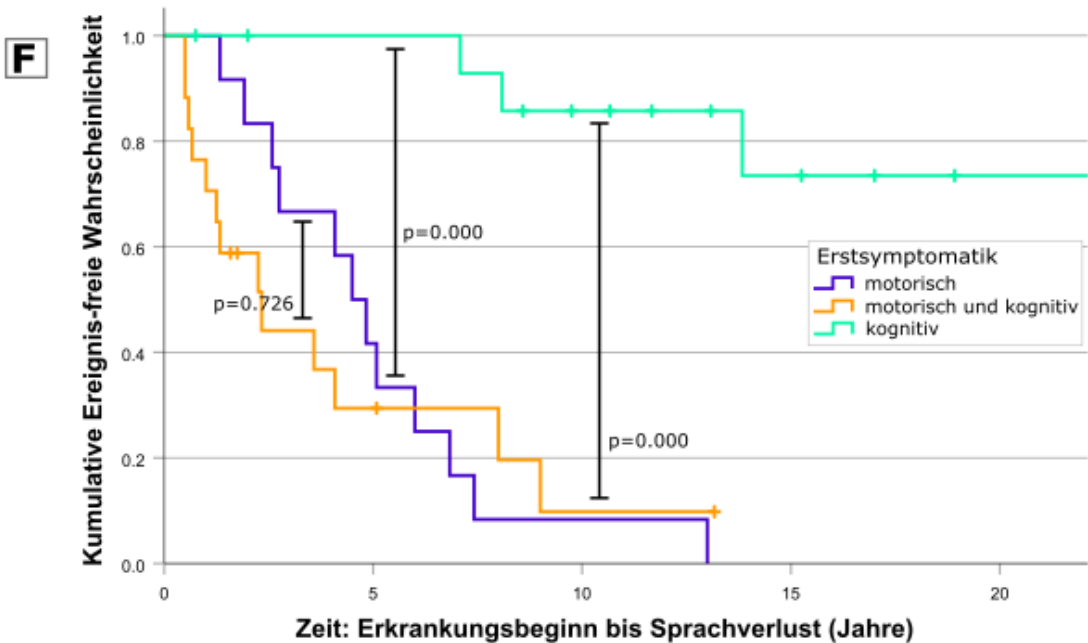
Abbildung 6 c-d: Kaplan Meier Überlebenskurven zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Differenzierung in Kohorten, die dieselbe Art der Erstsymptomatik („motorisch“, „motorisch und kognitiv“ oder „kognitiv“) aufwiesen (Ausgenommen spätinfantile Kohorte). Klinische Endpunkte: C (oben): Beginn von Schluckstörungen und D (unten): Einsatz einer Ernährungssonde (PEG/Magensonde). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 6 a-b und Abbildung 6 e-f.

Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.



Patienten unter Risiko

motorisch	13	3	1	0	0
motorisch & kognitiv	17	3	0	0	0
kognitiv	16	11	5	3	2



Patienten unter Risiko

motorisch	12	5	1	0	0
motorisch & kognitiv	17	4	1	0	0
kognitiv	16	14	10	6	3

Abbildung 6 e-f: Kaplan Meier Überlebenskurven zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Differenzierung in Kohorten, die dieselbe Art der Erstsymptomatik (,motorisch', ,motorisch und kognitiv' oder ,kognitiv') aufwiesen (Ausgenommen spätinfantile Kohorte). Klinische Endpunkte: E (oben): Beginn des Sprachabbaus und F (unten): Verlust expressiver Sprache. Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 6 a-b und Abbildung 6 c-d. Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt.

4.2.2.1. Analyse nach Art der Erstsymptomatik – bei den Kohorten ab einem Erkrankungsbeginn von 6 Jahren

Es wurde bisher herausgestellt, dass, betrachtet man die gesamte juvenile und adulte Kohorte, eine klare Subgruppen-Bildung in motorische und kognitiv Erstsymptomatik (ES) einen sinnvollen Prädiktor des Krankheitsverlaufs darstellt. Da wir jedoch auch vorher schon herausstellen konnten, dass die frühjuvenile Kohorte 1.) sehr ähnlich verläuft wie die spätinfantile Kohorte und sich statistisch signifikant von den älteren Kohorten im Verlauf abgrenzen lässt und 2.) ebenfalls eine mit ausschließlich motorischer Symptomatik auffallende Gruppe darstellt, betrachten wir im nächsten Schritt nur noch die ältere juvenile Kohorte ab 6 Jahren. Dies ist außerdem sehr lohnenswert, da hier die Kohorten-Einteilung nach Alter bei Erkrankungsbeginn keine signifikant unterschiedlichen Verlaufsformen der Kohorten ergab.

Verglichen wurden in diesem Analyseschritt jeweils die Gruppen der motorisch beginnenden Patienten (mit oder ohne zusätzliche kognitive Symptome = vereinfacht: motorische Erstsymptomatik) mit einem Erkrankungsbeginn zwischen 6,0 bis 9,9 Jahren beziehungsweise 10,0 bis 15,9 Jahren mit den kognitiv beginnenden Patienten (kognitive Erstsymptomatik) derselben Alterskohorten. In den Abbildungen 7 sieht man, dass auch für die beiden älteren juvenilen Kohorten signifikante Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen der motorisch beginnenden Gruppe (Abb. 7: motorische ES) und der kognitiv beginnenden Gruppe (Abb. 7: kognitive ES) existieren, in der statistischen Auswertung gilt dies ebenfalls für alle Parameter ($p < 0,01$ für GMFC-MLD 2, 5, Sprachabbau/ -verlust und Schluckstörungen im Vergleich der kognitive vs. motorisch beginnenden Gruppen) mit Ausnahme des Endpunktes „Ernährungssonde“, hier sind eine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen herausstellbar. Keine Unterschiede sind hingegen herausstellbar unter den Alterskohorten (6 - 9,9 bzw. 10 - 15,9 Jahre) sofern diese dieselbe Art der Erstsymptomatik (motorische Erstsymptomatik oder kognitive Erstsymptomatik) bei Erkrankungsbeginn aufweisen ($p > 0,2$). Demzufolge ist anzunehmen, dass diese beiden älteren juvenilen Kohorten rein vom Alter bei Erkrankungsbeginn nicht prognostisch voneinander abzugrenzen sind.

Da herausgestellt werden konnte, dass zwischen den Alterskohorten bei gleicher Erstsymptomatik kein Unterschied besteht, wird im Folgenden in der Beschreibung der

einzelnen Parameter die gesamte juvenile Kohorte, der ab 6 Jahren an MLD symptomatisch erkrankten, unter Differenzierung der Art der Erstsymptomatik beschrieben.

GMFC-MLD Level 2 und 5 (Abb. 7 a - b)

Das GMFC-MLD Level 2 erreicht in der Betrachtung der älteren juvenilen Kohorte (6 - 15,9 Jahre) die Gruppe der mit motorischen Symptomen auffällig gewordenen (motorischer Erstsymptomatik) bereits nach durchschnittlich 1,83 Jahren (SD = 0,46 J), während die Gruppe mit kognitiver Erstsymptomatik im Schnitt die ersten 24,37 Jahre (SD = 3,58 J) der symptomatisch gewordenen Erkrankung noch frei Gehen können ($p < 0,001$). Das GMFC-MLD Level 5 erreichen dann beide Gruppen, wie bisher unter allen Einflussfaktoren beschrieben, kurz später mit $M = 3,08$ Jahren (SD = 0,58 J) bei Patienten mit motorischer Erstsymptomatik und $M = 26,26$ Jahre (SD = 3,21 J) für die Kohorte mit kognitiver Erstsymptomatik ($p < 0,001$).

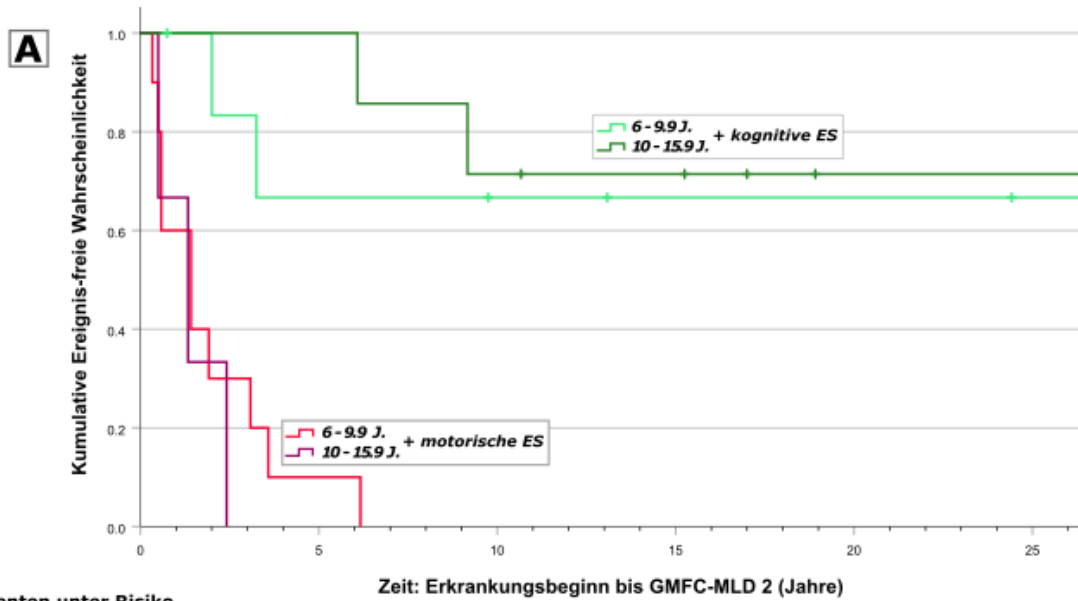
Schluckstörungen und künstliche Ernährung (PEG/Magensonde) (Abb. 7 c - d)

Schluckstörungen treten bei der Gruppe der mit motorischer Symptomatik auffällig gewordenen Kohorte im Durchschnitt 4,10 Jahre (SD = 1,05 J) nach Erkrankungsbeginn auf. Bei der Kohorte, der mit kognitiver Erstsymptomatik beginnenden Patienten vergehen hingegen durchschnittlich 21,27 Jahre (SD = 3,10 J) bis Schluckstörungen eintreten ($p < 0,001$). Vom Einsatz einer Ernährungssonde (PEG/ Magensonde) sind die Patienten der Gruppe der motorischen Erstsymptomatik im Durchschnitt nach 14,20 Jahren (SD = 3,31 J) betroffen, die kognitiv beginnenden Patienten im Vergleich hierzu nach 28,78 Jahren (SD = 2,66 J). Trotz einer erkennbaren Tendenz ist festzuhalten, dass hier keine statistisch signifikante Unterscheidung zu treffen ist ($p = 0,06$).

Sprachabbau/-auffälligkeiten und Sprachverlust (Abb. 7 e - f)

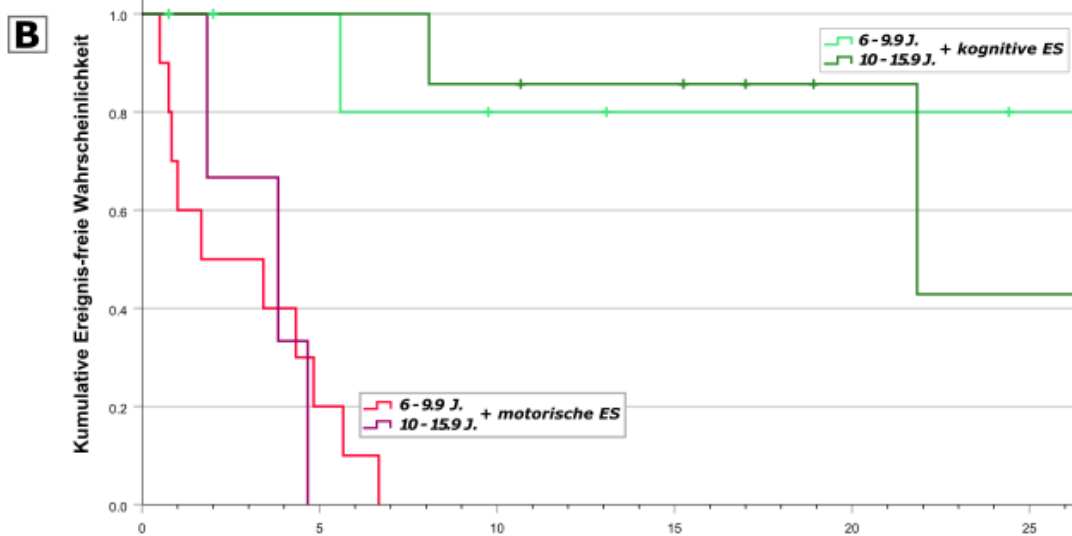
Ein Sprachabbau ist bei der Kohorte mit motorischer Erstsymptomatik im Schnitt 2,26 Jahre (SD = 0,61 J) nach Erkrankungsbeginn zu verzeichnen, eine Sprachverlust dann nach durchschnittlich 4,34 Jahren (SD = 0,87 J). Bei der Gruppe mit kognitiver Erstsymptomatik besteht erneut ein großer Abstand zur motorisch beginnenden Gruppe mit einem Sprachabbau / ersten Sprachauffälligkeiten nach $M = 9,61$ Jahren (SD = 2,24

J) und einem kompletten Sprachverlust nach durchschnittlich 26,42 Jahren (SD = 3,22 J)
(Sprachabbau: $p = 0,001$; Sprachverlust: $p < 0,001$).



Patienten unter Risiko

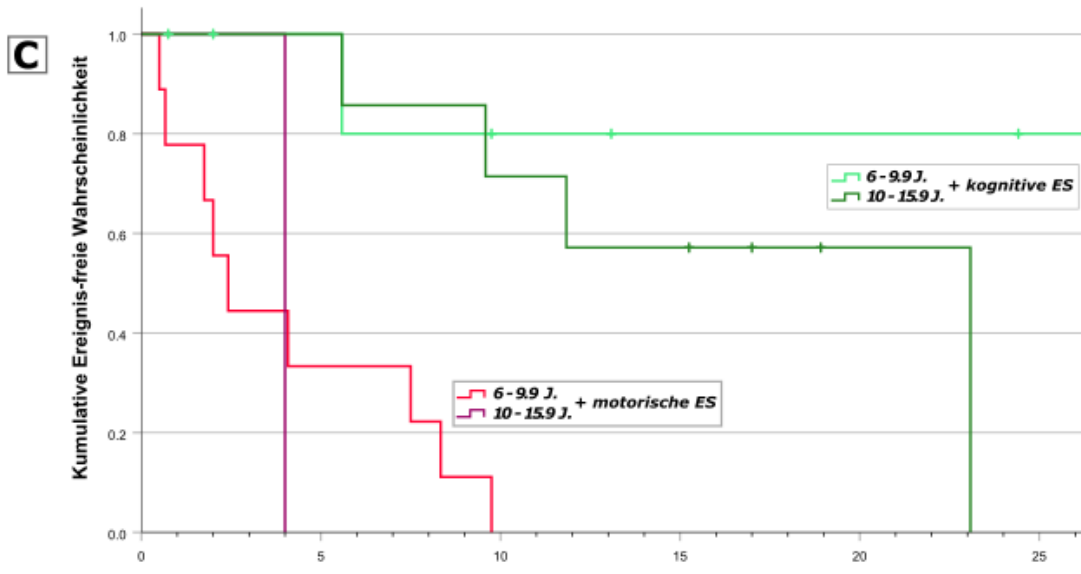
Kognitiv + 6-9,9J	7	4	3	2	2	1
Kognitiv + 10-15,9J	7	7	5	4	1	1
Motorisch + 6-9,9J	10	1	0	0	0	0
Motorisch + 10-15,9J	3	0	0	0	0	0



Patienten unter Risiko

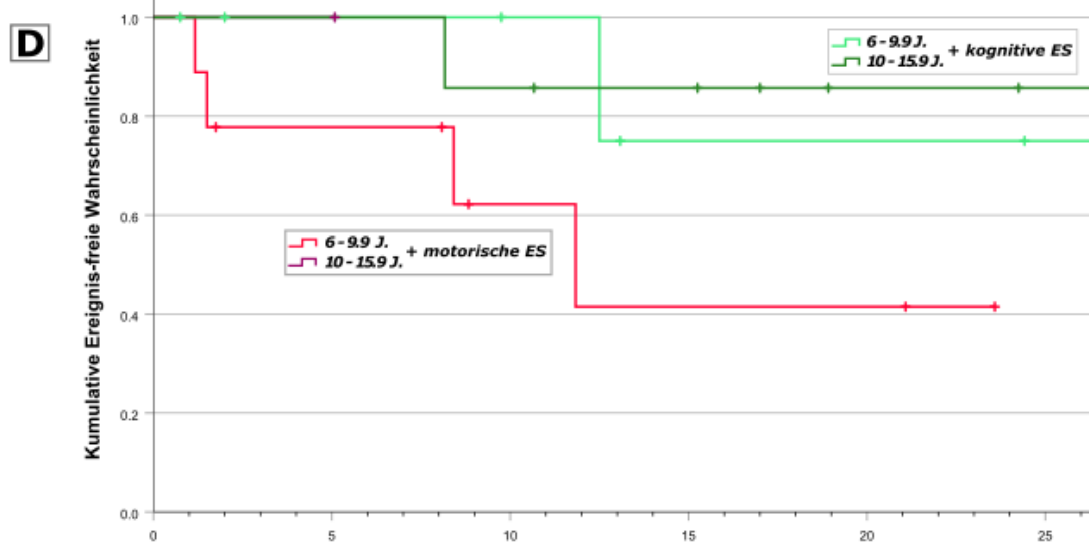
Kognitiv + 6-9,9J	7	5	3	2	2	1
Kognitiv + 10-15,9J	7	7	6	5	2	1
Motorisch + 6-9,9J	10	2	0	0	0	0
Motorisch + 10-15,9J	3	0	0	0	0	0

Abbildung 7 a-b: Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der Art der Erstsymptomatik (ES) bei den beiden älteren juvenilen Altersgruppen (6 – 9,9 Jahre und 10 – 15,9 Jahre). Klinische Endpunkte: A (oben): GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten): GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 7 c-d und Abbildung 7 e-f.



Patienten unter Risiko

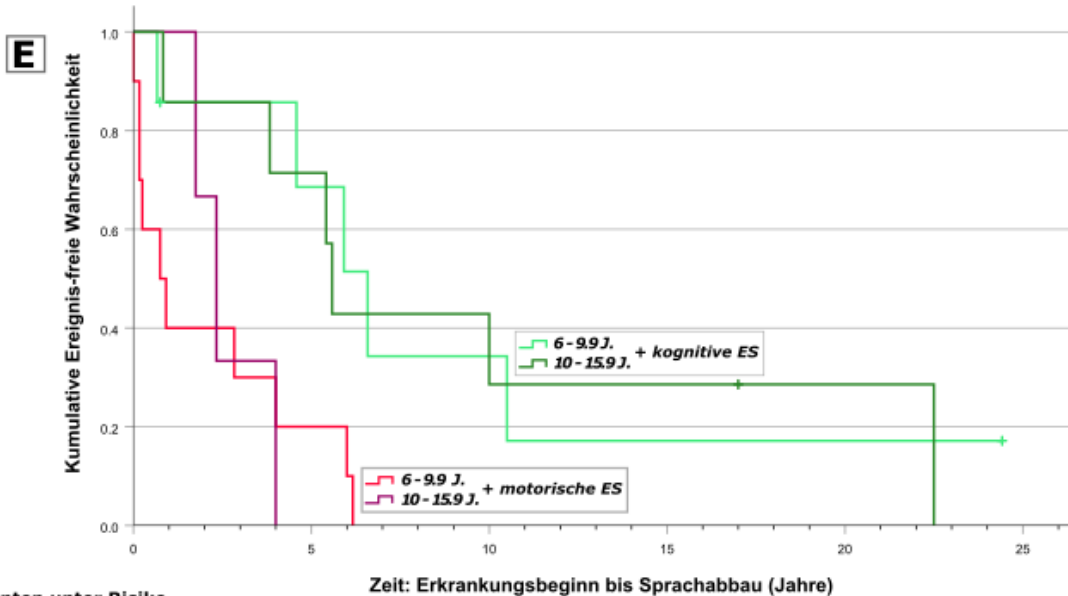
		Zeit: Erkrankungsbeginn bis Schluckstörungen (Jahre)				
		0-5	5-10	10-15	15-20	20-25
Kognitiv + 6-9,9J	7	5	3	2	2	1
Kognitiv + 10-15,9J	7	7	5	4	1	0
Motorisch + 6-9,9J	9	3	0	0	0	0
Motorisch + 10-15,9J	1	0	0	0	0	0



Patienten unter Risiko

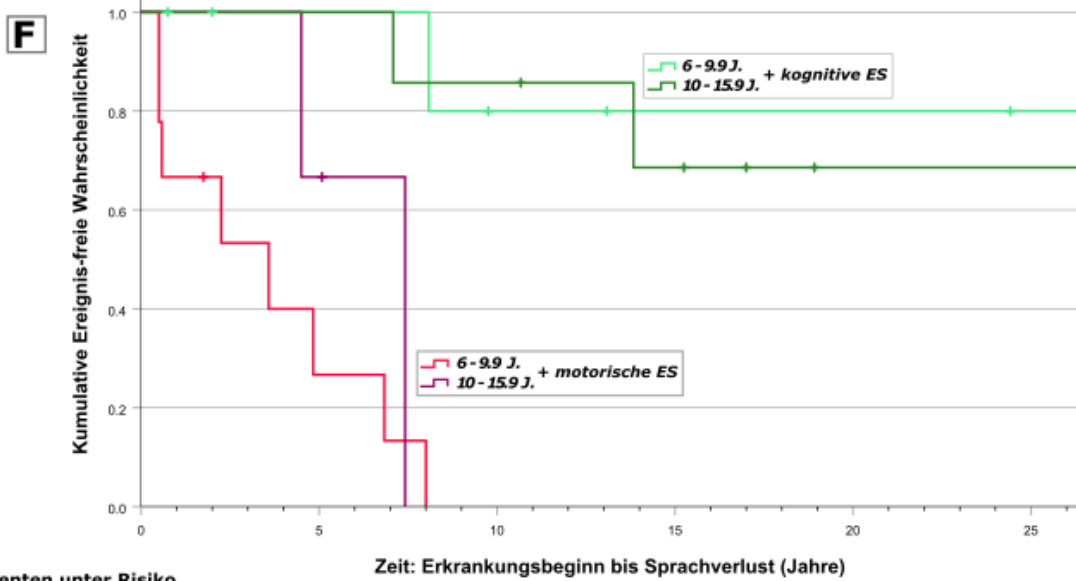
		Zeit: Erkrankungsbeginn bis Ernährungssonde (Jahre)				
		0-5	5-10	10-15	15-20	20-25
Kognitiv + 6-9,9J	7	5	4	2	2	1
Kognitiv + 10-15,9J	7	7	6	5	2	1
Motorisch + 6-9,9J	9	6	3	2	2	0
Motorisch + 10-15,9J	1	1	0	0	0	0

Abbildung 7 c-d: Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der Art der Erstsymptomatik (ES) bei den beiden älteren juvenilen Altersgruppen (6 – 9.9 Jahre und 10 – 15.9 Jahre). Klinische Endpunkte: C (oben): Beginn von Schluckstörungen und D (unten): Einsatz einer Ernährungssonde (PEG/Magensonde). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 7 a-b und Abbildung 7 e-f.



Patienten unter Risiko

	0	5	10	15	20	25
Kognitiv + 6-9,9J	7	4	2	1	1	0
Kognitiv + 10-15,9J	7	5	3	2	1	0
Motorisch + 6-9,9J	10	2	0	0	0	0
Motorisch + 10-15,9J	3	0	0	0	0	0



Patienten unter Risiko

	0	5	10	15	20	25
Kognitiv + 6-9,9J	7	5	3	2	2	1
Kognitiv + 10-15,9J	7	7	6	4	1	1
Motorisch + 6-9,9J	9	2	0	0	0	0
Motorisch + 10-15,9J	3	2	0	0	0	0

Abbildung 7 e-f: Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der Art der Erstsymptomatik (ES) bei den beiden älteren juvenilen Altersgruppen (6 – 9.9 Jahre und 10 – 15.9 Jahre). Klinische Endpunkte: E (oben): Beginn des Sprachabbaus und F (unten): Verlust expressiver Sprache. Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 7 a-b und Abbildung 7 c-d.

Verlust von Kulturtechniken (Kulturverlust)

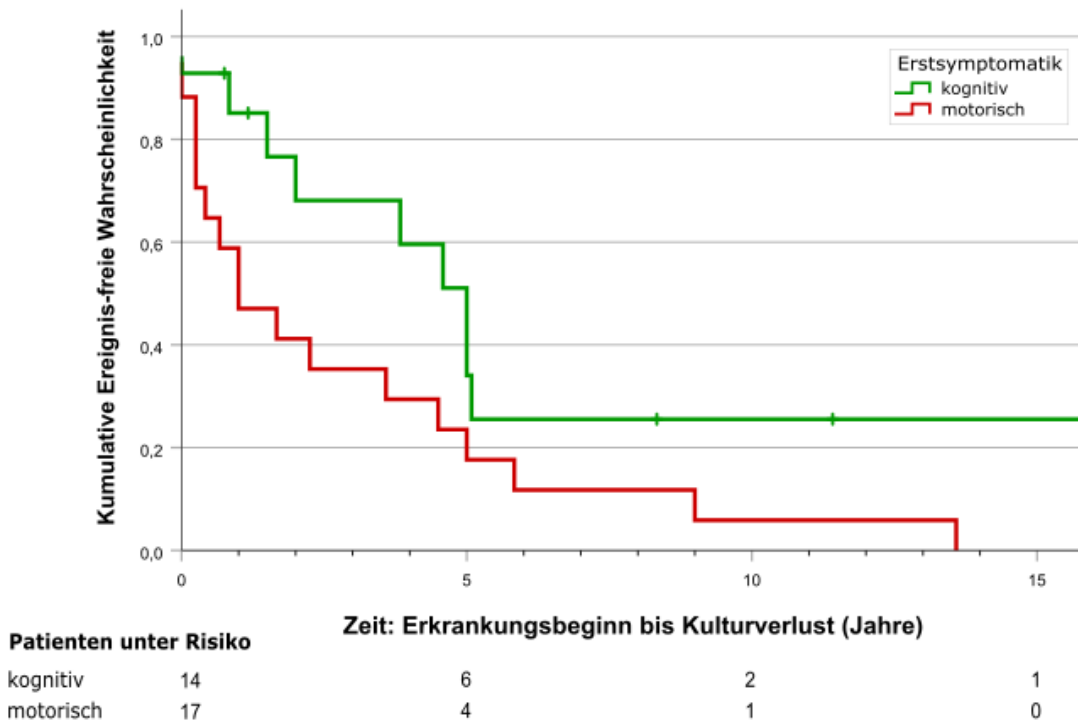


Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für den Verlaufparameter Kulturverlust (Verlust von Kulturtechniken) unter Differenzierung der Kohorte mit einem Erkrankungsbeginn von ≥ 6 Jahren in kognitive Erstsymptomatik (ES) oder motorische ES bei Erkrankungsbeginn.

Der Verlaufparameter Kulturverlust beschreibt den Verlust der Fähigkeiten: Schreiben, Lesen und Mengen zu erfassen (Elgün et al., 2021). In der Analyse dieses Verlaufparameters, dargestellt in Abbildung 8, wurden alle Patienten ab einem Alter bei Erkrankungsbeginn von 6 Jahren eingeschlossen. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppe mit rein kognitiver Erstsymptomatik ($n = 14$) im Vergleich zu der Kohorte mit motorischer Erstsymptomatik ($n = 17$; mit oder ohne zusätzliche kognitive Symptome) ($p = 0,049$) (Elgün et al., 2021). Hierbei kommt es in der Gruppe der rein kognitiv beginnenden Patienten im Durchschnitt nach 6,70 Jahren ($SD = 1,80$ J) zum Verlust von Kulturtechniken, bei der Gruppe der motorisch auffällig gewordenen Patienten hingegen schon nach 2,90 Jahre ($SD = 0,91$ J). Somit kann herausgestellt werden, dass auch bei diesem eher die Kognition beschreibenden Parameter ein schnellerer Krankheitsprogress bei der Gruppe der motorisch beginnenden Patienten erfolgt.

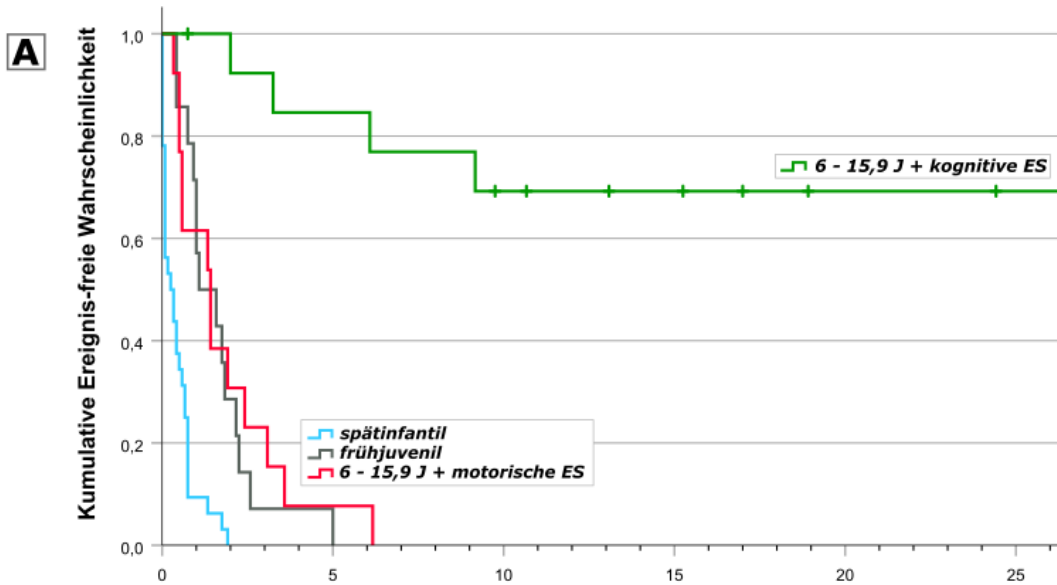
4.2.2.2. Verknüpfung der Einflussfaktoren Alter bei Erkrankungsbeginn und Art der Erstsymptomatik

Es wurde bereits herausgestellt, dass die Gruppen der spätinfantilen und frühjuvenilen Patienten sich signifikant im Verlauf von den älteren Kohorten abheben (Elgün et al., 2021). Diese jungen Kohorten sind sich zudem sehr ähnlich, weisen aber doch bei den meisten Parametern noch Verlaufsunterschiede auf, hierbei ist die spätinfantile Kohorte wiederum etwas rapider in der natürlichen Krankheitsprogression (Elgün et al., 2021). Die Patienten beider Gruppen weisen zudem immer eine motorische Symptomatik (mit und ohne zusätzliche kognitive Symptome) bei Erkrankungsbeginn auf (Elgün et al., 2021). Zudem konnte dargelegt werden, dass die Art der Erstsymptomatik ein ausschlaggebender Prädiktor für den natürlichen Krankheitsverlauf bei der juvenilen Kohorte darstellt (Elgün et al., 2021). Hierbei spielt scheinbar das Alter bei Erkrankungsbeginn im Vergleich der juvenilen Kohorten ab einem Erkrankungsbeginn von 6 Jahren und älter keine verlaufsdeterminierende Rolle mehr.

Im Folgenden wird Einflussfaktoren-übergreifend die Gruppen spätinfantil (0 – 2,5 Jahren; n = 32), frühjuvenil (2,6 – 5,9 Jahre; n = 14) mit der älteren juvenilen Kohorte (6,0 – 15,9 J) mit motorischer Erstsymptomatik (n = 13) sowie mit der älteren juvenilen Kohorte (6,0 – 15,9 J) mit kognitiver Erstsymptomatik (n = 13) verglichen.

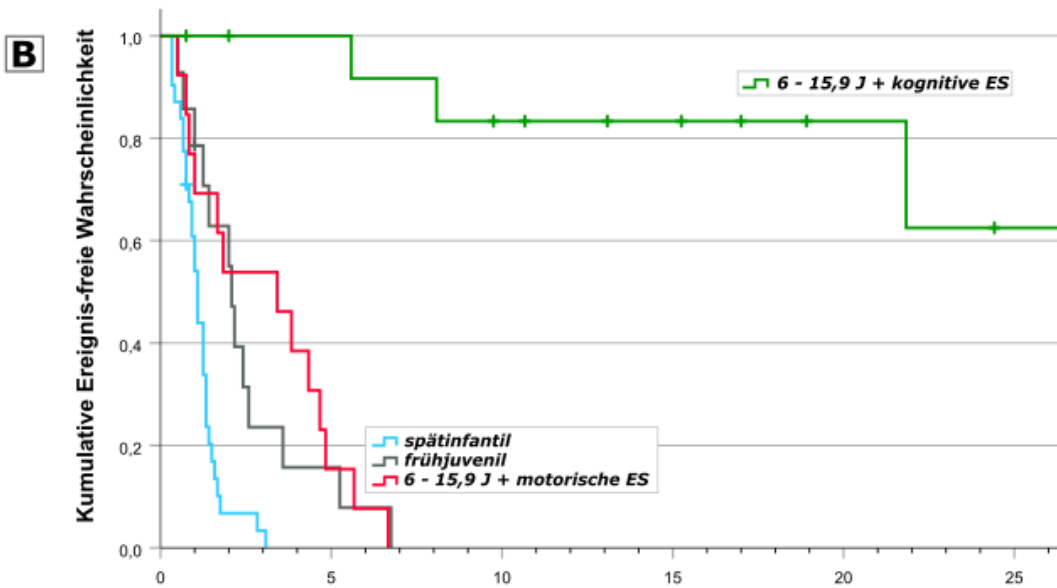
In Abbildung 9 ist zu erkennen, dass die Patienten mit einem Alter bei Erkrankungsbeginn von 6 bis 15,9 Jahren und einer kognitiven Erstsymptomatik (Abb. 9, grün) sich in allen betrachteten Verlaufsparemtern signifikant von allen anderen Gruppen abgrenzen. Die anderen Gruppen scheinen auf den ersten Blick einen sehr ähnlich schnell-progressiven Krankheitsverlauf einzunehmen. In der genaueren Betrachtung hebt sich jedoch die spätinfantile Gruppe bei den meisten Verlaufsparemtern (Ausnahme: Beginn des Sprachabbaus und Ernährungssonde [PEG/Magensonde] → bei diesen Parametern besteht kein Unterschied zur frühjuvenilen Kohorte) nochmal durch einen signifikant schnelleren Krankheitsverlauf, und damit einen innerhalb von den ersten Monaten bis Jahren nach dem symptomatischen Beginn der Erkrankung eintretenden Abbau von grundlegenden Körperfunktionen, heraus. Nicht zu trennen sind die frühjuvenile Kohorte von der Kohorte der Patienten mit einem Erkrankungsbeginn zwischen 6 bis 16 Jahren und motorischer Erstsymptomatik (mit und ohne kognitive Symptome). Die Progression

dieser Gruppen in Bezug auf Funktionsverluste im grobmotorischen Bereich, in der Sprachproduktion und in Bezug auf das Einsetzen von Schluckstörungen (Ausnahme: Ernährungssonde [PEG/ Magensonde]) ist als statistisch identisch zu beschreiben (frühjuvenil vs. 6-15,9 + motorische ES: GMFC-MLD 2: $p = 0,62$; GMFC-MLD 5: $p = 0,736$; Schluckstörungen: $p = 0,06$; Ernährungssonde: $p = 0,003$; Sprachabbau: $p = 0,148$; Sprachverlust: $p = 0,06$).



Patienten unter Risiko

		0	0	0	0	0
spätinfantil	32	0	0	0	0	0
frühjuvenil	14	1	0	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	13	1	0	0	0	0
6-15,9J + kognitive ES	14	11	8	6	3	2

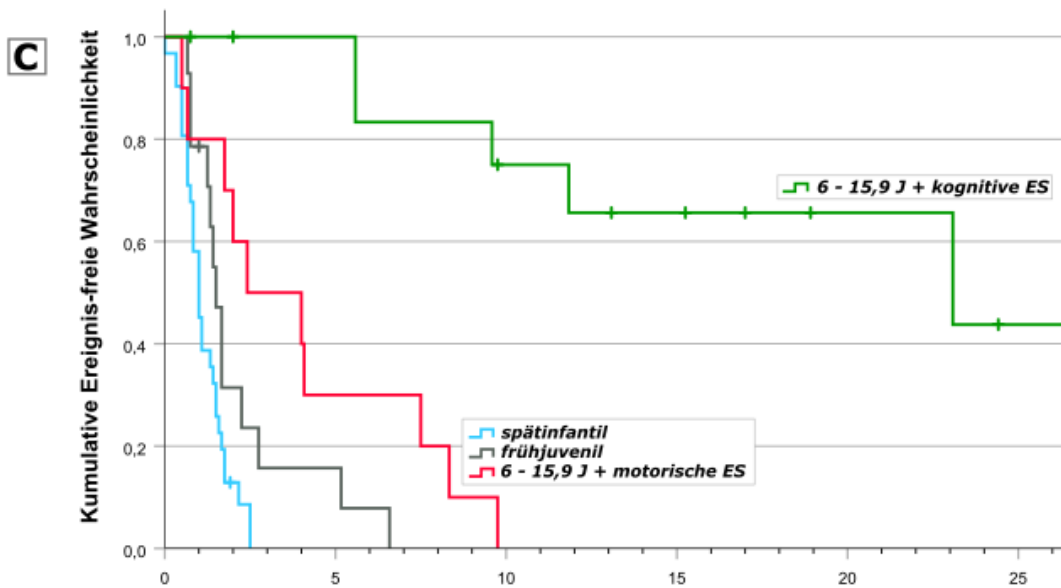


Patienten unter Risiko

		0	0	0	0	0
spätinfantil	31	0	0	0	0	0
frühjuvenil	14	2	0	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	13	2	0	0	0	0
6-15,9J + kognitive ES	14	12	9	7	4	2

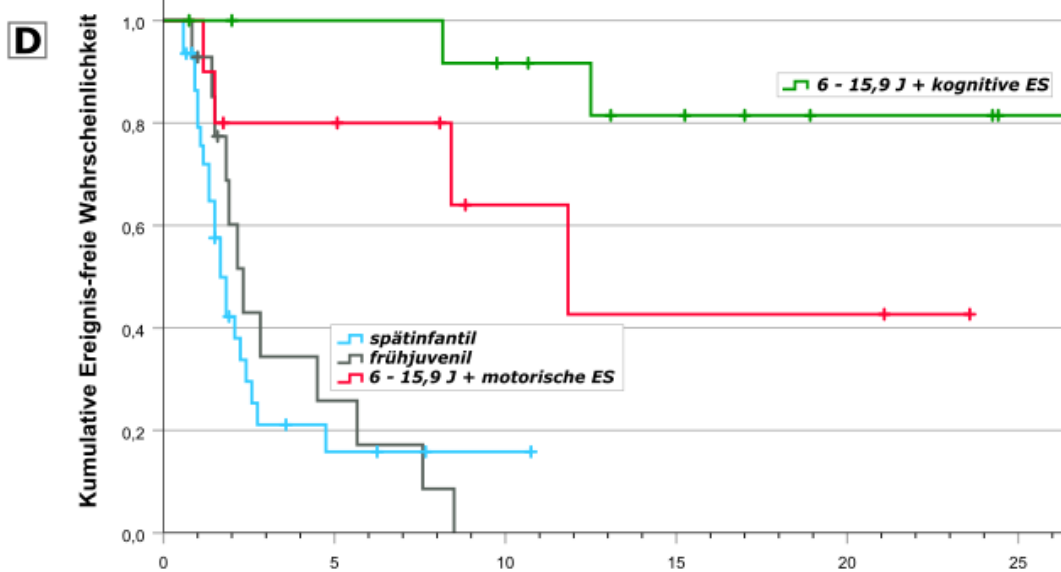
Abbildung 9 a-b: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Analyse der Verlaufsparemeter unter Differenzierung der spätinfantilen, frühjuvenilen, sowie der Kohorte der mit 6,0 - 15,9 Jahren erkrankten mit motorischer bzw. kognitiver Erstsymptomatik (ES). Klinische Endpunkte: A (oben): GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten): GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 9 c-d und Abbildung 9 e-f.

Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt. CAVE: in der Publikation wurde die adulte Gruppe mit dargestellt.



Patienten unter Risiko

spätinfantil	31	0	0	0	0	0
frühjuvenil	14	2	0	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	10	3	0	0	0	0
6-15,9J + kognitive ES	14	12	8	6	3	1

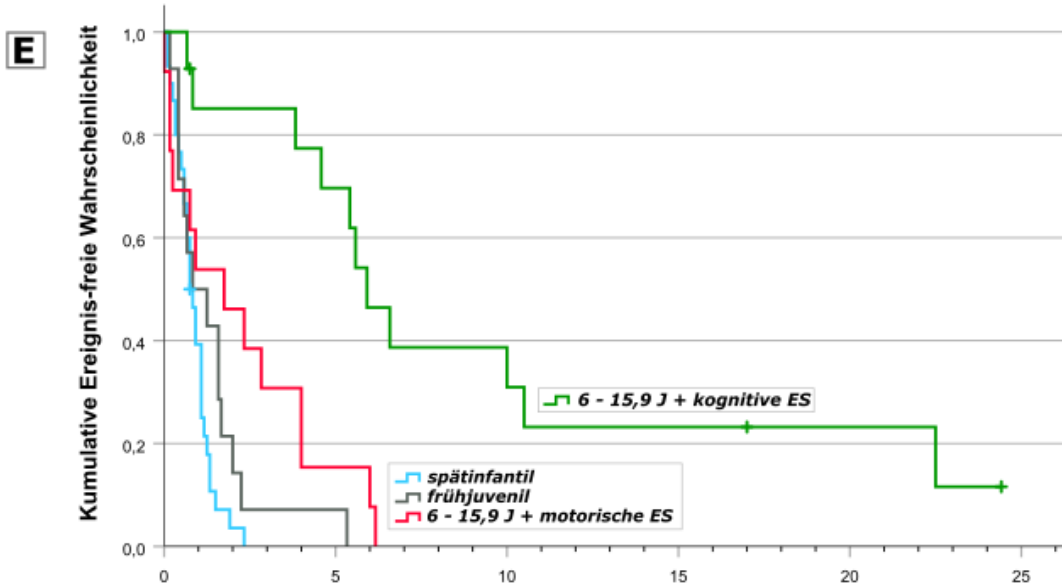


Patienten unter Risiko

spätinfantil	31	3	1	0	0	0
frühjuvenil	14	3	0	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	10	7	3	2	2	0
6-15,9J + kognitive ES	14	12	10	7	4	2

Abbildung 9 c-d: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der spätinfantilen, frühjuvenilen, sowie der Kohorte der mit 6,0 - 15,9 Jahren erkrankten mit motorischer bzw. kognitiver Erstsymptomatik (ES). Klinische Endpunkte: C (oben): Beginn von Schluckstörungen und D (unten): Einsatz einer Ernährungssonde (PEG/Magensonde). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 9 a-b und Abbildung 9 e-f.

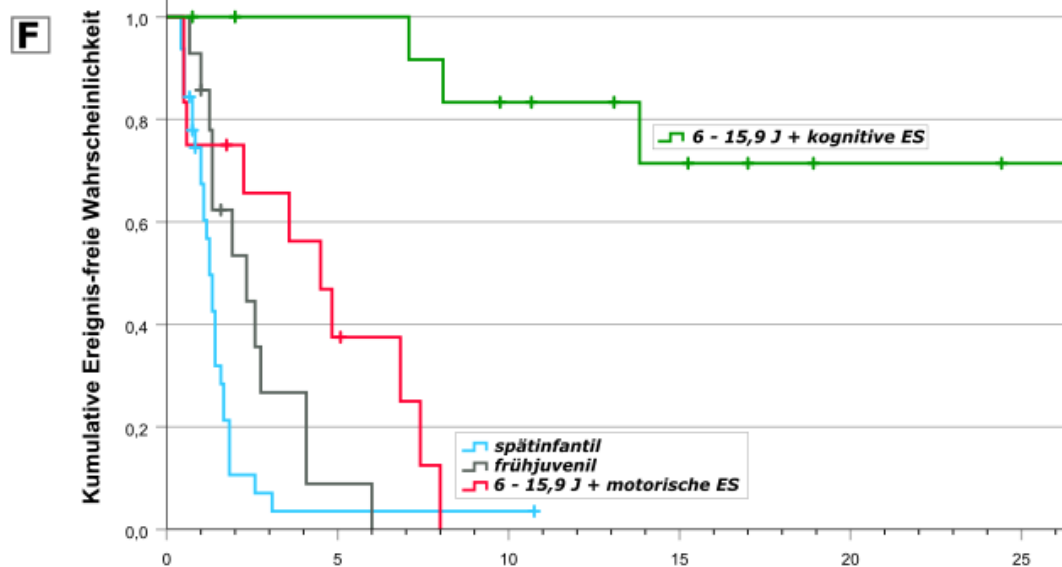
Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt. CAVE: in der Publikation wurde die adulte Gruppe mit dargestellt.



Patienten unter Risiko

		0	5	10	15	20	25
spätinfantil	30	0	0	0	0	0	0
frühjuvenil	14	1	0	0	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	13	2	0	0	0	0	0
6-15,9J + kognitive ES	14	9	5	3	2	0	0

Zeit: Erkrankungsbeginn bis Sprachabbau (Jahre)



Patienten unter Risiko

		0	5	10	15	20	25
spätinfantil	32	1	1	0	0	0	0
frühjuvenil	14	1	0	0	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	12	4	0	0	0	0	0
6-15,9J + kognitive ES	14	12	9	6	3	2	2

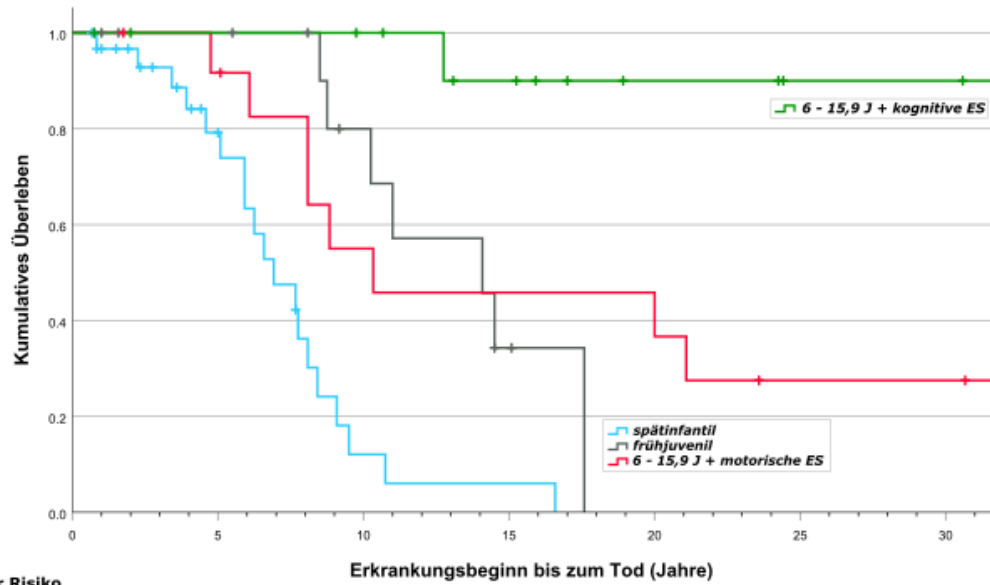
Zeit: Erkrankungsbeginn bis Sprachverlust (Jahre)

Abbildung 9 e-f: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der spätinfantilen, frühjuvenilen, sowie der Kohorte der mit 6,0 - 15,9 Jahren erkrankten mit motorischer bzw. kognitiver Erstsymptomatik (ES). Klinische Endpunkte: E (oben): Beginn des Sprachabbaus und F (unten): Verlust expressiver Sprache. Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 9 a-b und Abbildung 9 c-d.

Es handelt sich um veränderte Abbildungen der Publikation Elgün et al. 2021 (Elgün et al., 2021). Die Erlaubnis zur Verwendung in dieser Dissertation wurde durch den Verlag erteilt. CAVE: in der Publikation wurde die adulte Gruppe mit dargestellt.

4.2.3. Überleben - unter Vergleich der Patientenkohorten nach Erkrankungsbeginn und Art der Erstsymptomatik

In Abbildung 10 ist, für die im letzten Abschnitt formulierten Gruppen, der Endpunkt Erkrankungsbeginn bis zum Tod dargestellt. Die tatsächliche Überlebensdauer nach Beginn der Erkrankung lag bei unserer Patientenkohorte für die spätinfantile Kohorte bei im Mittel 7,23 Jahren (SD = 0,76 J) (p spätinfantil vs. frühjuvenil / 6 - 15,9 J + motorische ES/ kognitive ES < 0,003). Zwischen der frühjuvenilen Kohorte und der restjuvenilen Kohorte mit motorischer Erstsymptomatik besteht auch hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,76$). Die durchschnittliche Lebenserwartung der frühjuvenilen Kohorte liegt bei ungefähr $13 \frac{1}{2}$ Jahren nach Erkrankungsbeginn ($M = 13,45$ J, $SD = 1,25$ J) und für die mit 6,0 bis 15,9 Jahren und motorischer Erstsymptomatik erkrankten Patienten bei 18 Jahren nach Erkrankungsbeginn ($M = 18,16$ J, $SD = 3,81$ J). Der Schätzer für die Überlebensdauer nach Erkrankungsbeginn liegt für die mit 6,0 bis 15,9 Jahren und kognitiver Erstsymptomatik erkrankten Patienten bei 30,9 Jahren ($SD = 1,91$ J), wobei man hier beachten muss das in dieser Kohorte in der bisherigen Betrachtung nur ein Patient (von $n=14$) verstorben ist und der Wert begrenzt ist durch die aktuelle Betrachtungsdauer (Durchschnitt der Beobachtungsdauer in dieser Gruppe (Erkrankungsbeginn bis zum letzten Kontakt) = 16,30 J) (6 - 15,9 + kognitive ES vs. spätinfantil, frühjuvenil oder 6 - 15,9 J + motorische ES: $p < 0,005$).



Patienten unter Risiko		Erkrankungsbeginn bis zum Tod (Jahre)					
		0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30
spätinfantil	32	16	2	1	0	0	0
frühjuvenil	14	12	7	2	0	0	0
6-15,9J + motorische ES	13	11	6	5	5	2	2
6-15,9J + kognitive ES	14	12	11	8	4	2	2

Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Analyse des Überlebens (Erkrankungsbeginn bis Tod) unter Differenzierung der spätinfantilen, frühjuvilen, sowie der Kohorte der mit 6,0 - 15,9 Jahren erkrankten mit motorischer bzw. kognitiver Erstsymptomatik (ES).

4.2.4. Exemplarische Fallbeschreibung der adulten Fälle

Fall 1:

Der Patient 1 hatte eine rein motorische Symptomatik zu Beginn seiner Erkrankung, er fiel im Alter von 19 Jahren mit Gangauffälligkeiten, diagnostiziert wurde er erst vier Jahre später. Die frühkindliche Entwicklung des Patienten verlief regelrecht (freies Laufen mit 13 Monaten, 2-Wort-Kombinationen mit 12 Monaten). Zwischen seinem 28. bis 30. Lebensjahr kam es zum Verlust sämtlicher Willkürmotorik, zum Sprachabbau dann mit 30 Jahren, zum Verlust der Sprache mit 32 Jahren, zum Verlust der Kommunikationsfähigkeit mit 40 Jahren. Eine Schluckproblematik entwickelte er erst recht spät, eine künstliche Ernährung war bis zu seinem Tod mit 47 Jahren nicht vonnöten.

Fall 2:

Der Patient fiel im Alter von 18 Jahren mit Unkonzentriertheit, Vergesslichkeit und einem staksigen Gangbild auf. Mit 20 Jahren konnte es dann nicht mehr ohne Unterstützung laufen, ein halbes Jahr später kam es zum Vollständigen Verlust der Gehfunktion. Mit ungefähr 23 Jahren war seine Willkürmotorik vollständig erloschen und Schluckprobleme setzten ein. Es folgten Sprachabbau bis zum vollständigen Sprachverlust mit 27 Jahren.

Fall 3:

Die Patient 3 fiel mit 31 Jahren mit psychiatrischer Symptomatik auf (paranoide Störung), im Laufe der nächsten Jahre verschlechterte sich primär ihre Aufmerksamkeitsspanne, es kam vermehrt zu Unkonzentriertheit. Mit 43,5 Jahren bestand zuletzt Kontakt, zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin ein leicht asymmetrisches Gangbild, wobei erschwerte Gang- und Standproben problemlos durchgeführt werden konnten. Zudem litt unter einer schweren Apraxie und bedurfte daher ständige Unterstützung und Obhut.

5. Diskussion

Im Rahmen der retrospektiven Aufarbeitung und Analyse der Daten von Patienten mit metachromatischer Leukodystrophie ergaben sich neue prädikative Faktoren, anhand welcher schon zu Beginn der Krankheit eine Aussage dazu getroffen werden kann, wie schnell ein jeweilig betroffener Patient wahrscheinlich im natürlichen Krankheitsverlauf von MLD-spezifischen Abbauprozessen und Funktionseinbußen betroffen sein wird (Elgün et al., 2021). Dies ist von besonderer Relevanz in Bezug auf die Beratung und Prognosestellung von den Familien betroffener Kinder oder Betroffener selbst (Elgün et al., 2021). Des Weiteren sind die gewonnenen Erkenntnisse relevant für die Evaluation und Einordnung von Therapiestudien zur MLD und Einschlusskriterien ebensolcher (Elgün et al., 2021). Aber auch für die bereits in der Klinik etablierten hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) sind die Ergebnisse dieser Arbeit von besonderer Bedeutung, da es in der Abwägung des Therapieerfolges und etwaiger Risiken grundlegend ist den natürlichen Krankheitsverlauf, den das Kind insbesondere innerhalb der ersten 2 Jahre nach HSCT einnehmen würde, abzuschätzen (Groeschel et al., 2016, Beschle et al., 2020, Elgün et al., 2021).

Betrachtet man die Zusammensetzung von Alter und Art der Erstsymptomatik sind zwei, vermutlich zum Teil künstlich erzeugte, Effekte zu berücksichtigen. Zum einen sind sehr viele Patienten in der spätinfantilen Kohorte mit dem Alter von anderthalb Jahren auffällig geworden, dies liegt nicht nur daran, dass zu diesem Zeitpunkt viele Kinder erkranken, sondern auch daran, dass der Grenzstein für das Erlernen des freien Gehens bei 18 Monaten liegt und die Eltern und Ärzte dementsprechend beim Ausbleiben der Erlangung dieser Fähigkeit ab diesem Zeitpunkt hellhörig werden. Es ist anzunehmen, dass ein Teil dieser Kinder, schon in den Monaten zuvor bereits geringfügige motorische Probleme aufwiesen. Ein zweiter künstlicher Effekt wird durch den Eintritt ins Schulalter (in Deutschland ungefähr 6 Jahre) erzeugt. Ab diesem Zeitpunkt wird ein Kind auf kognitiver Ebene direkt mit gleichaltrigen vergleichbar und somit werden eventuell schleichend eingesetzte Auffälligkeiten in der kognitiven Leistungsfähigkeit oder auch im Verhalten der Kinder erst hier richtig sichtbar. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten unserer Kohorte durch die Eltern

derer Kinder, die hier auffällig wurden, berichtet wurde, dass entscheidende Hinweise durch die Lehrer und/ oder Betreuer in schulischen Einrichtungen kamen.

Festzuhalten bleibt, dass eine gehäufte Anzahl von Patienten mit metachromatischer MLD, insbesondere unter der Gruppe der spätinfantilen Kohorte, im Alter zwischen Ein bis Zwei Jahren erkrankt, während die juvenile Gruppe in der Altersverteilung eher ein Kontinuum darstellt (Elgün et al., 2021).

Herauszustellen ist, dass die spätinfantile Gruppe die schnellste Progression im Krankheitsverlauf aufweist (Elgün et al., 2021). Dies ist im Vergleich zur juvenilen Kohorte auch bereits beschrieben (Kehrer et al., 2011) und stellt keine grundlegend neue Erkenntnis dar. Für diese Arbeit war es besonders wichtig die Krankheitsprogression der spätinfantilen Gruppe in Bezug zu setzen zu anderen Kohorten, um einen Vergleich ziehen zu können. Sehr eindrücklich konnte so dargestellt werden, wie ähnlich, wenngleich nicht identisch, die Gruppe der frühjuvenilen MLD verläuft (Elgün et al., 2021). Dass die frühjuvenile Kohorte im Vergleich zur Rest-juvenilen Gruppe einen homogenen und schnelleren Verlauf einnimmt, wurde bereits vermutet (Kehrer et al., 2011, Kehrer et al., 2014) und konnte mit dieser Arbeit herausgestellt und bewiesen werden.

Eine neue Erkenntnis bildet das Ergebnis, dass die Art der Erstsymptomatik entscheidend den natürlichen Krankheitsverlauf der Erkrankung beeinflusst und, dass das Alter bei Erkrankungsbeginn, sicher feststellbar bei der juvenilen Kohorte ab 6 Jahren, keinen Einfluss auf die Progression im Krankheitsverlauf nimmt (Elgün et al., 2021). Differenziert werden muss schlussendlich zwischen einer motorischen und nicht-motorischen (=kognitiven) Erstsymptomatik, da herausgestellt werden konnte, dass diese Gruppen sich im Krankheitsverlauf stark voneinander abgrenzen und es zudem keinen relevanten Unterschied macht, ob die Erstsymptomatik rein motorisch oder motorisch und kognitiv ist (Elgün et al., 2021). Entsinnt man sich nach Analyse dieser Ergebnisse auf die Verteilung der Erstsymptomatik nach Altersgruppen (Abb. 2) sind visuell angedeutete Verlaufsunterschiede zwischen den beiden juvenilen Gruppen über 6 Jahren (Abb. 4) wahrscheinlich dadurch erklärbar, dass die Kohorte der zwischen 6,0 – 9,9 Jahren erkrankten Patienten zu 45 % eine motorische Symptomatik zu Beginn aufwies, die Gruppe der 10,0 bis 15,9 Jährigen hingegen einen geringeren Anteil mit 30 %

motorischer Symptomatik zum Beginn der MLD. Übertragen wir dies auf die Erkenntnis, dass die Art der Erstsymptomatik ausschlaggebend den natürlichen Krankheitsverlauf bedingt, erklären sich Verlaufsunterschiede bei den Kohorten nach Alter bei Erkrankungsbeginn (vor allem in der Betrachtung der heterogenen juvenilen Kohorte) schlussendlich dadurch, dass die Zusammensetzung nach Art der Erstsymptomatik innerhalb dieser Kohorten unterschiedlich ist.

Wir konnten zudem herausstellen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression zwischen der frühjuvenilen Kohorte und der Kohorte der motorisch beginnenden juvenilen Kohorte ab einem Alter bei Erkrankungsbeginn von 6 Jahren gibt (Elgün et al., 2021). Da es in der frühjuvenilen Kohorte keine Patienten gibt, die eine rein kognitive Symptomatik aufweisen, können wir nicht herausstellen, ob eine Kausalität in dem sehr frühen Alter bei Erkrankungsbeginn, der Art der Erstsymptomatik oder beidem begründet ist. Wichtig ist in der klinischen Bewertung dieser beiden Gruppen letztendlich, dass herausstellbare Unterschiede im natürlichen Krankheitsverlauf auf Grundlage unserer Daten nicht existieren.

Anhand der Fallbeschreibungen der adulten Fälle, die die 3 Arten der Erstsymptomatik motorisch, motorisch und kognitiv, sowie kognitiv aufweisen, könnte man mutmaßen, dass auch bei adulten Patienten mit MLD die Erstsymptomatik ausschlaggebend den Verlauf der Patienten beeinflusst. Bisher sehr selten beschrieben sind adulte Patienten mit motorischer Symptomatik zu Beginn der Erkrankung. Es bedarf daher einer größeren Kohorte, um eine signifikante Aussage über den Verlauf der Patienten treffen zu können. Des Weiteren ist es sehr gut möglich, dass zwar die motorisch beginnenden adulten Patienten einen schlechteren Verlauf aufweisen als die kognitiv beginnenden Patienten, der Zeitrahmen in dem dies geschieht aber durchaus different sein können zu einem schnellen bzw. langsamen Verlauf bei sehr jung erkrankten Patienten. Insgesamt müssen alle Vergleiche dieser Arbeit mit adulten Fällen mit Abstand betrachtet werden, da unsere Fallzahl schlussendlich einfach zu gering ist, um signifikante Aussagen über diese Gruppe treffen zu können. Diese Fälle können jedoch in der weiteren Forschung an metachromatischer Leukodystrophie als induktive Hypothesenbildner dienen.

Auch eine später erscheinende longitudinale Verlaufsstudie von Fumagalli et al. 2021 mit 45 Patienten (22 spätinfantile, 14 früh- und 5 spätjuvenile, sowie 4 adulten Patienten)

deckt sich im Wesentlichen mit unseren Ergebnissen (Fumagalli et al., 2021). Sie konnten ebenso herausstellen, dass spätinfantile und frühjuvenile Patienten einen ähnlichen raschen Verlust der Gehfähigkeit (GMFC-MLD 2) sowie einem Auftreten von Krampfanfällen erleiden, fanden jedoch ebenso einen leicht schnelleren Verlauf bei anderen Parametern (hier: Verlust von Rumpfkontrolle, Dysphagie und Tod) (Fumagalli et al., 2021). Auch hier konnte ein signifikant langsamerer Verlauf in den gewählten Krankheitsverlaufparametern in der spätjuvilen Kohorte gezeigt werden (Fumagalli et al., 2021). Interessanterweise fanden sich in dieser Kohorte unter den frühjuvilen Patienten zwei mit einer rein kognitiven Symptomatik zu Beginn, die abweichend von unserer Grundannahme einen ebenso raschen Verlauf wie die restliche frühjuvenile Kohorte annahmen (Fumagalli et al., 2021). Jedoch wurde hier auch dargelegt, dass beide Patienten schon früh nach dem Auftreten erster kognitiver Symptome auch motorische Rückschritte verzeichneten (Verlust des freien Gehens nach im Median 6 Monaten), sodass die Autoren darauf hinweisen, dass unter Umständen eine Nachverfolgung von einem Jahr, sowie ggf. zu zusätzlichen Indikatoren gegriffen werden sollte, um Patienten sicher in einen mutmaßlich langsameren kognitiveren Verlaufsform zu klassifizieren (Fumagalli et al., 2021). Als zusätzliche Indikatoren eines mildereren kognitiven Verlaufs nennen die Autoren eine weniger ausgeprägte Demyelinisierung im MRT, sowie eine geringere Beteiligung des Kleinhirns, und keine/ kaum Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems (Fumagalli et al., 2021). Eine Differenzierung der spätjuvilen und adulten Kohorte nach Art der Erstsymptomatik ist in dieser Studie nicht erfolgt.

Zu beachten sind Limitationen, die sich durch die Art der Datenerhebung in der retrospektiven Datenanalyse und Ungenauigkeiten bei anamnestischen Angaben ergeben. Hier kam zudem in der primären Datenerhebung durch Fragebögen hinzu, dass zum Teil Jahre zwischen dem Auftreten eines Symptomes oder erster Krankheitsanzeichen und der Erhebung dieser Daten lag. Zudem konnten in der Analyse von Verlaufparametern in der zusätzlichen Datenerhebung anhand von Berichten (insbesondere Arztbriefen) der genaue Zeitpunkt des Auftretens nicht immer genau erfasst werden, sodass ein kleiner Teil der Parameter erst zu einem etwas verspäteten Zeitpunkt das Auftreten des jeweilig beschriebenen Funktionsverlustes definiert werden konnte. Da fehlende Daten komplett aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurden und insbesondere, für eine so seltene Erkrankung sehr viele Patienten mit einem zum Teil sehr langen klinischen Verlauf

eingeschlossen werden konnten, schränken diese fehlenden Endpunkte die Qualität der Datenanalyse nicht wesentlich ein. Einschränkend ist hingegen aufgrund des Studiendesigns, dass es keine klar definierten follow up- Zeitpunkte gab, sodass rückblickend nicht klar analysiert werden konnte, wie oft es zum Kontaktabbruch und fehlenden Follow-up Daten kam.

Eine Limitierung dieser Arbeit liegt in der Tatsache, dass wir keine rein kognitiven (beispielsweise IQ-Testungen) Verlaufparameter darstellen konnten. Dies liegt zum einen daran, dass uns nicht ausreichend Daten vorliegen, zum anderen daran, dass bei den Patienten, bei denen es rasch zu Funktionseinbußen der Grobmotorik, Sprache oder sonstigen stark beeinträchtigenden Abbauprozessen kommt, keine standardisierte Beurteilung der kognitiven Leistungen mehr erfolgen kann. Nichtsdestotrotz ist auch bei den Patienten, die nach der Analyse der funktionell beeinträchtigenden Parameter als eher langsam progressive Gruppe dargestellt werden, davon auszugehen, dass es zu einer gewissen Verschlechterung kognitiver Leistungen im Laufe der Jahre im Krankheitsprogress kommt, wobei diese natürlich nicht vergleichbar ist mit den Einschränkungen, die mit dem Abbau von grobmotorischen Funktionen verbunden werden müssen. Erstaunlich ist des Weiteren, dass auch bei dem eher die Kognition beschreibenden Parameter des Verlustes von Kulturtechniken, eine schnellere Progression bei den Patienten mit motorischer Erstsymptomatik nachweisbar ist. Bedacht werden muss hierbei aber auch, dass dieser Funktionsverlust bei einem Teil der Patienten eventuell auch durch Einschränkungen in Grob-/ Feinmotorik oder Sprache bedingt sein kann. Des Weiteren halten wir unter Limitierung die Parameter des Sprachabbaus und Sprachverlustes als Stellvertreter des kognitiven Abbaus für sinnvoll, da sie auch in der Gruppe der Patienten mit rein kognitiver Erstsymptomatik häufig sehr früh im Krankheitsprozess auffällig, was darauf hindeutet, dass diese nicht in erster Linie artikulatorisch motorische Probleme bedingt sind, sondern hier mutmaßlich kognitive Prozesse ursächlich sind.

6. Zusammenfassung

Die metachromatische Leukodystrophie ist eine hereditäre Erkrankung, die, durch einen Mangel an dem Enzym Arylsulfatase A, zu Schädigungen an Markscheiden des zentralen und peripheren Nervensystems führt (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010). Während die Gruppe der sehr früh klinisch auffälligen, spätinfantilen Patienten einen homogen, raschen Krankheits-progress aufweist, ist die Dynamik der Krankheitsprogression bei Patienten, die jenseits der ersten anderthalb Lebensjahre auffällig werden, sehr variabel (Gieselmann and Krägeloh-Mann, 2010).

Das Ziel dieser Arbeit war es mit der, für eine seltene Erkrankung, großen Kohorte an Patientendaten und klinischen Verläufen von Patienten mit Metachromatischer Leukodystrophie Prädiktoren herauszuarbeiten, die eine bessere Aussage zum natürlichen klinischen Verlauf dieser schweren Erkrankung, bieten.

In der retrospektiven Analyse von insgesamt 98 Patienten (35 spätinfantile, 57 juvenile, 6 adulte) wurden standardisierte Fragebögen, Arztbriefe, sowie ergänzend Informationen im persönlichen Kontakt, herangezogen (Elgün et al., 2021). Es erfolgte die statische Analyse des Gesamtkohorte in Beschreibung der Erstsymptomatik (Alter und Art der Erstsymptomatik), sowie die Analyse des Krankheitsverlaufes nach Alter bei Erstsymptomatik und Art der Erstsymptomatik anhand Kaplan-Meier-Schätzer für das Erreichen klinischer Endpunkte (motorische Verluste, Schluckstörungen und Einsatz enteraler Sondenernährung, sowie Sprachstörungen bis zum Sprachverlust) inklusive Signifikanzbestimmung durch Log-Rank (Mantel-Cox) (Elgün et al., 2021). Im Rahmen der statistischen Auswertung konnten, im Verlauf, immer neue interessante Einflüsse und Gruppen herausgearbeitet werden und diese in folgenden Analyseschritten herausgearbeitet und umgesetzt werden. Die Arbeit ist im Aufbau daran anlegt den Leser auf diese Erkenntnisreise mitzunehmen.

Es konnten wichtige neue Informationen, über den natürlichen Krankheitsverlauf der MLD und mögliche Prädiktoren für ebendiesen, gewonnen werden. Insbesondere konnte herausgestellt werden, dass nicht nur das Alter bei Erstsymptomatik, sondern, vor allem bei juvenilen Patienten mit MLD, auch die Art der Erstsymptomatik den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen (Elgün et al., 2021). Es konnte die Gruppe der frühjuvenilen MLD (2,6 - 5,9 Jahre) genauer beschrieben und Abgrenzungen zu den

anderen Verlaufsformen verdeutlicht werden. Bei den Patienten mit einem Erkrankungsbeginn jenseits des 6. Lebensjahres konnte herausgestellt werden, dass eine motorische Erstsymptomatik mit einem signifikant schnelleren Krankheitsprogress einhergeht als bei Patienten mit einer rein kognitiven Erstsymptomatik (Elgün et al., 2021).

Durch den längeren Zeitraum zwischen Datenerhebung (2018 - 2019), statistische Analyse und Interpretation (2019), Veröffentlichung eines komprimierten Teils der Ergebnisse in (Januar 2021) bis zur Fertigstellung dieser Arbeit (2024) konnten die Ergebnisse sogar zum Teil schon durch weitere Arbeiten unterstrichen werden (Fumagalli et al., 2021). Des Weiteren besteht mittlerweile ein noch viel größerer Bedarf an der Möglichkeit zur Einordnung neuer Patienten zu wahrscheinlich eintretende Krankheitsverläufe, um eine Abwägung für oder gegen verschiedene Therapieoptionen treffen zu können. Zum Beispiel bei der seit 2021 zugelassene Gentherapie, aber auch in der Entscheidung für oder gegen eine Stammzelltransplantation oder andere Therapien, die sich eventuell noch etablieren oder in ihrer Zulassung ausweiten.

Literaturverzeichnis

- BEEREPOOT, S., VAN DOOREN, S. J. M., SALOMONS, G. S., BOELEN, J. J., JACOBS, E. H., VAN DER KNAAP, M. S., VAN KUILENBURG, A. B. P. & WOLF, N. I. 2020. Metachromatic leukodystrophy genotypes in The Netherlands reveal novel pathogenic ARSA variants in non-Caucasian patients. *Neurogenetics*, 21, 289-299.
- BESCHLE, J., DORING, M., KEHRER, C., RAABE, C., BAYHA, U., STROLIN, M., BOHRINGER, J., BEVOT, A., KAISER, N., BENDER, B., GRIMM, A., LANG, P., MULLER, I., KRAGELOH-MANN, I. & GROESCHEL, S. 2020. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr*, 7, 12.
- BIFFI, A., CAPOTONDO, A., FASANO, S., DEL CARRO, U., MARCHESINI, S., AZUMA, H., MALAGUTI, M. C., AMADIO, S., BRAMBILLA, R., GROMPE, M., BORDIGNON, C., QUATTRINI, A. & NALDINI, L. 2006. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and deficits in mice. *J Clin Invest*, 116, 3070-82.
- BIFFI, A., CESANI, M., FUMAGALLI, F., DEL CARRO, U., BALDOLI, C., CANALE, S., GEREVINI, S., AMADIO, S., FALAUTANO, M., ROVELLI, A., COMI, G., RONCAROLO, M. G. & SESSA, M. 2008. Metachromatic leukodystrophy - mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet*, 74, 349-57.
- CESANI, M., LORIOLI, L., GROSSI, S., AMICO, G., FUMAGALLI, F., SPIGA, I., FILOCAMO, M. & BIFFI, A. 2016. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum Mutat*, 37, 16-27.
- DEMAEREL, P., FAUBERT, C., WILMS, G., CASAER, P., PIEPGRAS, U. & BAERT, A. L. 1991. MR findings in leukodystrophy. *Neuroradiology*, 33, 368-71.
- ELGÜN, S., KEHRER, C., RAABE, C., BOHRINGER, J., BECK-WODL, S., BEVOT, A., KAISER, N., SCHOLS, L., KRAGELOH-MANN, I. & GROESCHEL, S. 2021. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology*, 96, e255-e266.
- ELGÜN, S., WAIBEL, J., KEHRER, C., VAN RAPPARD, D., BÖHRINGER, J., BECK-WODL, S., JUST, J., SCHOLS, L., WOLF, N., KRÄGELOH-MANN, I. & GROESCHEL, S. 2019. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 136.
- FUMAGALLI, F., ZAMBON, A. A., RANCOITA, P. M. V., BALDOLI, C., CANALE, S., SPIGA, I., MEDAGLINI, S., PENATI, R., FACCHINI, M., CIOTTI, F., SARZANA, M., LORIOLI, L., CESANI, M., NATALI SORA, M. G., DEL CARRO, U., CUGNATA, F., ANTONIOLI, G., RECUPERO, S., CALBI, V., DI SERIO, C., AIUTI, A., BIFFI, A. & SESSA, M. 2021. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis*, 44, 1151-1164.

- GIESELMANN, V. & KRÄGELOH-MANN, I. 2010. Metachromatic leukodystrophy-- an update. *Neuropediatrics*, 41, 1-6.
- GROESCHEL, S., KUHL, J. S., BLEY, A. E., KEHRER, C., WESCHKE, B., DORING, M., BOHRINGER, J., SCHRUM, J., SANTER, R., KOHLSCHUTTER, A., KRAGELOH-MANN, I. & MULLER, I. 2016. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol*, 73, 1133-40.
- HEIM, P., CLAUSSEN, M., HOFFMANN, B., CONZELMANN, E., GARTNER, J., HARZER, K., HUNNEMAN, D. H., KOHLER, W., KURLEMANN, G. & KOHLSCHUTTER, A. 1997. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet*, 71, 475-8.
- Í DALI, C., GROESCHEL, S., MOLDOVAN, M., FARAH, M. H., KRAGELOH-MANN, I., WASILEWSKI, M., LI, J., BARTON, N. & KRARUP, C. 2021. Intravenous arylsulfatase A in metachromatic leukodystrophy: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol*, 8, 66-80.
- KEHRER, C., BLUMENSTOCK, G., GIESELMANN, V., KRAGELOH-MANN, I. & GERMAN, L. 2011. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol*, 53, 850-855.
- KEHRER, C., GROESCHEL, S., KUSTERMANN-KUHN, B., BURGER, F., KOHLER, W., KOHLSCHUTTER, A., BLEY, A., STEINFELD, R., GIESELMANN, V., KRAGELOH-MANN, I. & GERMAN, L. 2014. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 18.
- KIM, J., SUN, Z., EZEKIAN, B., SCHOOLER, G. R., PRASAD, V. K., KURTZBERG, J., RICE, H. E. & TRACY, E. T. 2017. Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy. *J Surg Res*, 208, 187-191.
- KIM, T. S., KIM, I. O., KIM, W. S., CHOI, Y. S., LEE, J. Y., KIM, O. W., YEON, K. M., KIM, K. J. & HWANG, Y. S. 1997. MR of childhood metachromatic leukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 18, 733-8.
- KRALL, W. J., CHALLITA, P. M., PERLMUTTER, L. S., SKELTON, D. C. & KOHN, D. B. 1994. Cells expressing human glucocerebrosidase from a retroviral vector repopulate macrophages and central nervous system microglia after murine bone marrow transplantation. *Blood*, 83, 2737-48.
- LUGOWSKA, A., AMARAL, O., BERGER, J., BERNA, L., BOSSHARD, N. U., CHABAS, A., FENSOM, A., GIESELMANN, V., GOROVENKO, N. G., LISSENS, W., MANSSON, J. E., MARCAO, A., MICHELAKAKIS, H., BERNHEIMER, H., OL'KHOVYCH, N. V., REGIS, S., SINKE, R., TYLKI-SZYMANSKA, A. & CZARTORYSKA, B. 2005. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries. *Mol Genet Metab*, 86, 353-9.

- POLTEN, A., FLUHARTY, A. L., FLUHARTY, C. B., KAPPLER, J., VON FIGURA, K. & GIESELMANN, V. 1991. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *N Engl J Med*, 324, 18-22.
- ROSENBERG, J. B., KAMINSKY, S. M., AUBOURG, P., CRYSTAL, R. G. & SONDHI, D. 2016. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res*, 94, 1169-79.
- SCHOLZ, W. 1925. Klinische, Pathologisch-Anatomische und Erbbiologische untersuchungen bei Familiärer, Diffuser hirnsklerose im Kindesalter: Ein beitrag zur lehre von den Heredodegenerationen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 99.1, 651-717.
- SESSA, M., LORIOLI, L., FUMAGALLI, F., ACQUATI, S., REDAELLI, D., BALDOLI, C., CANALE, S., LOPEZ, I. D., MORENA, F., CALABRIA, A., FIORI, R., SILVANI, P., RANCOITA, P. M., GABALDO, M., BENEDICENTI, F., ANTONIOLI, G., ASSANELLI, A., CICALESE, M. P., DEL CARRO, U., SORA, M. G., MARTINO, S., QUATTRINI, A., MONTINI, E., DI SERIO, C., CICERI, F., RONCAROLO, M. G., AIUTI, A., NALDINI, L. & BIFFI, A. 2016. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 388, 476-87.
- VAN RAPPARD, D. F., BOELENS, J. J. & WOLF, N. I. 2015. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 29, 261-73.
- VAN RAPPARD, D. F., BUGIANI, M., BOELENS, J. J., VAN DER STEEG, A. F., DAAMS, F., DE MEIJ, T. G., VAN DOORN, M. M., VAN HASSELT, P. M., GOUMA, D. J., VERBEKE, J. I., HOLLAK, C. E., VAN HECKE, W., SALOMONS, G. S., VAN DER KNAAP, M. S. & WOLF, N. I. 2016. Gallbladder and the risk of polyps and carcinoma in metachromatic leukodystrophy. *Neurology*, 87, 103-11.
- WITTE, F. 1921. Über pathologische Abbauvorgänge im Zentralnervensystem. *Münch. med. Wschr.* 68, 69.
- WULF, G., HASENKAMP, J., JUNG, W., WILHELM, C., HELD, G., NICKELSEN, M., LEHA, A., PFREUNDSCHUH, M., SCHMITZ, N., TRUMPER, L. & GLASS, B. 2019. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory T-cell lymphoma: efficacy of lymphoma-directed conditioning against advanced disease. *Bone Marrow Transplant*, 54, 877-884.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm der Verteilung der Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren) der Gesamtkohorte.....	16
Abbildung 2: Die Darstellung zeigt die Verteilung nach Symptomgruppen bei Beginn der Erkrankung in motorisch, motorisch und kognitiv oder kognitiv in Abhängigkeit von vordefinierten Altersgruppen bei Beginn der Erkrankung.	17
Abbildung 3: Verteilung des Erkrankungsalter der Patienten innerhalb der Erstsymptomatik-Klassen motorisch, motorisch und kognitiv und kognitiv.	18
Abbildung 4 a-b: Kaplan Meier Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn im natürlichen Krankheitsverlauf, welcher prägnant dargestellt ist durch A (oben) GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten) GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 4 c-d und Abbildung 4 e-f.	23
Abbildung 5: Kaplan-Meier Überlebenskurve: Vergleich der Altersgruppen bei Erkrankungsbeginn für den Verlaufsparemeter Kulturverlust (= Verlust von Kulturtechniken) gekennzeichnet durch den Verlust der Fähigkeiten zu Lesen, Schreiben und Mengen zu erfassen.	26
Abbildung 6 a-b: Kaplan Meier Überlebenskurven zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Differenzierung in Kohorten, die dieselbe Art der Erstsymptomatik („motorisch“, „motorisch und kognitiv“ oder „kognitiv“) aufwiesen (Ausgenommen spätinfantile Kohorte). Klinische Endpunkte: A (oben): GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten): GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 6 c-d und Abbildung 6 e-f.....	31
Abbildung 7 a-b: Analyse der Verlaufsparemeter unter Differenzierung der Art der Erstsymptomatik (ES) bei den beiden älteren juvenilen Altersgruppen (6 – 9.9 Jahre und 10 – 15.9 Jahre). Klinische Endpunkte: A (oben): GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten): GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 7 c-d und Abbildung 7 e-f.	37
Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurve für den Verlaufsparemeter Kulturverlust (Verlust von Kulturtechniken) unter Differenzierung der Kohorte mit einem	

Erkrankungsbeginn von ≥ 6 Jahren in kognitive Erstsymptomatik (ES) oder motorische ES bei Erkrankungsbeginn.	40
Abbildung 9 a-b: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Analyse der Verlaufparameter unter Differenzierung der spätinfantilen, frühjuvenilen, sowie der Kohorte der mit 6,0 - 15,9 Jahren erkrankten mit motorischer bzw. kognitiver Erstsymptomatik (ES). Klinische Endpunkte: A (oben): GMFC-MLD Level 2 (Verlust des freien Gehens) und B (unten): GMFC-MLD Level 5 (Verlust der Willkürmotorik). Weitere Parameter sind abgebildet in Abbildung 9 c-d und Abbildung 9 e-f.	43
Abbildung 10: Kaplan-Meier Überlebenskurven zur Analyse des Überlebens (Erkrankungsbeginn bis Tod) unter Differenzierung der spätinfantilen, frühjuvenilen, sowie der Kohorte der mit 6,0 - 15,9 Jahren erkrankten mit motorischer bzw. kognitiver Erstsymptomatik (ES).	47

Erklärung zum Eigenanteil

Die klinische Grundlage dieser Arbeit dienten bereits vorhandene Auflistungen und klinische Daten von Patienten mit Metachromatischer Leukodystrophie, die, maßgeblich von Dr. Christiane Kehrer, zusammengetragen wurden. Ich habe zu jedem einzelnen Patienten alle vorhandenen Daten in einer neu strukturierten Form zusammengetragen, zum Teil durch Zusatzinformationen Daten neu eingeordnet, und bei Möglichkeit zur Kontaktaufnahme über verschiedene Kanäle (telefonischer Kontakt; persönlicher Kontakt, sofern die Patienten am Universitätsklinikum vorstellig wurden; Zusendung eines Fragebogens; Anforderung ambulante Patientenakten (bei vorliegender Einverständniserklärung)) neue Daten mit aufgenommen. Zudem wurden auch weiterer Patienten, die während meiner Zeit am Universitäts-Kinderklinikum vorstellig wurden (Aufnahmeschluss Juni 2019) mit in diese Arbeit aufgenommen.

Weitergehend habe ich die statistische Auswertung und Interpretation für diese Dissertation, sowie für die in der Publikation (Elgün 2021), in die Teile der Ergebnisse dieser Dissertation veröffentlicht wurden, eigens vorgenommen.

Dieses Manuskript wurde durch mich verfasst und auch die zuvor erwähnte Publikation (Elgün 2021) wurde durch mich in ihrer Rohform verfasst und im Verlauf der Ausarbeitung rezensiert (unter Überarbeitung und Mitverfassung der Co-Autoren).

Des Weiteren habe ich die Grafiken dieser Dissertation, sowie der Publikation (Elgün 2021), gestaltet.

In der Publikation sind zudem Analysen zu ARSA-Werten und Genetik der Patienten mit veröffentlicht, auch zu diesen Anteilen war ich in der Datenzusammentragung und statistischen Auswertung beteiligt, habe diese jedoch nicht in diese Dissertation mit aufgenommen, da die Analyse / Interpretation und Datensammlung maßgeblich durch Co-Autoren der Publikation erfolgt ist.

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht. Die Veröffentlichung erscheint in geteilter Erstautorenschaft mit Dr. Christiane Kehrer:

Kehrer C, Elgün S, Raabe C, Böhringer J, Beck-Wödl S, Bevo A, Kaiser N, Schöls L, Krägeloh-Mann I, Groeschel S. **Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy**. *Neurology*. 2021 Jan 12;96(2):e255-e266. doi: 10.1212/WNL.00000000000011047. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046606.

Weitere Veröffentlichung, die, unter meiner Mitwirkung, während meiner Forschungstätigkeit als hilfswissenschaftliche Mitarbeiterin unter Prof. Dr. med. Samuel Gröschel, entstanden sind:

Elgün S, Waibel J, Kehrer C, van Rappard D, Böhringer J, Beck-Wödl S, Just J, Schöls L, Wolf N, Krägeloh-Mann I, Groeschel S. **Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy**. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 11;14(1):136. doi: 10.1186/s13023-019-1113-6. PMID: 31186049; PMCID: PMC6560893.

Schoenmakers DH, Beerepoot S, Krägeloh-Mann I, Elgün S, Bender B, van der Knaap MS, Wolf NI, Groeschel S. **Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy**. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Dec;9(12):1999-2009. doi: 10.1002/acn3.51692. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36334091; PMCID: PMC9735365.

Santhanakumaran V, Groeschel S, Harzer K, Kehrer C, Elgün S, Beck-Wödl S, Hengel H, Schöls L, Haack TB, Krägeloh-Mann I, Laugwitz L. **Predicting clinical phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype? - Chances and challenges**. *Mol Genet Metab*. 2022 Nov;137(3):273-282. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.09.009. Epub 2022 Sep 30. Erratum in: *Mol Genet Metab*. 2023 Mar;138(3):107372. doi: 10.1016/j.ymgme.2023.107372. PMID: 36240581.

Danksagung

Ich danke allen betroffenen Familien mit MLD, die bereit waren Fragebögen auszufüllen, und uns weitere Einsicht in die Krankengeschichte betroffener Familienmitglieder zu gewähren. Insbesondere möchte ich mich hier bedanken bei den Familien, die zum persönlichen oder telefonischen Austausch mit mir bereit waren.

Ich möchte mich bedanken bei Dr. Christiane Kehrer für die gewinnbringende Zusammenarbeit und die Unterstützung bei dem Prozess die Krankheit aus klinischen Gesichtspunkten zu begreifen und Symptome einzuordnen.

Ich möchte mich bedanken bei Prof. Krägeloh-Mann, für das Feedback im Verlauf der Auswertung und die Unterstützung im Forschungsprozess.

Einen großen Dank möchte ich an Prof. Dr. Samuel Gröschel richten, der diese Doktorarbeit im Verlauf herausragend betreut hat, mir stets eine große Unterstützung war und meine persönliche Begeisterung für die Forschung geprägt hat.